

# Funciones de receptores Fc en mecanismos de defensa y regulación inmunológica

Nancy Mora,\* Carlos Rosales\*

\* Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

*Fc receptor functions in host and immune regulation*

## ABSTRACT

*Specific receptors for antibody, named Fc Receptors are proteins found on the surface of leukocytes. Fc receptors contribute to the protective functions of the immune system, by binding to antibodies that are attached to infected cells or invading pathogens. Fc receptor activity stimulates phagocytic or cytotoxic cells to destroy microbes, or infected cells by antibody-mediated phagocytosis or antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. This review describes the main types of Fc receptors and the signal transduction pathways that are initiated by them in various leukocytes, with emphasis on activation of phagocytosis. New findings on the regulatory role of Fc receptors on immune function are also discussed.*

**Key words.** *Antibody. Immunoreceptor. Phagocytosis. ITAM. Leukocyte. Neutrophil. Cytotoxicity.*

## INTRODUCCIÓN

Los diversos mecanismos que usan los organismos pluricelulares para protegerse de infecciones por virus, bacterias, hongos y protozoarios, se conocen en general como mecanismos de defensa del hospedero. Entre los mecanismos de defensa que tienen lugar durante el proceso inflamatorio, existen sistemas tempranos poco específicos como el complemento y sistemas tardíos más precisos como el reconocimiento específico de antígenos por los linfocitos B y T. Los leucocitos fagocíticos (neutrófilos, monocitos y macrófagos) representan otro sistema de defensa involucrado en detectar y eliminar a agentes patógenos. Sin embargo, ninguno de estos sistemas es por sí solo efectivo en proteger al organismo. Lo que sucede es que todos ellos funcionan en cooperación. Los anti-

## RESUMEN

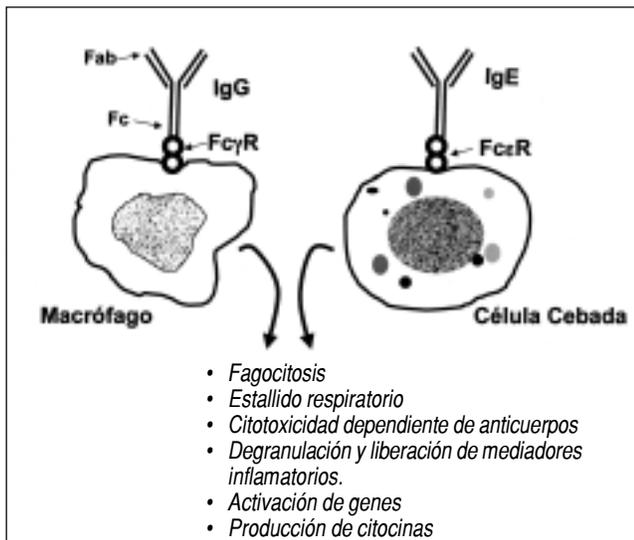
Los receptores específicos para anticuerpos, llamados Receptores Fc, son proteínas que se encuentran en la superficie de leucocitos. Los receptores Fc contribuyen a las funciones protectoras del sistema inmunológico, cuando reconocen a los anticuerpos que se han unido a células infectadas o a microorganismos patógenos. La activación de los receptores Fc estimula a células fagocíticas o citotóxicas para que destruyan a los microorganismos o a las células infectadas a través de fagocitosis o de citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Esta revisión describe los principales tipos de receptores Fc y las vías de transducción de señal que son iniciadas por estos receptores en los diferentes leucocitos, con énfasis en la fagocitosis. También se discuten los descubrimientos recientes del papel regulador de los receptores Fc sobre las funciones del sistema inmunológico.

**Palabras clave.** Anticuerpo. Inmunorreceptor. Fagocitosis. ITAM. Leucocito. Neutrófilo. Citotoxicidad.

cuerpos producidos por el sistema inmunológico específico ayudan a activar al complemento e inducen fagocitosis y otras funciones celulares de defensa. Los receptores específicos para anticuerpos, denominados receptores Fc, contribuyen a la activación de células fagocíticas. Debido a que la activación de las células fagocíticas es el mecanismo por el cual la mayoría de los agentes patógenos son finalmente eliminados, existe un gran interés en descubrir las señales bioquímicas que los receptores Fc inducen en las células para activar las funciones de las células fagocíticas. Aquí describiremos las principales vías de transducción de señal que son iniciadas por los receptores Fc en los leucocitos fagocíticos, con énfasis en la activación de la fagocitosis. También mencionaremos los descubrimientos recientes de cómo los receptores Fc regulan las funciones del sistema inmunológico.

## RECEPTORES Fc

Los anticuerpos son moléculas de inmunoglobulinas (Ig) producidas durante una respuesta inmunológica en contra de un agente patógeno en particular. La estructura que el anticuerpo reconoce se denomina antígeno. Aunque los anticuerpos son muy específicos para reconocer a un antígeno, no pueden por sí mismos eliminar a los agentes patógenos. Esta labor se lleva a cabo por los mecanismos de defensa celulares que son también activados por los anticuerpos. De esta forma, los anticuerpos tienen dos funciones principales: la unión al antígeno, vía su parte Fab (del inglés, Fragment, antigen-binding) y la activación de células, vía su parte carboxilo terminal Fc (Fragmento cristalizante) (Figura 1). Los anticuerpos son entonces un puente que une el reconocimiento específico del sistema inmunológico con los mecanismos, menos específicos, pero muy destructivos de los leucocitos fagocíticos y citotóxicos. Los anticuerpos son reconocidos por las células del sistema inmunológico a través de receptores específicos para su parte Fc. Estos receptores se denominan, por lo tanto, receptores Fc (FcR). La interacción de los FcR con los anticuerpos activa varias funciones en muchas células del sistema inmunológico



**Figura 1.** Funciones de los receptores Fc. Una molécula de anticuerpo (inmunoglobulina) está formada por cuatro cadenas de amino ácidos unidas por puentes disulfuro: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. En el amino terminal, una cadena pesada y una cadena ligera forman el sitio de unión a antígeno (Fab). La parte carboxilo terminal de las dos cadenas pesadas forma el sitio Fc. Los anticuerpos IgG se unen a los receptores Fc $\gamma$ R en macrófagos y los anticuerpos IgE se unen a los receptores Fc $\epsilon$ R en células cebadas. Con la agregación de los receptores varias respuestas celulares son activadas.

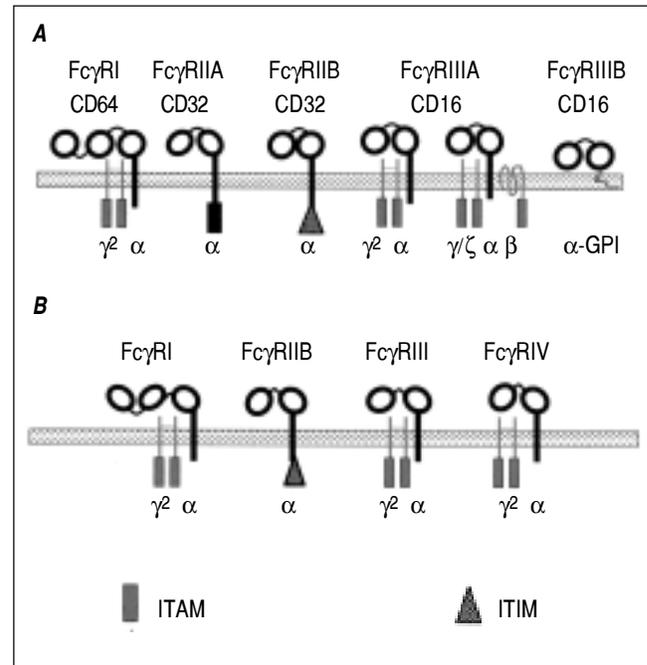
gico (Figura 1). Estas funciones incluyen la fagocitosis, la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, la generación del estallido respiratorio, la degranulación y la producción de mediadores inflamatorios y de citocinas.<sup>1</sup>

## Clases de receptores Fc

Existen varias clases de receptores para la parte Fc de los anticuerpos, dependiendo del tipo de inmunoglobulina que reconocen. Los receptores que unen IgG se conocen como receptores Fc gamma (Fc $\gamma$ R). Los receptores para IgA se conocen como receptores Fc alfa (Fc $\alpha$ R) y los receptores para IgE se conocen como receptores Fc epsilon (Fc $\epsilon$ R).<sup>2</sup>

## Receptores Fc $\gamma$

Tres clases de receptores Fc $\gamma$  humanos se han identificado, Fc $\gamma$ RI (CD64), Fc $\gamma$ RII (CD32) y Fc $\gamma$ RIII (CD16) (Figura 2A).<sup>3,4</sup> Todos estos receptores son proteínas que pertenecen a la superfamilia de molé-



**Figura 2.** Familia de los receptores Fc para IgG. **A.** La familia de receptores humanos para las inmunoglobulinas IgG incluye tres miembros: Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII y Fc $\gamma$ RIII. Cada subunidad del receptor es designada con letras griegas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , o  $\zeta$ ). **B.** La familia murina de los receptores Fc para inmunoglobulina IgG incluye cuatro miembros Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIB, Fc $\gamma$ RIII y Fc $\gamma$ RIV. ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif. ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif. GPI, glicosilfosfatidilinositol.

