

# Receptores de células NK (KIR): Estructura, función y relevancia en la susceptibilidad de enfermedades

DIANA TORRES-GARCÍA\*  
RODRIGO BARQUERA\*<sup>‡</sup>  
JOAQUÍN ZÚÑIGA\*

\* Laboratorio de Inmunobiología y Genética, INER Ismael Cosío Villegas.

‡ Laboratorio de Genética Molecular, Escuela Nacional de Antropología e Historia, México.

Trabajo recibido: 26-II-2008; aceptado: 10-III-2008

## RESUMEN

Los receptores tipo inmunoglobulina de las células NK (en inglés, Killer Immunoglobulin-like Receptor, KIR) son un conjunto de proteínas de superficie cuyos ligandos principales son moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (en inglés, Major Histocompatibility Complex, MHC). La actividad efectora de las células NK, está regulada por el balance entre señales de activación y de inhibición como resultado de la expresión de moléculas KIR con diferentes propiedades funcionales y de los genotipos HLA. La interacción KIR con sus ligandos HLA de clase I es de particular importancia en el control de las infecciones virales y del cáncer. Numerosos estudios han demostrado la importancia de las combinaciones KIR-HLA en la susceptibilidad y resistencia a enfermedades de etiología infecciosa, autoinmune y cáncer. El ejemplo más claro es la asociación de los genotipos homocigotos KIR2DL3/2DL3 y HLA-C1/C1 en el control de la infección por virus de hepatitis C. El estudio de los genotipos KIR, en el contexto de las enfermedades pulmonares, es un campo fértil ya que existe poco o nada de información en él, que potencialmente sería importante para la generación de nuevas líneas de investigación. Para ello, se debe seguir un estudio interdisciplinario acerca de la función de los dos juegos de moléculas del hospedero en la fisiología, tanto en condiciones de salud como de enfermedad, y el origen evolutivo de estas interacciones.

## Palabras clave:

Receptores tipo inmunoglobulina de las células NK (KIR), complejo principal de histocompatibilidad (MHC), haplotipo, célula asesina natural (NK).

**Key words:** Killer immunoglobulin-like receptor (KIR), major histocompatibility complex (MHC), haplotype, natural killer cell (NK).

res, es un campo fértil ya que existe poco o nada de información en él, que potencialmente sería importante para la generación de nuevas líneas de investigación. Para ello, se debe seguir un estudio interdisciplinario acerca de la función de los dos juegos de moléculas del hospedero en la fisiología, tanto en condiciones de salud como de enfermedad, y el origen evolutivo de estas interacciones.

## ABSTRACT

The polymorphic family of killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) consists of activating and inhibitory receptors expressed by natural killer (NK) cells and effector T cells that recognize human leukocyte antigen (HLA) class I ligands. Different KIR can transmit inhibitory or activatory signals to the NK cell, and effector function is considered to result from the balance of these contributing signals and the interaction with specific HLA class I ligands. Several studies have demonstrated that KIR-HLA interactions play an important role in the susceptibility or resistance to certain infectious, autoimmune and neoplastic diseases. In this context the homozygosity for KIR2DL3/2DL3 and its ligand HLA-C1/C1 has been associated with spontaneous clearance of hepatitis C viral infection. The effect of KIR genotypes in the susceptibility to pulmonary diseases has not been analyzed. Studies in clinically well characterized patients with pulmonary diseases may contribute in the development of new research areas at our Institute. However, interdisciplinary research must be done to provide insights into the function of both parties of molecules in the host during health and disease-related physiology, and the evolutionary origin of these interactions.

## INTRODUCCIÓN

Las células NK, del inglés *natural killer*, se desarrollan de un progenitor celular CD34+ en la médula ósea en presencia de citocinas como IL-15 y constituyen un linaje celular del sistema inmune especializado en apoptosis, vía citotoxicidad, de células infectadas por virus y aquellas involucradas en procesos neoplásicos sin sensibilización previa, siendo parte de la respuesta inmune innata.<sup>1-3</sup> Evolutivamente, las células NK se originaron a partir de células linfocíticas en un vertebrado primitivo (que originaría a la postre la aparición de los linajes especializados de células B y T en todos los vertebrados mandibulados modernos) dado que aunque posee genes de receptores con capacidad de reorganizarse, no los emplea durante su maduración; de hecho, por la similitud de sus fenotipos a nivel de membrana celular, se considera que los linfocitos T y las NK surgen a raíz de la diferenciación a partir de un linaje ancestral similar a una NK, siendo la ausencia del complejo TCR la mejor forma de distinguir ambos linajes modernos.<sup>4</sup>

