

Receptores Fc y autoinmunidad

Fcγ receptors and autoimmunity

LUIS MIGUEL GÓMEZ • MEDELLÍN. CARLOS CAÑAS • CALI.
JUAN-MANUEL ANAYA • MEDELLÍN

Resumen

Los receptores Fc, miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, participan en fenómenos inflamatorios como anti-inflamatorios, influyendo sobre la inmunidad innata y adquirida. Factores ambientales y genéticos afectan su expresión. Los receptores Fc participan en el desarrollo de autoinmunidad y otras patologías como cáncer y enfermedades infecciosas. En autoinmunidad cumplen un papel protagónico, ya que controlan una serie de funciones inmunológicas que incluyen reacciones mediadas por complejos inmunes, liberación de citoquinas, lisis celular dependiente de complemento, apoptosis, degranulación de mastocitos, endocitosis y potenciación de la presentación antigénica clase I y clase II. La deficiencia de FcγRIIb está asociada con una susceptibilidad a desarrollar enfermedades autoinmunes. Igualmente, el polimorfismo de los genes para estos receptores se asocia a varias enfermedades autoinmunes. En el presente artículo se revisan las principales funciones de los receptores Fc, su polimorfismo genético y su implicación clínica, en particular en enfermedades autoinmunes. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 27-35).

Palabras clave: *receptores Fc, autoinmunidad, genética.*

Abstract

Fc receptors (FcR) belong to the immunoglobulin super-family and have been proposed as important regulators of inflammation, acting in both innate and acquired immunity. Environmental and genetic factors affect FcR expression. FcR receptors participate in the pathogenesis of autoimmunity, cancer and infectious diseases. In autoimmunity, they play important roles in different settings including immune-complex reactions, cytokines release, complement-dependent cellular cytotoxicity, apoptosis, mastocyte-degranulation, endocytosis, and antigen presentation enhancement. FcγRIIb deficiency has been associated to the development of autoimmunity. Likewise polymorphism in the FcR genes is a susceptibility risk for autoimmune pathology. This article reviews the main functional aspects of FcR and their genetic polymorphism as well as their practical impact in the clinic, with emphasis in autoimmune diseases. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 27-35)

Key Words: *Fc receptors, autoimmunity, genetics*

Luis Miguel Gómez: Estudiante de Maestría, Unidad de Biología Celular e Inmunogenética, Corporación para Investigaciones Biológicas, y Facultad de Biología, Universidad de Antioquia, Medellín; Dr. Carlos Cañas: Jefe de Reumatología, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia; Dr. Juan-Manuel Anaya: Profesor Titular, Unidad de Biología Celular e Inmunogenética, Corporación para Investigaciones Biológicas, Universidad del Rosario, Medellín. Correspondencia al Dr. Juan-Manuel Anaya, MD. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Cra. 72 A No. 78 B - 141, Medellín, Colombia, Tel: (4) 441 0855, 441 8846, Fax: (4) 441 5514

E-mail: janaya@cib.org.co

Recibido: 10/09/04. Aceptado: 28/03/05

Introducción

Los receptores Fc son una familia heterogénea de glicoproteínas de membrana que unen la fracción Fc de la inmunoglobulina G (IgG)(1). Han sido clasificados en tres tipos básicos: FcγRI, FcγRII y FcγRIII (Tabla 1). FcγRI posee alta afinidad por la IgG en forma monomérica, mientras que FcγRII y FcγRIII, son de baja afinidad y sólo unen la IgG en forma de complejos inmunes. Dentro de las funciones efectoras importantes de estos receptores se pueden encontrar la fagocitosis y la liberación de citoquinas

pro-inflamatorias. Dichos receptores fueron descubiertos hace treinta y cinco años cuando se observó que las inmunoglobulinas IgG eran citofílicas para macrófagos en presencia de glóbulos rojos opsonizados, independiente de la región que se unía al péptido (región Fab) y dependiente de la región de la fracción cristalizante conocida como Fc (2).

Los receptores Fc poseen una función importante en el sistema inmune ya que proporcionan la conexión entre inmunidad humoral y celular. La unión de estos receptores con su ligando, como la IgG, produce cambios

Tabla 1. Características generales de los receptores Fc γ .

Nombre	CD	Afinidad	Expresión celular	Motivo	PM (KDa)	Polimorfismo genético
Fc γ RI	64	Alta	Mo, DC, Eo, Ne	ITAM	72	Conservado
Fc γ RIIA	32	Baja	Mo, DC, Eo, Ne, Pl	ITAM	40	H131R
Fc γ RIIB	32	Baja	LB, Mastocito, Bas, Mo, Eo, Ne, DC	ITIM	40	I232T
Fc γ RIIA	16	Baja	Mo, NK, Mastocito, Eo, DC	ITAM	50-80	F158V
Fc γ RIIB	16	Baja	Ne, Eo	-	50-80	NA1-NA2

Abreviaciones. Mo: Monocito/macrófago; DC: célula dendrítica; Eo: eosinófilo; Ne: neutrófilo; Ba: basófilo; LB: linfocito B; NK: célula asesina natural, Ma: mastocito; Pl: plaquetas; PM: peso molecular; ITAM: motivo de activación basado en tirosinas; ITIM: motivo de inhibición basado en tirosinas; CD: *cluster differentiation*; H: histidina; R: arginina; I: isoleucina; T: treonina; F: fenilalanina; V: valina; NA1: antígeno neutrofílico 1; NA2: antígeno neutrofílico 2.

conformacionales y por lo tanto activación de funciones efectoras como citotoxicidad dependiente de anticuerpos, ingesta de complejos inmunes, entre otras. Por otro lado, un subtipo de receptores Fc, que contienen una secuencia particular de aminoácidos en el dominio intracitoplasmático, modula la inhibición de la activación celular y es un mecanismo común para receptores que transmiten una señal negativa.

Las fisiopatologías de las enfermedades autoinmunes son el resultado de la pérdida de tolerancia con una exagerada activación de linfocitos autorreactivos, producción de autoanticuerpos y una inflamación constante en los sitios de depósito de complejos inmunes. Dado que en las enfermedades autoinmunes se observa una inhibición de la respuesta tanto humoral como celular, es fundamental determinar si los receptores Fc desempeñan un papel importante en estas patologías. En el presente artículo se revisan las principales funciones de los receptores Fc, su polimorfismo genético y la relación con patología autoinmune. Al final se presenta un glosario con las principales abreviaciones utilizadas en el mismo y su definición biológica.