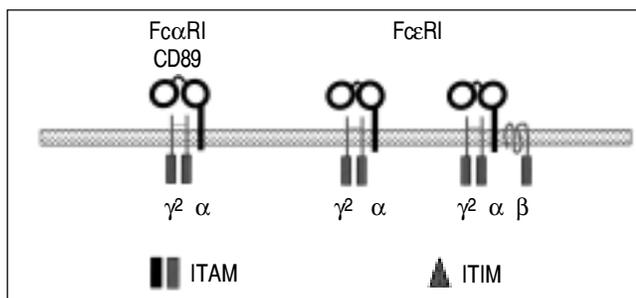
culas tipo inmunoglobulina (Ig) y difieren en su avidez relativa por IgG, debido a cambios en su estructura molecular. Fc $\gamma$ RI tiene tres regiones tipo Ig en su parte extracelular y une IgG monomérica. Los receptores Fc $\gamma$ RII y Fc $\gamma$ RIII tienen sólo dos regiones tipo Ig en su parte extracelular y presentan avidez solamente por complejos inmunes multiméricos. Fc $\gamma$ RI se expresa en monocitos, macrófagos y neutrófilos estimulados con interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Fc $\gamma$ RI presenta una cadena  $\alpha$ , que une a los anticuerpos IgG, asociada a un dímero de cadenas gamma (también llamadas cadenas Fc $\gamma$ ). Cada cadena  $\gamma$  contiene residuos de tirosina que son fosforilados al activarse el receptor. Estos residuos de tirosinas se encuentran dentro de una secuencia común identificada en muchas cadenas de receptores para antígenos, como el receptor de células T (TCR), el receptor de células B (BCR), y los receptores Fc. Esta secuencia se conoce como ITAM (del inglés: immunoreceptor tyrosine-based activation motif).<sup>5</sup> Existen varias isoformas del Fc $\gamma$ RII derivadas de tres genes distintos y de procesamiento alternativo del RNA mensajero. Las isoformas del Fc $\gamma$ RII se distribuyen en forma diferente en varios leucocitos. El Fc $\gamma$ RIIA se encuentra principalmente en células fagocíticas (neutrófilos, monocitos y macrófagos), mientras que el Fc $\gamma$ RIIB se expresa en muchos tipos de células incluyendo fagocitos, linfocitos, células cebadas y células dendríticas.<sup>4</sup> La expresión del Fc $\gamma$ RIIB es inducible en leucocitos fagocíticos por interleucina (IL)-4, IL-10, y el TGF- $\beta$  (del inglés transforming growth factor  $\beta$ ). En estas células el Fc $\gamma$ RIIB regula negativamente funciones celulares como la fagocitosis.<sup>6</sup> El Fc $\gamma$ RII no tiene cadenas  $\gamma$  asociadas. La cadena  $\alpha$  del Fc $\gamma$ RIIA contiene un ITAM en su porción citoplásmica, mientras que la cadena  $\alpha$  del Fc $\gamma$ RIIB tiene, en su parte citoplásmica, una secuencia diferente que también contiene tirosinas. Esta secuencia inicia señales negativas y se conoce como ITIM (del inglés: immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif).<sup>7</sup> El Fc $\gamma$ RIII tiene dos isoformas: Fc $\gamma$ RIIIA y Fc $\gamma$ RIIIB. El Fc $\gamma$ RIIIA está formado por una cadena  $\alpha$  que une IgG y por un homodímero de cadenas  $\gamma$  que contienen cada una un ITAM. El Fc $\gamma$ RIIIA se expresa en macrófagos, en células asesinas naturales (NK) (del inglés natural killer) y en células dendríticas (Figura 2A). La cadena  $\alpha$  del Fc $\gamma$ RIIIA se expresa en basófilos y en células cebadas asociada con un heterodímero de cadenas  $\gamma/\zeta$  y una cadena  $\beta$  extra.<sup>4,8</sup> El Fc $\gamma$ RIIIB se expresa exclusivamente en neutrófilos y es un receptor sin porción citoplásmica unido a la membrana por un enlace glicosilfosfatidilinositol (GPI). No se conocen

otras subunidades asociadas con este receptor, pero es posible que señalice en cooperación con otros receptores (Figura 2A).

Por otro lado, los receptores Fc $\gamma$  murinos son muy parecidos a los humanos pero no idénticos (Fig. 2B).<sup>4,9</sup> El Fc $\gamma$ RI se expresa en monocitos y macrófagos. Este receptor también está asociado con un dímero de cadenas  $\gamma$ , las cuales contienen las secuencias ITAM involucradas en la señalización del receptor. El Fc $\gamma$ RIIB es el receptor inhibitorio que contiene una secuencia ITIM en su porción citoplásmica. Este receptor se expresa principalmente en linfocitos B y T, pero también en leucocitos fagocíticos y células dendríticas. El Fc $\gamma$ RIII es un receptor con una porción transmembranal y una porción citoplásmica, asociado a un dímero de cadenas  $\gamma$ , las cuales contienen ITAMs. Éste es un receptor activador que se expresa principalmente en neutrófilos y macrófagos. El Fc $\gamma$ RIV es un receptor activador que se describió muy recientemente<sup>9,10</sup> y que también se expresa asociado a un dímero de cadenas  $\gamma$  (Figura 2B). Es importante hacer notar que el Fc $\gamma$ RIIA humano es un receptor activador único, ya que no tiene cadenas asociadas y su secuencia ITAM está contenida en la misma cadena  $\alpha$ . También hay que hacer notar que los receptores humanos Fc $\gamma$ RIIA y Fc $\gamma$ RIIIB son receptores únicos que no se encuentran en otras especies.

### Receptores Fc $\alpha$

Se han descrito varios receptores para I $\gamma$ A. Estos receptores son: el receptor polimérico Ig involucrado en el transporte epitelial de IgA/IgM, el receptor Fc mieloide específico para IgA (Fc $\alpha$ RI o CD89) y el receptor Fc $\alpha$ /mu (Fc $\alpha$ / $\mu$ R).<sup>11-13</sup> El Fc $\alpha$ / $\mu$ R es una proteína transmembranal tipo I que tiene solamente una región tipo Ig en su parte extracelular y une débilmente IgA, pero se une a IgM con mayor afinidad.<sup>12</sup> El receptor mieloide para IgA (Fc $\alpha$ RI o CD89) (Figura 3) es el mejor caracterizado. Este receptor presenta una alta afinidad por IgA<sup>11</sup> y tiene dos regiones tipo Ig en su parte extracelular, además se asocia con un dímero de cadenas  $\gamma$ . El Fc $\alpha$ RI se encuentra en la superficie de neutrófilos, eosinófilos, monocitos, algunos macrófagos (incluyendo células Kupffer) y algunas células dendríticas.<sup>13</sup> El Fc $\alpha$ RI es responsable de activar respuestas celulares dependientes de IgA como el estallido respiratorio, la degranulación y la fagocitosis por granulocitos, monocitos y macrófagos. En células dendríticas, el Fc $\alpha$ RI participa en la presentación de antígenos. Este receptor también es responsable de endocitosis



**Figura 3.** Receptores Fc para IgA e IgE. Los receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas A (FcaRI) e inmunoglobulinas E (FcεRI) están formados por una cadena α, que une a la inmunoglobulina y por un dímero de cadenas γ. Además en el basófilo el FcεRI se asocia con una cadena β extra. ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif. ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif.

y reciclado de IgA. El hecho de que un receptor murino homólogo al FcαRI no existe, se ha aprovechado para crear ratones transgénicos que expresan el FcαRI humano. Estos ratones transgénicos se han usado para definir el papel in vivo del FcαRI. Estos ratones han demostrado que el FcαRI se expresa en células Kupffer y que este receptor tiene un papel importante en los mecanismos de defensa en mucosas.<sup>14</sup>

### Receptores Fcε

Dos tipos de receptores FcεR se han descrito: el receptor de baja afinidad FcεRII (CD23) y el receptor de alta afinidad FcεRI.<sup>15</sup> El receptor de baja afinidad FcεRII es una lectina tipo C que tiene múltiples funciones como receptor soluble o receptor unido a la membrana celular. FcεRII controla el crecimiento y la diferenciación de células B y bloquea la unión de IgE a los eosinófilos, los monocitos y los basófilos.<sup>16</sup> El FcεRI es un receptor de alta afinidad para IgE, formado por una cadena α, que une IgE, y por cadenas β y γ asociadas a la cadena α.<sup>17</sup> Existen dos formas de este receptor en la membrana de células cebadas y de basófilos: αγ2 y αβγ2 respectivamente (Figura 3). El papel principal de la cadena β es aumentar la expresión del receptor al promover la maduración y tránsito intracelular de la cadena α.<sup>18</sup> Las cadenas asociadas β y γ contienen secuencias ITAM, que inician la señal. El FcεRI se encuentra en células epidermales de Langerhans, eosinófilos, células cebadas y basófilos. Debido a su distribución este receptor tiene un papel central en el control de las respuestas alérgicas.<sup>19</sup> El FcεRI se expresa también en células presentadoras de antígeno y regula la producción de citocinas importantes que controlan la inflamación.<sup>20</sup> Muchas citocinas como la IL-1,

IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, el GM-CSF (del inglés: granulocyte and monocyte colony stimulating factor), el IFN-γ, el MCP-1 (del inglés: monocyte chemoattractant protein 1), el TGF-β, el TNF-α (del inglés: tumor necrosis factor α), y RANTES (del inglés: regulated upon activation normal T cell expressed and secreted) han sido reportadas como proteínas secretadas o como RNA mensajero recién sintetizado, después de la activación de FcεRI.<sup>21</sup>

Un resumen de los receptores Fc se presenta en el cuadro 1.

