



# RECEPTORES ESPECÍFICOS PARA MOLÉCULAS HLA DE CLASE I EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

MÓNICA GUMÀ Y MIGUEL LÓPEZ-BOTET

*Unidad de Immunopatología Molecular. Universitat Pompeu Fabra (DCEXS).  
Barcelona. España*

## RESUMEN

Una característica del sistema inmunitario de los animales vertebrados es su capacidad para mantener un equilibrio entre la reactividad y la quiescencia. Gracias a la descripción y al análisis de varios sistemas de receptores activadores e inhibidores, de células linfoides y mieloides, se ha postulado que los pares de receptores activadores e inhibidores son necesarios para iniciar, amplificar y terminar las respuestas inmunitarias. La importancia de este sistema regulador se ha puesto de manifiesto al observar una mayor susceptibilidad para desarrollar patología o fenómenos autoinmunes en cepas de ratones deficientes en algunos de estos receptores. En la artritis reumatoide, la inflamación crónica está causada por la interrelación entre infiltrados linfocitarios, macrófagos y fibroblastos sinoviales. Todas estas células expresan varios de estos receptores activadores y/o inhibidores. Algunos datos sugieren que una disfunción de algunos de estos receptores podría promover la inflamación crónica en la artritis reumatoide y posiblemente en otras enfermedades autoinmunes.

**Palabras clave:** Receptor. HLA. Artritis reumatoide.

## ABSTRACT

A hallmark of the vertebrate immune system is its ability to maintain a equilibrium between the extremes of reactivity and quiescence. With the detailed description and analysis of several inhibitory and activatory receptor systems on lymphoid and myeloid cells, a central paradigm has emerged in which the pairing of activation and inhibition is necessary to initiate, amplify, and then terminate immune responses. The importance of this regulation is demonstrated by the autoimmune disorders observed in mice with targeted disruption of inhibitory receptors. The self-perpetuating pathology in rheumatoid arthritis is caused by the interplay between lymphocytic infiltrates, synovial macrophages and fibroblasts, and their respective products. All of these cells express some of these receptors. Some data suggests that a dysregulation of these systems may cause autoreactive stimulation in these cells, thus promoting the chronic inflammation in rheumatoid arthritis and possibly other autoimmune diseases.

**Key words:** Receptor. MHC. Rheumatoid arthritis.

## INTRODUCCIÓN

Las funciones celulares están reguladas por un complejo equilibrio que se establece entre señales contrapuestas, activadoras e inhibidoras<sup>1-4</sup>. En las células, esta regulación se consigue gracias a la combinación de señales desde receptores y correceptores. Los receptores y correceptores estimuladores determinan la respuesta frente a los antígenos no propios, mientras que la regulación negativa que contribuye a la homeostasis del sistema inmunitario está mediada por receptores inhibidores especializados que bloquean la cascada de señalización iniciada por los receptores activado-

res. De esta manera, los receptores inhibidores previenen una respuesta indeseable contra antígenos propios y limita la respuesta activadora, lo que permite que el sistema inmunitario recupere su equilibrio basal.

Varios grupos de receptores están implicados en el control funcional de los diferentes tipos celulares que intervienen en la respuesta inmunitaria. En esta revisión nos centramos en los receptores cuyos ligandos son moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (HLA)<sup>5-8</sup>. La función de estos receptores fue estudiada en primer lugar en las células citotóxicas naturales, o *natural killer* (NK),

aunque también controlan las funciones del sistema mononuclear fagocítico y la respuesta mediada por los linfocitos.

Dado que los receptores inhibidores establecen un umbral crítico que ha de ser superado por señales activadoras de suficiente intensidad para que se produzca la respuesta de la célula, es concebible pensar que una disfunción de estas señales podría contribuir al desarrollo de las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide. De hecho, la pérdida de señales inhibidoras se ha asociado con la autorreactividad y las respuestas inflamatorias en modelos animales, lo que muestra el papel esencial que estos sistemas desempeñan en la regulación inmunitaria<sup>9-13</sup>.

## RECEPTORES ESPECÍFICOS PARA MOLÉCULAS HLA DE CLASE I

En los últimos años se han ido identificando diversos receptores de membrana, de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig) o de la superfamilia de las lectinas de tipo C (tabla 1). En general, estos receptores se expresan exclusivamente en células de origen hematopoyético, y un mismo tipo de leucocito puede expresar simultáneamente varios de estos receptores activadores y/o inhibidores. La mayoría

de los genes del grupo de receptores del tipo Ig se localizan en el cromosoma 19 humano, mientras que los correspondientes a receptores de tipo lectina se encuentran en el cromosoma 12. A menudo, estas familias de receptores incluyen tanto miembros con función activadora como inhibidora<sup>14-17</sup>.

