

Receptores Fc

Distribución, estructura y función

Muchas de las funciones esenciales del sistema inmune son mediadas por glicoproteínas de superficie conocidas como receptores Fc (FcR), que interactúan en forma específica con el dominio constante o región Fc de inmunoglobulinas homologas. Se encuentran ampliamente distribuidos entre las células del sistema inmune y tienen especificidad por diferentes isotipos de inmunoglobulinas. Las cadenas proteicas que componen los FcR contienen una región extracelular, una región transmembranal y una región intracelular. La región extracelular es altamente conservada mientras que la citoplasmática es muy heterogénea, lo que parece

explicar las diferencias funcionales existentes entre los FcR expresados por las distintas células. El análisis molecular de genes y proteínas que constituyen los FcR ha mostrado una diversidad de estructuras, subunidades proteicas y vías para la transducción de señales que son compartidas con otros receptores del sistema inmune. Conocer las funciones específicas para cada uno de los FcR y el mecanismo a través del cual ocurre la transducción de señales para la activación celular permitirá un mejor entendimiento del papel inmunorregulador de los FcR y su utilización en el diseño de alternativas terapéuticas para varios desórdenes inmunológicos en los cuales participan.

Sara María Robledo

Introducción

El sistema de defensa de un hospedero involucra la función en forma cooperativa de numerosas células y moléculas. Los anticuerpos (Ac) o inmunoglobulinas (Ig) son moléculas responsables del reconocimiento específico y la eliminación de antígenos (Ag) extraños con la participación de células, fagocíticas o no, y componentes del sistema del complemento (1). Esta familia de glicoproteínas producidas por las células B funcionan como mediadores de la inmunidad humoral específica.

Los Ac tienen una estructura central común, con dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas idénticas (Figura 1). Cada cadena consta de varios dominios que contienen alrededor de 110 aminoácidos. Los dominios aminoterminales (NH₂) de las cadenas pesadas y livianas conforman las regiones variables de las Ig que difieren en los distintos Ac. Cada región variable contiene regiones hipervariables ensambladas en forma específica formando el sitio de unión de Ag y que está contenido en la región Fab. Los dominios carboxiterminales (COOH) de las cadenas pesadas y livianas consti-

Dra. Sara María Robledo: Bacterióloga, M.Sc. Estudiante de Doctorado, Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Antioquia-Corporación Cideim. Cali.

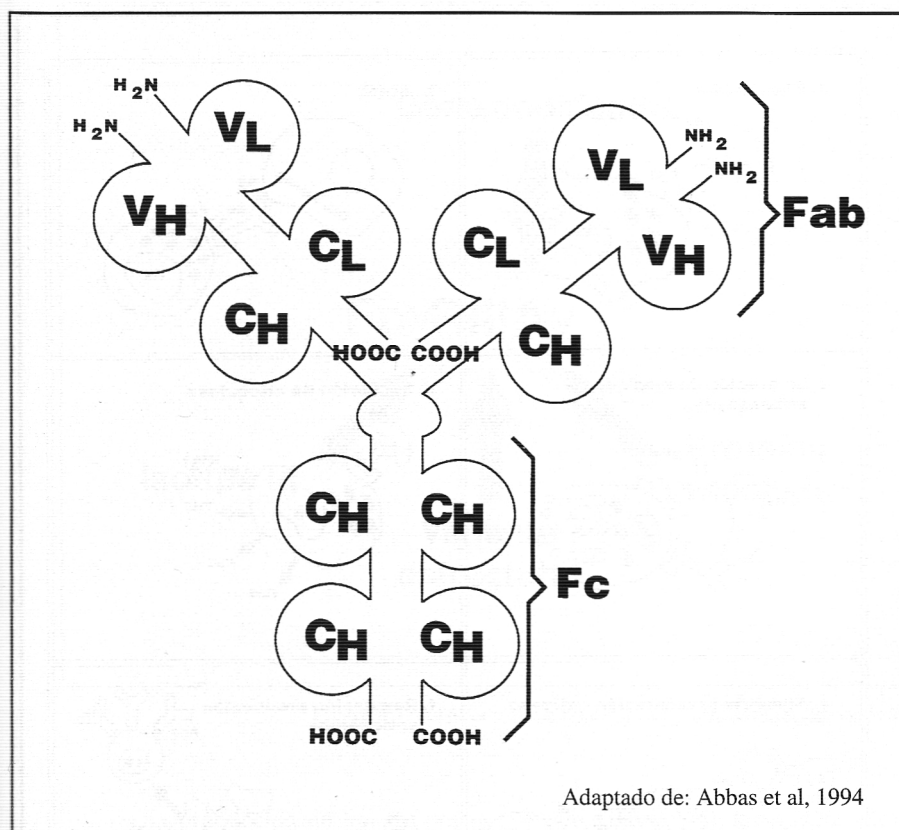


Figura 1. Diagrama esquemático de una molécula de inmunoglobulina
 VL: región variable de la cadena liviana; VH: región variable de la cadena pesada;
 CL: región constante de la cadena liviana; CH: región constante de la cadena pesada;
 Fab: sitio de unión al antígeno; FC: sitio de unión al receptor Fc.

FcR	Mon	MO	Neu	Eos	Bas	Mast	NK	Lang	LB	LT	Pla
FcγRI	+	+	i	i	-	-	-	-	-	-	-
FcγRII	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+
FcγRIII	+,i	+	+	i	-	-	+	-	-	+	-
FcεRI	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
FcεRII	i	+	-	+	?	?	-	i	+	i	+
FcαR	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
FcδR	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

+ Receptor presente; - Receptor ausente; ? Presencia desconocida; i: Inducido; a: Linfocitos T δγ+.

Tabla 1. Expresión de receptores Fc en células humanas.

tuyen la región constante de las Ig. Los dos últimos dominios constantes de las cadenas pesadas forman el fragmento cristalizante o región Fc (1).

La cual media muchas de las funciones efectoras de los Ac gracias a su capacidad para activar el sistema del complemento y para unirse a receptores específicos denominados receptores Fc (FcR), que están expresados en las diferentes células del sistema inmune. Los FcR constituyen un grupo de glicoproteínas integrales de membrana expresados en células del sistema inmune. Interaccionan en forma específica con la región Fc de inmunoglobulinas homologas (2) y habilitan a las células efectoras del sistema inmune para que reconozcan Ac específicos a los cuales se han unido Ag extraños. Cuando Ag se une a un Ac específico, los FcR reconocen el complejo inmune Ag-Ac y así se estimulan muchas de las funciones de las células efectoras (1).