### FUNCIONES DE LOS RECEPTORES Fc

Los receptores Fc se encuentran en muchas células del sistema inmunológico (Cuadro 1), incluyendo los granulocitos (como neutrófilos y eosinófilos), los fagocitos (como neutrófilos y macrófagos), los linfocitos del sistema inmunológico innato (como las células NK) y los linfocitos del sistema inmunológico adaptativo (como las células B).<sup>8</sup> Los receptores Fc le permiten a todas estas células reconocer a los anticuerpos que se encuentran unidos a la superficie de microorganismos y de células infectadas, ayudando así a las células del sistema inmunológico a reconocer y eliminar a los agentes patógenos. Después del reconocimiento del anticuerpo los receptores Fc son agregados en la membrana de la célula iniciando con esta agregación las vías de señalamiento que llevan a la activación celular.<sup>22</sup> La activación de los fagocitos es la función más común que se atribuye a los receptores Fc.<sup>23</sup> Los neutrófilos y los macrófagos comienzan a ingerir y destruir a los agentes patógenos recubiertos de IgG a través del proceso de fagocitosis.<sup>24</sup> Otro proceso que involucra a los receptores Fc es la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.<sup>25</sup> El FcεRI está involucrado en reacciones alérgicas y en defensa contra infecciones parasitarias.<sup>19</sup> En presencia de un antígeno alérgico o de un parásito, que sea reconocido por anticuerpos tipo IgE unidos ya a los FcεR en la membrana de los granulocitos, se induce el entrecruzamiento de los receptores dando como respuesta la liberación rápida de mediadores inflamatorios de los gránulos de la célula.<sup>20</sup>

### Receptores Fc en células fagocíticas

Cuando los anticuerpos IgG, específicos para un antígeno en particular, reconocen a un agente patógeno a través de su porción Fab, la región Fc queda libre en la dirección opuesta. Las células fagocíticas pueden entonces unirse a estas regiones Fc por medio de sus receptores Fc (Figura 1). Las muchas in-

**Tabla 1.** Receptores Fc

Receptor	Principal Anticuerpo que reconoce	Afinidad por el anticuerpo	Distribución celular	Funciones
Fc $\gamma$ RI (CD64)	IgG1 e IgG3	Alta (Kd ~ 10-9 M)	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos Células dendríticas	Fagocitosis Estallido Respiratorio Inducción de muerte microbiana
Fc $\gamma$ RIIA (CD32)	IgG1	Baja (Kd > 10-7 M)	Macrófagos Neutrófilos Células cebadas Eosinófilos Plaquetas Células dendríticas	Fagocitosis Degranulación (eosinófilos)
Fc $\gamma$ RIIB (CD32)	IgG1	Baja (Kd > 10-7 M)	Macrófagos Neutrófilos Células cebadas Eosinófilos Células dendríticas Células B	No fagocitosis Inhibición de actividad celular
Fc $\gamma$ RIIIA (CD16A)	IgG1 e IgG3	Baja (Kd > 10-6 M)	Macrófagos Células cebadas Basófilos Células NK Células dendríticas	Inducción de Citotoxicidad mediada por anticuerpos
Fc $\gamma$ RIIIB (CD16B)	IgG e IgG3	Baja (Kd > 10-6 M)	Neutrófilos	Inducción de muerte microbiana Activación de genes
Fc $\gamma$ eRI	IgE	Alta (Kd ~ 10-10 M)	Células cebadas Eosinófilos Basófilos Células de Langerhans	Degranulación
Fc $\epsilon$ RII (CD23)	IgE	Baja (Kd > 10-7 M)	Células B Eosinófilos Células de Langerhans	Posible molécula de adhesión
Fc $\alpha$ RI (CD89)	IgA	Baja (Kd > 10-6 M)	Macrófagos Neutrófilos eosinófilos Células de Kupffer	Fagocitosis Inducción de muerte microbiana
Fc $\alpha$ / $\mu$ R	IgA e IgM	Alta para IgM, Media para IgA	Células B Macrófagos	Inducción de muerte microbiana

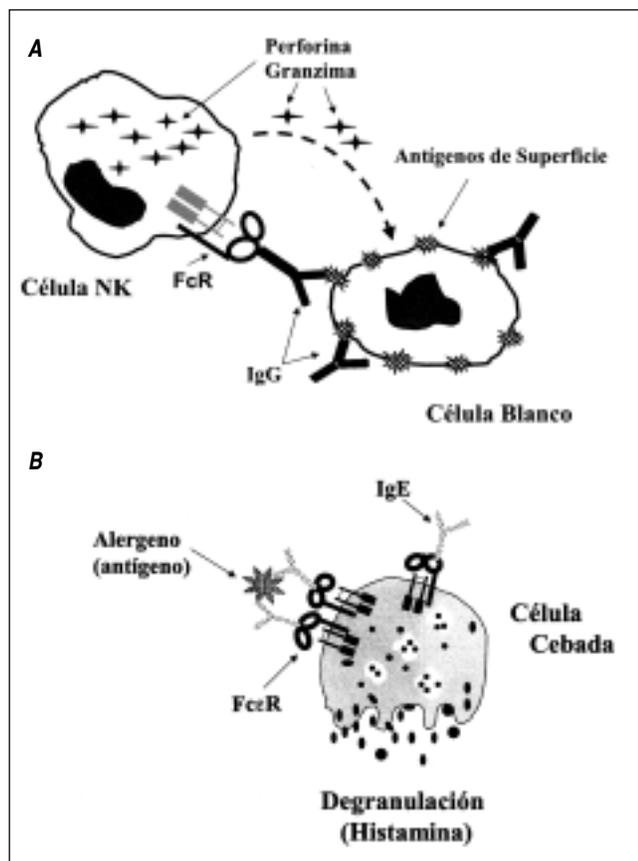
teracciones de baja afinidad que se forman entre el anticuerpo y los receptores Fc trabajan juntas para unir fuertemente al microorganismo cubierto de anticuerpo a la célula fagocítica.<sup>26</sup> El hecho de que individualmente cada FcR tiene una baja afinidad por

los anticuerpos previene que los FcR unan a los anticuerpos en ausencia de antígeno y por lo tanto se reduce la probabilidad de que las células se activen cuando no hay una infección. Al encontrarse a un agente patógeno, las interacciones entre la región Fc

de los anticuerpos con los FcγR de las células fagocíticas llevan a la iniciación de la fagocitosis (ver más adelante). El agente patógeno es internalizado por el fagocito al mismo tiempo que varios mecanismos microbicidas son activados.<sup>24</sup>

### Receptores Fc en células “Natural Killer”

El FcγRIIIA en las células asesinas naturales (NK) reconoce las moléculas de IgG que están unidas a la membrana de una célula blanco infectada.



**Figura 4.** Respuestas de receptores Fc en diferentes leucocitos. **A.** Citotoxicidad dependiente de anticuerpos. El receptor Fc (FcR) en células asesinas naturales (células NK) reconoce anticuerpos IgG que están unidos a antígenos en la superficie de una célula infectada por un agente patógeno o de una célula cancerosa (célula blanco). La activación de los FcR causa la liberación de mediadores citotóxicos como perforina y granzima, los cuales entran a la célula blanco y promueven su muerte a través del proceso de apoptosis. **B.** Reacción de hipersensibilidad. Los anticuerpos IgE contra un alérgeno (antígeno) se encuentran ya unidos a los receptores Fcε (FcεR) en la membrana de las células cebadas. En presencia del alérgeno, los anticuerpos IgE unidos a los FcεR se agregan dando con esto una señal que lleva a la degranulación de la célula. La célula cebada libera moléculas preformadas y almacenadas en sus gránulos citoplásmicos, como la histamina. Estas moléculas son responsables de los síntomas de las enfermedades alérgicas.

La activación del FcγRIIIA por IgG causa entonces la liberación de sustancias citotóxicas como la perforina y la granzima. Estas sustancias entran a la célula blanco y promueven su muerte por el proceso de apoptosis.<sup>27</sup> Este proceso de muerte celular es conocido como citotoxicidad dependiente de anticuerpos (Figura 4A). Debido a que este tipo de citotoxicidad puede ser un mecanismo muy efectivo para destruir células, los anticuerpos se han vuelto el centro de atención para el tratamiento de algunos tipos de cáncer. La idea es administrar un anticuerpo que se una específicamente a una célula tumoral. Este anticuerpo unido a la célula tumoral, se puede unir también a los receptores Fc en las células del sistema inmunológico, induciendo la respuesta de citotoxicidad dependiente de anticuerpos.<sup>28</sup> Los anticuerpos también podrían inhibir la proliferación celular, la angiogénesis y la metástasis al bloquear directamente a moléculas en la célula tumoral involucradas en estos procesos. El efecto de los anticuerpos puede ser aumentado si se combinan con quimioterapia o con agentes que estimulen el sistema inmunológico.<sup>29</sup> Varios anticuerpos monoclonales se encuentran ya en ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer. El Rituximab (anti-CD20) fue el primer anticuerpo monoclonal registrado para el tratamiento de linfoma. La molécula CD20 es un antígeno expresado específicamente en células B y también en la mayoría de linfomas y leucemias. Por esto el anticuerpo ayuda a dirigir a las células del sistema inmunológico en contra de las células tumorales. Resultados alentadores se han encontrado con este anticuerpo en combinación con quimioterapia especialmente en el tratamiento de linfoma no Hodgkin. El Alemtuzumab (anti-CD52) es otro anticuerpo usado en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica. Ya que el CD52 es un antígeno expresado en todos los linfocitos (y también en las células epiteliales del tracto genital masculino), el anticuerpo dirige a las células citotóxicas del sistema inmunológico preferentemente a atacar a los linfocitos malignos de las leucemias. Hay muchos anticuerpos en las últimas etapas de prueba o de registro. Algunos de ellos muy prometedores incluyen: Cetuximab (anti-receptor de crecimiento epidermal [EGFR]) para el tratamiento de cáncer de cuello, ABX-EGF (anti-EGFR) para carcinoma renal y Bevacizumab (anti-factor de crecimiento de endotelio vascular) para tratamiento de algunos tumores sólidos. Estos anticuerpos reconocen moléculas involucradas en el crecimiento anormal de tumores y por tanto inhiben su proliferación. Además pueden también activar células citotóxicas que ayudan a la eliminación de los tumores. Se esti-

ma que alrededor de 20 anticuerpos estarán en uso clínico para el año 2010.<sup>29</sup>

### Receptores Fc en células cebadas

Las células cebadas se encuentran principalmente cerca de los vasos sanguíneos, los nervios y los epitelios. Aunque también son abundantes en los tractos gastrointestinal y respiratorio.<sup>30</sup> Las células cebadas presentan numerosos gránulos que contienen varios mediadores inflamatorios, como histamina, proteasas y algunas citocinas ya preformadas. Los gránulos son liberados cuando la célula cebada es activada a través del proceso conocido como degranulación. Las sustancias liberadas inducen entonces diferentes respuestas que son importantes en la inflamación y en las reacciones de hipersensibilidad (alergias).