La característica común de los receptores inhibidores es su capacidad para interferir con las señales iniciadas por otros receptores conectados con vías de activación de tirosinacinasas a través de elementos estructurales denominados ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*). El mecanismo de transducción de señales inhibidoras es análogo para todos estos receptores, que contienen en su tallo citoplásmico un número variable de secuencias ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif*), cuya secuencia consenso es V/IxYxxL/V (donde x representa cualquier aminoácido, y los otros residuos están representados por la letra código del aminoácido correspondiente). Al ser fosforilizados por una tirosinacinasas de la familia Src, los ITIM ensamblan fosfatasa con dominio de homología a Src tipo II (SH2) que intervienen en la función represora<sup>18</sup> (fig 1).

Aunque los receptores activadores e inhibidores reconocen ligandos diferentes en la superficie celular, en ocasiones se encuentran pares de receptores acti-

Tabla 1 >

### Receptores leucocitarios humanos

Receptor	Expresión	Ligando celular	Familia
<b>Familias de receptores inhibidores y activadores</b>			
FcγR	Basófilos, mastocitos, monocitos, macrófagos y células B	IgG	Ig-SF
KIR	Células NK y subpoblaciones de linfocitos T	HLA clase I y ?	Ig-SF
ILT/LIR	Monocitos y linfocitos T, B y NK	HLA clase I y ?	Ig-SF
CMRF35	Células NK, B, mieloides y subpoblaciones de linfocitos T	?	Ig-SF
CD94/NKG2	Células NK y subpoblaciones de linfocitos T	HLA-E	Lectina
NKR-P1	Células NK y subpoblaciones de linfocitos T	?	Lectina
SIRP	Células mieloides y células no hematopoyéticas	CD47 y ?	Ig-SF
<b>Receptores y familias de receptores inhibidores</b>			
LAIR-1	Monocitos y linfocitos T y NK	?	Ig-SF
CD22	Células B	a. siálico	Ig-SF
SIGLEC	Células mieloides, linfocitos T, B y NK	a. siálico	Ig-SF
CD66a	Neutrófilos	CD66, CD62E	Ig-SF
MAFA	Mastocitos, basófilos y células NK	?	Lectina
CD72	Células B	?	Lectina
<b>Receptores activadores</b>			
NKG2D	Células NK y subpoblaciones de linfocitos T	MICA/B, ULBP1/2/3	Lectina
NKP46/44/30	Células NK	?	Ig-SF



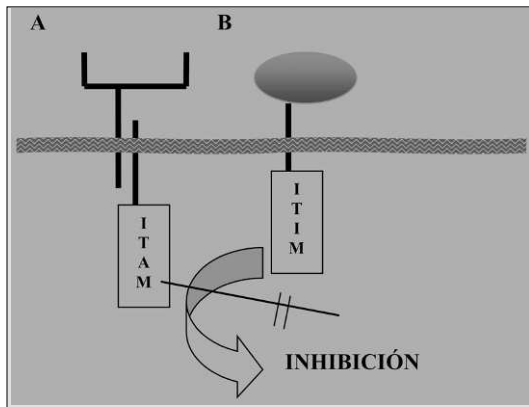


Figura 1>

El receptor activador A con motivos ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) en el dominio citoplásmico es inhibido por el receptor B con secuencias ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*).

vadores e inhibidores con dominios extracelulares homólogos que unen el mismo tipo de ligandos. Éste es el caso de los receptores específicos para HLA de clase I que se describen a continuación (fig. 2).

### Receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas

**KIR.** Los receptores de la familia KIR (*killer immunoglobulin-like receptors*) son proteínas tipo Ig cuyos genes se agrupan en el cromosoma 19q13.4, y que se expresan en células NK, así como en una

subpoblación de linfocitos T<sup>9</sup>. Según posean 2 o 3 dominios de tipo Ig en la región extracelular, se distinguen 2 grupos de KIR, denominados KIR2D y KIR3D. Los receptores con una región citoplásmica larga (L, *long*) donde se localizan dos motivos ITIM responsables de su función inhibidora se llaman KIR2DL y KIR3DL. Los receptores de tallo citoplásmico corto (S, *short*) se denominan KIR2DS y KIR3DS, carecen de motivos ITIM y tienen un aminoácido cargado en su región transmembrana a través del cual se asocian con la molécula adaptadora DAP12 que contiene ITAM<sup>20</sup>.

Cada KIR reconoce grupos de moléculas HLA de clase I que comparten determinados rasgos estructurales en el dominio  $\alpha$ -1; en general, los KIR2D reconocen moléculas del locus HLA C y los KIR3D de los loci HLA B y HLA A.