Los FcR se encuentran ampliamente distribuidos entre las células del sistema inmune, particularmente leucocitos y plaquetas (Tabla 1). Una misma célula puede expresar uno o más tipos de FcR; sin embargo, el número de receptores expresados en la célula, la concentración de cada uno de ellos en la membrana de superficie y el momento durante la ontogenia en el cual se expresan varían según el tipo de células y el estado de activación (3,4). Las células B, células NK (asesinas naturales), macrófagos, mastocitos, granulocitos y plaquetas expresan en forma constitutiva altos niveles de FcR y en forma inducida luego de estimulación con Ag, mitógenos o citoquinas.

Entre las diferentes subpoblaciones de células T, las $\delta\gamma^+$ son las únicas que expresan en forma constitutiva FcR tipo III para IgG (Fc γ RIII). Otras subpoblaciones sólo expresan en forma inducida FcR tipo II para IgE (Fc ϵ RIII) cuando son activadas por Ags específicos o mitógenos como la fitohemaglutinina (PHA) (5).

Participación de los FcR en respuestas inmunes efectoras

Los FcR proporcionan un puente de unión entre la respuesta inmune humoral y la mediada por células, participando en diferentes respuestas efectoras cuando se unen a los Ac que previamente se han unido a un Ag a través de la región Fab. Luego de la formación del complejo inmune Ag-Ac se inicia una serie de respuestas biológicas que van a depender tanto del tipo de FcR y de la célula blanco como de la naturaleza y estado de activación de la célula efectora. Las actividades biológicas desencadenadas por la interacción del FcR con su respectivo ligando se ilustran en la Figura 2 e incluyen entre otras:

- a) Fagocitosis de microorganismos opsonizados con los Ac que interaccionan con el correspondiente FcR expresado en la célula fagocítica (6).
- b) Citotoxicidad mediada por célula dependiente de Ac (ADCC) mediante la interacción de los FcR con moléculas de Ac unidas a Ag presentes en la superficie de células blanco (7).
- c) Liberación de mediadores inflamatorios como prostaglandinas, leucotrienos e hidrolasas por los mastocitos y los basófilos activados cuando interaccionan dos

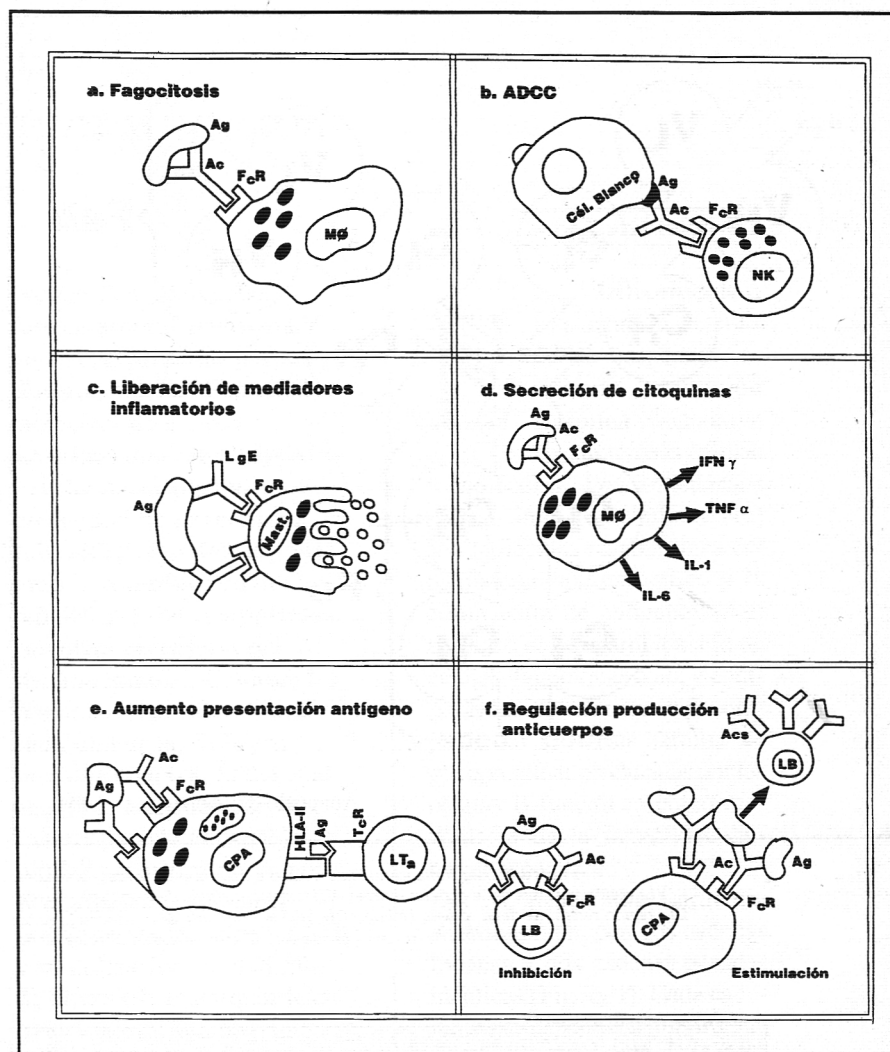


Figura 2. Respuestas inmunes efectoras mediadas por receptores Fc.

moléculas de Fc γ R con dímeros de IgE generados previamente por diferentes mecanismos (8).
 d) Secreción de citoquinas y prostaglandinas al inducirse la transcripción de sus genes codificadores cuando interaccionan Fc γ R con sus ligandos (9-12).
 e) Aumento de la presentación del Ag (13) a células T ayudadoras en asociación con molé-

culas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II. Los macrófagos fagocitan la partícula antigénica que está formando complejos inmunes con los Ac específicos a través de FcR, lo procesan en su interior y lo presentan a las células T.
 f) Regulación de la producción de los Ac. La interacción de los FcR expresados en una célula B con complejos Ag-Ac, inhibe