Los alérgenos son sustancias que el sistema inmunológico reconoce a través de anticuerpos IgE. En las personas con mayor tendencia a presentar alergias (individuos atópicos), los niveles de IgE son generalmente elevados. Por tanto los anticuerpos IgE, se encuentran ya unidos a los FcεRI de las células cebadas y están listos a responder en presencia del antígeno. Cuando las moléculas de IgE, que ya están unidas a los FcεRI, se unen a los antígenos de un alérgeno, los receptores Fcε se agregan en la membrana de la célula cebada. Esta agregación de FcεRI induce la activación celular que resulta en la degranulación y liberación de las sustancias almacenadas en los gránulos<sup>31</sup> (Figura 4B). Estas sustancias incluyen mediadores inflamatorios como la histamina, los proteoglicanos y las proteasas de serina.<sup>32</sup> Estas sustancias son las responsables de los síntomas de la mayoría de las enfermedades alérgicas. La histamina induce una mayor permeabilidad de los vasos sanguíneos provocando así que el plasma llegue al área afectada causando inflamación. Además, la histamina induce constricción del músculo liso en las vías respiratorias lo que resulta en dificultad para respirar. Las células cebadas activadas también sintetizan y secretan mediadores derivados de lípidos, como las prostanglandinas y los leucotrienos.<sup>32</sup> Estas sustancias tienen efectos quimiotácticos sobre leucocitos, provocando la acumulación de neutrófilos primero y monocitos después en el sitio inflamado. Además los leucotrienos aumentan la permeabilidad vascular y tienen un potente efecto sobre la constricción de los bronquios. Entonces la degranulación de las células cebadas, inducida por los receptores FcεRI es responsable de provocar el asma alérgico y también otras patologías

inflamatorias como el eccema atópico, e incluso el choque anafiláctico.<sup>19</sup>

### Receptores Fc en eosinófilos

Parásitos grandes como los helmintos (lombrices) *Taenia solium* o *Schistosoma mansoni* son demasiado grandes para poder ser fagocitados por leucocitos. Además estos parásitos tienen una estructura externa llamada tegumento que es resistente a las sustancias liberadas por los macrófagos y las células cebadas. Sin embargo, estos parásitos pueden ser cubiertos con IgE y así ser reconocidos por los FcεRI en la superficie de eosinófilos. Los eosinófilos activados liberan sustancias preformadas como la proteína básica principal, y enzimas como la peroxidasa. Los helmintos no son resistentes a estas sustancias.<sup>33,34</sup> La interacción del FcεRI con la parte Fc del anticuerpo IgE unido al helminto, provoca la liberación de estas moléculas a través de un mecanismo similar al que las células NK usan durante la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.<sup>35</sup>

### MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL DE LOS RECEPTORES Fc

Funcionalmente, los receptores Fcγ pueden dividirse en dos clases: los receptores activadores (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIA, FcγRIV) y los receptores inhibidores (FcγRIIB). Los receptores activadores presentan en sus regiones citoplásmicas secuencias ITAM, mientras que el receptor inhibidor FcγRIIB tiene una secuencia ITIM en su región citoplásmica. Las secuencias ITAM se encuentran no sólo en los receptores Fcγ, sino también en otros inmunorreceptores (como el TCR, el BCR, el FcαRI y el FcεRI) y están involucradas en la activación de células del sistema inmunológico.<sup>5, 36</sup> En forma similar, secuencias ITIM se han encontrado en otros tipos de receptores inhibidores.<sup>37</sup>

### Señales de activación

La activación de los FcγR lleva a cambios moleculares en el interior de las células, que involucran la activación de cinasas de la familia Src seguida de la activación de cinasas de la familia Syk. El modelo general para los pasos iniciales de las señales de los receptores Fcγ (revisado recientemente en la referencia 38) es como sigue. Las cinasas de Src se encuentran cerca de las porciones citoplásmicas de los receptores, gracias a sus modificaciones lipídicas que las mantienen en la parte interna de la membra-

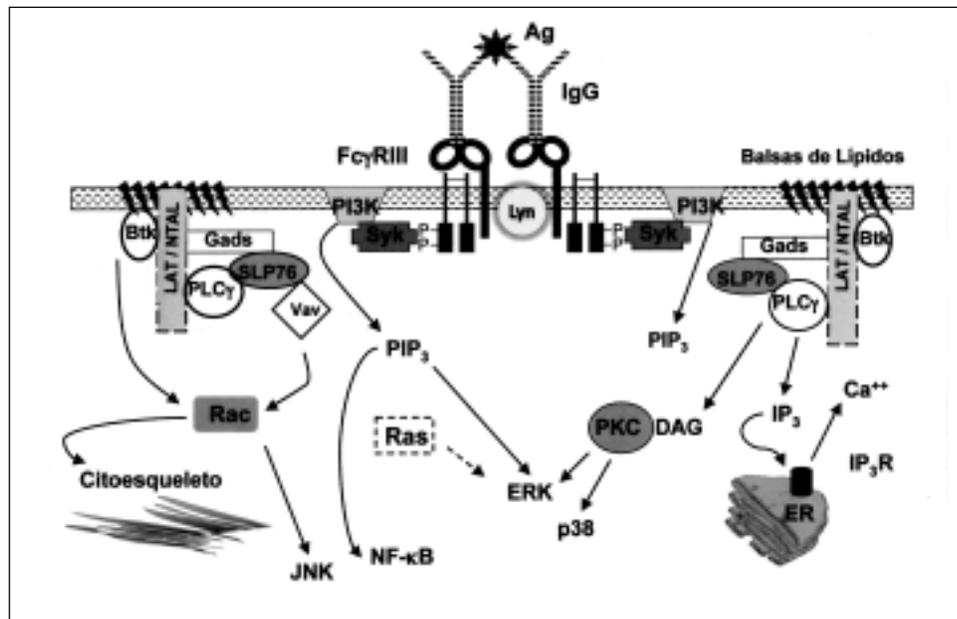
na celular. Sin embargo, estas cinasas permanecen inactivas hasta que los FcγR son agregados. El mecanismo exacto de como se activan estas cinasas no se conoce aún completamente,<sup>39,40</sup> aunque involucra, en parte, la colocalización de las cinasas de Src con el receptor en las balsas de lípidos. Las balsas de lípidos son regiones pequeñas de la membrana celular enriquecidas de colesterol y esfingolípidos.<sup>41</sup> Debido a su composición, las balsas de lípidos forman membranas de baja densidad que son resistentes a la solubilización con detergentes no-iónicos como el Tritón X-100.<sup>42</sup> La colocalización de los receptores a las balsas de lípidos parece ser un paso regulador para iniciar la señalización.<sup>43-46</sup> Al menos para el FcγRIIA, se ha demostrado que su agregación induce la colocalización del receptor a las balsas de lípidos y que esta asociación correlaciona con un señalamiento eficiente del receptor.<sup>47,48</sup> Entonces, una vez que el FcγR se mueve a las balsas de lípidos, el receptor puede interactuar fácilmente con las cinasas de la familia Src,<sup>49</sup> las cuales, a su vez, fosforilan a las secuencias ITAM del receptor.

En los leucocitos fagocíticos, las cinasas Src, Fyn, Fgr, Hck y Lyn se han identificado, pero las principales cinasas involucradas en el señalamiento por los FcγR son Hck, Fgr y Lyn.<sup>50</sup> Qué cinasa en

particular es usada por cada receptor, es algo que no se conoce bien; sin embargo, se han detectado diferencias claras en la preferencia de interacción de varios FcγR con cinasas de Src o de Syk.<sup>51,52</sup>

Una vez activadas, las cinasas de Src fosforilan a las tirosinas dentro de las secuencias ITAM (secuencia consenso YxxL/Ix<sub>6-8</sub>YxxL/I, donde x representa cualquier amino ácido<sup>53</sup>) presentes en el receptor mismo (como en el FcγRIIA) o en las cadenas asociadas al receptor. Los ITAM fosforilados se convierten entonces en sitios de unión para las regiones SH2 (en inglés Src homology 2 domains) de la cinasa Syk. Una vez que Syk se une a los ITAM fosforilados, su actividad de cinasa es estimulada. La cinasa Syk es reconocida actualmente como una molécula central en el señalamiento por inmunorreceptores para iniciar múltiples respuestas.<sup>53</sup> La cinasa Syk, a su vez, fosforila múltiples sustratos que activan diversas vías de señalamiento para llevar a respuestas celulares particulares o a cambios en la transcripción de ciertos genes.

Después de la activación de Syk, un complejo molecular de señalamiento se forma alrededor de las moléculas adaptadoras SLP76 (en inglés: SH2-domain-containing leukocyte protein of 76 kDa) y LAT (en inglés: linker for activation of T cells)<sup>54</sup> (Figura 5).



