

Doenças reumatológicas autoimunes e sua associação com os genes killer immunoglobulin-like receptors

Patricia Hartstein Salim¹, Mariana Jobim², Luiz Fernando Jobim³, Ricardo Machado Xavier⁴

RESUMO

Os genes *Killer Immunoglobulin-like Receptors* (KIR) expressam-se como receptores que estimulam ou inibem as células *Natural Killer* (NK). As células NK fazem parte da imunidade inata e através de seus receptores KIR identificam células-alvo que apresentam moléculas HLA (*Human Leukocyte Antigen*) modificadas ou diferentes, induzindo à sua lise. Os receptores KIR são resultados da expressão dos genes KIR (19q13.14) na membrana celular das células NK, os quais são polimórficos e formam haplótipos. A diversidade de frequência dos haplótipos KIR em certas populações sugere que alguns indivíduos apresentam diferentes níveis de proteção contra algumas doenças e o balanço entre inibição e ativação celular mediada pelos receptores KIR e seus ligantes faz com que a célula NK possa auxiliar o organismo na vigilância imunológica. Além disso, há várias evidências da existência de associação de genótipos KIR ativadores com risco aumentado de doença autoimune.

Palavras-chave: autoimunidade; receptores KIR; escleroderma sistêmico.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(4):351-64] ©Elsevier Editora Ltda

EVIDÊNCIAS GENÉTICAS NAS DOENÇAS AUTOIMUNES

Diversos mecanismos tentam explicar a participação das células *Natural Killer* (NK) na autoimunidade, sendo um deles, os genótipos *Killer Immunoglobulin-like Receptors* (KIR). A diversidade de frequência dos haplótipos KIR em certas populações sugere que alguns indivíduos apresentam diferentes níveis de proteção contra algumas doenças. O balanço entre inibição e ativação celular faz com que a célula NK possa auxiliar o organismo na vigilância imunológica. Existem estudos em que KIR ativadores reconhecem moléculas HLA (*Human*

Leukocyte Antigen) de classe I que contenham peptídeos relacionados com algumas patologias ou mesmo outros tipos de ligantes que servem para identificar células anormais.

FUNÇÃO DAS CÉLULAS NATURAL KILLER

As células NK fazem parte da resposta imune inata, sendo a primeira linha de defesa do organismo contra vírus, bactérias, tumores e micro-organismos.¹ Elas representam uma linhagem de células distintas dos monócitos, granulócitos, e de células B, dividindo o progenitor hematopoético com as células T retendo algumas características ancestrais de plasticidade e

Recebido em 26/03/2010. Aprovado, após revisão, em 30/4/2011. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse. Suporte Financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (Capes), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos do HCPA (Fipe-HCPA).

Serviço de Reumatologia e Serviço de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil.

1. Doutoranda em Ciências Médicas pela UFRGS; Mestre em Medicina (Ciências Médicas) pela HCPA/UFRGS

2. Mestre em Medicina (Ciências Médicas); Doutoranda em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, HCPA/UFRGS; Médica do Serviço de Imunologia do HCPA/UFRGS

3. Professor Associado do Departamento de Medicina Interna da UFRGS; PhD em Medicina; Médico-imunologista; Chefe do Serviço de Imunologia do HCPA/UFRGS

4. Professor Adjunto da UFRGS; Chefe do Serviço de Reumatologia do HCPA/UFRGS; PhD em Imunologia pela Shimane Medical University

Correspondência para: Ricardo Machado Xavier, Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2.350, sala 645. CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. E-mail: rmaxavier@hcpa.ufrgs.br.

versatilidade.² Ao contrário das células T e B, elas não expressam um antígeno único bem definido e se caracterizam fenotipicamente, como CD3⁻CD2⁺CD16⁺CD56⁺CD14⁻CD19⁻. São células de baixa densidade, linfócitos granulares grandes que se desenvolvem e diferenciam principalmente na medula óssea, e depois ganham a circulação.³ O desenvolvimento e a diferenciação das células NK também podem ocorrer no timo, baço, amígdalas e linfonodos.⁴

Como resultado de seus diferentes sítios e vias de desenvolvimento, as células NK são heterogêneas no que diz respeito às suas características fenotípicas e capacidades funcionais.⁵ Eles fazem parte de 10%-15% das células mononucleares circulantes no sangue. Em resposta a estímulos pró-inflamatórios, que podem ser induzidos por uma infecção viral, as células NK migram para vários tecidos e órgãos do corpo.²