Las células NK poseen una variedad de receptores cuya función es el reconocimiento e interacción con moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), también conocidas como moléculas HLA clase I (por sus siglas en inglés, *human leukocyte antigen*). La interacción KIR con sus ligandos HLA, resulta en una inhibición o activación de los mecanismos efectores de las células NK sobre una célula blanco. Bajo ciertos estímulos las NK sintetizan una gran variedad de receptores de superficie y sus interacciones son dirigidas de manera preferente pero no exclusiva hacia células hematopoyéticas, en particular células dendríticas.<sup>4</sup>

Existen dos familias de los receptores de las células NK los cuales se clasifican de acuerdo con su estructura: 1) moléculas de lectina tipo C (codificadas en 12p13.1) y 2) moléculas tipo inmunoglobulina (codificados dentro del complejo de receptores de leucocito del cromosoma 19). Los genes que codifican para los receptores tipo inmunoglobulina de las células NK (del inglés, *killer cell immunoglobuline-like receptor*, KIR) pertenecen a esta última familia.<sup>2</sup>

Como se ha mencionado, los receptores de las células NK son altamente especializados en el reconocimiento de MHC clase I, y de las distintas combinaciones de receptores KIR y ligandos MHC se derivan distintos fenotipos importantes a nivel de estudio adaptativo y pronóstico clínico, como son la resistencia o susceptibilidad a enfermedades infecciosas, inflamatorias y cáncer.<sup>2,3,5,6</sup>

La región donde se encuentran localizados estos genes ha presentado contracciones y expansiones a lo largo de la evolución del genoma. El análisis detallado de los haplotipos KIR sugiere eventos de duplicación génica y entrecruzamiento meiótico desigual en la región.<sup>7</sup> El estudio de la coevolución KIR-HLA es importante debido a que se trata de genes poco conservados y de rápida evolución que se traduce en variabilidad.<sup>8</sup> Existe evidencia de que el sistema KIR es exclusivo de los primates, aunque se sabe que sistemas con funciones muy parecidas se han desarrollado en otros linajes mamíferos como, por ejemplo, en los ratones.<sup>9</sup>

El análisis de la herencia y estructura genómica de los genes KIR es complejo dado que se segregan en haplotipos conformados por presencia o ausencia de genes, que codifican para moléculas con propiedades inhibitorias o activadoras de la función de la célula NK, y que al mismo tiempo presentan polimorfismos que se asocian con su especificidad y la frecuencia y densidad de expresión dependientes de dosis génica.<sup>3,6</sup> Como consecuencia, existe una probabilidad baja de que dos individuos no genéticamente relacionados, seleccionados al azar, tengan el mismo genotipo de receptores KIR.

Los receptores KIR también pueden encontrarse expresados en linfocitos T  $\alpha\beta$  y  $\gamma\delta$ , y parecen ser característicos de la memoria de células T CD8+, por lo cual puede modificar la respuesta a antígenos.<sup>4,5</sup> La expresión de KIR inhibitorios por linfocitos T durante una respuesta de activación puede ayudar a células T citotóxicas para enfocar su actividad sobre células infectadas. Las células T que adquieren receptores KIR activadores pueden ser perjudiciales si no se expresa el inhibidor adecuado. De manera opuesta, aquellos linajes que expresan KIR inhibitorios de la acción citotóxica no son efectivos para lisar células blanco.

Es poca la información reunida a nivel poblacional hasta este momento, y debe ser uno de los motores que guíen el avance en la interpretación de los resultados obtenidos a partir de estudios de asociación a enfermedades con distintos genotipos KIR-HLA, puesto que la historia de las poblaciones permitirá observar la conservación de ciertas asociaciones en ambos sistemas y por ende, comprobar la hipótesis de que ambos sistemas no ligados se encuentran en coevolución.<sup>8</sup> Particular interés se deberá poner en las poblaciones indígenas de América por las características tan especiales que presentan los descendientes de aquellos primeros pobladores, ya que la disminución de la diversidad genética, el aislamiento geográfico y los ambientes por los que transitaban antes de ocupar sus asentamientos provocaron modificaciones importantes en su estructura genética,<sup>10</sup> que los hacen susceptibles o resistentes a una gran variedad de enfermedades comúnmente observadas en otras poblaciones.

## NOMENCLATURA Y ESTRUCTURA DE LOS GENES KIR

La nomenclatura más comúnmente empleada para clasificar los productos de los genes KIR deriva de su estructura proteica y consiste en cuatro principales subdivisiones basadas en dos características: el número de dominios extracelulares tipo inmunoglobulina (2D o 3D) y las características de la cola intracitoplásmica (L para larga, S para corta); el último dígito establece la diferencia entre estructuras similares codificadas por diferentes genes.<sup>11</sup> En la Tabla I se presenta un resumen de diversos genes del sistema con base en su estructura proteica.