Estructura molecular

Los receptores Fc están compuestos por una cadena principal alfa (α) y unas cadenas accesorias como beta (β), gama (γ), xi (ξ), que influyen sobre la respuesta inmunológica, debido a los receptores de activación o de inhibición que posean, ya sea en su cadena α o en sus cadenas accesorias, mencionadas anteriormente (3). Los receptores Fc contienen tres dominios clasificados de acuerdo con su ubicación, llamados dominio extracitoplasmático, dominio transmembrana y dominio de activación/inhibición. El receptor de activación posee una región basada en tirosinas (ITAM) en su región citoplasmática que actúa como unidad central para la transmisión de señales, que redundan en funciones como citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente de complemento (CDCC), endocitosis, regulación de anticuerpos, producción de citoquinas inflamatorias, potenciación de la presentación antigénica y regulación del estallido respiratorio

(4,5). El receptor Fc inhibidor contiene un dominio de inhibición basado en tirosinas (ITIM) en su porción citoplasmática, que regula las funciones de los dominios activadores como es el caso de la regulación de anticuerpos y la activación de la apoptosis de las células B (6). Los receptores Fc son clasificados también por la afinidad del receptor por la IgG. Por lo tanto existen los receptores de alta afinidad y de baja afinidad (Tabla 1) (7).

Funciones

Éstas pueden clasificarse en tres: regulación de la respuesta inmune, ingesta de complejos inmunes y funciones del receptor neonatal para IgG (FcRn).

Dentro de la primera función se pueden destacar la proliferación de las células B, fagocitosis por macrófagos y degranulación de mastocitos. La internalización, después de la unión receptor-inmunoglobulina, da lugar a varias funciones efectoras como fagocitosis, histólisis, degranulación y activación de sitios blancos en regiones génicas de unión a factores de transcripción, las cuales inician cascadas de inflamación. Sin embargo, cuando se da la unión del receptor inhibidor Fc γ RIIB, se regulan de una manera negativa dichos receptores, expresándose ubicuamente en células del sistema inmune e inhibiendo funciones específicas como activación, proliferación de células B y degranulación de mastocitos. El sistema ITAM/ITIM se ha consolidado como un mecanismo del sistema inmunológico para regular sus actividades.

En la segunda función, la ingesta de complejos inmunes, los Fc γ Rs pueden activar la internalización de antígenos capturados por anticuerpos, lo cual finaliza con la degradación del complejo antígeno-inmunoglobulina-complemento, definición de la ruta de procesamiento y presentación antigénica ya sea mediada por moléculas HLA clase I o clase II. Es importante recalcar que en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) existen fallas en la eliminación de los complejos inmunes (8). Hallazgos recientes han puntualizado sobre la eficiencia de la presentación antigénica si la ingesta de los complejos inmunes es mediada por receptores Fc (9).

La tercera función está relacionada con el receptor Fc neonatal (FcγRn). Éste fue identificado primero en ratones como el receptor que transfería gamaglobulinas (IgGs) de la madre al hijo vía intestino neonatal (10). Sin embargo, se ha comprobado que el FcγRn es importante también para el mantenimiento de los niveles séricos de IgG (11). La expresión del FcRn en tejidos como hígado, glándula mamaria e intestino adulto podría hacer pensar en que estos receptores modulan el transporte de IgG a estos sitios. Esta hipótesis es reforzada por la afinidad del FcRn por la IgG y transportarse así por los tejidos (12).

Mecanismos de señalización celular

La activación o inhibición de receptores Fc depende de la presencia de ITAM o ITIM respectivamente, ya sea de una manera intrínseca en el receptor, como en el caso de FcγRIIa, o como parte de una cadena accesoria γ o ξ como el caso de FcγRIIIa y FcγRI. La excepción es el FcγRIIIb el cual no posee porción citoplasmática y, por lo tanto, no contiene dominios ITAM (ver glosario) (13).

Activación

FcγRI y FcγRIII hacen parte de una familia de proteínas llamadas receptores inmunes reconocedores de cadenas múltiples (MIRR), los cuales se presentan en forma de complejos hetero-oligoméricos de una cadena alfa que une la inmunoglobulina y otra cadena de señalización. Los dominios citoplasmáticos de los MIRR son de Tipo ITAM, es decir, de activación (14). Por lo tanto cuando se une una IgG a FcγR se produce un cambio conformacional que

conlleva a la activación de una familia de tirosin kinasas llamadas Src, como lo son Hck, Lyn y Fyr (15). Posteriormente, se produce el agrupamiento de moléculas con dominios SH2, como la kinasa Syk, que se unen a ITAM fosforilado, como una especie de anclaje molecular (Figura 1). Es importante señalar que dependiendo del tipo celular y la clase de receptor Fc usado, pueden estar involucradas diferentes clases de kinasas. Posteriormente, se procede a la activación de la kinasa IP3, la cual desencadena la producción de PIP3 y a su vez la unión de moléculas con dominios PH como PLCγ (16) y otra serie de kinasas como Tec dentro de las cuales se incluyen btk, itk y emt, que son expresadas en diferentes tipos de células mieloides (17). La fosfolipasa C del subtipo gama (PLCγ) da lugar a dos componentes: diacilglicerol (DAG) y el 1,4,5-trifosfato (IP3). DAG permanece unido a membrana e IP3 promueve el paso continuo de calcio (18).

Inhibición

Las respuestas de inhibición en la señalización celular están dadas por los receptores que poseen dominios tipo ITIM, como el FcγRIIb.

El receptor inhibitorio FcγRIIb se une a IgG con baja afinidad e interactúa con complejos inmunes sólo a pH fisiológicos (19). La unión de complejos inmunes entre el receptor de la célula B (BCR) y FcγRIIb promueve la actividad inhibitoria que se lleva a cabo con el bloqueo en el flujo de calcio y por lo tanto reducción de la proliferación y diferenciación de células B, afectando la secreción de inmunoglobulinas (20).