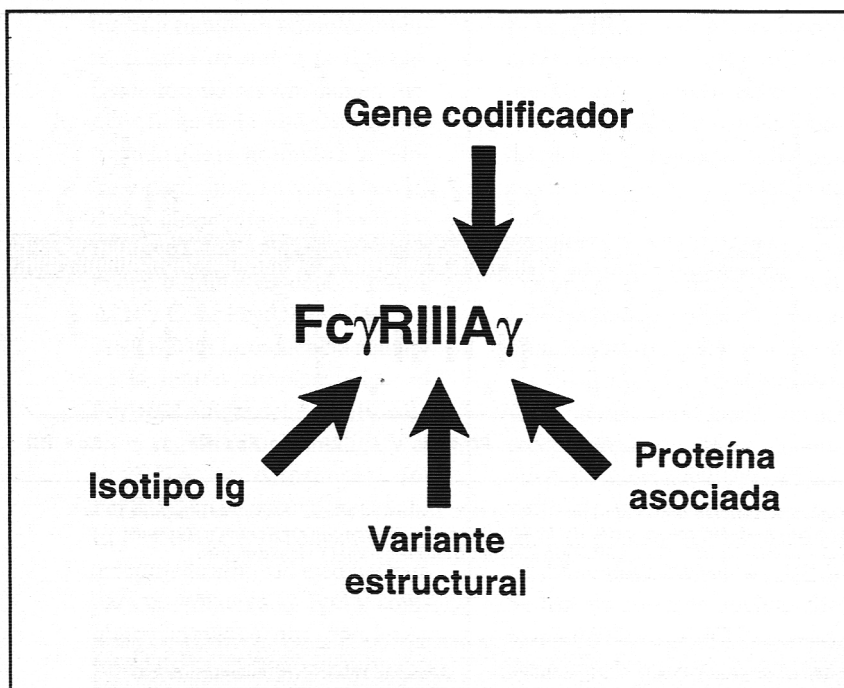


Figura 3. Principales criterios incluidos en la nomenclatura para los FcR.

la producción de los Ac por la célula B mientras que la unión de complejos Ag-Ac a los FcR de una célula presentadora de antígeno (CPA) a células B, aumenta la producción de Ac por la célula B a la que se le ha presentado el Ag (4).

Características generales de la estructura prototipo de los FcR

Los FcR son estructuras complejas. Para su denominación la Organización Mundial de la Salud ha recomendado la inclusión de diferentes criterios que propician una nomenclatura estándar (Figura 3). Los FcR se definen en primer lugar según su especificidad por cada una de las diferentes clases de las Ig, utilizando la letra griega correspondiente. Los FcR para IgG se denominan FcγR, para IgE, FcεR y para IgA, FcαR. Cuando exis-

ten receptores específicos para una misma clase de Ig pero que difieren a nivel estructural se distinguen por un número romano. Actualmente se reconocen tres clases de FcγR: FcγRI, FcγRII y FcγRIII y dos clases de FcεR: FcεRI y FcεRII. Los distintos genes que codifican para los FcR que están relacionados estructuralmente se designan con letras mayúsculas A, B o C y los distintos transcritos derivados de un mismo gene se designan como a1, a2, b1 o b2. Finalmente, la subunidad proteica asociada al receptor se distingue con una letra griega, tal como α, ζ o γ (4).

En los últimos años la comprensión de la estructura de los FcR ha aumentando gracias a la disponibilidad de los Ac monoclonales (AcM) y el secuenciamiento de las moléculas a través de ADNc que han permitido

el estudio detallado de los receptores. De esta forma se ha podido demostrar que todos los receptores Fc pertenecen a la familia de las Ig, con excepción del FcεRII que pertenece a la familia de lectinas animales tipo C. Todos los FcR son proteínas integrales de membrana con excepción del FcγRIIIB que se une a la membrana celular a través de una molécula de glicosil fosfatidil inositol (GPI) (Figura 4) (4,14).

En términos generales los FcR constan de una cadena peptídica α que une el ligando, y que está constituida por una región extracelular NH₂, una región transmembranal y una región citoplasmática COOH. La porción extracelular contiene dos o tres dominios de longitud variable, homólogos a los dominios del fragmento Fc de las Ig. La porción transmembranal es única en la mayoría de los FcR. Sólo el FcεRI y los FcγRI y FcγRIIIA son complejos heterodiméricos. La porción citoplasmática posee múltiples dominios que contienen secuencias de aminoácidos requeridas para procesos de endocitosis y transducción de señales (14-16).

Diversidad estructural de los FcR

Aunque los FcR son miembros de una misma familia, presentan una amplia diversidad estructural. En los humanos se han identificado FcR específicos para cada una de las clases de Ig (Tabla 1), aunque los más estudiados y por lo tanto mejor caracterizados son los receptores FcγR y FcεR. En los humanos, actualmente se reconocen tres clases de FcγR: FcγRI, FcγRII y FcγRIII que dan origen a ocho isotipos diferentes

y dos clases de FcεR: FcεRI y FcεRII que originan dos isotipos cada uno (Tabla 2) (4, 14).

El FcγRI (CD64) es un monómero de IgG con una alta afinidad (Tabla 2). Su M_r es de aproximadamente 72 KDa. Es una proteína monomérica glicosilada con tres dominios extracelulares tipo Ig (Figura 4). Se expresa en forma constitutiva en monocitos y macrófagos (17) y puede ser inducido en neutrófilos y eosinófilos por acción del IFNγ (Tabla 1) (18). Las células en reposo expresan entre 10.000 y 30.000 receptores por célula (19). Su alta afinidad por la IgG se relaciona con la presencia de homodímeros de cadenas γ asociadas al receptor. A diferencia de otros receptores, la asociación con cadenas γ no es esencial para su expresión en la membrana celular (20). Para su identificación se dispone de varios AcM que son específicos para dos epitopes diferentes localizados en el sitio de unión al ligando, facilitando estudios de función mediante bloqueo específico del receptor (21). El FcγRI participa en diferentes funciones biológicas (Tabla 3), principalmente mediante reacciones de ADCC (22).