Los KIR también han sido nombrados de acuerdo con la nomenclatura CD, como CD158a, CD158b, etc., basado en la proximidad del orden centromérico o telomérico de los genes en el cromosoma 19. Desafortunadamente, la nomenclatura CD no refleja la estructura, función, expresión o localización de las moléculas.

La organización genómica de los KIR comprende la región 19q13.4, dentro del complejo LRC (del inglés, *leukocyte receptor complex*), región de aproximadamente 1Mb donde se localiza la familia de 15 genes, que a su vez ocu-

pa cerca de 150 kb<sup>9</sup> donde se codifican genes KIR de receptores activadores e inhibidores.<sup>3,11</sup> Estos 15 genes poseen regiones promotoras independientes localizadas hasta 500 pares de bases (pb) antes del primer codón de transcripción. La estructura básica de dichos genes comprende un arreglo básico que consiste en una secuencia de señal codificada por los dos primeros exones, un dominio tipo inmunoglobulina (D0, D1 y D2, siempre comenzando por N-terminal) correspondiente a cada uno de los exones siguientes (3 al 5), las regiones de unión y transmembranal se encuentran cada una en un exón (6 y 7, respectivamente) y por último la región intracitoplásmica en dos exones finales.<sup>7</sup>

En esa región se han identificado dos pseudogenes KIR (2DP o 3DP), el gen 2DP1, el cual comparte alta similitud en su secuencia con los genes KIR de dos dominios, y 3DP1 es similar a la estructura del 3DL3 en ciertas porciones del gen; se piensa que dichos pseudogenes son parte de genes KIR ancestrales.

Dada la cercanía entre los distintos genes KIR, por lo general segregan en haplotipos con alto desequilibrio de ligamiento (del inglés, *linkage disequilibrium*, LD), que sugiere la presencia de bloques o asociaciones semiconservadas. Tradicionalmente se distinguen dos grupos de haplotipos: el grupo A (que contiene principalmente genes de inhibición) y el grupo B (con mayor carga de genes y mayoritariamente activadores), lo cual genera diversidad de asociaciones de presencia-ausencia de genes y de polimorfismos entre los presentes en cada genotipo. Cabe resaltar que la región se encuentra regulada por ciertas señales genómicas que aseguran recombinación de genes homólogos entre haplotipos; así, la región donde se encuentra el complejo génico está flanqueada por genes conservados (3DL3 y 3DL2 en las regiones centromérica y telomérica del transecto, respectivamente, así como 3DP1 y 2DL4 en los límites de la región de recombinación recíproca), cuya posición y permanencia en los haplotipos es prácticamente universal.<sup>4</sup>

Estas características tan peculiares hacen indispensable el análisis de los haplotipos con base en estudios de familias para establecer las asociaciones presentes en cada población, en vez de in-

**Tabla I.** Resumen de la estructura y función de los productos proteicos del sistema KIR.\*

Func.	Hap.	KIR	Dominios extracelulares	Carga transmembrana	ITIMs intracitoplásmicos	Ligando	Señalización
INHIBICIÓN	A	2DL1	■ ■		■ ■	HLA-C2	ITIM
	B	2DL2	■ ■		■ ■	HLA-C1	ITIM
	A	2DL3	■ ■		■ ■	HLA-C1	ITIM
	B	2DL5	■ ■		■ ■	?	ITIM
	A	3DL1	■ ■ ■	●	■ ■	HLA-Bw4	ITIM
	C	3DL2	■ ■ ■		■ ■	HLA-A <sup>2</sup>	ITIM
	C	3DL3	■ ■ ■		■ ■	?	ITIM
ACTIVACIÓN	B	2DS1	■ ■	●		HLA-C2 <sup>2</sup>	DAP12
	B	2DS2	■ ■	●		HLA-C1 <sup>2</sup>	DAP12
	B	2DS3	■ ■	●		?	DAP12
	A	2DS4	■ ■	●		HLA-Cw-04 ?	DAP12
	B	2DS5	■ ■	●		?	DAP12
	C	2DL4	■ ■ ■	●		HLA-G	?
	B	3DS1	■ ■ ■	●	■	?	DAP12

\* Adaptada de Rajagopalan S, Long EO. (Referencia 2).

A: Encontrado en haplotipos A y B; B: Encontrado en haplotipos B únicamente. C: Gen conservado en la mayoría de los haplotipos.

<sup>2</sup> La unión debida a las interacciones moleculares es débil.

? Desconocido a la fecha.

ferirlas por métodos estadísticos, ya que son las interacciones propiciadas por los distintos genes presentes en un solo genoma, en parte responsables de la actividad de las NK en distintos contextos de salud y enfermedad.