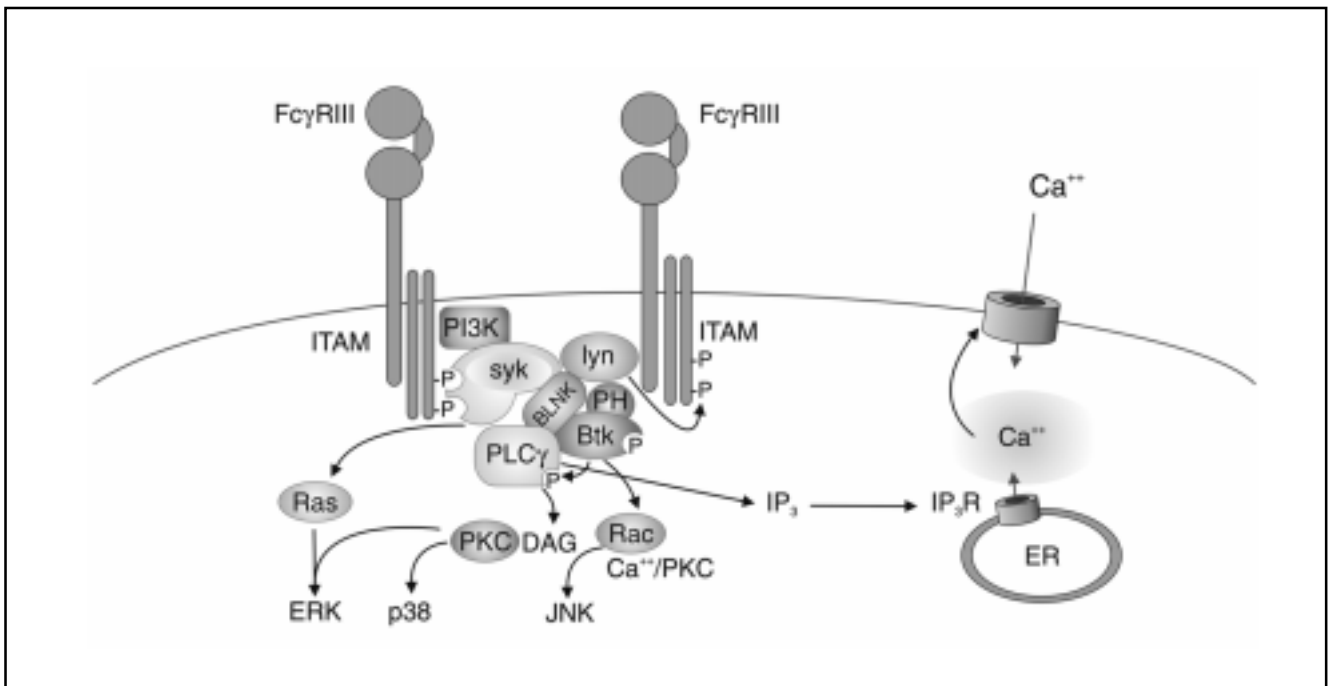


Figura 1. Activación celular por FcγRIII. Esta imagen ilustra las vías de señalización celular por fosforilación de ITAM (ver texto para detalles y glosario para abreviaciones). (Modificada de referencia 3).

ITIM se diferencia de ITAM en un residuo hidrofóbico pequeño en la posición -2 que generalmente se encuentra justo antes de la tirosina en el motivo ITIM dando lugar a inhibición más que activación (21).

La cascada de señalización se inicia con la unión del receptor Fc con la inmunoglobulina, generando un cambio conformacional que activa una kinasa de la familia SRC, llamada Lyn. Esta modificación desencadena el agrupamiento de fosfatasa que contiene dominios SH2 como SHP1, SHP2 y fosfatasa que contienen inositol llamadas SHIP (22). Esta modificación que se realiza en el dominio SH2, que es el sitio de unión para la fosfatasa SHIP, impide la activación de ITAM por hidrólisis de PIP3, que es una molécula que participa en la cascada de activación. En ausencia de PIP3, las proteínas de unión a dominios PH como Btk y PLC γ , son liberados de la membrana y la señal de entrada de calcio a la célula es bloqueada (23) (Figura 2).

Resumiendo, las consecuencias de la transmisión de señales después de la unión receptor Fc con la inmunoglobulina son, en el caso de activación, la entrada de calcio a la célula y en el caso de la inhibición, el bloqueo de ésta. El calcio tiene una función importante en este tipo de respuesta, ya que funciones como la ADCC, CDCC, fagocitosis, liberación de citoquinas e inflamación, son dependientes de calcio, es decir, si no hay la suficiente concentración de calcio en la célula, dichos procesos no son posibles.

Genética

Los genes que codifican para los receptores de baja afinidad (Fc γ RIIa, b, c y Fc γ RIIIa y b) hacen parte del complejo de receptores Fc y están ubicados en la región 1q23. Su estudio ha sido difícil por la alta homología, fruto de duplicaciones y recombinaciones en esta región. En un sentido centrómero-telómero se ubican así: Fc γ RIIA, Fc γ RIIIA, Fc γ RIIC, Fc γ RIIIB, Fc γ RIIB, en una región de 10 Kb y con direcciones de inicio diferentes de la transcripción (Figura 3) (24). Esta es una región que ha sufrido rearrreglos en sus genes, como es el caso de Fc γ RIIA y Fc γ RIIB, que dieron lugar, por entrecruzamiento desigual (entrecruzamiento entre cromosomas homólogos que no están perfectamente emparejados) a Fc γ RIIC (25). Además, es frecuente el “rearrreglo alternativo” (formación de nuevos exones a partir de los preexistentes, cuando se da el proceso de transcripción de ADN), que produce diferentes formas solubles de la proteína (Figura 3).

El Fc γ RIIA, presente en mononucleares, neutrófilos y plaquetas, tiene dos alelos funcionalmente diferentes y expresados en forma codominante, que se generan del cambio de una guanina por una adenina, conocidos como H131 y R131, los cuales se diferencian en un aminoácido en la posición 131 del segundo dominio extracelular, el cual es sitio de unión para el fragmento Fc de la IgG (26). Este cambio genera diferentes afinidades por el tipo de inmunoglobulina, siendo especialmente la isoforma que contie-