El FcγRII (CD32) es un receptor de baja afinidad para monómeros de IgG (Tabla 2). Bajo condiciones fisiológicas interactúa exclusivamente con complejos inmunes multivalentes. Dado que son proteínas monoméricas glicosiladas, con dos dominios tipo Ig, su M_r varía entre 40 y 60 kDa debido a diferencias en la glicosilación. Es el receptor Fcγ más ampliamente distribuido, y se expresa en forma constitutiva en la mayoría de las células. Los AcM existentes para su de-

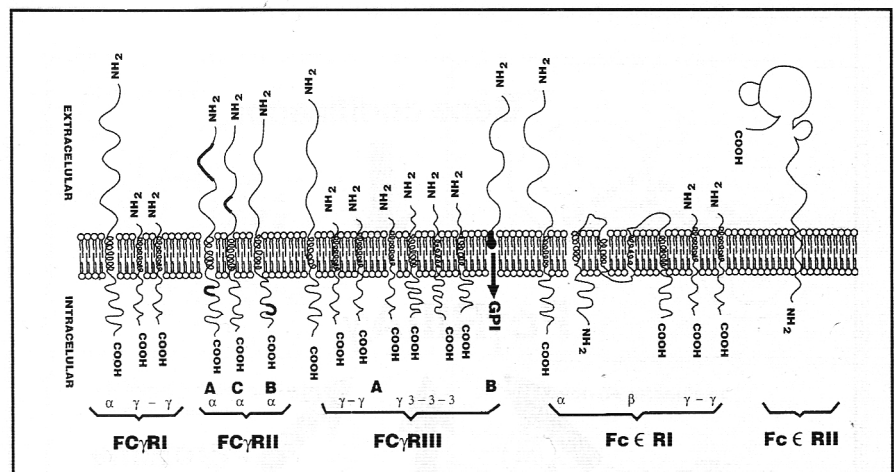


Figura 4. Representación esquemática de los FcR. Todos los FcRs son moléculas integrales de la membrana celular, con excepción del FcγRIII B que está anclado a la membrana a través de una molécula de GPI. Las regiones extracelular, transmembranal y citoplasmática presentan una alta homología.

Nomenclatura (OMS)	Ligando	Afinidad (Ka)	Nomenclatura CD ^a
FcγRI	IgG1,3	10^{-8} - 10^{-9}	CD64
FcγRIIA	IgG1,3	$<10^{-7}$	CD32
FcγRIIB	IgG1,3	$<10^{-7}$	CD32
FcγRIIC	IgG1,3	$<10^{-7}$	CD32
FcγRIIAα	IgG1,3	$<10^{-7}$	CD16
FcγRIIAγ	IgG1,3	$<10^{-7}$	CD16
FcγRIIAζ	IgG1,3	$<10^{-7}$	CD16
FcγRIIIB	IgG1,3	$<10^{-7}$	CD16
FcεRIα	IgE	$<10^{-10}$	
FcεRIγ	IgE	$<10^{-10}$	
FcεRIA	IgE	10^{-6} - 10^{-7}	CD23
FcεRIIB	IgE	10^{-6} - 10^{-7}	CD23

^a Cluster Differentiation

Tabla 2. Heterogeneidad estructural de los FcR expresados en células humanas.

Función	FcγRI	FcγRII	FcγRI	FcεRI	FcεRII
Fagocitosis	+	+	+	-	-
Generación Superóxido	+	+	+	-	-
Citotoxicidad (ADCC)	+	+	+	-	+
Liberación Citoquinas	+	+	+	+	-
Presentación antígeno	+	+	+	-	-
Producción Ig	-	+	-	-	+
Liberación mediadores inflamatorios	-	-	-	+	-

Tabla 3. Funciones biológicas inducidas por FcR.

Receptores Fc

tección bloquean completamente el sitio de unión al ligando. Estos receptores median en forma eficiente la endocitosis del ligando que se ha unido a la célula, y participan en varias actividades inmunológicas (Tabla 3). El FcγRII está codificado por tres genes homólogos denominados A, B y C. El FcγRIIA difiere del FcγRIIB en la secuencia señal y en la región citoplasmática, el FcγRIIB difiere del FcγRIIC sólo en la región citoplasmática y el FcγRIIA se diferencia del FcγRIIC en su secuencia señal. El FcγRIII (CD 16) constituye el receptor de afinidad media y baja para monómeros de IgG y complejos inmunes que contienen IgG (Tabla 2). Es una proteína de 50 a 80 kDa. Se expresa en forma constitutiva en macrófagos tisulares, células NK, células T $\delta\gamma^+$, neutrófilos, algunas subpoblaciones de monocitos de sangre periférica (23) y macrófagos derivados de monocitos luego de varios días en cultivo (24). Su expresión puede ser inducida en algunas subpoblaciones de monocitos por acción de TGF- β y en eosinófilos por el IFN γ . El FcγRIII participa en procesos de ADCC y depuración de complejos inmunes (Tabla 3). Su principal característica es la heterogeneidad estructural entre los receptores FcγRIIIA y B. El FcγRIIIB se expresa exclusivamente en neutrófilos y se une a la membrana celular a través de una molécula de GPI localizada en su extremo COOH (Figura 4) (25); mientras que el FcγRIIIA se expresa en células NK macrófagos, y es un receptor transmembranal. Los AcM existentes para el FcγRII también reconocen los FcγRIII (4,15).

El FcγRIIIA se puede asociar con otras proteínas integrales de membrana constituidas por homodímeros o heterodímeros de cadena y, similares a las que se encuentran en el FcεRI, o de cadenas ζ similares a las que forman parte del complejo CD3-receptor de células T (25, 26). Las dos cadenas de la subunidad proteica están ligadas por puentes disulfuro. La proteína asociada previene la degradación del receptor en el retículo endoplásmico y es esencial para el ensamblaje, transducción de señales y expresión del receptor en las diferentes células (14,16,27). Se han demostrado además formas solubles de FcγRIII generadas a través de diferentes mecanismos aún no muy bien establecidos. El suero humano contiene altos niveles de moléculas FcγRIIIB liberadas al parecer por células polimorfonucleares, debido a la acción de proteasas de serina y moléculas de FcγRIIIA liberadas por células NK que son activadas por metaloproteasas (28). La importancia biológica de estas formas solubles aún no es clara. Sin embargo, se ha observado que la inyección de FcγRIIIA y complejos inmunes produce inhibición de la reacción pasiva de Arthus en ratas, lo que sugiere que los FcγR solubles pueden ser importantes a nivel terapéutico (14).