## EXPRESIÓN

La expresión de moléculas de HLA clase I puede ser regulada en infecciones virales o células neoplásicas. Sin embargo, niveles de expresión bajos de moléculas MHC clase I por un determinado linaje celular puede resultar en su destrucción espontánea por células NK, un concepto originalmente denominado pérdida de identidad o *missing-self*.<sup>12,13</sup> Se sabe que las células normales son protegidas cuando expresan un ligando apropiado para un receptor inhibidor que presentan las células citotóxicas (NK o CTL). Las células NK discriminan entre células sanas, infectadas o transformadas de acuerdo con el fenotipo dominante (inhibidor o activador) determinado mediante los receptores KIR. Además, la inhibición por la interacción KIR-HLA no específicos puede bloquear las señales potenciales de acti-

vación. Cabe recalcar que las moléculas HLA pueden influir el repertorio de células NK en sangre periférica que expresan KIR, mas no el nivel de expresión de dichas moléculas en su superficie.

Las clonas de células NK de un individuo pueden variar sustancialmente en el tipo de moléculas tipo KIR expresadas. Cada célula requiere al menos un receptor inhibidor de tal suerte que, cuando no existe una adecuada interacción entre KIR inhibidor y ligando HLA, la presencia de otros receptores inhibidores compensa la ausencia de señal.

Con la excepción de alelos de no expresión (*null*) y posiblemente 3DL3, todos los KIR conocidos se expresan diferencialmente, incluso en diversos linajes de un solo individuo y siempre segregan en haplotipos. En individuos heterocigotos, las clonas de NK pueden expresar ninguno, uno o ambos alelos de 3DL1 y 3DL2, pero usualmente ambos alelos de 2DL4. Esta diversidad somática significa que debe haber por lo menos una población clonal de NK que pueda responder a la presencia de un isotipo específico de HLA clase I.

## FUNCIÓN Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR

En condiciones fisiológicas normales, las células NK están programadas para matar y requieren señales inhibitorias de células normales para prevenir la muerte no deseada de la célula. Como se ha mencionado, los ligandos de KIR con mayor afinidad son moléculas MHC de clase I, en particular la región  $\alpha 1/\alpha 2$ ,<sup>14</sup> por lo que estas moléculas son las más importantes en el reconocimiento como ligandos de los KIR los genes HLA-C, HLA-B y HLA-A, en ese orden de importancia.<sup>5</sup>

La acción inhibitoria que ejercen las moléculas HLA sobre los receptores KIR, estimula la tolerancia inmune cuando la expresión de HLA en la superficie celular se mantiene en niveles adecuados. En ciertas condiciones patológicas, el nivel de expresión de moléculas MHC clase I se ve alterado, como en aquellas provocadas por infecciones virales o procesos de génesis de cáncer, abatiendo la inhibición de las células NK vía señalización por KIR.<sup>15</sup> La actividad resultante de dicha pérdida de inhibición es la citotoxicidad y la producción de citocinas por parte de la célula NK. En resumen, el balance entre señales activadoras e inhibitorias vía estimulación de moléculas KIR controla la actividad efectora de este linaje celular.<sup>3</sup>

La unión receptor-ligando se favorece a través de puentes de hidrógeno, y en cierto grado por interacciones hidrófobas. La especificidad de la interacción KIR-HLA puede verse influida por la presencia de ciertos residuos de aminoácidos en posiciones específicas; de esta manera, algunas especificidades inhibitorias de KIR reconocen de manera preferencial los aminoácidos Lys o Arg en la posición 80 de los ligandos HLA-C, lo que ha propiciado su conservación en los linajes de humanos y chimpancés.<sup>8</sup>

Como se ha mencionado, los ligandos para varios de los KIR inhibidores son diferentes alelos de las moléculas HLA de clase I. Las moléculas HLA-Cw se han clasificado en dos grupos con base en dimorfismos en el dominio  $\alpha 1$  de la cadena pesada, también conocidos como alotipos serológicos. La presencia de Ser en la posición 77 y Asn en la posición 80 determinan al grupo C1

y la presencia de Asn77 y Lys80 determinan al grupo C2. Las moléculas KIR2DL1 y KIR2DS1 interactúan con alotipos HLA-C de grupo C2 (tales como -Cw2, -Cw4, -Cw5, -Cw6, -Cw15, -Cw1602, -Cw17 y -Cw18), mientras que moléculas como KIR2DL2, KIR2DL3 y KIR2DS2 interactúan con alotipos del grupo C1 (entre los cuales se encuentran -Cw1, -Cw3, -Cw7 y -Cw12).<sup>4</sup> En la Tabla I se enlistan algunos de los ligantes conocidos para moléculas KIR inhibidoras y activadoras.<sup>16-18</sup>

Se ha observado que las moléculas de los KIR entran en contacto con dos residuos del péptido de unión y forman un puente de hidrógeno con cada uno de ellos. Por ello es que la variación en la secuencia de los residuos de aminoácidos en los sitios de reconocimiento del ligando provoca respuestas inhibitorias o activadoras de intensidad variable.<sup>19</sup>