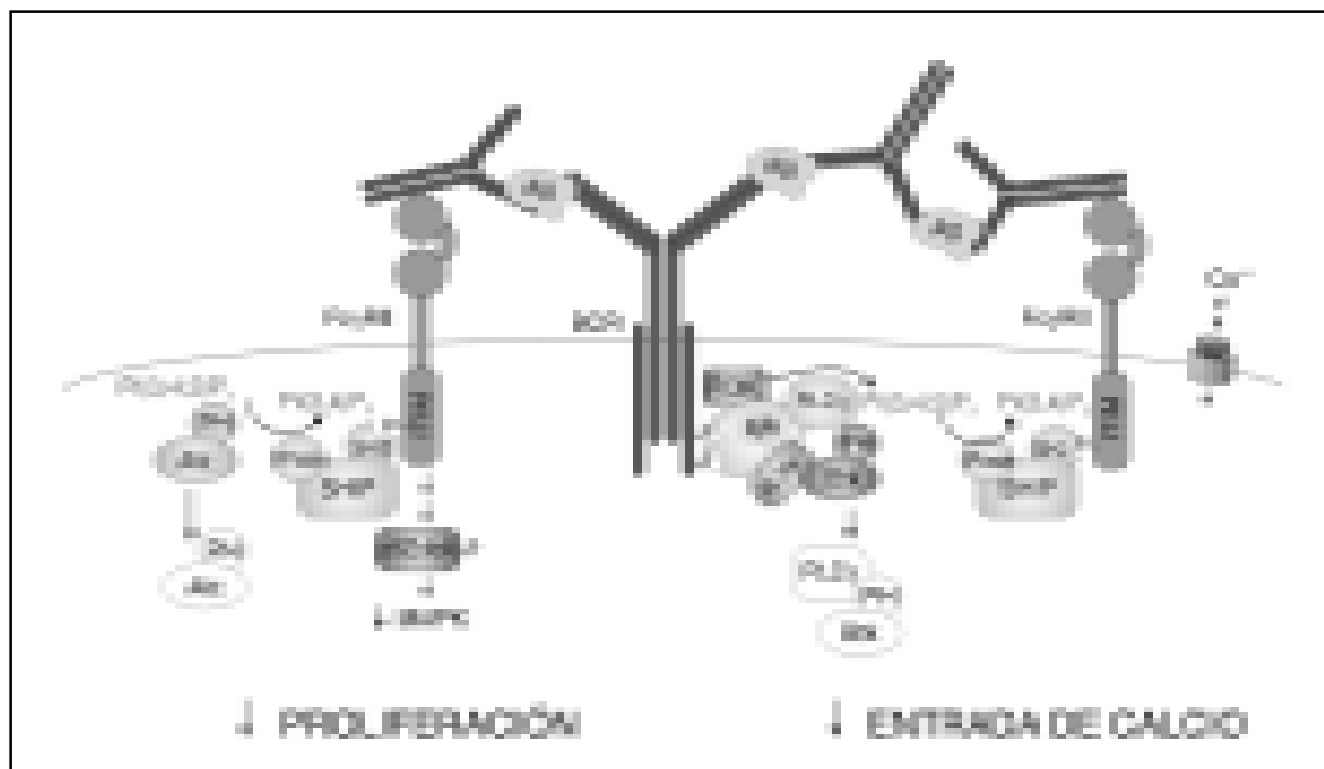


Figura 2. Vías de señalización activadas por unión de BCR y Fc γ RIIB. La activación celular es inhibida por la reunión de fosfatasa con inositol (SHIP) a los sitios fosforilados de los dominios ITIM (ver texto para detalles y glosario para abreviaciones). (Modificada de referencia 3).

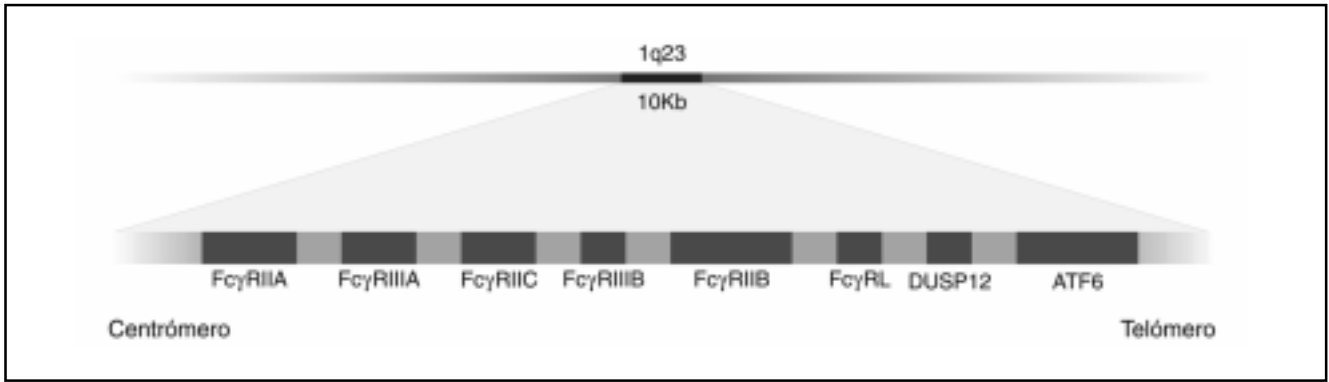


Figura 3. Organización genómica de los receptores Fcγ. Dicha región está ubicada en el brazo largo del cromosoma 1, en 1q23, y posee alrededor de 10 Kb. Esta zona se ha caracterizado por desarrollar entrecruzamientos desiguales y rearrreglos alternativos, lo que ha dado lugar a duplicaciones y deleciones.

ne histidina la que se une más específicamente con IgG2, dando lugar a cambios funcionales importantes, ya que la IgG2 es un mal activador de la vía clásica del complemento (26, 27).

FcγRIIb presenta un cambio de isoleucina por treonina en la región transmembrana de la proteína siendo de importancia funcional, ya que es el único receptor de esta familia que tiene funciones de inhibición de la respuesta inflamatoria (28).

FcγRIIIa posee una sustitución de timina por una guanina, resultando en un cambio en el aminoácido valina por fenilalanina. Los pacientes que tienen el genotipo valina/valina son considerados buenos respondedores para la unión de IgG1, IgG3 e IgG4 (29).

FcγRIIIB posee una sustitución de cuatro aminoácidos denominada el antígeno neutrofílico (NA), que corresponde al dominio distal en la porción extracitoplasmática del receptor. Esta porción es un sitio importante que afecta la glicosilación de la proteína (30). Así, las variantes alélicas son denominadas NA1 en el caso de ser el genotipo sin la sustitución y NA2 para la sustitución. La fagocitosis de complejos inmunes inducida por el alelo NA1 es más eficiente que por el alelo NA2 (Tabla 1) (31).

Fc y autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes, desde el punto de vista etiológico, conjugan factores medioambientales, genéticos, inmunológicos y hormonales. Éstas se caracterizan por la presencia de una respuesta linfocitaria T y/o B autorreactiva en ausencia de alguna causa discernible (infección o cáncer), acompañados de inflamación, producción de autoanticuerpos, presencia de autoantígenos (modificados o no), pérdida de la tolerancia y daño tisular. Desde el punto de vista inmunogenético, las enfermedades autoinmunes son complejas, debido a que no siguen un patrón de herencia mendeliano y son poligénicas, sumado a interacciones génicas como epístasis y desequilibrio de ligamiento (32). El estudio de los receptores Fc en el contexto de autoinmunidad ha despertado un gran inte-

rés por su implicación biológica en la depuración de complejos inmunes, entre otras. Dentro del componente genético, estudios en ratones que son deficientes para FcγRs, han mostrado una incapacidad para fagocitar complejos inmunes de una manera eficiente (33). Además estos ratones sufren espontáneamente varias enfermedades autoinmunes (34).