A maturação das células NK ocorre na medula óssea, a partir das células progenitoras CD34⁺, na presença de citocinas, como a IL-15. No estágio inicial da maturação, estas células (ainda imaturas) não expressam receptores inibidores, embora expressem receptores ativadores e uma eficiente atividade citolítica.⁶

As células NK podem ser divididas em dois grandes subconjuntos em função do nível de expressão do CD56,⁷ bem como a presença ou ausência de CD16.⁸ Os dois marcadores são geralmente expressos reciprocamente nestas células. Os dois subconjuntos, CD56^{high}CD16^{low} e CD56^{low}CD16^{high}, representam 10% e 90% das células NK presentes no sangue periférico, respectivamente. As células nos dois subconjuntos diferem no seu potencial proliferativo, capacidades funcionais, e de resposta às diferentes citocinas.⁹

As células do primeiro subconjunto expressam receptores de alta afinidade para a IL-2 (IL-2R), proliferam em resposta a concentrações picomolares de citocinas, produzem principalmente citocinas após a ativação e têm baixo potencial citotóxico. Eles expressam poucos genes KIR e preferencialmente migram para órgãos linfoides secundários (gânglios linfáticos e amígdalas). Nos gânglios linfáticos, a maior parte das células NK são CD56^{high}.¹⁰ As células CD56^{low}CD16^{high} expressam baixa afinidade para IL-2R, proliferam na resposta às concentrações nanomolares de IL-2, expressam KIR e são altamente citotóxicos.¹¹ Estas células NK migram para tecidos inflamados em resposta a estímulos quimiotáticos. Por força de expressão do CD16, eles também são eficientes mediadores de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (*Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* - ADCC). O subconjunto CD56^{high} é menos citotóxico quando comparado com o subconjunto CD56^{low}, provavelmente como resultado da sua menor expressão de perforina.¹²

Durante a resposta imune, as células NK podem provocar um ataque direto às células-alvo e interagir com as células dendríticas em tecidos periféricos com processos inflamatórios.¹³ Para isso, essas células usam dois diferentes mecanismos citolíticos. O primeiro é pela apoptose ativada por grânulos, o qual depende da ação sinérgica de proteínas perforinas e granzimas.¹⁴ O segundo é pela apoptose induzida pela interação Fas/FasL.¹⁵ Pode ocorrer também o ataque indireto às células-alvo, através de características da resposta imune adaptativa.¹⁶

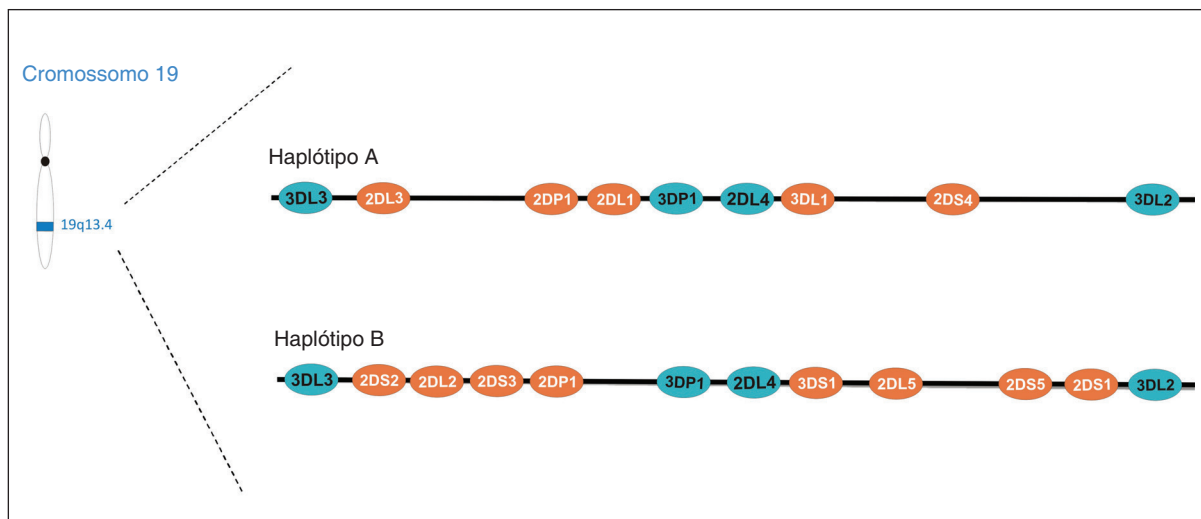
A atividade citolítica e a produção de citocinas pelas células NK são reguladas pela ativação ou inibição de receptores na superfície da célula. Os receptores compreendem famílias distintas de proteínas: com domínios tipo lectina (CD94/NKG2A, ligante do HLA-E com função inibidora; e NKG2D, ligante do MICA com função ativadora)¹⁷ e com domínios do tipo imunoglobulina (- KIR).¹⁸ Os receptores de leucócitos com domínio tipo imunoglobulina (*leukocyte Ig-like receptors* - LILR) são também expressos em células B e T, não sendo específicos, portanto das células NK.