El FcγRI es el receptor de alta afinidad para IgE (Tabla 2) y por lo tanto es la molécula que inicia procesos de hipersensibilidad inmediata en reacciones alérgicas (Tabla 3). Está presente en la superficie de mastocitos y basófilos.

A nivel estructural el FcεRI contiene cuatro proteínas transmembranales que participan tanto en

la unión del receptor a la IgE como en la transducción de señales. El tetrámero está compuesto por una subunidad α que media la unión de la IgE al receptor, una subunidad β que está constituida por cuatro dominios transmembranales, con los extremos NH₂ y COOH localizados en la región intracitoplasmática y dos subunidades γ unidas entre sí por puentes disulfuro las cuales median el acoplamiento del FcεRI a las vías de señalización intracelular (Figura 4). El complejo tetramérico contiene en total siete dominios transmembranales, una característica que es expresada por algunos receptores de membrana que interactúan con moléculas de guanosina trifosfato (GTP) y que se conocen como proteínas G las cuales regulan una variedad de sistemas enzimáticos y canales iónicos, mediando así la transducción de señales (4, 14, 29).

El FcεRII (CD23) es el receptor de baja afinidad para la IgE (Tabla 2). Posee una M_r de 45 kDa aproximadamente. A diferencia de los demás FcR, el FcεRII posee el extremo COOH orientado hacia el exterior de la célula y una región transmembranal única (Figura 4). Se expresa en forma constitutiva en linfocitos B, macrófagos, eosinófilos y plaquetas y en forma inducida, en monocitos y células de Langerhans por la acción de la IL-4 y en células T post-estimulación con PHA o antígenos específicos (30) (Tabla 1). El FcεRII presenta homología con el receptor para la sialoglicoproteína humana. No presenta homología con el FcεRI ni con otras proteínas que unen IgE (31).

El Fc ϵ RII expresado en eosinófilos desempeña un papel muy importante en la respuesta inmune contra infecciones por helmintos, mediante procesos de ADCC; en este mecanismo la IgE proporciona el reconocimiento y activación del eosinófilo para lisar los helmintos a través de la proteína básica presente en los gránulos de la célula. Está involucrado además en la regulación del crecimiento y diferenciación de células B. La forma soluble del Fc ϵ RII participa en la regulación de la síntesis de IgE. La relación entre su estructura y su función aún no se ha establecido (14). El análisis del RNA m del Fc ϵ RII indica que existen dos isotipos, Fc ϵ RIIA y Fc ϵ RIIB, que sólo difieren en la región citoplasmática (amino terminal). La forma IIA se encuentra exclusivamente en células B y la forma IIB se encuentra en monocitos, eosinófilos, plaquetas y células T (4).

Transducción de señales por los FcR

Los mecanismos por los cuales la interacción de los FcR con sus ligandos induce en las células diferentes actividades biológicas no se han evaluado en forma definitiva, debido en gran parte a la heterogeneidad estructural que presentan los FcR en la mayoría de las células. Los FcR tiene actividades biológicas que se superponen de tal forma que cada uno de ellos puede mediar varias funciones efectoras de las células del sistema inmune (Tabla 3).

La reactividad de los FcR a través de un ligando es un evento necesario pero no suficiente para que ocurra la activación de la

célula y la iniciación de las funciones efectoras. La unión del receptor inicia señales transmembranales que promueven cambios metabólicos y reordenamiento del citoesqueleto. Las señales bioquímicas iniciadas por los FcR incluyen la activación de diferentes fosfolipasas, canales de sodio y calcio y proteasas de serina que traen como resultado la transducción de señales que llevan a la activación de tirosinas quinasas (32, 34), aumento del Ca⁺⁺ intracelular (35, 36), liberación de mediadores inflamatorios (37) y de enzimas hidrolíticas inducidas por autoAc tipo IgM (38) y transcripción de genes que codifican para citoquinas (10-12). Se ha demostrado además que la cooperación de los FcR con otros receptores promotores de fagocitosis, puede ser un factor esencial para el funcionamiento de los Fc γ R. El receptor para la fracción C3b del complemento, CR3, (CD11b/CD18) aumenta en forma marcada la eficiencia de la fagocitosis mediada por los Fc γ R. La IgG que reacciona con el receptor Fc γ puede activar el complemento. De esta forma la IgG y la proteína C3b del complemento interactúan con los FcR y CR, respectivamente, potenciando la unión de la célula fagocítica con el antígeno (15). Uno de los mecanismos para que el Fc ϵ RI active mastocitos y basófilos, es la interacción de dos receptores Fc ϵ RI con dímeros de IgE unidos por un antígeno multivalente (alergenos, por ejemplo) (Figura 5) (29). El complejo Ag-IgE-Fc ϵ RI activa una proteína G. La proteína G estimula luego una fosfolipasa C, específica (PLC) para moléculas de fosfatidil inositol

bifosfato (PIP2) presente en la membrana plasmática. La PLC cataliza la producción de inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) a partir del PIP2 de la membrana celular (39). El IP3 libera Ca⁺⁺ del retículo endoplásmico, aumentando los niveles de Ca⁺⁺ intracelular. El Ca⁺⁺ activa la fosfolipasa A2 para producir ácido araquidónico que da origen a la prostaglandina D2 y a los leucotrienos C4, D4 y E4. Por otro lado, el DAG interactúa con los fosfolípidos de la membrana celular para activar la proteína quinasa C que fosforila cadenas livianas de miosina permitiendo la fusión de los gránulos con la membrana plasmática. La fusión trae como resultado la liberación del contenido de los gránulos (exocitosis) y la síntesis y la secreción de citoquinas tales como GM-CSF, IL-1 α , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α e IFN γ (4, 15, 40, 42). El proceso de exocitosis es un evento mediado por iones de calcio.