**Figura 5.** Transducción de señales de los receptores Fcγ. La agregación de los FcγR por las inmunoglobulinas (IgG) unidas al antígeno (Ag), induce la activación de cinasas de la familia Src, por ejemplo Lyn, y de cinasas de la familia Syk. Estas enzimas se asocian con secuencias ITAM fosforiladas en la parte citoplásmica de las cadenas y asociadas al receptor Fc. La activación de Syk lleva a la fosforilación y activación del complejo molecular de señalamiento formado por SLP76 (del inglés: SH2-domain-containing leukocyte protein of 76 kDa) y LAT (del inglés: linker for activation of T cells), las cuales interactúan entre sí por medio de la proteína adaptadora Gads (del inglés: Grb2-related adapter protein). Otras proteínas son después también reclutadas a este complejo. Entre ellas está la fosfolipasa (PLC) γ1, que produce inositoltrifosfato (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG). Estos segundos mensajeros causan la liberación de calcio intracelular y la activación de la proteína cinasa C (PKC), respectivamente. La PKC lleva a la activación de las cinasas ERK y p38. Vav, el factor intercambiador de nucleótidos de guanina, activa a las GTPasas de la familia Rho y Rac, las cuales están involucradas en la regulación del citoesqueleto de actina. Otras enzimas como la cinasa de tirosina de Bruton (Btk) y la cinasa de fosfatidilinositol 3 (PI 3-K) activan a la GTPase Rac y a factores nucleares como el NF-κB. P representa un grupo fosfato. JNK, cinasa Jun. PIP<sub>3</sub>, fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato. IP<sub>3</sub>R, receptor para IP<sub>3</sub>.

fato (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG). Estos segundos mensajeros causan la liberación de calcio intracelular y la activación de la proteína cinasa C (PKC), respectivamente. La PKC lleva a la activación de las cinasas ERK y p38. Vav, el factor intercambiador de nucleótidos de guanina, activa a las GTPasas de la familia Rho y Rac, las cuales están involucradas en la regulación del citoesqueleto de actina. Otras enzimas como la cinasa de tirosina de Bruton (Btk) y la cinasa de fosfatidilinositol 3 (PI 3-K) activan a la GTPase Rac y a factores nucleares como el NF-κB. P representa un grupo fosfato. JNK, cinasa Jun. PIP<sub>3</sub>, fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato. IP<sub>3</sub>R, receptor para IP<sub>3</sub>.

La participación de SLP76 en la señalización por receptores Fc varía dependiendo del tipo celular. En neutrófilos, SLP76 es importante para la señalización de FcγR.<sup>55</sup> En cambio, los macrófagos y las células NK parecen señalizar a través de FcγR en ausencia de SLP76,<sup>56</sup> aunque SLP76 se expresa abundantemente en estas células.<sup>57</sup> Se propuso entonces que los macrófagos deficientes de SLP76 tenían funciones de FcγR normales porque expresan la molécula adaptadora SLP65, un miembro de la familia SLP76. Sin embargo, los macrófagos deficientes en ambas moléculas todavía presentan funciones de FcγR normales.<sup>58</sup> Estos resultados sugieren que ninguna de estas moléculas adaptadoras es requerida para las funciones de FcγR en macrófagos y que en estas células la molécula LAT podría ser la utilizada para ensamblar el complejo molecular de señalamiento después de agregar a los FcγR. Entonces parece ser que SLP76 se requiere en los neutrófilos y en las células cebadas, pero no en los macrófagos para enviar las señales de los FcγR.

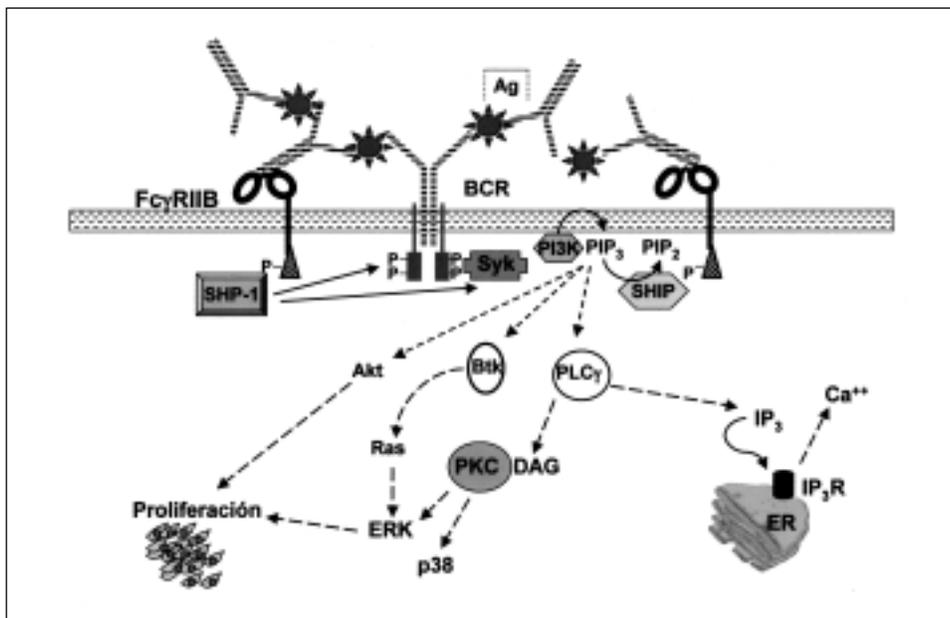
LAT es otra molécula adaptadora que parece participar en todas las funciones mediadas por los FcγR (Figura 5). En monocitos, LAT se encontró asociada constitutivamente con la cadena FcRγ<sup>59</sup> y en macrófagos derivados de médula ósea LAT parece ser importante para una fagocitosis eficiente.<sup>59</sup> La unión directa de la cadena FcRγ con LAT podría ex-

plicar por qué SLP76 parece no ser requerida en las señales de FcγR en macrófagos. La molécula homóloga NTAL (del inglés: non T-cell activation linker) es otro candidato que podría sustituir a SLP76 y a SLP65 en las señales de los FcγR. El papel de LAT y de NTAL en las respuestas de neutrófilos mediadas por los FcγR no se han estudiado en detalle. Por lo tanto, se requieren más investigaciones para identificar qué molécula adaptadora es usada por cada tipo de receptor Fc en los distintos leucocitos y asociar esto con una respuesta celular en particular.

Los eventos moleculares que siguen después de que el complejo molecular de señalamiento es ensamblado no están bien definidos para cada uno de los FcγR. Como se mencionó antes, muchas proteínas fosforiladas y enzimas activadas se han detectado después de la estimulación de los FcγR. Entre estas moléculas encontramos a la fosfolipasa Cγ1 (PLCγ1), al inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>), al diacilglicerol (DAG), a la proteína cinasa C (PKC), a la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI 3-K), a ERK (del inglés: extracellular signal-regulated kinase) también conocida como MAP cinasa (MAPK), a las GTPasas de la familia Rho y a factores nucleares como el factor nuclear κB (NF-κB)<sup>60,61</sup> (Figura 5).

### Señales de inhibición

Las señales de activación iniciadas por los FcγR que contienen secuencias ITAM pueden ser modula-



**Figura 6.** Señales inhibitorias del FcγRIIB. La co-agregación del FcγRIIB con el receptor de antígeno (BCR) en la membrana de las células B lleva a la fosforilación en tirosinas de su secuencia ITIM (triángulo) por acción de cinasas activas de la familia Src. El ITIM fosforilado se convierte entonces en sitio de unión para la fosfatasa de tirosinas SHP-1 y la fosfatasa 1 de inositol-5 (SHIP-1). SHP-1 bloquea la fosforilación y activación de proteínas de señalamiento como los receptores mismos, Syk y PLCγ. SHIP-1 degrada al lípido fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP<sub>3</sub>), el cual es generado en la membrana por la enzima cinasa de fosfatidilinositol 3 (PI 3-K). Por lo tanto, estas fosfatasas trabajan juntas para impedir

el ensamblado del complejo molecular de señalamiento y en consecuencia se obtiene una inhibición de la activación celular. Las vías que son inhibidas se muestran con líneas punteadas. Compare con la figura 5. P representa un grupo fosfato. PIP<sub>2</sub>, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato. IP<sub>3</sub>R, receptor para IP<sub>3</sub>.

dos negativamente por la agregación del Fc $\gamma$ RIIB. Ya que Fc $\gamma$ RIIB es el único receptor Fc en los linfocitos B, el mecanismo de las señales inhibitoras de este receptor se ha caracterizado en estas células. Cuando el BCR es co-agregado, por complejos inmunes, junto con el Fc $\gamma$ RIIB las respuestas de las células B son atenuadas.<sup>22,62</sup> La inhibición mediada por el Fc $\gamma$ RIIB utiliza su secuencia ITIM, que consta de 13 amino ácidos en su región citoplásmica.<sup>63</sup> La agregación del Fc $\gamma$ RIIB en la membrana del linfocito B, lleva a la fosforilación del ITIM por cinasas de la familia Src. Pero a diferencia de las secuencias ITAM fosforiladas, los ITIM fosforilados se convierten en sitios de unión para la fosfatasa de tirosinas SHP-1<sup>64</sup> (Figura 6). Además de SHP-1, la fosfatasa 1 de inositol 5 que tiene una región SH2 (SHIP-1, del inglés: SH2 domain-containing inositol 5-phosphatase 1) también participa en la señalización negativa del Fc $\gamma$ RIIB<sup>65</sup> (Figura 6).

Estas fosfatasas impiden que el complejo molecular de señalamiento se ensamble, dando como resultado la inhibición celular, a través de dos mecanismos.<sup>66</sup> SHP-1 impide la fosforilación y activación de proteínas de señalamiento como los receptores que contienen secuencias ITAM, la cinasa Syk, y la PLC $\gamma$ . SHIP-1 por su parte degrada el lípido fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP<sub>3</sub>), el cual es formado en la membrana por acción de la enzima cinasa de fosfatidilinositol 3 (PI 3-K). Por medio de la reducción de los niveles de este mediador lipídico, SHIP-1 inhibe las vías de señalamiento que involucran a las moléculas Btk, PLC $\gamma$ , Akt y ERK (Figura 6).