Los polimorfismos de los receptores Fc influyen en la eficacia de la respuesta celular y han sido asociados con enfermedades inflamatorias, infecciosas y autoinmunes, así como con la severidad de éstas. Además, estudios recientes han demostrado que estos polimorfismos también pueden afectar la respuesta a diversos medicamentos biológicos como los anticuerpos monoclonales (35). Desequilibrios entre el balance de receptores Fc inhibidores o activadores puede ocasionar una ruptura de la tolerancia y desencadenar enfermedad autoinmune (Figura 4).

Un resumen de los principales estudios de polimorfismos genéticos de los receptores Fc en enfermedades autoin-

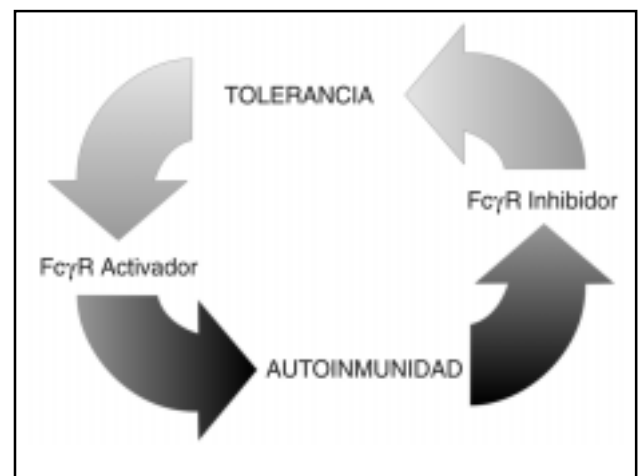


Figura 4. Participación de los receptores Fc en el equilibrio entre tolerancia y autoinmunidad. El desequilibrio entre receptores Fc activadores e inhibidores puede llevar a una ruptura de la tolerancia inmunológica y así desencadenar la producción de autoanticuerpos, la depuración frustrada de complejos inmunes y, en consecuencia, el desarrollo de enfermedad autoinmune.

Tabla 2. Polimorfismos de genes de receptores Fcγ en enfermedades autoinmunes.

Enfermedad	Polimorfismo	Tipo de estudio	Población	Comentario	Ref
AR	FcγRIIIA-158V	Casos y controles	Caucásicos (UK-India del norte-Pakistán)	Asociación	38
	FcγRIIIA-158P/P	Casos y controles	Europea (España)	Asociación	39
	FcγRIIA, B, IIIA, B	Casos y controles	Asiática (Japón)	Asociación débil con IIIA158F/V y ER positivo	47
	FcγRIIIA-158V/V	Casos y controles	India (norte) y europea (UK)	Protección débil	48
	FcγRIIA-131R/R	Casos y controles	Caucásicos (Polonia)	No asociación	49
	FcγRIIA, IIIA, B	Casos y controles	Caucásicos (Noruega)	No asociación	50
	FcγRIIA, IIIA, B	Ligamiento	Caucásicos (Francia)	Asociación fuerte para alelos con alta afinidad y con ER +	51
LES	FcγRIIB	Casos y controles	Caucásicos (Suecia)	No asociación	52
	FcγRIIA, IIIA	Casos y controles	Asiática (Corea)	Asociación independiente del HLA con el genotipo FcγRIIA-131R/R	53
	FcγRIIA-131R	Ligamiento	Caucásicos (USA)	Asociación	54
	FcγRIIB-232T/T FcγRIIB-NA2/NA2	Casos y controles	Asiática (Tailandia)	Asociación significativa con los dos genotipos	55
	FcγRIIA-131R	Casos y controles	Asiática (Vietnam)	Asociación	56
	FcγRIIB-NA1/NA2	Casos y controles	Caucásicos (España)	Asociación débil	57
	FcγRIIA-131R/R	Casos y controles	Caucásicos (Alemania)	Asociación con severidad de la enfermedad	58
	FcγRIIIA-158F	Ligamiento y casos y controles	Caucásicos (Inglaterra, USA, Grecia, Alemania, Holanda, Francia, Italia), Hispanos (México) Afroamericanos, Asiáticos, (China, Japón, Corea, Malasia), Africanos (Haití),	Meta-análisis con 3114 pacientes encuentran asociación con NL (este trabajo analiza 17 estudios de polimorfismos en LES con y sin NL y alrededor de 2.580 controles)	36
	FcγRIIA	Casos y controles	Hispanos (Chile)	No asociación	59
GW	FcγRIIA-131R/R, IIIA-158F/F	Casos y controles	Caucásicos (Holanda)	Este haplotipo es un factor de riesgo para recaídas de la enfermedad	37
MG	FcγRIIA-131R/R	Casos y controles	Caucásicos (Holanda)	Asociación	40
	FcγRIIB-NA1/NA1	Casos y controles	Caucásicos (Noruega)	Asociación con la severidad	41
PTI	FcγRIIB-NA1/NA1 FcγRIIIA-158V/F	Casos y controles	Caucásicos (Irlanda)	Asociación los genotipos	42
	FcγRIIIA-158F/F	Casos y controles	Asiáticos (Japón)	Asociación débil	43
	FcγRIIA-131H FcγRIIIA-158V	Casos y controles	Caucásicos (Canadá)	Asociación de los genotipos con forma aguda en niños	60
EM	FcγRIIA, IIIA	Casos y controles	Caucásicos (Noruega)	No asociación	44
	FcγRIIA, IIIA, B	Casos y controles	Caucásicos (Holanda)	No asociación	46
GB	FcγRIIA, IIIA, B	Casos y controles	Caucásicos (Noruega)	No asociación	46
	FcγRIIB-NA2	Casos y controles	Caucásicos (Holanda)	Asociación con severidad de la enfermedad	45
	FcγRIIA, IIIA, B	Casos y controles	Caucásicos (Noruega)	No asociación	61

Enf: enfermedad; Ref: referencia; AR: artritis reumatoidea; LES: lupus eritematoso sistémico; GW: granulomatosis de Wegener; MG: miastenia gravis; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; EM: esclerosis múltiple; GB: Guillain Barre; FR: factor reumatoideo, ER: epítoto reumatoideo; NL: nefritis lúpica; UK: Reino Unido. La identificación de los datos fue realizada mediante búsqueda en Medline (julio de 2004), basada en palabras clave como "systemic lupus erythematosus" (o la enfermedad correspondiente), "Fc receptor", "polymorphism", "genetic". Sólo se consultaron artículos del idioma inglés o español.

munes es dado en la Tabla 2. Algunos polimorfismos en las regiones reguladoras se han asociado con enfermedad. Finalmente, el uso de agentes terapéuticos que modulan la expresión de dichos receptores pueden ser útiles en la práctica clínica (Tabla 3). Una regulación exagerada en el receptor inhibitor podría evitar reacciones de defensa tan importantes como la ADCC, fagocitosis y liberación de citoquinas (Figura 5).