La transducción de señales mediada a través de Fc γ R en los macrófagos se inicia cuando los complejos inmunes Ag-IgG se unen al receptor Fc γ R de la superficie de la célula (Figura 6). La unión del complejo inmune al receptor promueve la asociación de la enzima caseína quinasa II y la proteínas del citoesqueleto con el receptor. La caseína quinasa II cataliza la fosforilación del receptor y de algunas proteínas del citoesqueleto como la miosina. La fosforilación de la miosina modula su actividad intrínseca de ATPasa para liberar fósforo y de esta forma la miosina se une a la actina, generando la energía necesaria para la internalización

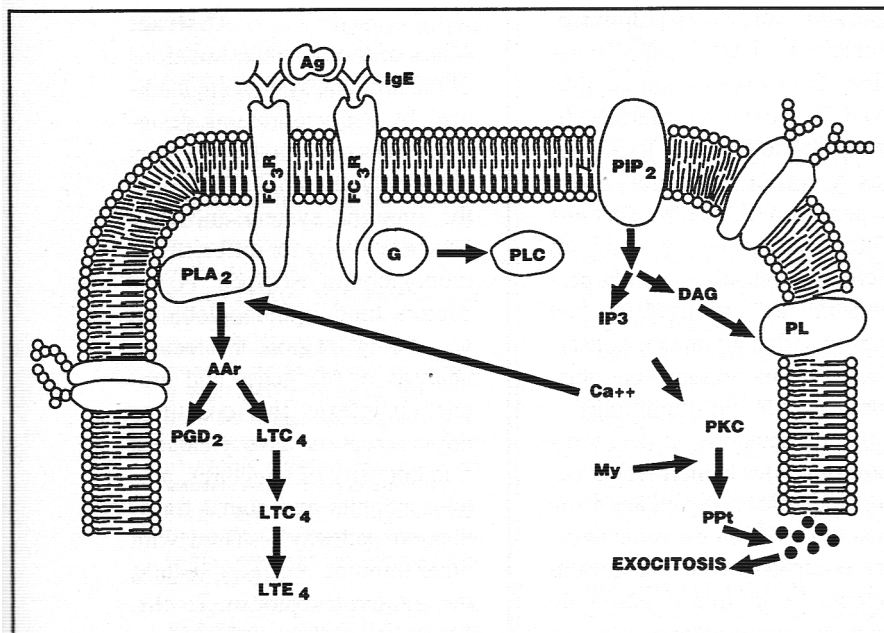


Figura 5. Transducción de señales a través de receptores Fc específicos para moléculas de IgE. PLA2: Fosfolipasa A2; PLC: fosfolipasa C; PIP2: fosfatidil inositol bifosfato; PKC: proteína quinasa C; IP3: inositol trifosfato; DAG: diacilglicerol; PL: fosfolípidos; AAr: ácido araquidónico; G: proteína G; Ppt: fosfoproteínas; My: miosina; PGD2: prostaglandina D2; LTC4: leucotrieno C4; LTD4: leucotrieno D4; LTE4: leucotrieno E4.

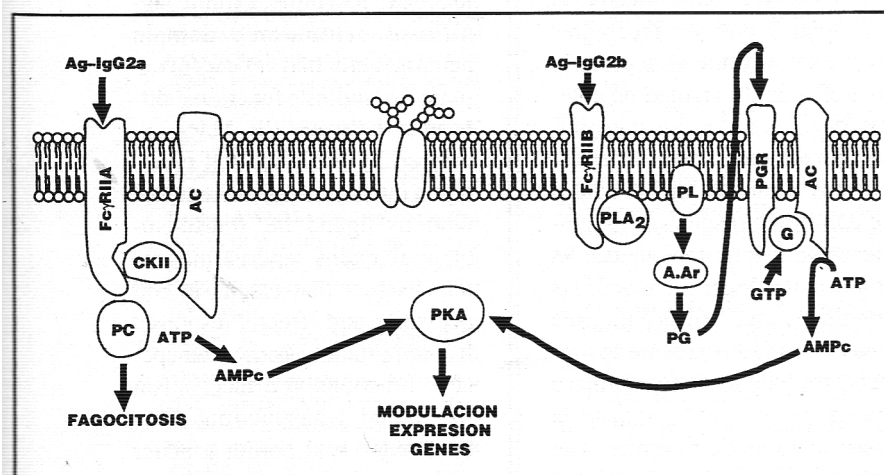


Figura 6. Vías para la transducción de señales a través de los receptores Fc para IgG. CKII: caseína quinasa II; AC: adenilato ciclasa; PLA2: fosfolipasa A2; PKA: proteína quinasa A; PL: fosfolípidos; AAr: ácido araquidónico; PG: prostaglandinas; PGR: receptor para prostaglandinas; G: proteína G; PC: proteínas citoesqueleto.

de los complejos inmunes unidos al receptor Fcγ. La caseína quinasa II asociada al FcγRIIA también puede fosforilar la subunidad catalítica de la adenilato ciclasa con la posterior activación de la adenilato ciclasa y el aumento del AMPc intracelular.

La unión del complejo inmune Ag-IgG con el FcγRIIB lleva a la activación de la fosfolipasa A2 al promover la asociación específica del receptor con la enzima (Figura 6). La fosfolipasa A2 divide los fosfolípidos liberando ácido araquidónico. El ácido araquidónico liberado se convierte en prostaglandinas, las cuales se unen posteriormente al receptor para prostaglandinas. El receptor para prostaglandinas se acopla a una proteína G para activar la adenilato ciclasa que aumenta los niveles del AMPc intracelular. El aumento en los niveles del AMPc intracelular activa la proteína quinasa A. La proteína quinasa A fosforila proteínas celulares que modulan la expresión de genes involucrados en la regulación de las funciones de los macrófagos (43). Durante la fagocitosis mediada por los FcγR, estos receptores son retirados de la membrana plasmática, internalizados y degradados en los fagolisosomas. Los receptores se concentran en la membrana de la vacuola fagocítica y por lo tanto la membrana de superficie de la célula exhibe un número reducido de FcγR.

Relación entre estructura y función de los FcR

La posible correlación existente entre estructura y función de los FcR ha sido difícil precisar dada la diversidad estructural presen-

tada por los FcR y a su amplia distribución celular, lo cual da origen a una gran variedad de funciones biológicas (Tabla 3). La expresión de algunas de estas moléculas en células heterólogas mediante la transfección de genes estructurales que codifican por los FcR, ha permitido la atribución de determinadas funciones específicas a algunas de los isotipos de los receptores Fc. El FcγRIIA y el IIC están restringidos a células efectoras como monocitos, macrófagos y neutrófilos, en los cuales participan en procesos de fagocitosis y ADCC mientras que el FcγRIIB está más relacionado con la regulación de la producción de los Ac por células B. La interacción del FcγRIIB con el receptor de los Ag presentes en células B produce una señal que conduce a la inactivación, proliferación o producción de los Ac por las células B (4).