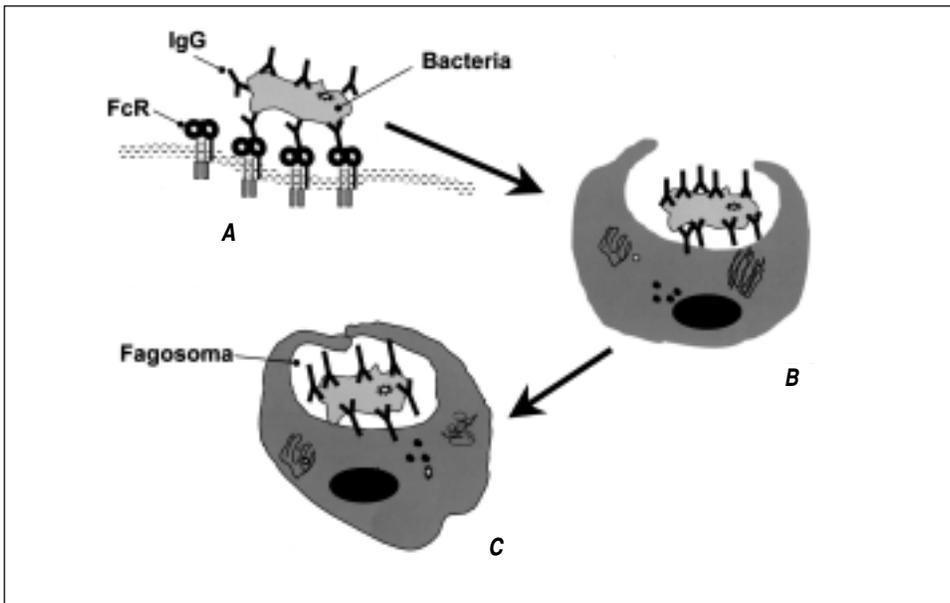
Es interesante notar que las señales inhibitoras del Fc $\gamma$ RIIB también han sido explotadas por algunos agentes patógenos. El glucuronoxilomannano de algunos microorganismos se puede unir directamente al Fc $\gamma$ RIIB y reclutar entonces a SHIP-1. Esto lleva al bloqueo de la activación de NF- $\kappa$ B con la correspondiente inhibición de la respuesta inmunológica.<sup>67</sup> El Fc $\gamma$ RIIB se expresa no sólo en linfocitos B, sino también en muchos otros leucocitos (Cuadro 1). En ratones genéticamente deficientes de Fc $\gamma$ RIIB se encontró que muchas funciones celulares están activadas,<sup>10,68,69</sup> indicando que este receptor inhibitor previene que muchas respuestas celulares sean demasiado fuertes. Entonces, el Fc $\gamma$ RIIB regula el inicio de muchas funciones celulares al crear, junto con los FcR activadores, un umbral para la activación celular.<sup>10,70</sup> Esto significa que una respuesta celular en particular puede o no ser iniciada dependiendo de la cantidad relativa de receptores Fc activadores e inhibidores en la

membrana de la célula. Más aún, la cantidad de receptores que expresa una célula no es fija. La expresión del Fc $\gamma$ RIIB puede ser regulada por varias citocinas.<sup>71</sup> Por ejemplo, IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$  aumentan la expresión de Fc $\gamma$ RIIB, mientras que el C5a y el IFN- $\gamma$  disminuyen la expresión de Fc $\gamma$ RIIB y aumentan la expresión de los FcRs activadores.<sup>72,73</sup>

## FAGOCITOSIS

La fagocitosis es el proceso por medio del cual las células ingieren partículas grandes, generalmente de más de 0.5  $\mu$ m de diámetro. La fagocitosis juega un papel muy importante en los mecanismos de defensa a través de la internalización y destrucción de agentes infecciosos patógenos. La fagocitosis además contribuye a los procesos de inflamación y la respuesta inmunológica.<sup>2,74</sup> En los mamíferos, un grupo de células especializadas denominados fagocitos profesionales, es el responsable de la rápida y eficiente ingesta y destrucción de microorganismos infecciosos en los sitios de inflamación. Estos fagocitos son los neutrófilos y los macrófagos.<sup>75</sup> La fagocitosis es disparada por la interacción de opsoninas, en la superficie de la partícula que será internalizada, con receptores específicos en la membrana del fagocito. Los receptores fagocíticos más conocidos son los receptores Fc y los receptores de complemento.<sup>2,74</sup> Una revisión reciente sobre la fagocitosis mediada por complemento se encuentra en la referencia.<sup>23</sup> Aquí nos concentraremos en la fagocitosis mediada por los receptores Fc.

Cuando una partícula es opsonizada con anticuerpos IgG, la porción Fc de la molécula IgG interacciona con los receptores Fc $\gamma$  en la membrana del fagocito activando así el proceso de fagocitosis. La interacción IgG con los receptores Fc $\gamma$  inicia las vías de señal que llevan a cambios dramáticos en la organización del citoesqueleto y de la membrana plasmática. La membrana extiende pseudópodos alrededor de la partícula formando una copa que se hunde en la célula. En pocos minutos la membrana se fusiona en el punto distal formando un nuevo fagosoma que deriva de la membrana plasmática<sup>76</sup> (Figura 7). El proceso de fagocitosis requiere entonces de un mecanismo para reponer la membrana plasmática. Endosomas derivados principalmente del retículo endoplásmico son la fuente de nuevas membranas que se añaden a la membrana plasmática para mantener a la célula con un tamaño uniforme.<sup>77</sup> En los próximos 40 minutos, el lumen del fagosoma se convierte en



**Figura 7.** Fagocitosis. El dibujo representa la membrana de una célula fagocítica en varios puntos del proceso de fagocitar a una bacteria opsonizada por anticuerpos. **A.** Inicialmente, los receptores Fc (FcR) de la membrana se unen a la porción Fc de las moléculas IgG, activando así el proceso de fagocitosis. **B.** Después pseudópodos se extienden alrededor de la bacteria hasta envolverla casi por completo. **C.** La membrana se fusiona formando un nuevo fagosoma que se separa y se dirige al interior de la célula.

un ambiente capaz de destruir a la partícula ingerida. Este proceso se conoce como “maduración del fagosoma” y es el resultado de cambios en la composición de la membrana del fagosoma a través de la fusión con otros organelos membranosos incluyendo los lisosomas.<sup>76</sup>

Como parte de los mecanismos de defensa, la fagocitosis no es una respuesta aislada. Más bien, la fagocitosis se lleva a cabo junto con otras funciones celulares, muchas de las cuales también son activadas por los receptores Fcγ. Respuestas celulares asociadas a la fagocitosis incluyen la producción de intermediarios reactivos de oxígeno,<sup>78,79</sup> la liberación de mediadores pro-inflamatorios,<sup>80</sup> la liberación de moléculas anti-microbianas por degranulación<sup>81</sup> y la producción y liberación de varias citocinas.<sup>80</sup> Aunque los mecanismos de transducción de señal descritos arriba parecen ser aplicables a varios receptores Fcγ, no es claro aún como todas estas respuestas celulares son reguladas por una vía de transducción de señal en particular y como se organizan las señales en paralelo para activar también a la fagocitosis. El papel de varias moléculas de señalamiento que participan en la regulación de la fagocitosis ha sido revisado recientemente.<sup>23,82</sup> Brevemente, la enzima PI 3-K participa en la extensión de pseudópodos, en la formación del fagosoma que depende de las membranas del retículo endoplásmico y en la activación de muchas moléculas de señalamiento como Rac y Akt. La PLCγ se activa después de la estimulación de los receptores Fcγ y lleva a la formación de IP<sub>3</sub> y

DAG, los cuales son responsables de la movilización de calcio y activación de PKC, respectivamente. Varias isoformas de PKC, incluyendo PKCβ, PKCγ, PKCδ, y PKCε, son translocadas a la membrana después de la estimulación de los FcγR. El papel de la PKC en la regulación de la fagocitosis parece ser la activación de ERK y de la fosfolipasa A2 (PLA2) independiente de calcio. ERK es fundamental para la fagocitosis, ya que la inhibición de esta enzima bloquea la fagocitosis en neutrófilos y en macrófagos. El papel exacto de ERK en fagocitosis no es claro, pero se piensa que es la activación de PLA2 y la modulación de citoesqueleto de actina a través de la activación de miosina. La PLA2 lleva a la liberación de ácido araquidónico a partir de fosfatidilcolina o de fosfatidiletanolamina. La participación de la PLA2 y la liberación de ácido araquidónico en la fagocitosis mediada por los receptores Fcγ parece ser la regulación de la exocitosis localizada de membranas internas necesarias para completar la fagocitosis. Las GTPasas de la familia Rho, Rac y Cdc42 son activadas y reclutadas al fagosoma en formación. Cdc42 parece participar en la regulación de la formación local de fibras de actina, las cuales son necesarias para la extensión de pseudópodos, a través de activar a WASp (del inglés: Wiskott-Aldrich Syndrome protein) y del complejo Arp2/3. Rac por su lado es fundamental para la activación de varias proteínas importantes en la fagocitosis mediada por receptores Fcγ, como son PAK1 y p67phox<sup>83</sup> (la cual forma parte del complejo de la NADPH oxidasa).

## REGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO POR LOS RECEPTORES Fc

Es conocido desde hace muchos años que los complejos inmunes tienen un papel regulador sobre las respuestas del sistema inmunológico, induciendo tolerancia en algunos casos y promoviendo inflamación en otros casos.<sup>84</sup> Debido a que los complejos inmunes son reconocidos por los receptores Fc, se ha hecho evidente que los receptores Fc no sólo participan en la activación de las funciones de los leucocitos que son mediadas por los anticuerpos, sino también en la modulación de las respuestas del sistema inmunológico.