Las regiones intracitoplásmicas cortas de KIR activadores transmiten señales por su interacción con moléculas activadoras como DAP-12 (*DNAX activation protein 12*, también miembro de la familia de las inmunoglobulinas); esta molécula también es conocida como KARAP (del inglés, *killer cell activating receptor-associated protein*) y contiene dominios ITAM (del inglés, *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*).<sup>5,7</sup>

Los receptores KIR con actividad estimuladora sobre las células NK presentan regiones cortas, que difieren de otras formas por la presencia del cambio de un residuo (Lys) en la región transmembranal, otorgando carga positiva en esta región (Tabla I). Una importante excepción a lo anterior es el receptor 2DL4, que tiene un dominio citoplasmático largo y presenta el cambio de un residuo de Arg. La presencia de mutaciones secundarias en receptores inhibidores puede ser suficiente para introducir cambios en residuos antes del codón de paro con la pérdida del dominio ITIM, que resulta una versión estimuladora, capaz de unirse al polipéptido señal DAP12.

A pesar de lo que se conoce hoy en día sobre la función de estas moléculas de superficie de las células NK, no cabe duda que el análisis detallado de las interacciones receptor-ligando en el contexto particular que ofrece su estudio en cada enfermedad,<sup>5</sup> así como ensayos funcionales que expongan diversos genotipos KIR con ligandos



distintos en contextos variados, proporcionarán más información acerca de cómo contribuyen los distintos arreglos genéticos a la resistencia o susceptibilidad a distintas enfermedades, siempre desde una perspectiva molecular-evolutiva.

Por último, es prudente resaltar que la variabilidad genética de los sistemas involucrados, a saber, KIR, la clase I de HLA y moléculas relacionadas, promoverá la expresión de fenotipos diferentes cuando asociaciones autóctonas o mestizas de uno de los sistemas interactúen con una contraparte de origen poblacional distinto, modificando de esta manera la forma en como una población puede hacer frente a nuevos retos inmunes y, por ende, afectando su supervivencia.

### GENOTIPOS KIR Y ENFERMEDAD

Una característica importante de los genes KIR es la falta de conservación entre diferentes especies y su rápida evolución.<sup>20</sup> El genotipo homocigoto AA se encuentra en aproximadamente el 56% de la población japonesa mientras que, en individuos aborígenes de Australia se encuentra en 15%. Aunque esas frecuencias podrían considerarse en el contexto de las frecuencias de los ligantes HLA de clase I, estas diferencias sugieren que diferentes poblaciones pueden tener sistemas de regulación de la actividad de células NK con propiedades funcionales particulares.

Si la evolución de los genes KIR ha estado determinada por la presencia de ciertos patógenos, es de esperar que parte de su diversidad correlacionara con la resistencia o susceptibilidad a ciertas enfermedades infecciosas. En este contexto, diversos estudios han demostrado la presencia de combinaciones específicas entre los genes KIR y sus ligantes HLA que parecen influir el curso clínico de diferentes enfermedades.

Por un lado, los haplotipos homocigotos AA con tendencia a la inhibición y por el otro los haplotipos homocigotos BB con una tendencia a la activación. Los genotipos que contienen receptores inhibidores pueden aparecer como tendientes a la activación al existir una deficiencia de ligandos HLA expresados sobre la célula blanco, ya que pocas clonas de células NK podrían estar bajo el control de los receptores inhibidores.

Mientras que dicho modelo aparente tener validez con respecto al análisis de riesgo de enfermedad, existe muy poca información en relación con los aspectos funcionales que podrían validar la existencia de dicho espectro.

Si bien, los datos genotípicos sugieren asociación con ciertas enfermedades, para muchas otras enfermedades no existe evidencia funcional de relevancia de la actividad de las células NK en la fisiopatología.

En este contexto es importante tomar en cuenta la variabilidad en la expresión de los genes KIR a nivel individual y clonal en las células NK, la cual depende de factores como el genotipo KIR-HLA, cigocidad y la unión de péptidos u otras moléculas que podrían funcionar como ligantes aún no descritos. Además, cualquier intento de modelar el impacto funcional de las combinaciones KIR-HLA debe tomar en cuenta el hecho de que algunos individuos son portadores de variantes de KIR2DS4 y KIR2DL4 en los haplotipos A que, con deleciones que impiden la expresión funcional de dichas moléculas en la superficie de las células NK.