**ILT/LIR.** Se ha identificado otro grupo de receptores de la superfamilia de las Ig, denominados ILT (*Ig-like transcripts*) o LIR (*leucocyte Ig-like receptors*), cuyos genes se localizan adyacentes a los KIR en el cromosoma 19q13.4<sup>21-23</sup>. Del mismo modo que en la familia KIR, se encuentran moléculas ILT inhibidoras (con ITIM citoplásmicos), junto a otras con función activadora que se asocian con dímeros de la cadena  $\gamma$  del Fc $\epsilon$ RI que, al igual que DAP12, contiene ITAM. A diferencia de los KIR, los receptores ILT/LIR no son específicos de células NK y linfocitos T, sino que se expresan en otros linajes hematopoyéticos, predominantemente en células del sistema mononuclear fagocítico.

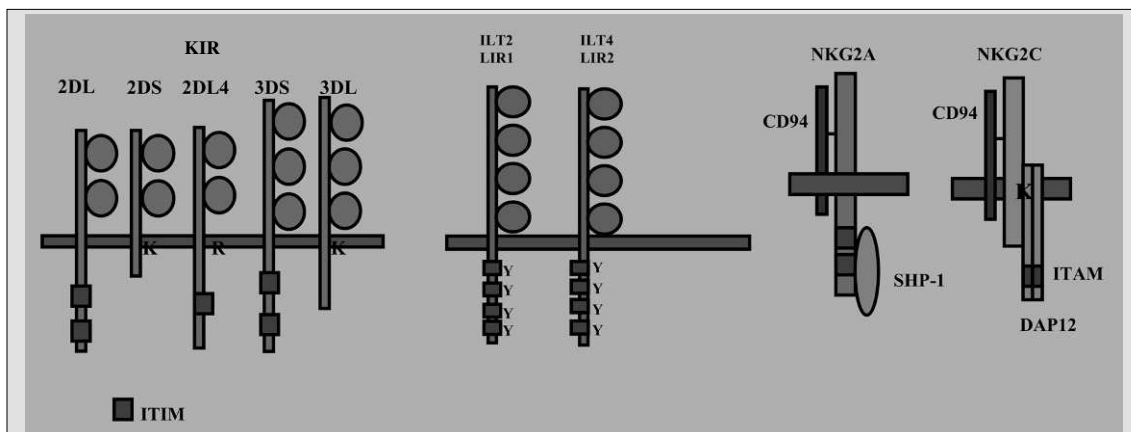


Figura 2>

Receptores específicos para moléculas del complejo de histocompatibilidad de clase I.

Aunque se desconoce todavía la naturaleza de los ligandos para la mayoría de los LIR, al menos en 2 casos (LIR1 y LIR2) se ha demostrado que reconocen un amplio espectro de moléculas HLA de clase I; LIR1 también interacciona con una proteína del citomegalovirus humano (UL18) homóloga a moléculas HLA de clase I.

### Receptores de la superfamilia de las lectinas de tipo C

**CD94/NKG2.** CD94 y NKG2 son glucoproteínas de tipo II con un dominio extracelular de reconocimiento de hidratos de carbono (CRD), cuyos genes se agrupan en el cromosoma 12p12-p13. CD94 se ensambla covalentemente con diferentes miembros de la familia NKG2. El heterodímero CD94/NKG2A es un receptor inhibidor. Por el contrario, CD94/NKG2C es un receptor activador asociado con DAP12<sup>24,25</sup>. Se ha demostrado que los receptores CD94/NKG2A y CD94/NKG2C reconocen la molécula de clase Ib HLA E<sup>26,27</sup>.

**NKG2D.** NKG2D es otra molécula tipo lectina cuyo gen se localiza junto a la familia NKG2 en el cromosoma 12. Sin embargo, la homología entre este receptor y el resto de moléculas NKG2 es muy limitada; y no se asocia con la molécula CD94 sino que se expresa como homodímero en células NK, células T  $\gamma\delta$ , células T CD8+ y macrófagos<sup>28</sup>. En humanos, NKG2D se asocia con DAP10 (que señala mediante el fosfatidilinositol 3 cinasa), y se le ha atribuido una función activadora o coestimuladora<sup>29,30</sup>.

Sus ligandos son moléculas relacionadas con clase I del HLA: MICA, MICB y la familia de UL16-binding protein (ULBP). Estas moléculas no se expresan en células normales sino en las expuestas a estrés, así como en las células tumorales e infectadas por virus<sup>31,32</sup>.

### REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA POR RECEPTORES INHIBIDORES ESPECÍFICOS DE MOLÉCULAS HLA DE CLASE I

La respuesta inmunitaria frente a los patógenos microbianos y las células tumorales evoluciona en dos vertientes. La respuesta innata se desarrolla rápidamente y está mediada por células inespecíficas

de antígeno, como macrófagos, granulocitos y células NK, y es importante para el desarrollo de la respuesta específica de antígeno mediada por linfocitos T y B que se manifiesta más tardíamente.

La función de los receptores específicos para moléculas de HLA de clase I se definió en primer lugar en las células NK. La función de las células NK está controlada por un delicado equilibrio entre señales activadoras e inhibidoras contrapuestas. Los receptores activadores estimulan y median la citotoxicidad natural y la secreción de citocinas, mientras que los receptores inhibidores reconocen principalmente moléculas HLA de clase I. Así, los valores normales de moléculas HLA de clase I protegen frente al ataque de las células NK que son controlados por los receptores inhibidores. El reconocimiento de moléculas de HLA no opera a través de un único receptor universal que detecta todas las moléculas de HLA, sino que las células NK tienen en su superficie múltiples receptores de distintas familias que reconocen selectivamente diferentes alelos de moléculas HLA de clase I tanto clásicas (HLA A, B y C) como no clásicas (HLA E, F, G...). Se admite que para prevenir la autorreactividad contra células normales, cada célula NK madura debe adquirir, al menos, un receptor inhibidor específico para una molécula HLA de clase I expresada por el propio individuo (fig. 3)<sup>5-8</sup>.

Por consiguiente, la célula NK se activa si la célula diana, además de presentar ligandos para los receptores activadores no específicos para HLA, reduce la expresión de moléculas HLA de clase I, como ocurre en las células infectadas por virus o las células tumorales. La activación también puede producirse cuando la célula NK carezca de receptores inhibidores apropiados para el reconocimiento de moléculas HLA que expresa la célula diana (células alogénicas o xenogénicas), así como bajo condiciones de estrés cuando las células expresen ligandos para el receptor activador NKG2D (fig. 3); no se descarta que los ligandos para otros receptores activadores también contribuyan a ello.

Los receptores específicos para moléculas del HLA también expresan en la superficie algunos (5%) linfocitos T citotóxicos. Se ha postulado que podrían modular la respuesta de las células T aumentando o disminuyendo la capacidad estimuladora a través del receptor de las células T (TCR). Las moléculas inhibidoras podrían contribuir a mantener la tole-



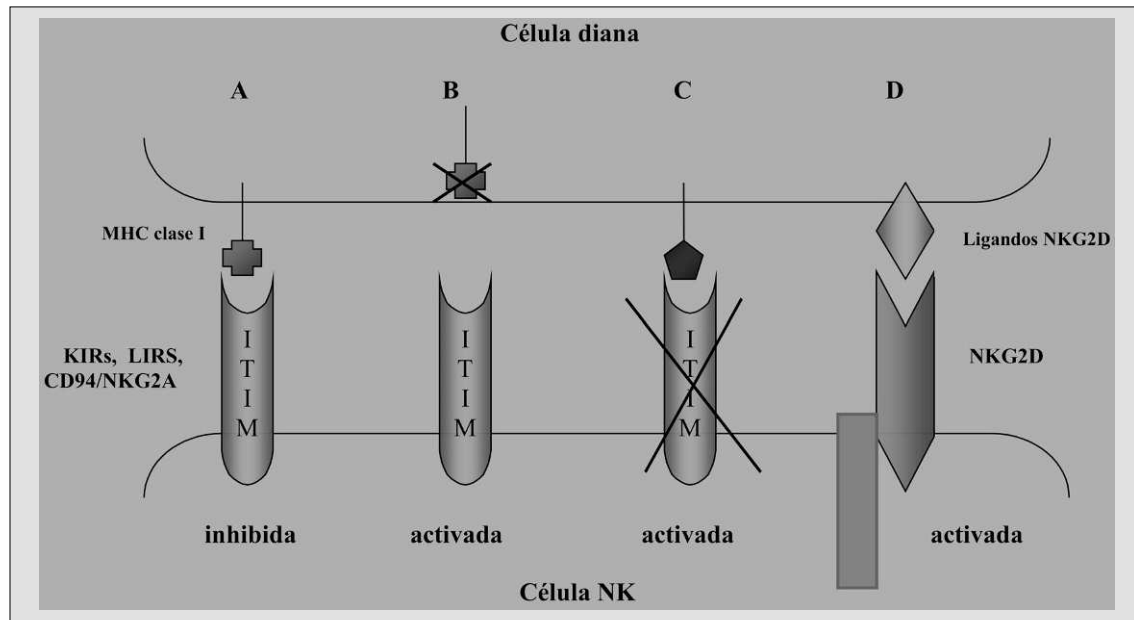


Figura 3&gt;