La transfección de los receptores (FcγRIIA y FcγRIIB en células heterólogas (COS, 3T6, y P388D1) ha permitido demostrar que los FcγRIIA son capaces de mediar la fagocitosis mientras que los FcγRIIB son inactivos en estos tipos de células. Asimismo, la transfección de estos dos receptores en células Jurkat, CHO y P388D1 ha mostrado que sólo los FcγRIIA son capaces de inducir aumento del Ca^{++} intracelular, hidrólisis del fosfatidil inositol difosfato (PIP2) de la membrana celular, fosforilación de tirosinaquinasas y expresión de los genes que codifican por la IL-2 y su receptor produciendo activación de células T (27). Sin embargo, estudios que emplearon complejos inmunes como estímulo, mostraron que los FcγRIIB ex-

presados en células polimorfonucleares, pueden inducir varias funciones incluyendo ADCC de células tumorales, liberación de enzimas lisosomales y generación del anión superóxido (32). Al parecer una determinada función para un FcR se ha asociado con la presencia de secuencias de aminoácidos altamente conservadas en las regiones citoplasmáticas y de transmembrana. Los mecanismos moleculares por los cuales la interacción entre receptores que conduce a una reactividad biológica aún no están completamente claros. Será necesaria la introducción de ligandos individuales capaces de funcionar contra los FcγR, que además sean deficientes en subunidades o regiones específicas del receptor, con el fin de lograr entender los diferentes mecanismos de transducción de las señales por los receptores Fcγ. Es claro que el repertorio de FcR y la diversidad de células que los expresan constituyen un sistema versátil de respuestas inmunes en los cuales se combinan respuestas específicas con respuestas innatas. Es importante llegar a conocer las funciones específicas para cada una de las isoformas de los receptores y de los mecanismos a través de los cuales ocurre la transducción de señales, que permitirá a un mejor entendimiento del papel inmunorregulador de los receptores Fc y su utilización en el diseño de nuevas alternativas terapéuticas para varios de los desórdenes autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y dermatitis herpetiforme, en los cuales participan los receptores Fc.

Abstract

Many of the essential functions of the immune system are mediated by a glycoproteins designated Fc receptors. Fc receptors are widely distributed in cells of the immune system and they have specificity for different immunoglobulin isotypes. Fc receptors bind immunoglobulins via the Fc region. Molecular analysis of the genes and protein complexes that constitute these receptors have yielded a rich diversity of structures, protein subunits and signal transduction pathways, shared with other immune receptors such as the antigen receptor on T cells. Fc receptors have an extracellular region, a single transmembrane segment, and a cytoplasmic domain. The α subunit is highly conserved in its extracellular domains, while seemingly identical receptors exhibit significant cytoplasmic domain heterogeneity that appears to explain the multiple functional difference between the FcRs expressed by different cell types. Upon interaction of the receptor with its ligand the transmembrane domains send an intracellular signal that results in cell activation and effector response. It is important to know their specific functions and mechanism for signal transduction. This knowledge will permit a better understanding about immunoregulator role of FcRs and their use in design of new therapeutic alternatives.

Agradecimientos

A la Dra. Nancy G. Saravia, Ph. D, directora ejecutiva de la corporación CIDEIM, por sus útiles comentarios y sugerencias en la preparación de este manuscrito.

A la bacterióloga Martha Cecilia Acosta V., por su colaboración en la elaboración de las figuras. A Colciencias por su apoyo económico a mis estudios doctorales.