Glosario

- ADCC:** citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- Btk:** kinasa perteneciente a la familia Tec, denominada tirosin kinasa de Bruton.
- CDCC:** citotoxicidad celular dependiente de complemento.
- DAG:** molécula de señalización que se queda unida a membrana, generada por la fosfolipasa Cg. Su principal función es activar una enzima llamada protein kinasa C.
- Emt:** kinasa perteneciente a la familia de las Tec, que son expresadas en diferentes tipos de células mieloides.
- Fyr:** kinasas de la familia SRC
- Hck:** kinasas de la familia SRC
- ITAM:** inmunorreceptor con motivos de activación basados en tirosinas. Son motivos compuestos de dos copias,



Figura 5. Representación esquemática de factores genéticos, adquiridos y ambientales, involucrados en la regulación de la expresión y función de los receptores Fc.

con la secuencia tirosina-X-X-leucina (donde la X es cualquier aminoácido) que se encuentran en la cola citoplasmática, de varias proteínas del sistema inmune.

ITIM: inmunorreceptor con motivos de inhibición basados en tirosinas. Es un motivo de seis aminoácidos, isoleucina-X-tirosina-X-X-leucina (donde X es cualquier aminoácido), que se encuentra en la cola citoplasmática de varios receptores inhibidores del sistema inmune.

Itk: kinasa perteneciente a la familia de las Tec, que son expresadas en diferentes tipos de células mieloides.

Tabla 3. Aplicación clínica del conocimiento básico de la interacción IgG-FcR

Utilidad	Mecanismo de acción/Patología
Amplificación selectiva de ITIM	La vía de señalización ITIM específica de FcγRIIb, siendo un importante regulador negativo de la respuesta inflamatoria y además su expresión es constante a través de todas las células del sistema inmunológico
Bloqueo unión IgG-FcR	El sitio de unión entre Fc e Ig está localizado en el segundo dominio de FcγR. Por lo tanto actualmente se están construyendo anticuerpos que bloquean dicha unión para tratamientos en asma y algunas enfermedades autoinmunes (62).
Terapia basada en ITIM	En modelos murinos de púrpura trombocitopénica autoinmune, la administración de la porción Fc, y de Ig intravenosa en dichos ratones, evitó la fagocitosis de plaquetas. Dicho mecanismo es explicado por el aumento de la expresión de FcγRIIb, sobre macrófagos del bazo (63).
Anticuerpos anti-IgE.	Este anticuerpo se une directamente contra el FcεRI. Es usado para el tratamiento de rinitis alérgica y asma bronquial. Este anticuerpo posee una reacción cruzada con el FcγRIIb (64).
Marcadores de diagnóstico tumorales	El FcγRIIb1 está involucrado en el desarrollo de tumores, actuando como factor de progresión cuando se expresa ectópicamente en células tumorales no linfoides. Además, la expresión de FcγRIII soluble se encuentra drásticamente disminuida en pacientes con mieloma múltiple. La exposición prolongada de este receptor soluble induce la lisis de células tumorales del mieloma, constituyéndose en una herramienta terapéutica importante (65).
Modulación de la expresión en Fc	La vinblastina y el danazol reducen la expresión de receptores Fc en niños con púrpura trombocitopénica autoinmune, con una remisión completa del 30% de los pacientes (66).
Marcadores en glomerulonefritis	En modelos de glomerulonefritis en ratas se ha demostrado que en macrófagos glomerulares existe una fagocitosis aumentada mediada por Fc, que se va disminuyendo paulatinamente en etapas crónicas de la enfermedad. Esto podría ser un criterio de progresión de la enfermedad (67).
Terapia con receptores funcionales	Algunos estudios en lupus eritematoso sistémico revelan que los receptores Fc no son funcionales e incluso dicho efecto también se explica por la exagerada homocigosis para el FcγRIIa H131 (68).
Inhibición de los Fc	Pacientes con psoriasis, que son tratados con ciclosporina o acitretina, disminuyen la expresión de Fc. Además algunos tratamientos para la artritis reumatoidea disminuyen la expresión de FcγRIIa (69).

Kinasa IP3: molécula de señalización citoplasmática, mediada por la fosfolipasa C (PLC γ 1) y que promueve la entrada de calcio a la célula.

Lyn: kinasas de la familia SRC

MIRR: receptores inmunes reconocedores de cadenas múltiples.

PIP3: fosfolípido que es activado posterior a la unión del antígeno y es importante para la activación del linfocito.

PLCg: enzima que cataliza la hidrólisis del fosfolípido de membrana PIP3, para generar dos moléculas de señalización que son IP3 y diacilglicerol (DAG).

Receptor Fc: receptor específico de superficie celular para la región constante carboxiterminal de la inmunoglobulina. Estos receptores son cadenas de multiproteínas que incluyen componentes de señalización y de unión a inmunoglobulinas.

Receptor Fc γ : es un receptor específico de superficie, que se une a la porción carboxiterminal de la inmunoglobulina G. Existen varias clases de receptores Fc g, dentro de los cuales se incluyen los de alta afinidad (Fc γ RI), que intervienen en la fagocitosis en macrófagos y neutrófilos y los de baja afinidad que activan células como las NK (Fc γ RIIB), o inhiben señales de transducción celular (Fc γ RIIB).

SH2: estructura con dominios tridimensionales con aproximadamente 100 aminoácidos, presente en muchas moléculas de señalización, que permiten uniones no covalentes con otras proteínas por unión de fosfotirosinas.

SHIP: fosfatasa que contiene inositol en su estructura y promueve la defosforilación.

SHP1 y SHP2: fosfatasas que contienen dominios SH2, encargadas de defosforilar moléculas que han sido fosforiladas previamente.

SRC: familia de proteínas con actividad kinasa, que producen la fosforilación de ITAM.

Syk: familia de moléculas que se unen a ITAM, en forma de anclaje molecular, cuando éste ya está fosforilado.

Tec: familia de kinasas que contienen dominios PH, para interactuar con PIP3.