As células NK expressam pelo menos um receptor inibidor e a interação da expressão das moléculas de HLA classe I com receptores inibidores na célula NK representam um importante e bem conhecido *checkpoint* no controle da ativação destas células¹⁹ evitando-se, assim, a autoagressão mediada pela mesma.²⁰

ESTRUTURA DOS GENES KIR

Os receptores KIR são representantes da família das imunoglobulinas presentes na superfície celular, sendo expressos em células NK²¹ e em alguns linfócitos T (NKT).²² Até o momento foram descobertos 17 genes localizados no cromossomo 19q13.4.²³ Um típico gene KIR contém nove éxons²⁴ que codificam sequências-líder (éxons 1 e 2), os domínios extracelulares (D0, D1 e D2; que correspondem aos éxons 3, 4 e 5, respectivamente), a cauda (éxon 6, entre o domínio extracelular e a membrana), a porção transmembrânica (éxon 7) e a cauda intracitoplasmática (éxon 8 e 9)²⁵ da molécula desses receptores.

Os receptores KIR são o resultado da expressão deste sistema genético polimórfico e estão divididos em grupos funcionais inibidores e ativadores.²⁶ Os receptores com sinal intracelular inibitório evitam a lise da célula-alvo.²⁷ Possuem uma cauda citoplasmática longa, por isso receberam em sua denominação a letra "L" (do inglês *long*). A denominação da letra "S" (do inglês *short*) foi descrita para os receptores com cauda curta, possuindo um sinal intracelular ativador (causam a lise da célula-alvo).²⁸

**Figura 1**

Haplótipos dos genes KIR.

[P1]O haplótipo A tem nove genes: 1 é o ativador, 5 são inibidores e 3 são genes estruturais, que estão presentes tanto no haplótipo A como no B.

[P2]Existem duas proteínas envolvidas na ativação: Zap 70 e Sv4. Na inibição ocorre a desfosforilação desses substratos.

[P3]Cada indivíduo possui dois alelos HLA classe I. O que está sendo explicado aqui é que podem existir mais de quatro receptores KIR nas células NK, diferentemente dos antígenos HLA, que são extremamente específicos.

Os domínios extracelulares são responsáveis pelo reconhecimento da célula-alvo. Alguns possuem dois domínios de imunoglobulina (denominados 2D) e outros possuem três (denominados 3D)²⁹ identificados como D0, D1 e D2. Os receptores 2D podem ser de dois tipos diferentes: o tipo 1 que possui os domínios D1 e D2 (KIR2DS1/2/3/4/5 e KIR2DL1/2/3) devido à remoção do éxon 3, e o tipo 2 que possui os domínios D0 e D2 (KIR2DL4/5), por causa da deleção do éxon 4.³⁰

DIVERSIDADE HAPLOTÍPICA DOS GENES KIR

Todos os genes KIR estão agrupados na região do complexo de receptores leucocitários (LRC)³¹ sendo que cada gene KIR tem aproximadamente 2 kb de intervalo. Eles formam haplótipos que são um conjunto de genes no mesmo cromossomo e que são passados em bloco de geração a geração. A ordem dos genes nesta região tem sido deduzida a partir do sequenciamento dos haplótipos KIR, bem como de análises de segregação. Os haplótipos KIR variam em seres humanos no que diz respeito ao número de genes ativadores e inibidores e às suas formas alélicas. Por causa dessas variações, um grande número de haplótipos KIR foi identificado, tendo sido classificados em haplótipos A e B.³²

O haplótipo A possui nove genes KIR, e somente um é ativador (2DS4). Esse gene, que frequentemente não é expresso, apresenta uma deleção de 22 pares de bases no éxon 5. Cerca de 80% dos caucasianos têm essa supressão. Geralmente esse haplótipo contém cinco genes inibitórios, os outros três são genes estruturais (Figura 1-P1). Em contraste, os haplótipos B possuem uma alta diversidade de genes, tanto ativadores como inibidores (Figura 1). A frequência desses dois haplótipos varia significativamente em diferentes populações.³³