La primera evidencia para este papel regulador de los receptores Fc apareció en estudios sobre el receptor inhibidor Fc $\gamma$ RIIB en las células B. La co-agregación de este receptor en las células B lleva a la inhibición de la proliferación de la célula B y de la producción de anticuerpos.<sup>62</sup> Sin embargo, como se indicó antes, el Fc $\gamma$ RIIB se expresa en muchos tipos de leucocitos, lo cual sugeriría que este receptor pudiera tener un papel inhibidor en otros aspectos de la respuesta inmunológica. Esta idea fue confirmada a través de estudios con ratones genéticamente deficientes del Fc $\gamma$ RIIB. Estos animales presentan un incremento en muchas respuestas celulares como son la fagocitosis, la inflamación mediada por anticuerpos, la anafilaxis pasiva o activa mediada por IgG y la anafilaxis mediada por IgE.<sup>68,69</sup> Sorprendentemente, estos ratones también presentan un incremento en auto-anticuerpos,<sup>10</sup> lo cual revela un papel muy importante de los receptores Fc en mantener un estado de tolerancia. De acuerdo con esto, las cepas de ratones que son propensas a enfermedades auto-inmunes (como la NZB, la NOD, la BXSB y la MRL) tienen todas ellas niveles reducidos del receptor Fc $\gamma$ RIIB en las células B activadas y en las células B de centros germinales.<sup>85,86</sup> Además, varios polimorfismos del Fc $\gamma$ RIIB humano que llevan a una reducción en la expresión del receptor han sido asociados con enfermedades auto-inmunes como el lupus.<sup>87</sup>

Más recientemente, se ha establecido que los complejos inmunes llevan a la maduración de células dendríticas. En presencia de complejos antígeno-anticuerpo, las células dendríticas muestran un aumento en la endocitosis de antígeno y en la presentación de antígenos.<sup>88</sup> Además, los ratones deficientes en el Fc $\gamma$ RIIB también presentan aumento en respuestas antígeno específicas de las células T.<sup>70</sup> Más aún, el bloquear la función del Fc $\gamma$ RIIB con anticuerpos específicos lleva a la maduración de células dendríticas.<sup>89</sup> Por lo tanto, las funciones del Fc $\gamma$ RIIB dentro de la respuesta inmunológica son:

atenuar las funciones efectoras de los FcR activadores, disminuir la producción de anticuerpos por las células B, mantener la tolerancia a antígenos propios y regular las funciones de las células T a través de la maduración de las células dendríticas.

## CONCLUSIÓN

Los receptores Fc reconocen complejos inmunes y envían señales a los leucocitos para activar respuestas celulares que son importantes en la defensa del organismo y en la regulación de la respuesta inmunológica. Desafortunadamente los receptores Fc también pueden ser responsables de patologías importantes como las hipersensibilidades y la autoinmunidad. La investigación en los últimos años ha dejado claro que los receptores Fc señalizan usando el modelo general de transducción de señal de otros inmunorreceptores como son el TCR y el BCR. Sin embargo, diferencias importantes en las vías de señal deben existir entre los muchos inmunorreceptores y receptores Fc que se expresan en células fagocíticas y de otros tipos, para poder explicar la gran cantidad de respuestas celulares activadas por estos receptores. Descubrir qué complejo de señalamiento en particular se ha ensamblado por cada tipo de receptor y cómo la vía de señal puede ser modulada por moléculas accesorias y también por el estado de activación de la célula, para generar una respuesta celular única es la meta final de la investigación sobre los mecanismos de señalamiento de los receptores Fc. Con esta información podremos identificar blancos potenciales para nuevas intervenciones terapéuticas dirigidas a regular positivamente las funciones efectoras mediadas por anticuerpos en contra de agentes patógenos y de tumores, o a regular negativamente las respuestas celulares mediadas por anticuerpos que son exageradas o indeseables.

## AGRADECIMIENTOS.

La investigación en el laboratorio de los autores es apoyada a través del proyecto 48573-M del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), México, y del proyecto IN212308 de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), Universidad Nacional Autónoma de México.

## REFERENCIAS

1. Sánchez-Mejorada G, Rosales C. Signal transduction by immunoglobulin Fc receptors. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 521-33.
2. Jones SL, Lindberg FP, Brown EJ. Phagocytosis. In: *Fundamental Immunology*. Paul WE (ed.). Lippincott-Raven Publishers; Philadelphia: 1999, p. 997-1020.

3. Ravetch JV. Fc receptors. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 121-5.
4. Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 275-90.
5. Isakov N. Immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM), a unique module linking antigen and Fc receptors to their signal cascades. *J Leukoc Biol* 1997; 61: 6-16.
6. Tridandapani S, Siefker K, Teillaud J-L, Carter JE, et al. Regulated expression and inhibitory function of FcγRIIb in human monocytic cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 5082-9.
7. Isakov N. ITIMs and ITAMs. The Yin and Yang of antigen and Fc receptor-linked signaling machinery. *Immunol Res* 1997; 16: 85-100.
8. Ravetch JV. Fc receptors. In: *Fundamental Immunology*. Paul WE (ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p. 631-84.
9. Nimmerjahn F, Bruhns P, Horiuchi K, Ravetch JV. FcγRIV: a novel FcR with distinct IgG subclass specificity. *Immunity* 2005; 23: 41-51.
10. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ Receptors: old friends and new family members. *Immunity* 2006; 24: 19-28.
11. Monteiro RC, Van de Winkel JGJ. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 177-204.
12. Cho Y, Usui K, Honda S, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shibuya A. Molecular characteristics of IgA and IgM Fc binding to the Fcα1R. *Biochem Biophys Res Comm* 2006; 345: 474-8.
13. Otten M, van Egmond M. The Fc receptor for IgA (FcαRI, CD89). *Immunol Lett* 2004; 92: 23-31.
14. Wines BD, Hogarth PM. IgA receptors in health and disease. *Tissue Antigens* 2006; 68: 103-14.
15. Zhang M, Murphy RF, Agrawal DK. Decoding IgE receptors. *Immunol Res* 2007; 37: 1-16.
16. Kijimoto-Ochiai S. CD23 (the low-affinity IgE receptor) as a C-type lectin: a multidomain and multifunctional molecule. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 648-64.
17. German SC, Wurzburg BA, Trachevskaya SS, Kinet JP, Jardeztzky TS. Structure of the Fc fragment of human IgE bound to its high affinity receptor FcαRIα. *Nature* 2000; 406: 259-66.
18. Donnadieu E, Jouvin MH, Kinet JP. A second amplifier function for the allergy-associated FcεRIα subunit. *Immunity* 2000; 12: 515-23.
19. von Bubnoff D, Novak N, Kraft S, Bieber T. The central role of FcεRI in allergy. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 184-7.
20. Kraft S, Kinet JP. New developments in FcαRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 365-78.
21. Gonzalez-Espinosa C, Medina-Tamayo J, Sanchez-Miranda E, Benitez-Garrido JP, et al. Signaling through the high affinity IgE receptor and conditions able to modify IgE-antigen responsiveness of mast cells. *Signal Transduction* 2007; 7: 402-14.
22. Daëron M. Fc receptor biology. *Ann Rev Immunol* 1997; 15: 203-34.
23. Rosales C. Fc receptor and integrin signaling in phagocytes. *Signal Transduction* 2007; 7: 386-401.
24. Swanson JA, Hoppe AD. The coordination of signaling during Fc receptor-mediated phagocytosis. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 1093-103.
25. Perussia B, Loza MJ. Assays for antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) and reverse ADCC (redirected cytotoxicity) in human natural killer cells. *Methods Mol Biol* 2000; 121: 179-92.
26. Swanson JA, Baer SC. Phagocytosis by zippers and triggers. *Trends Cell Biol* 1995; 5: 89-93.
27. Sun PD. Structure and function of natural-killer-cell receptors. *Immunol Res* 2003; 27: 539-48.
28. Eccles SA. Monoclonal antibodies targeting cancer: magic bullets or just the trigger? *Breast Cancer Res* 2001; 3: 86-90.
29. Mellstedt H. Monoclonal antibodies in human cancer. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39(Suppl. C): 1-16.
30. Brown JM, Wilson TM, Metcalfe DD. The mast cell and allergic diseases: role in pathogenesis and implications for therapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 4-18.
31. Gilfillan AM, Tkaczyk C. Integrated signaling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 218-30.
32. Wakahara S, Fujii Y, Nakao T, Tsuritani K, Hara T, Saito H, et al. Gene expression profiles for FcεRI, cytokines and chemokines upon FcαRI activation in human cultured mast cells derived from peripheral blood. *Cytokine* 2001; 16: 143-52.
33. Gounni A, Lamkhioued B, Ochiai K, Tanaka Y, et al. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature* 1994; 367: 183-6.
34. Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 30-7.
35. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JFJ, Stadecker MJ, Gause WC. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 975-87.
36. Fodor S, Jakus Z, Mócsai A. ITAM-based signaling beyond the adaptive immune response. *Immunol Lett* 2006; 104: 29-37.
37. Ravetch JV, Lanier LL. Immune inhibitory receptors. *Science* 2000; 290: 84-9.
38. Ortega E, Soto-Cruz I. Early biochemical events in leukocyte activation through receptors for IgG. *Signal Transduction* 2007; 7: 415-26.
39. Roskoski J, Robert. Src kinase regulation by phosphorylation and dephosphorylation. *Biochem Biophys Res Comm* 2005; 331: 1-14.
40. Roskoski J, Robert. Src protein-tyrosine kinase structure and regulation. *Biochem Biophys Res Comm* 2004; 324: 1155-64.
41. Rajendran L, Simons K. Lipid rafts and membrane dynamics. *J Cell Sci* 2005; 118: 1099-102.
42. Brown DA, London E. Functions of lipid rafts in biological membranes. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1998; 14: 111-36.
43. Holowka D, Gosse JA, Hammond AT, Han X, et al. Lipid segregation and IgE receptor signaling: a decade of progress. *Biochem Biophys Acta* 2005; 1746: 252-9.
44. Dykstra M, Cherukuri A, Sohn HW, Tzeng SJ, Pierce SK. Location is everything: lipid rafts and immune cell signaling. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 457-81.
45. Kono H, Suzuki T, Yamamoto K, Okada M, et al. Spatial raft coalescence represents an initial step in FcγR signaling. *J Immunol* 2002; 169: 193-203.
46. Kwiatkowska K, Sobota A. The clustered Fcγ receptor II is recruited to Lyn-containing membrane domains and undergoes phosphorylation in a cholesterol-dependent manner. *Eur J Immunol* 2001; 31: 989-98.
47. Barnes NC, Powell MS, RTrist HM, Gavin AL, et al. Raft localization of FcγRIIIa and efficient signaling are dependent on palmitoylation of cysteine 208. *Immunol Lett* 2006; 104: 118-23.
48. García-García E, Brown EJ, Rosales C. Transmembrane mutations to FcγRIIA alter its association with lipid rafts: Implications for receptor signaling. *J Immunol* 2007; 178: 3048-58.
49. Young RM, Holowka D, Baird B. A lipid raft environment enhances Lyn kinase activity by protecting the active site tyrosine from dephosphorylation. *J Biol Chem* 2003; 278: 20746-52.
50. Fitzer-Attas CJ, Lowry M, Crowley MT, Finn AJ, et al. Fcγ receptor-mediated phagocytosis in macrophages lacking the Src family tyrosine kinases Hck, Fgr, and Lyn. *J Exp Med* 2000; 191: 669-82.
51. Huang ZY, Hunter S, Kim MK, Chien P, et al. The monocyte Fcγ receptors FcγRI and FcγRIIA differ in their interaction with Syk and with Src-related tyrosine kinases. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 491-9.
52. Kim M-K, Pan X-Q, Huang Z-Y, Hunter S, et al. Fcγ receptors differ in their structural requirements for interaction with the tyrosine kinase Syk in the initial steps of signaling for phagocytosis. *Clin Immunol* 2001; 98: 125-32.