Referencias

- Fridman WH, Bonnerot C, DaeËron M, Amigorena S, Teillaud JL, SauteÁs C. Structural bases of Fc γ receptor functions. *Immunol Rev* 1992; **125**: 49-76
- Berken A, Benacerraf B. Properties of antibodies cytophilic for macrophages. *J Exp Med* 1966; **3**:119-144
- Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2001; **19**: 275-290
- Heyman B. Feedback regulation by IgG antibodies. *Immunol Lett* 2003; **88**:157-161
- Van den Herik-Oudijk IE, Capel PJ, Van der Bruggen T, Van de Winkel JG. Identification of signalling motifs within human Fc γ RIIa and Fc γ RIIb isoforms. *Blood* 1995; **85**:2202-2211
- Pearse RN, Kawabe T, Balland S, Guinamard R, Kurosaki T, Ravetch JV. SHIP recruitment attenuates Fc γ RIIb-induced B-cell apoptosis. *Immunity* 1999; **10**:753-760
- Dijstelbloem H, Van de Winkel J, Kallenberg. Inflammation in autoimmunity receptors for IgG revisited. *Trends Immunol* 2001; **22**: 510-516
- Takai T. Roles of Fc receptors in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2002; **2**:580-592
- Amigorena S, Bonnerot C. Fc receptor signalling and trafficking: a connection for antigen processing. *Immunol Rev* 1999; **172**:279-284
- Wallace KH, Rees AR. Studies on the immunoglobulin-G Fc-fragment receptor from neonatal rat small intestine. *Biochem J* 1980; **188**:9-16
- Christianson GJ, Brooks W, Vekasi S, Manolfi EA, Niles J, Roopenian SL, et al. Beta 2-microglobulin-deficient mice are protected from hypergammaglobulinemia and have defective antibody responses because of increased IgG catabolism. *J Immunol* 1997; **159**:4781-4792
- Ghetie V and Sally Ward E. Multiple roles for the major histocompatibility complex class I-related receptor FcRn. *Ann Rev Immunol* 2000; **18**:739-766
- Ravetch JV, Kinet JP. Fc receptors. *Ann Rev Immunol* 1991; **9**:457-492
- Luanfeng P, Peng P. Signalling transduction by IgG receptors. *Chinese Medical Journal* 2003; **116**:487-494
- Durden DL, Kim HM, Calore B, Liu Y. The Fc gamma RI receptor signals through the activation of hck and MAP kinase. *J Immunol* 1995; **154**: 4039-4047
- Ferguson KM, Lemmon MA, Schlessinger J, Sigler PB. Structure of the high affinity complex of inositol trisphosphate with a phospholipase C pleckstrin homology domain. *Cell* 1995; **83**:1037-1046
- Kawakami Y, Yao L, Han W, Kawakami T. Tec family protein-tyrosine kinases and pleckstrin homology domains in mast cells. *Immunol Lett* 1996; **54**:113-117
- Wang D, Feng J, Wen R, Marine JC, Sangster MY, Parganas E, et al. Phospholipase C gamma 2 is essential in the functions of B cell and several Fc receptors. *Immunity* 2000; **13**:25-35
- Hulett MD, Hogarth PM. Molecular basis of Fc receptor function. *Adv Immunol* 1994; **57**:1-27
- Diegel ML, Rankin BM, Bolen JB, Doboys PM, Kiener PA. Crosslinking of Fc γ receptor to surface immunoglobulin on B cells provides an inhibitory signal that closes the plasma membrane calcium channel. *J Biol Chem* 1994; **269**:11409-11416
- Muta T, Kurosaki T, Misulokin Z, Sanchez M, Nussenzweig MC, Ravetch JV. A 13-amino acid motif in the cytoplasmic domain of Fc γ RIIB modulates B cell receptor signalling. *Nature* 1994; **368**:70-73
- Ono M, Bolland S, Tempst P, Ravetch JV. Role of the inositol phosphatase SHIP in negative regulation of the immune system by the receptor Fc γ RIIB. *Nature* 1996; **383**:263-266
- Bolland S, Pearse RN, Kurosaki T, Ravetch JV. SHIP modulates immune receptor responses by regulating membrane association of Btk. *Immunity* 1998; **8**:509-516
- Su K, Wu J, Edberg JC, McKenzie SE, Kimberly RP. Genomic organization of classical human low-affinity Fc γ receptors genes. *Genes Immun* 2002 **3**(suppl 1):S51-S56
- Warmerdam PA, Nabben NM, van de Graaf SA, van de Winkel JG, Capel PJ. The human low affinity immunoglobulin G Fc receptor IIC gene is a result of an unequal crossover event. *J Biol Chem* 1993; **268**: 7346-7349
- Warmerdam PA, Van de Winkel JG, Vluga A, Westerdaal NA, Capel PJ. A single amino acid in the second Ig-like domain of the human Fc gamma receptor II is critical for human IgG2 binding. *J Immunol* 1991; **147**: 1338-1343
- Clark M, Stuart S, Kimberly RP. A single amino acid distinguishes the high-responder from the low-responder form of Fc receptor II on human monocytes. *Eur J Immunol* 1991; **21**: 1911-1916
- Kyogoku C, Dijstelbloem HM, Tsuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A, et al. Fc receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. Contribution of FCGR2B to genetic susceptibility. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 1242-1254
- Wu J, Edberg JC, Redecha PB, Bansal PB, Bansal V, Guyre PM, et al. A novel polymorphism of Fc gamma RIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest* 1997; **100**: 1059-1070
- Huizinga TW, Kleijer M, Tetteroo PA, von Roos D, dem Borne AE. Biallelic neutrophil NA-antigen system is associated with a polymorphism in the phosphoinositol-linked Fc gamma receptor III (CD16). *Blood* 1990; **75**: 213-217
- Salmon JE, Millard SS, Brogle NL, Kimberly RP. Fc gamma receptor IIIb enhances Fc gamma receptor IIa function in an oxidant dependent and allele-sensitive manner. *J Clin Invest* 1995; **95**: 2877-2885
- Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993; **14**: 426-430
- Takai T, Li M, Sylvestre D, Clynes R, Ravetch JV. FcR γ -chain deletion results in pleiotropic effector-cell defects. *Cell* 1994; **76**: 519-529
- Bolland S, Ravetch JV. Spontaneous autoimmune disease in Fc γ RIIB-deficient mice results from strain-specific epistasis. *Immunity* 2000; **13**, 277-285
- Van der Pol WL, van de Winkel JG. IgG receptor polymorphisms: risk factors for disease. *Immunogenetics* 1998; **48**: 222-32

36. Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP. Role of the Fcγ receptor IIa polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 1563-1571
37. Dijkstra H, Scheepers RH, Oost WW, Stegeman CA, van der pol WL, Sluiter WJ, et al. Fc gamma receptor polymorphisms in Wegener's granulomatosis: risk factors for disease relapse. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 1823-1827
38. Morgan AW, Griffiths B, Ponchel F, Montague BM, Ali M, Gardner PP, et al. Fcγ receptor type IIIA is associated with rheumatoid arthritis in two distinct ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 2328-2334
39. Nieto A, Caliz R, Pascual M, Mataran L, Martin J. Involvement of Fcγ receptor IIIA genotypes in susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 735-739
40. Van Sorge NM, van der Pol WL, van de Winkel JG. Fcγ receptor polymorphisms: Implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tissue Antigens* 2003; **61**: 189-202
41. Van der Pol WL, Jansen MD, Kuks TB, de Leppers-van de Straat FG, Wokke JH, et al. Association of the Fc gamma receptor IIA-R/R131 genotype with myasthenia gravis in Dutch patients. *J Neuroimmunol* 2003; **144**: 143-147
42. Williams Y, Lynch S, McCann S, Smith O, Feighery C, Whelan A. Correlation of platelet Fc gammaRIIA polymorphism in refractory idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998; **101**: 779-782
43. Fujimoto TT, Inoue M, Shimomura T, Fujimura K. Involvement of Fc gamma receptor polymorphism in the therapeutic response of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; **115**: 125-130
44. Myhr KM, Raknes G, Nyland H, Vedeler C. Immunoglobulin G Fc-receptor (FcγR) IIA and IIIB polymorphisms related to disability in MS. *Neurology* 1999; **52**: 1771-1776
45. Van der Pol WL, van den Berg LH, Scheepers RH, van der Bom JG, van Doorn PA, van Koningsveld R, et al. IgG receptor IIa alleles determine susceptibility and severity of Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2000; **54**: 1661-1665
46. Breij EC, van der Pol WL, van Winsen L, Jansen MD, Dijkstra CD, van de Winkel JG, et al. No association of Fc gamma RIIa, Fc gamma RIIIa and Fc gamma RIIIB polymorphisms with MS. *J Neuroimmunol* 2003; **140**: 210-215
47. Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Tokunaga K. Studies on the association of Fc gamma receptor IIA, IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with rheumatoid arthritis in the Japanese: evidence for a genetic interaction between HLA-DRB1 and FCGR3A. *Genes Immun* 2002; **3**: 488-493
48. Milicic A, Misra R, Agrawal S, Aggarwal A, Brown MA, Wordsworth BP. The F158V polymorphism in FcγRIIIA shows disparate associations with rheumatoid arthritis in two genetically distinct populations. *Ann Rheum Dis* 2003; **62**: 1021-1023
49. Pawlik A, Ostaneck L, Brzosko I, Brzosko M, Fabrycy IF, Florczak M, et al. Fc gamma RIIa polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; **20**: 841-844
50. Brun JG, Madland TM, Vedeler CA. Immunoglobulin G Fc-receptor (FcγR) IIA, IIIA, and IIIB polymorphisms related to disease severity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; **29**: 1135-1140
51. Radstake TR, Petit E, Pierlot C, van de Putte LB, Cornelis F, Barrera P. Role of Fcγ receptors IIA, IIIA, and IIIB in susceptibility to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; **30**: 926-933
52. Magnusson V, Zunec R, Odeberg J, Sturfelt G, Truedsson L, Gunnarsson I, et al. Polymorphisms of the Fc gamma receptor type IIB gene are not associated with systemic lupus erythematosus in the Swedish population. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 1348-1350
53. Lee HS, Chung YH, Kim TG, Kim TH, Jun JB, Jung S, et al. Independent association of HLA-DR and Fc gamma receptor polymorphisms in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2003; **12**: 1501-1507
54. Kyogoku C, Tsuchiya N, Wu H, Tsao BP, Tokunaga K. Association of Fcγ receptor IIA, but not IIB and IIIA, polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a family-based association study in Caucasians. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 671-673
55. Siriboonrit U, Tsuchiya N, Sirikong M, Kyogoku C, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, et al. Association of Fcγ receptor IIB and IIIA polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue Antigens* 2003; **61**: 374-383
56. Khoa PD, Sugiyama T, Yokochi T. Fc gamma receptor II polymorphisms in Vietnamese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; **12**: 704-706
57. Gonzalez-Escribano MF, Aguilar F, Sanchez-Roman J, Nunez-Roldan A. FcγRIIA, FcγRIIIA and FcγRIIIB polymorphisms in Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunogenet* 2002; **29**: 301-306
58. Manger K, Repp R, Jansen M, Geisselbrecht M, Wassmuth R, Westerdal NC, et al. Fcγ receptor IIA, IIIA, and IIIB polymorphisms in German patients with systemic lupus erythematosus: association with clinical symptoms. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 786-792
59. Carrion F, Figueroa F, Martinez ME, Massardo L, Perez T, Foster C, et al. Polymorphisms of FcγIIa receptors in Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Med Chile* 2003; **131**: 11-18
60. Carcao MD, Blanchette VS, Wakefield CD, Stephens D, Ellis J, Matheson K, et al. Fcγ receptor IIA and IIIA polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003; **120**: 135-141
61. Vedeler CA, Myhr KM, Nyland H. Fc receptors for immunoglobulin G: a role in the pathogenesis of Guillain-Barre syndrome and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2001; **118**: 187-193
62. Rigby LJ, Epa VC, Mackay GA, Hulett MD, Sutton BJ, Gould HJ, et al. Domain one of the high affinity IgE receptor, Fc epsilon RI, regulates binding IgE through its interface with domain two. *J Biol Chem* 2000; **275**: 9664-9672
63. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; **291**: 484-486
64. Kinet JP. Atopic allergy and other hypersensitivities. *Curr Opin Immunol* 1999; **11**: 603-605
65. Zusman T, Gohar O, Eliassi Y, Avivi Y, Lisanki E, Sautes C. The murine Fc-gamma (Fc gamma) receptor type II B1 is a tumorigenicity-enhancing factor in polyoma-virus-transformed 3T3 cells. *Int J Cancer* 1996; **65**: 221-229
66. Choudhry VP, Kashyap R, Ahlawat S, Pati HP. Vinblastine and danazol therapy in steroid resistant childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 1995; **61**: 157-162
67. Moxey-Mims MM, Noble B. Glomerular macrophage phagocytic activity in experimental immune complex nephritis. *Kidney* 1994; **45**: 1326-32
68. Kastner P, Franke H, Kleinert P, Gunther C, Malberg K, Lobnitz M. Fc receptor mediated immune complex clearance function of the mononuclear phagocyte system in systemic lupus erythematosus. *Allerg Immunol* 1990; **2**: 103-110
69. Bjerke JR, Tigelonova M, Jensen TS, Matre R. Fc gamma-receptors in skin and serum from patients with psoriasis, before and after therapy. *Acta Derm Venereol* 1994; **186**: 141-142.