Quatro genes KIR estão presentes em todos (ou quase todos) os haplótipos: 3DL3, 3DP1, 2DL4 e 3DL2. Eles são chamados de genes estruturais ou de “moldura”, pois sugerem certa estabilidade com relação à recombinação genética.³⁴ Na região do centrômero encontram-se os genes KIR 2DL3, 2DP1, 2DL1, 2DS2, 2DL2, e 2DS3 enquanto os genes KIR 3DL1, 2DS4, 2DL5, 2DS5, 3DS1 e 2DS1 localizam-se na região do telômero. Já os genes 3DP1 e 2DL4 encontram-se entre as duas regiões, o KIR3DL3 ao lado do centrômero e o KIR3DL2 ao lado do telômero.²⁷

LIGANTES DOS RECEPTORES KIR

As células NK reconhecem uma célula estranha através da ligação dos receptores KIR expressos na sua membrana com

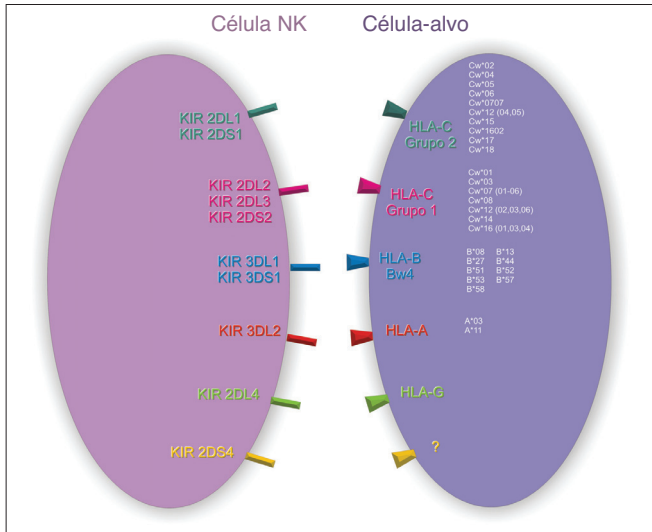


Figura 2
Receptores KIR e seus respectivos ligantes.

o antígeno leucocitário humano (*Human Leukocyte Antigen* - HLA) de classe I presente na célula-alvo. O receptor KIR liga-se no topo da α -hélice e nas regiões expostas do peptídeo no HLA. A especificidade dessa interação é definida por um dimorfismo do HLA-Cw na posição 80 e um dimorfismo correspondente na posição 44 do receptor KIR.²⁶

O dimorfismo nas posições 77 e 80 da sequência do aminoácido define dois alótipos do HLA-Cw distintos serologicamente: O grupo 1 (C1) tem um resíduo de serina na posição 77 (Ser77) e aspargina na posição 80 (Asn80), e o grupo 2 (C2) tem a presença de um resíduo de aspargina na posição 77 (Asn77) e lisina na posição 80 (Lys80). Esses dois grupos diferenciaram-se durante a evolução. Na primeira fase da evolução humana, formaram-se ligantes do grupo C1, já na segunda fase (depois da separação de seus ancestrais, orangotango e chimpanzé), ocorreu mutação do Asn80 para Lys80 na molécula de HLA do grupo C1, produzindo o primeiro ligante do grupo C2²⁸. Dessa maneira, Lys80 é uma característica específica do HLA-C, enquanto Asn80 está também presente no HLA-B e outras moléculas do HLA classe I.

Os receptores KIR também podem ser diferenciados em dois grupos de ligantes. O primeiro grupo possui um resíduo de lisina na posição 44 do domínio D1, e corresponde aos receptores KIR2DS2, KIR2DL2 e KIR2DL3 que reconhecem o alótipo C1 do HLA-Cw. O segundo grupo (KIR2DS1 e KIR2DL1) possui uma metionina nesta posição, reconhecendo o alótipo C2 do HLA-Cw (Figura 2). KIR3DL1/KIR3DS1 interagem com o HLA-Bw4 (que difere do Bw6 devido a um polimorfismo na posição 77 e 80).²⁶ O HLA-Bw4 com

o aminoácido isoleucina (Ile) na posição 80 gera uma forte inibição através do KIR3DL1.