Algunos grupos han propuesto modelos de combinaciones específicas KIR-HLA que determinan la tendencia activadora o inhibidora de las células NK y que, además, determinan la susceptibilidad o resistencia o modifican el curso clínico de ciertas patologías.<sup>5,21-24</sup>

Se han documentado asociaciones interesantes entre el KIR3DS1 y un subgrupo de alelos HLA que tienen el superdeterminante Bw4 (aquellos que tienen Ile en la posición 80 de la cadena alfa), con la progresión lenta de la infección por VIH.<sup>25</sup>

En el caso de infección por virus de hepatitis C (VHC) se ha descrito que la homocigocidad para HLA-C del grupo 1 y KIR2DL3 se asocia con la eliminación espontánea de la infección. Para explicar estos hallazgos, se ha propuesto la hipótesis de que la unión entre KIR2DL3 y HLA-C1 es de menor afinidad fisicoquímica comparada con la unión de los receptores KIR2DL1 y KIR2DL2 con su ligante HLA-C1.<sup>26</sup> Dichas diferencias en afinidad resultarían en la reducción de la inhibición de las NK, favoreciendo la activación y, por lo tanto, el control de la infección. Sin embargo, es importante recalcar que dichas interpretaciones

sólo se han realizado a partir de estudios genéticos y no a partir de estudios funcionales o la combinación de ambos. Adicionalmente, los ensayos de cuantificación de la afinidad directa entre KIR-HLA no han mostrado diferencias en la unión de los distintos alelos KIR2DL con su ligantes HLA-C.<sup>5</sup>

Otros estudios en infección por VHC sugieren que la presencia de genes HLA de clase II como el HLA-DRB1\*1201 y DQB1\*0501, importantes en la presentación de péptidos, influyen la combinación KIR2DL3/2DL3 con HLA-C1/C1, aumentando la capacidad de control de la infección por VHC.<sup>27</sup>

Las combinaciones de ciertos genotipos KIR-HLA también se han asociado con la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes. Como ejemplo está la combinación KIR2DS1 y/o KIR2DS2 adicional a la homocigocia de un grupo de HLA-C que favorece la susceptibilidad a artritis psoriática.<sup>28</sup> En este trabajo se sugiere que la susceptibilidad podría ser el resultado a la disminución de la inhibición de células NK. De manera similar, la combinación de KIR2DS2 con HLA-C1, en ausencia de HLA-C2 y Bw4 determina la susceptibilidad a diabetes tipo 1 en población caucásica.<sup>29</sup> Aunque la diabetes tipo 2 no se considera una condición autoinmune, se sabe que los pacientes con ciertas formas clínicas de diabetes tipo 2 tienen fenotipos proautoinmunes con niveles altos de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$ , autoanticuerpos anti-GAD y anti-IA-2 adicionalmente a infiltrados de células T autoreactivas. En estos pacientes, la combinación entre KIR2DL3/2DL3, KIR2DS4 y alotipos GM de inmunoglobulinas son un factor de riesgo para la enfermedad.<sup>30</sup>

El KIR2DS1 en combinación con HLA-Cw\*06 es un factor de riesgo para el desarrollo de psoriasis vulgar.<sup>31</sup> Las combinaciones KIR-HLA que favorecen la activación de células T o de células NK, evolutivamente han sido seleccionadas para mejorar la resistencia a infecciones virales o neoplasias,<sup>32</sup> a pesar de aumentar el riesgo al desarrollo de autoinmunidad. De manera interesante, las combinaciones de genes KIR-HLA que favorecen la inhibición también han sido asociadas con pre-eclampsia,<sup>33</sup> una condición con alta mortalidad causada por una remodelación incompleta de las arterias espirales en la decidua materna y

por hipertensión durante el embarazo. La remodelación vascular es necesaria para brindar al feto un aporte sanguíneo adecuado. La susceptibilidad a esta condición se asocia con la combinación de HLA-C2 expresado en trofoblastos fetales y KIR2DL1 presentes en células maternas y la ausencia de genes KIR2DS activadores.<sup>33</sup> En este estudio se plantea como una potencial explicación funcional que el KIR2DL1 confiere una fuerte inhibición comparado con el KIR2DL2 o KIR2DL3, lo cual previene la activación de células NK durante su interacción con trofoblastos fetales en la decidua.

En los últimos años se ha hecho énfasis en la importancia de los genotipos KIR en la supervivencia de los injertos en el trasplante de órganos. Actualmente hay diferencias significativas en los resultados en relación con el uso de los genotipos KIR como marcadores que determinan, adicionalmente a los genes HLA, la supervivencia de los injertos. Sin embargo, se ha demostrado que la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped es mayor en receptores que reciben médula ósea de donadores HLA-identícos, pero que muestran diferencias en el genotipo KIR. Adicionalmente, se ha encontrado una correlación entre menor supervivencia y diferencias en los genes KIR3DL1 o KIR3DS1 en trasplante de médula ósea entre individuos HLA-identícos.<sup>34-36</sup> Por otro lado, la presencia de KIR3DL1 y su ligante Bw4 se asocia con menor mortalidad y la presencia de KIR2DS3 como protector para el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped.<sup>37</sup>