Respuesta inmune innata mediada por células *natural killer* (NK). A) Los receptores inhibidores (KIR, LIR, CD94/NKG2A) expresados por las células NK interactúan con moléculas del complejo de histocompatibilidad (HLA) de clase I propias en células sanas. El motivo ITIM en el dominio citoplásmico inicia una respuesta inhibitoria en las células NK. B) La infección o transformación tumoral de las células se acompaña a menudo de una disminución en la expresión de las moléculas del HLA de clase I, impidiendo la inhibición. C) Cuando la célula NK no expresa ningún receptor que reconozca las moléculas HLA alogénicas se favorece la activación. D) La célula NK a través del receptor NKG2D reconoce ligandos propios inducidos en las células tumorales, infectadas y sometidas a estrés, y se activa.

rancia periférica frente a los antígenos propios y a atenuar la estimulación de los linfocitos<sup>33,34</sup>.

Dado que la afinidad de los receptores activadores por las moléculas de HLA es baja, se supone que sólo operan en las situaciones en que el control por parte de los receptores inhibidores disminuye bajo un umbral crítico, o en caso de producirse un incremento de la avidéz del receptor activador por su ligando. La primera situación puede producirse en células infectadas por virus o células tumorales, por lo que estos receptores activadores contribuirían a eliminar estas células patológicas. En las células T los receptores activadores tendrían una función coestimuladora al potenciar la activación por el TCR, por lo que contribuirían a mantener la respuesta inmunitaria<sup>35</sup>.

En resumen, estos receptores de superficie activadores e inhibidores que reconocen el complejo HLA no sólo regulan las funciones de las células NK sino también de algunos subgrupos de linfocitos T, y en algunos casos pueden también regular las funciones

de otros tipos celulares, como los macrófagos, los monocitos y las células dendríticas<sup>36,37</sup>.

### RECEPTORES ESPECÍFICOS DE MOLÉCULAS HLA DE CLASE I EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

La discriminación por parte del sistema inmunitario de las moléculas propias es esencial para preservar al organismo de procesos muy agresivos que han de operar selectivamente frente a los patógenos. Entre los diferentes mecanismos que contribuyen a mantener la tolerancia del sistema inmunitario, los receptores leucocitarios inhibidores tienen un papel indudable. Las células NK están fundamentalmente bajo el control de este tipo de receptores que también podrán contribuir a la tolerancia de algunas poblaciones de linfocitos T.

Se considera que las enfermedades autoinmunes se desencadenan por alteraciones en la función inmunitaria que provocan una pérdida de tolerancia

frente a antígenos propios. Aunque no hay datos sobre los ratones deficientes en receptores inhibidores específicos para moléculas de clase I, sí se han desarrollado ratones deficientes en otros receptores que tienen una función inhibidora en linfocitos B (p. ej., CD22 y FcγRIIB). Estos ratones presentan una mayor susceptibilidad para desarrollar patología o fenómenos autoinmunes, lo que sugiere que un desequilibrio entre las señales activadoras e inhibidoras podría contribuir a la fisiopatología de estas enfermedades<sup>9-13</sup>.

La artritis reumatoide es una inflamación crónica caracterizada por una hipertrofia sinovial y la formación del *pannus*, que se acompaña de la destrucción del cartílago y del hueso yuxtaarticular. El *pannus* está formado por macrófagos activos y fibroblastos que proliferan, secretando metaloproteasas y otras enzimas que degradan el cartílago y la matriz extracelular. También se producen citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina (IL) 1, que perpetúan la inflamación. Estas actividades están promovidas por el interferón (IFN) γ y el TNF-α, que son secretadas por linfocitos T<sup>38</sup>. Aunque cualquiera de estos tipos celulares implicados en la artritis reumatoide expresa receptores específicos de HLA de clase I, hasta el momento estos receptores sólo se han relacionado con la posible autorreactividad de un subgrupo de linfocitos T.

Durante estos últimos años se ha descrito en la artritis reumatoide la presencia de linfocitos autorreactivos caracterizados por ser células T CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup>. En la población sana la mayoría de células T CD4<sup>+</sup> expresan constitutivamente la molécula CD28 que promueve señales coestimuladoras para inducir la activación de la célula T y prevenir su apoptosis. La subpoblación de células T CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup>, infrecuentes en la mayoría de individuos sanos, está expandida en pacientes con artritis reumatoide<sup>39,40</sup>. Estas células son funcionalmente diferentes de las T CD4<sup>+</sup> cooperadoras, ya que no expresan el ligando de CD40, producen grandes cantidades de IFN-γ y expresan granzima B y perforina, lo que les confiere una capacidad citotóxica<sup>40,41</sup>. La expansión de estas células en la artritis reumatoide se correlaciona con el fenotipo clínico de la enfermedad, se detectan proporciones más altas en los pacientes con vasculitis reumatoide y hay evidencias de que son autorreactivas<sup>39,42</sup>. El hallazgo de linfocitos CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> autorreactivos en pa-

cientes con diabetes mellitus tipo 1 ha sugerido que pueden desempeñar un papel en la respuesta autoinmune de estas enfermedades<sup>43</sup>.