Referencias

1. **Abbas AK, Litchman AH, Pober JS, eds.** Cellular and molecular immunology. W.B. Saunders Company 1994.
2. **Lynch RG, Sandro M.** Fc receptors and the action of antibodies. *Am Soc Microbiol* 1990; 305-334.
3. **Broide HB.** Inflammatory cells: Structure and function. In: Stites DP, Terr AI, eds. Basic and Clinical Immunology USA: Appleton d Lange 1991.
4. **Revetch JV, Kinet JP.** Fc Receptors. *Ann Rev Immunol* 1991; **9**: 457-492.
5. **Sandor M, Lynch RG.** Lymphocyte Fc receptors: the special case of X cells. *Immunol Today* 1993; **14**: 227-231.
6. **Shaw Dr, Griffin FM.** Phagocytosis requires repeated triggering of macrophage phagocytic receptors during particle ingestion. *Nature* 1981; **289**: 409-411.
7. **Fanger MW, Shen L, Graziano RF, Guyre PM.** Cytotoxicity mediated by human Fc receptors for IgG. *Immunol Today* 1989; **10**: 92-99.
8. **Metzger H, Alcaraz G, Hohman R, Kinet JP, Pribluda V, Quarto, R.** The receptor with high affinity for Immunoglobulin E. *Ann Rev Immunol* 1986; **4**: 419-470.
9. **Passwell JH, Dayer JM, Merler E.** Increased prostaglandin production by human monocytes after membrane receptor activation. *J Immunol* 1979; **123**:115-121.
10. **Debets JMH, Van de Winkel JGJ, Ceuppens JL, Dieteren IEM, Buurman, WA.** Cross-linking of both FcγRI and FcγRII induces secretion of tumor necrosis factor by human monocytes requiring high affinity Fc-FcγR interactions. Functional activation of FcγRII by treatment with proteasas or neuraminidase. *J Immunol* 1990; **144**: 1304-1310.
11. **Debets JMH, Van der Linden CJ, Dieteren IEM, Leeuwenberg JFM, Buurman WA.** Fc-receptor cross-linking induces rapid secretion of tumor necrosis factor (cachectin) by human peripheral blood monocytes. *J Immunol* 1988; **141**: 1197-1202.
12. **Anegón I, Cuturi M, Trinchieri G, Perussia B.** Interaction of Fc receptors (CD16) with ligands induces transcription of IL-2 receptor (CD25) and lymphokine genes and expression of their products in human NK cells. *J Exp Med* 1988; **167**: 452-472.
13. **Gosselin EJ, Wardwell K, Gosselin DR, et al.** Enhanced antigen presentation using human Fcγ receptor (monocyte/macrophage) - specific immunogens. *J Immunol* 1992; **149**: 3477-3481.
14. **Kinet JP.** Antibody-cell interactions: Fc receptors. *Cell* 1989; **57**: 351-354.
15. **Van de Winkel JGJ, Capel PJA.** Human IgG Fc receptor heterogeneity: molecular aspects and clinical implications. *Immunol Today* 1993; **14**: 215-221.
16. **Odin JA, Edberg JC, Painter CJ, Kimberly RP, Unkeless JC.** Regulation of phagocytosis and [Ca²⁺]_i flux by distinct regions of an Fc receptor. *Science* 1991; **254**: 1785-1788.
17. **Looney RJ, Abraham GN, Anderson CL.** Human monocytes and U937 cells bear two distinct Fc receptors for IgG. *J Immunol* 1986; **136**: 1641-1647.
18. **Perussia B, Dayton ET, Lazarus R, Fanning V, Trinchieri G.** Immune interferon induces receptor for monomelic IgG1 on human monocytic and myeloid cells. *J Exp Med* 1983; **158**: 1092-1113.
19. **Unkeless JC, Scigliano E, Freedman VH.** Structure and function of human and murine receptors for IgG. *Ann Rev Immunol* 1988; **6**: 251-281.
20. **Ernst LK, Duchemin AM, Anolerson CL.** Association of the high affinity receptor for IgG (FcγRI) with the g subunit of the IgE receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**: 6023-6027.
21. **Guyre PM, Graziano RF, Vance BA, Morganeli PM, Fanger MW.** Monoclonal antibodies define two epitopes which trigger human Fc gamma RI function. *J Immunol* 1989; **143**: 1650-1655.
22. **Graziano RF, Fanger MW.** Human monocyte-mediated cytotoxicity: The use of IgG -bearing hybridomas as targets to detect trigger molecules on the monocyte cell surface. *J Immunol* 1987; **138**: 945-950.
23. **Passlick B, Flieger D, Ziegler-Hedbrock L.** Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. *Blood* 1989; **74**: 2527-2534.
24. **Clarkson JB, Ory PA.** CD16 developmentally regulated IgG Fc receptors on cultured human monocytes. *J Exp Med* 1988; **167**: 408-420.
25. **Simmons D, Seed B.** The Fc receptor of natural killer cells is a phospholipid-linked membrane protein. *Nature* 1988; **333**:568-570.
26. **Kurosaki T, Gander I, Ravetch JV.** A subunit common to an Ig G Fc receptor and the T-cell receptor mediates assembly through different interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; **88**: 3837-3841.
27. **Wirthmueller U, Kurosaki T, Murakami MS, Ravetch JV.** Signal transduction by FcγRIII (CD16) is mediated through the g chain. *J Exp Med* 1992; **175**: 1381-1390.
28. **Harrison D, Phillips JH, Lanier LL.** Involvement of a metalloprotease in spontaneous and phorbol ester-induced release of natural killer cell-associated FcγRIII (CD16II). *J Immunol* 1991; **147**: 3459-3465.
29. **Beaven MA, Metzger H.** Signal transduction by Fc receptors: the FcεRI case. *Immunol Today* 1993; **14**: 222-226.
30. **Yokota A, Kikutani H, Tanaka T, Sato R, Barsumian EL, Suemura M, Kishimoto T.** Two species of human Fcε receptor II (FcεRI/CD23): Tissue-specific and IL-4 specific regulation of gene expression. *Cell* 1988; **55**: 611-618.
31. **Conrad DH.** FcεRII/CD23: The low affinity receptor for Igε. *Ann Rev Immunol* 1990; **8**: 623-645.
32. **O'Shea JJ, Weissman AM, Kennedy ICS, Ortaldo JR.** Engagement of the natural killer cell IgG Fc receptor results in tyrosine phosphorylation of the ζ chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; **88**: 350-354.
33. **Huang MM, Indik Z, Brass LF, et al.** Activation of FcγRII induces tyrosine phosphorylation of multiple proteins including FcγRII. *J Biol Chem* 1992; **267**: 5467-5473.
34. **Feister AJ, Mohanakumar T, Reddy S.** Cross-linking of neutrophil Fc receptors by a monoclonal anti-receptor antibody induces intracellular calcium. *FASEB* 1988; **2**: A874.
35. **Ravetch J V.** Fc Receptors: Rubro Redux. *Cell* 1994; **78**: 553-560.
36. **Boros P, Odin JA, Murvot T, et al.** IgM anti-FcγR autoantibodies trigger neutrophil degranulation. *J Exp Med* 1991; **173**: 1482.
37. **Carsatelia MA, Anegón I, Cuturi M, Griskey P, Trinchieri G, Perussia B.** Fcγ R (CD 16) interaction with ligand induce Ca²⁺ mobilization and phosphoinositide turnover in human natural killer cells, role of Ca²⁺ in FcγR (CD16)-induced transcription and expression of lymphokine genes. *J Exp Med* 1989; **169**: 549-568.
38. **Anderson CA, Shen L, Sicher DM, Wewers MD, Gill JK.** Phagocytosis mediated by three distinct Fcγ receptor classes on human leucocytes. *J Exp Med* 1990; **171**: 1333-1346.
39. **Pribluda VS, Metzger H.** Transmembrane signaling by the high-affinity IgE receptor on membrane preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; **89**: 11446-11450.
40. **Narasimhan V, Holowka D, Baird B.** A guanine nucleotide-binding protein participates in IgE receptor-mediated activation of endogenous and reconstituted phospholipase A2 in a permeabilized cell system. *J Biol Chem* 1990; **265**: 1459-1464.
41. **Gruchella RS, Dinh TT, Kennerly DA.** An indirect pathway of receptor-mediated 1,2-diacylglycerol formation in mast cells. I. IgE receptor-mediated activation of phospholipase D. *J Biol Chem* 1990; **144**: 2334-2342.
42. **Salmon JE, Brogle NL, Edberg JC, Kimberly RP.** Fcγ receptor III induces actin polymerization in human neutrophils and primes phagocytosis mediated by Fcγ receptor II. *J Immunol* 1991; **146**: 997-1004.
43. **Suzuki T.** Signal transduction mechanism through Fcγ receptors on the mouse macrophage surface. *FASEB* 1991; **5**: 187-193.