Desafortunadamente, en el área de las enfermedades pulmonares crónico-inflamatorias no existen estudios que hayan analizado los genotipos KIR y su influencia en la susceptibilidad o en el curso clínico. Un estudio reciente en pacientes mexicanos con tuberculosis pulmonar sugiere que el gen KIR2DL3 contribuye significativamente en el desarrollo de la enfermedad.<sup>38</sup> Sin embargo, aún falta mucho para establecer los posibles mecanismos patogénicos.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Como hemos discutido, hasta la fecha existe controversia en relación con las combinaciones específicas entre genes KIR y HLA que determinan la

susceptibilidad o resistencia a diferentes tipos de enfermedades de etiología infecciosa, inflamatoria y cáncer. Es importante recalcar que es fundamental analizar funcionalmente las interacciones genéticas KIR-HLA asociadas con enfermedades. Los mecanismos de susceptibilidad propuestos en estos estudios se han basado en interpretaciones personales sin tomar en cuenta los mecanismos de expresión y el repertorio de clonas de células NK que expresan receptores activadores o inhibidores y, por otro lado, la densidad de expresión de ligantes HLA en las células blanco. Es relevante analizar la capacidad efectora de las diferentes clonas de células NK en individuos genéticamente seleccionados con genotipos KIR inhibidores y activadores específicos, y determinar si el contenido de genes activadores en un individuo promueve con mayor facilidad la generación de clonas de células NK con capacidad pro-activadora. Las características funcionales de las células NK de individuos genéticamente conocidos será determinante para entender los mecanismos asociados con la fisiopatogenia de las enfermedades.

Es importante mencionar que no existen modelos de ratones que permitan el estudio de estos sistemas de interacción debido a la ausencia del sistema KIR en el ratón, por lo que muchas de las preguntas pendientes deberán ser contestadas mediante estudios *in vitro* con células humanas o de primates superiores. El estudio de la genética de los receptores KIR en conjunto con los genes HLA ha permitido avances importantes en el conocimiento de los mecanismos de rechazo mediado por células de inmunidad natural. Actualmente, en muchos laboratorios de inmunogenética, además de los genes HLA, se tipifican los genotipos KIR para una mejor selección de donante de órganos. La conceptualización de la coevolución de los sistemas KIR-HLA permitirá ahondar más en el papel que dichos grupos de genes tienen en la regulación de la respuesta inmune y tal vez permita clarificar el concepto de la conexión entre inmunidad natural y adaptativa.

## REFERENCIAS

1. Karimi M, Cao TM, Baker JA, Verneris RM, Soares L, Negrin RS. *Silencing human NKG2D, DAP10, and DAP12 reduces cytotoxicity of activated CD8+ T cells and NK cells.* J Immunol 2005;175:7819-7828.
2. Kelley J, Walter L, Trowsdale J. *Comparative genomics of natural killer cell receptor gene clusters.* PLoS Genetics 2005;1:129-139.
3. O'Connor GM, Hart OM, Gardiner CM. *Putting the natural killer cell in its place.* Immunology 2006;117:1-10.
4. Parham P. *MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival.* Nat Rev Immunol 2005;5:201-214.
5. Rajagopalan S, Long EO. *Understanding how combinations of HLA and KIR genes influence disease.* J Exp Med 2005;201:1025-1029.
6. Yawata M, Yawata N, Draghi M, Little AM, Partheniou F, Parham P. *Roles for HLA and KIR polymorphisms in natural killer cell repertoire selection and modulation of effector function.* J Exp Med 2006;203:633-645.
7. Carrington M, Norman P. *The KIR gene cluster.* 2003. The online books page. Acceso: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mono\\_003.chapter.1](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mono_003.chapter.1).
8. Single RM, Martin MP, Gao X, et al. *Global diversity and evidence for coevolution of KIR and HLA.* Nat Genet 2007;39:1114-1119.
9. Moretta L, Moretta A. *Killer immunoglobulin-like receptors.* Curr Opin Immunol 2004;16:626-633.
10. Hey J. *On the number of New World founders: a population genetic portrait of the peopling of the Americas.* PLoS Biol 2005;3:e193.
11. Pavlova Y, Kolesar L, Striz I, Jabor A, Slavcev A. *Distribution of KIR genes in the Czech population.* Int J Immunogenet 2008;35:57-61.
12. Saxena RK. *Ontogeny of inhibitory receptors for MHC molecules on NK cells.* Immunol Today 1997;18:146.
13. Borrego F. *The first molecular basis of the "missing self" hypothesis.* J Immunol 2006;177:5759-5760.
14. Storkus WJ, Alexander J, Payne JA, Cresswell P, Dawson JR. *The alpha 1/alpha 2 domains of class I HLA molecules confer resistance to natural killing.* J Immunol 1989;143:3853-3857.
15. Saxena RK. *Missing self by heterogeneous natural killer cells.* J Biosci 1997;22:3-12.
16. Biassoni R, Falco M, Cambiaggi A, et al. *Amino acid substitutions can influence the natural killer (NK)-mediated recognition of HLA-C molecules. Role of serine-77 and lysine-80 in the target cell protection from lysis mediated by "group 2" or "group 1" NK clones.* J Exp Med 1995;182:605-609.
17. Colonna M, Spies T, Strominger JL, et al. *Alloantigen recognition by two human natural killer cell clones is associated with HLA-C or a closely linked gene.* Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:7983-7985.
18. Winter CC, Long EO. *A single amino acid in the p58 killer cell inhibitory receptor controls the ability of natural killer cells to discriminate between the two groups of HLA-C allotypes.* J Immunol 1997;158:4026-4028.
19. Carr WH, Pando MJ, Parham P. *KIR3DL1 polymorphisms that affect NK cell inhibition by HLA-Bw4 ligand.* J Immunol 2005;175:5222-5229.
20. Vilches C, Parham P. *KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity.* Annu Rev Immunol 2002;20:217-251.