Nakewana et al<sup>44</sup> describieron que las células T CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup>, y no las T CD4<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>, expresan receptores tanto activadores como inhibidores específicos para moléculas HLA de clase I. Expresan preferentemente KIR activadores, sobre todo el receptor KIR2DS2, y en cambio hay una disminución en la expresión de KIR inhibidores y del receptor inhibidor NKG2A. Este patrón de expresión de los receptores activadores e inhibidores podría relacionarse con la potencial autorreactividad de estas células T CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> y favorecer su expansión oligoclinal.

Yen et al<sup>45</sup> describieron que el hecho de ser portador del gen KIR2DS2 aumentaba el riesgo de desarrollar complicaciones vasculíticas en los pacientes con artritis reumatoide. Además, la distribución del grupo de alelos de clase C del HLA, ligando conocido de KIR2DS2, fue significativamente diferente en los pacientes con artritis reumatoide, lo que apoya la hipótesis de que este par receptor-ligando puede estar implicado en el daño vascular de algún subgrupo de pacientes con artritis reumatoide. ¿Cómo pueden las células que expresan KIR2DS2 estar implicadas en la enfermedad? Los clones T CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> expresan el receptor KIR2DS2 y, en cambio, no expresan receptores inhibidores de la misma especificidad. En este contexto, los KIR activadores pueden ser significativos en la regulación de la tolerancia periférica, y la señalización por KIR2DS2 puede favorecer la activación de las células T autorreactivas. Se ha propuesto una asociación entre la expresión de KIR activadores y otras enfermedades autoinmunes, como la artritis psoriásica —donde la expresión de los genes KIR2DS1 y/o KIR2DS2 ofrece una susceptibilidad para desarrollar artritis psoriásica, pero sólo cuando no expresan los ligandos HLA para sus receptores homólogos inhibidores KIR2DL1 y KIR2DL2/3— y la esclerodermia, cuyo fenotipo KIR se caracteriza por la presencia del KIR2DS2 activador y la ausencia del correspondiente KIR2DL2 inhibidor<sup>46,47</sup>.

Recientemente, Groh et al<sup>48</sup> han descrito que las células T CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> expresan NKG2D, un receptor coestimulador que no se expresa en células T CD4<sup>+</sup>. Este receptor se induce por citoquinas,





como el TNF- $\alpha$  y la IL-15, que abundan en la capa sinovial inflamada y en el suero de los pacientes con artritis reumatoide. Además, los sinoviocitos de estos pacientes expresan de forma aberrante las moléculas inducidas por estrés MIC, que son uno de los ligandos conocidos del receptor NKG2D. La interacción del receptor con sus ligandos estimula a las células T CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> a secretar citocinas y proliferar, lo que sugiere que estos elementos pueden promover la estimulación de células T autorreactivas y perpetuar la inflamación.

Se han detectado autoanticuerpos contra algunos de los KIR. Los anticuerpos antilinfocitos pueden afectar la función celular al bloquear o aumentar la señal original de sus moléculas diana, como CD45,  $\beta$ 2-microglobulina o CTLA-4. Se ha propuesto que los autoanticuerpos anti-KIR2DL, detectados en un 30% de los pacientes con artritis reumatoide, así como en otras enfermedades autoinmunes, podrían bloquear el receptor al disminuir su función inhibidora, y permitir que las células NK o T se activaran<sup>49</sup>.

Finalmente, respecto al grupo de receptores LIR, se ha descrito la coexpresión de LIR activadores e inhibidores en la capa sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, y no en la de los pacientes

con artrosis, lo que sugiere que los LIR pueden regular también la activación de los receptores del infiltrado inflamatorio<sup>50</sup>.