53. Turner M, Schweighoffer E, Colucci F, Di Santo JP, Tybulewicz VL. Tyrosine kinase SYK: essential functions for immunoreceptor signalling. *Immunol. Today* 2000; 21: 148-54.
54. Bezman N, Koretzky GA. Compartmentalization of ITAM and integrin signaling by adapter molecules. *Immunol Rev* 2007; 218: 9-28.
55. Newbrough SA, Mocsai A, Clemens RA, Wu JN, Silverman MA, Singer AL, et al. SLP-76 regulates Fcγ receptor and integrin signaling in neutrophils. *Immunity* 2003; 19: 761-9.
56. Myung PS, Clements JL, White DW, Malik ZA, et al. In vitro and in vivo macrophage function can occur independently of SLP-76. *Int Immunol* 2000; 12: 887-97.
57. Bonilla FA, Fujita RM, Pivniouk VI, Chan AC, Geha RS. Adapter proteins SLP-76 and BLNK both are expressed by murine macrophages and are linked to signaling via Fcγ receptors I and II/III. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1725-30.
58. Nichols KE, Haines K, Myung PS, Newbrough S, et al. Macrophage activation and Fcγ receptor-mediated signaling do not require expression of the SLP-76 and SLP-65 adaptors. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 541-52.
59. Tridandapani S, Lyden TW, Smith JL, Carter JE, et al. The adapter protein LAT enhances Fcγ Receptor-mediated signal transduction in myeloid cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 20480-7.
60. García-García E, Rosales C. Nuclear factor activation by FcγR in human peripheral blood neutrophils detected by a novel flow cytometry-based method. *J Immunol Meth* 2007; 320: 104-18.
61. García-García E, Sanchez-Mejorada G, Rosales C. Phosphatidylinositol 3-kinase and ERK are required for NF-κB activation, but not for phagocytosis. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 649-58.
62. Coggeshall KM. Inhibitory signaling by B cell FcγRIIb. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 306-12.
63. Muta T, Kurosaki T, Misulovin Z, Sanchez M, et al. A 13-amino-acid motif in the cytoplasmic domain of FcγRIIB modulates B-cell receptor signalling. *Nature* 1994; 368: 70-3.
64. D'Ambrosio D, Hippen KL, Minskoff SA, Mellman I, Pani G, Siminovich KA, et al. Recruitment and activation of PTP1C in negative regulation of antigen receptor signaling by FcγRIIB1. *Science* 1995; 268: 293-7.
65. 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: 263-6.
66. Daéron M, Lesourne R. Negative signaling in Fc receptor complexes. In: *Adv Immunol*. Alt FW, et al. (eds.). Academic Press; 2006, p. 39-86.
67. Monari C, Kozel TR, Paganelli F, Pericolini E, et al. Microbial immune suppression mediated by direct engagement of inhibitory Fc receptor. *J Immunol* 2006; 177: 6842-51.
68. Bolland S, Ravetch JV. Spontaneous autoimmune disease in FcγRIIB-deficient mice results from strain-specific epistasis. *Immunity* 2000; 13: 277-85.
69. Takai T, Ono M, Hikida M, Ohmori H, Ravetch JV. Augmented humoral and anaphylactic responses in FcγRII-deficient mice. *Nature* 1996; 379: 346-9.
70. Boruchov AM, Heller G, Veri MC, Bonvini E, et al. Activating and inhibitory IgG Fc receptors on human DCs mediate opposing functions. *J Clin Invest* 2005; 115: 2914-23.
71. Pricop L, Redecha P, Teillaud JL, Frey J, et al. Differential modulation of stimulatory and inhibitory Fcγ receptors on human monocytes by Th1 and Th2 cytokines. *J Immunol* 2001; 166: 531-7.
72. Tridandapani S, Wardrop R, Baran CP, Wang Y, et al. TGF-β1 suppresses myeloid Fcγ receptor function by regulating the expression and function of the common γ-subunit. *J Immunol* 2003; 170: 4572-7.
73. Schmidt RE, Gessner JE. Fc receptors and their interaction with complement in autoimmunity. *Immunol. Lett* 2005; 100: 56-67.
74. García-García E, Rosales C. Fc receptor signaling during phagocytosis. In: *Activating and inhibitory immunoglobulin-like receptors*. Cooper MD, Takai T, Ravetch JV (eds.). Tokyo: Springer-Verlag; 2001, p. 165-74.
75. Rabinovitch M. Professional and non-professional phagocytes: an introduction. *Trends Cell Biol* 1995; 5: 85-7.
76. Yeung T, Ozdamar B, Paroutis P, Grinstein S. Lipid metabolism and dynamics during phagocytosis. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18: 429-37.
77. Bajno L, Peng XR, Schreiber AD, Moore HP, et al. Focal exocytosis of VAMP3-containing vesicles at sites of phagosome formation. *J Cell Biol* 2000; 149: 697-706.
78. Brozna PJ, Hauff NF, Phillips WA, Johnston RBJ. Activation of the respiratory burst in macrophages. Phosphorylation specifically associated with Fc receptor-mediated stimulation. *J Immunol* 1988; 141: 1642-7.
79. Dahlgren C, Karlsson A. Respiratory burst in human neutrophils. *J Immunol Meth* 1999; 232: 3-14.
80. Rosenberg H, Gallin J. Inflammation. In: *Fundamental Immunology*. Paul WE (ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999, p. 1051-66.
81. Lehrer RI, Ganz T. Antimicrobial polypeptides of human neutrophils. *Blood* 1990; 76: 2169-81.
82. García-García E, Rosales C. Adding complexity to phagocytic signaling: Phagocytosis-associated cell responses and phagocytic efficiency. In: *Molecular Mechanisms of Phagocytosis*. Rosales C (ed.). Landes Georgetown, Texas: Bioscience/Springer Science; 2005, p. 58-71.
83. Bokoch GM, Diebold BA. Current molecular models for NAPPH oxidase regulation by Rac GTPase. *Blood* 2002; 100: 2692-6.
84. Heyman B. Regulation of antibody responses via antibodies, complement, and Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 709-37.
85. Pritchard NR, Cutler AJ, Uribe S, Chadban SJ, et al. Autoimmune-prone mice share a promoter haplotype associated with reduced expression and function of the Fc receptor FcγRII. *Curr Biol* 2000; 10: 227-30.
86. Xiu Y, Nakamura K, Abe M, Li N, Wen XS, et al. Transcriptional regulation of Fcγr2b gene by polymorphic promoter region and its contribution to humoral immune responses. *J Immunol* 2002; 169: 4340-6.
87. Floto RA, Clatworthy MR, Heilbronn KR, Rosner DR, et al. Loss of function of a lupus-associated FcγRIIB polymorphism through exclusion from lipid rafts. *Nat Med* 2005; 11: 1056-8.
88. Kalergis AM, Ravetch JV. Inducing tumor immunity through the selective engagement of activating Fcγ receptors on dendritic cells. *J Exp Med* 2002; 195: 1653-9.
89. Dhodapkar KM, Kaufman JL, Ehlers M, Banerjee DK, et al. Selective blockade of inhibitory Fcγ receptor enables human dendritic cell maturation with IL-12p70 production and immunity to antibody-coated tumor cells. *PNAS* 2005; 102: 2910-5.

*Reimpresos:*

**Dr. Carlos Rosales**

Departamento de Inmunología,  
 Instituto de Investigaciones Biomédicas  
 Universidad Nacional Autónoma de México,  
 Apdo. Postal 70228, Cd. Universitaria  
 04510, México, D.F.  
 Tel.: 5255-5622 ext. 8951,  
 Fax: 5255-5622 ext. 3369.  
 Correo electrónico: carosal@servidor.unam.mx

*Recibido el 17 de septiembre de 2008.  
 Aceptado el 20 de marzo de 2009.*