21. Khakoo SI, Carrington M. *KIR and disease: a model system or system of models?* Immunol Rev 2006;214:186-201.
22. Williams AP, Bateman AR, Khakoo SI. *Hanging in the balance. KIR and their role in disease.* Mol Interv 2005;5:226-240.
23. Shilling HG, Young N, Guethlein LA, et al. *Genetic control of human NK cell repertoire.* J Immunol 2002;169:239-247.
24. Nelson GW, Martin MP, Gladman D, Wade J, Trowsdale J, Carrington M. *Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis.* J Immunol 2004;173:4273-4276.
25. Martin MP, Gao X, Lee JH, et al. *Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS.* Nat Genet 2002;31:429-434.
26. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, et al. *HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection.* Science 2004;305:872-874.
27. Romero V, Azocar J, Zúñiga J, et al. *Interaction of NK inhibitory receptor genes with HLA-C and MHC class II alleles in Hepatitis C virus infection outcome.* Mol Immunol 2008. En prensa.
28. Nelson GW, Martin MP, Gladman D, Wade J, Trowsdale J, Carrington M. *Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis.* J Immunol 2004;173:4273-4276.
29. Van der Slik AR, Koeleman BP, Verduijn W, Bruining GJ, Roep BO, Giphart MJ. *KIR in type 1 diabetes: disparate distribution of activating and inhibitory natural killer cell receptors in patients versus HLA-matched control subjects.* Diabetes 2003;52:2639-2642.
30. Zúñiga J, Romero V, Azocar J, et al. *Interaction of KIR genes and G1M immunoglobulin allotypes confer susceptibility to type 2 diabetes in Puerto Rican Americans.* Hum Immunol 2006;67:907-914.
31. Łuszczek W, Mańczak M, Cis³o M, et al. *Gene for the activating natural killer cell receptor, KIR2DS1, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris.* Hum Immunol 2004;65:758-766.
32. Naumova E, Mihaylova A, Stoitchkov K, Ivanova M, Quin L, Toneva M. *Genetic polymorphism of NK receptors and their ligands in melanoma patients: prevalence of inhibitory over activating signals.* Cancer Immunol Immunother 2005;54:172-178.
33. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, et al. *Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success.* J Exp Med 2004;200:957-965.
34. Ruggieri L, Capanni M, Urbani E, et al. *Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants.* Science 2002; 295:2097-2100.
35. Gagne K, Brizard G, Gueglio B, et al. *Relevance of KIR gene polymorphisms in bone marrow transplantation outcome.* Hum Immunol 2002;63:271-280.
36. Davies SM, Ruggieri L, DeFor T, et al. *Evaluation of KIR ligand incompatibility in mismatched unrelated donor hematopoietic transplants. Killer immunoglobulin-like receptor.* Blood 2002;100:3825-3827.
37. McQueen KL, Dorigi KM, Guethlein LA, Wong R, Sanjanwala B, Parham P. *Donor-recipient combinations of group A and B KIR haplotypes and HLA class I ligand affect the outcome of HLA-matched, sibling donor hematopoietic cell transplantation.* Hum Immunol 2007;68:309-323.
38. Méndez A, Granda H, Meenagh A, et al. *Study of KIR genes in tuberculosis patients.* Tissue Antigens 2006;68:386-389.

**Correspondencia:**

Dr. Joaquín Zúñiga. Laboratorio de Inmunobiología y Genética. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI, México, DF., 14080. Teléfono 56 66 45 39, extensión 305. Correo electrónico: joazu@yahoo.com