## CONCLUSIÓN

Algunos conceptos derivados del estudio de los receptores inhibidores y activadores en células NK y T están contribuyendo al conocimiento de las nuevas facetas de la regulación de la respuesta inmunitaria. El descubrimiento de los ILT, LIR y MIR en las células mieloides, junto con la descripción de otras familias de receptores sugieren que todas estas moléculas contribuyen a regular la amplitud y la duración de la respuesta inmunitaria activada por un estímulo patógeno. Es concebible que algunas alteraciones en estos receptores puedan facilitar la activación inapropiada de las células linfoides y mieloides y contribuyan a la patogenia de algunas enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente las de base autoinmune. Por tanto, un análisis detallado de la estructura, los posibles polimorfismos, la distribución celular y la función de cada uno de estos sistemas receptor-ligando puede aportar claves para comprender mejor la fisiopatología de estos procesos.

## Bibliografía

1. Yokoyama WM. Natural killer cell receptors. *Curr Opin Immunol.* 1995;7:110-20.
2. Long EO. Regulation of immune responses through inhibitory receptors. *Annu Rev Immunol.* 1999;17:875-904.
3. Healy JI, Goodnow CC. Positive versus negative signaling by lymphocyte antigen receptors. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:645-70.
4. Bolland S, Ravetch JV. Inhibitory pathways triggered by ITIM-containing receptors. *Adv Immunol.* 1999;72:149-77.
5. Moretta A, Moretta L. HLA class I specific inhibitory receptors. *Curr Opin Immunol.* 1997;9:694-701.
6. Lanier LL. NK cell receptors. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:359-93.
7. López-Botet M, Bellón T. Natural killer cell activation and inhibition by receptors for MHC class I. *Curr Opin Immunol.* 1999;11:301-7.
8. Sun PD. Structure and function of natural-killer-cell receptors. *Immunol Res.* 2003;27:539-48.
9. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999;11:141-51.
10. Nakamura A, Yuasa T, Ujike A, Ono M, Nukiwa T, Ravetch JV, et al. Fc $\gamma$  receptor IIB-deficient mice develop Goodpasture's syndrome upon immunization with type IV collagen: a novel murine model for autoimmune glomerular basement membrane disease. *J Exp Med.* 2000;191:899-906.
11. Yuasa T, Kubo S, Yoshino T, Ujike A, Matsumura K, Ono M, et al. Deletion of fc $\gamma$  receptor IIB renders H-2(b) mice susceptible to collagen-induced arthritis. *J Exp Med.* 1999;189:187-94.
12. Bolland S, Ravetch JV. Spontaneous autoimmune disease in Fc(gamma)RIIB-deficient mice results from strain-specific epistasis. *Immunity.* 2000;13:277-85.
13. Nandakumar KS, Andren M, Martinsson P, Bajtner E, Hellstrom S, Holmdahl R, et al. Induction of arthritis by single monoclonal IgG anti-collagen type II antibodies and enhancement of arthritis in mice lacking inhibitory Fc $\gamma$ RIIB. *Eur J Immunol.* 2003;33:2269-77.
14. Ravetch JV, Lanier LL. Immune inhibitory receptors. *Science.* 2000;290:84-9.
15. Navarro F, López-Botet M. Receptores de células NK específicos para moléculas HLA de clase I. *Inmunología.* 2001;20:38-48.
16. Lanier LL. On guard- activating NK cell receptors. *Nat Immunol.* 2001;2:23-7.
17. Diefenbach A, Raulet DH. Innate immune recognition by stimulatory immunoreceptors. *Curr Opin Immunol.* 2003;15:37-44.



18. Vivier E, Daeron M. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs. *Immunol Today*. 1997;18:286-91.
19. Vilches C, Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:217-51.
20. Lanier LL, Corliss BC, Wu J, Leong C, Phillips JH. Immunoreceptor DAP12 bearing a tyrosine-based activation motif is involved in activating NK cells. *Nature*. 1998;391:703-7.
21. Colonna M, Navarro F, Bellón T, Llano M, García P, Samaridis J, et al. A common inhibitory receptor for major histocompatibility complex class I molecules on human lymphoid and myelomonocytic cells. *J Exp Med*. 1997;186:1809-18.
22. Colonna M, Navarro F, López-Botet M. A novel family of inhibitory receptors for HLA class I molecules that modulate function of lymphoid and myeloid cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;244:115-22.
23. Cosman D, Fanger N, Borges L, Kubin M, Chin W, Peterson L, et al. A novel immunoglobulin superfamily receptor for cellular and viral MHC class I molecules. *Immunity*. 1997;7:273-82.
24. Lazetic S, Chang C, Houchins JP, Lanier LL, Phillips JH. Human natural killer cell receptors involved in MHC class I recognition are disulfide-linked heterodimers of CD94 and NKG2 subunits. *J Immunol*. 1996;157:4741-5.
25. López-Botet M, Carretero M, Pérez-Villar J, Bellón T, Llano M, Navarro F. The CD94/NKG2 C-type lectin receptor complex: involvement in NK cell-mediated recognition of HLA class I molecules. *Immunol Res*. 1997;16:175-85.
26. Braud VM, Allan DS, O'Callaghan CA, Söderström K, D'Andrea A, Ogg GS, et al. HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C. *Nature*. 1998;391:795-9.
27. Lee N, Llano M, Carretero M, Ishitani A, Navarro F, López-Botet M, et al. HLA-E is a major ligand for the natural killer inhibitory receptor CD94/NKG2A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:5199-5204.
28. Wu J, Song Y, Bakker AB, Bauer S, Spies T, Lanier LL, et al. An activating immunoreceptor complex formed by NKG2D and DAP10. *Science*. 1999;285:730-2.
29. Zompi S, Hamerman JA, Ogasawara K, Schweighoffer E, Tybulewicz VL, Di Santo JP, et al. NKG2D triggers cytotoxicity in mouse NK cells lacking DAP12 or Syk family kinases. *Nat Immunol*. 2003;4:565-7.
30. Billadeau DD, Upshaw JL, Schoon RA, Dick CJ, Leibson PJ. NKG2D-DAP10 triggers human NK cell-mediated killing via a Syk-independent regulatory pathway. *Nat Immunol*. 2003;4:557-64.
31. Cerwenka A, Lanier LL. NKG2D ligands: unconventional MHC class I-like molecules exploited by viruses and cancer. *Tissue Antigens*. 2003;61:335-43.
32. Raulet DH. Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:781-90.
33. Ugolini S, Vivier E. Regulation of T cell function by NK cell receptors for classical MHC class I molecules. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:295-300.
34. McMahon CW, Raulet DH. Expression and function of NK cell receptors in CD8+ T cells. *Curr Opin Immunol*. 2001;13:465-470.
35. Snyder MR, Weyand CM, Goronzy JJ. The double life of NK receptors: stimulation or co-stimulation. *Trends Immunol*. 2004;25:25-32.
36. Dietrich J, Nakajima H, Colonna M. Human inhibitory and activating Ig-like receptors which modulate the function of myeloid cells. *Microbes and Infection*. 2000;2:323-9.
37. Chang CC, Ciubotariu R, Manavalan JS, Yuan J, Colovai AI, Piazza F, et al. Tolerization of dendritic cells by T cells: the crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4. *Nat Immunol*. 2002;3:237-43.
38. Arend WP. The innate immune system in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;10:2224-34.
39. Martens PB, Goronzy JJ, Schaid D, Weyand CM. Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1106.
40. Weyand CM, Brandes JC, Schmidt D, Fulbright JW, Goronzy JJ. Functional properties of CD4+CD28- T cells in the aging immune system. *Mech Ageing Dev*. 1998;102:131-47.
41. Namekawa T, Wagner UG, Goronzy JJ, Weyand CM. Functional subsets of CD4+ T cells in rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2108-16.
42. Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. CD4+CD7-CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *J Clin Invest*. 1996;97:2027-37.
43. Miller G, Nepom TG, Reich MB, Thomas JW. Autoreactive T cells from a type I diabetic recognize multiple class II products. *Hum Immunol*. 1993;36:219.
44. Namekawa T, Snyder MR, Yen JH, Goehring BE, Leibson PJ, Weyand CM, et al. Killer cell activating receptors function as costimulatory molecules on CD4+CD28null T cells clonally expanded in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2000;165:1138-45.
45. Yen JH, Moore BE, Nakajima T, Scholl D, Schaid DJ, Weyand CM, et al. Major histocompatibility complex class I-recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2001;193:1159-67.
46. Martin MP, Nelson G, Lee JH, Pellett F, Gao X, Wade J, et al. Susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J Immunol*. 2002;169:2818-22.
47. Momot T, Koch S, Hunzelmann N, Krieg T, Ulbricht K, Schmidt RE, et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptors with scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1561-5.
48. Groh V, Brühl A, El-Gabalawy H, Nelson JL, Spies T. Stimulation of T cell autoreactivity by anomalous expression of NKG2D and its MIC ligands in rheumatoid arthritis. *PNAS*. 2003;100:9452-7.
49. Matsui T, Otsuka M, Maenaka K, Furukawa H, Yabe T, Yamamoto K, et al. Detection of autoantibodies to killer immunoglobulin-like receptors using recombinant fusion proteins for two killer immunoglobulin-like receptors in patients with systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheum*. 2001;44:384-8.
50. Tedla N, Gibson K, McNell HP, Cosman D, Borges L, ArmJP. The co-expression of activating and inhibitory leukocyte immunoglobulin-like receptors in rheumatoid synovium. *Am J Pathol*. 2002;160:425-61.