A interação KIR-HLA é diferenciada pela intensidade da ligação e afinidade entre os receptores e seus respectivos ligantes. Os receptores se ligam fracamente aos antígenos do grupo C1 e fortemente aos do grupo C2.³⁰ O receptor inibidor possui maior afinidade do que o receptor ativador. A relevância biológica da baixa afinidade não está totalmente elucidada, talvez exista para atenuar os receptores inibitórios em situações que a inibição pode não ser vantajosa ou evitar a agressão das células NK contra as outras células do organismo.²⁷

MECANISMO DE AÇÃO DOS RECEPTORES KIR

Os receptores das células NK com cadeias citoplasmáticas longas transmitem sinais inibidores. Geralmente esses receptores possuem dois motivos inibidores do imunorreceptor tirosina (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif* - ITIM), com exceção do KIR2DL4, que apresenta somente 1 ITIM na sua cauda citoplasmática e um aminoácido (arginina) na região transmembrânica facilitando a interação com a DAP-12), motivo pelo qual pode transmitir sinais inibitórios, estimulatórios ou ambos.²⁷

Quando há o reconhecimento dos seus ligantes, os resíduos de tirosina nos ITIMs tornam-se fosforilados e associam-se às moléculas SHP-1 e 2 (*Src-homology domain-bearing tyrosine phosphatase*). Essas fosfatases desfosforilam muitos dos substratos envolvidos na cascata de ativação das células NK, inibindo a célula da atividade citolítica e ativando a secreção de citocinas (Figura 1-P2).³¹

Os receptores com a cadeia citoplasmática curta são estimulatórios. Para estes receptores faltam ITIMs; entretanto, possuem um aminoácido modificado positivamente (lisina) na região transmembrânica. Através desse aminoácido associam-se não covalentemente com um dímero de uma proteína adaptadora, a DAP-12. Cada DAP-12 possui motivos ativadores do imunorreceptor tirosina (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activating Motif* - ITAM) na sua cadeia citoplasmática. Os resíduos de tirosina nos ITAMs são fosforilados e recrutam várias tirosina quinases (ZAP-70/Syk), transmitindo o sinal ativador para a célula NK exercer sua atividade lítica sobre a célula-alvo e secretar citocinas.²⁸

GENES KIR E SUSCETIBILIDADE PARA DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

Na Esclerose Sistêmica (ES) dois estudos mostraram associação com a presença do KIR ativador 2DS2 e a ausência do KIR inibidor 2DL2 sendo um desses estudos Brasileiro

e o outro Alemão. Salim *et al.*³⁵ observaram que, além da combinação KIR 2DS2+/2DL2-, a frequência do inibidor KIR2DL2 foi significativamente menor nos pacientes do que nos controles. No entanto, a presença de ambos KIR2DS2 e KIR2DL2 (KIR2DS2+/ KIR2DL2+) foi mais frequente no grupo-controle do que nos pacientes, sugerindo um efeito protetor do KIR2DL2 sobre KIR2DS2. Já Momot *et al.*³⁵ somente observaram a combinação da presença do ativador 2DS2 com a ausência do inibidor 2DL2. Outro estudo realizado em pacientes com ES mostrou-se conflitante já que revelou que ES se mostrava associada à presença do KIR2DS1 com a ausência do KIR2DS2.³⁶

Com relação ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), um estudo mostrou que o gene KIR2DL5 foi significativamente associado a um risco diminuído de LES, bem como a um aumento do risco de eventos infecciosos em geral nos pacientes com LES.³⁷ Outro estudo encontrou 27 novas combinações genéticas em pacientes com LES, tendo maior frequência genotípica dos KIR2DL2 e KIR2DS1 do que nos indivíduos saudáveis. Os resultados desse estudo sugerem que um distúrbio genético entre os genes KIR ativadores e inibidores pode ser um dos principais fatores subjacentes à patogênese do LES.³⁸ Em 2011, um estudo sugeriu que a predisposição à doença está associada à presença do perfil KIR2DS2+ / KIR2DS5+ / KIR3DS1+ e com a supressão GTGT na 3UTR SLC11A1.³⁹

Quanto à Espondilite Anquilosante (EA) tem sido demonstrada uma associação com o gene KIR3DS1 na maioria dos estudos realizados. Jiao *et al.*⁴⁰ relataram que o gene KIR 2DL5 também foi mais frequente na doença, porém o gene KIR3DS1 mostrou-se mais suscetível para o desencadeamento de lesões contínuas de artrose. O desequilíbrio entre KIR ativadores e inibitórios, bem como o HLA-C dos grupos 1 e 2 é sugerido pelos autores como fator chave na patogênese da EA. Outro estudo, na mesma linha, sugeriu que a suscetibilidade a EA pode ser determinada pelo balanço global de ativação e inibição dos genótipos compostos KIR-HLA, mostrando que o alelo 3DS1 está associado com o B27.⁴¹ Na população chinesa, foi observado um aumento de KIR3DS1, KIR2DS5 e KIR2DL5 em pacientes com EA semelhantemente ao que foi relatado na população tailandesa.⁴² Além disso, as frequências de KIR2DL1 e KIR2DL5 foram significativamente maiores nos pacientes do que no grupo-controle. Enquanto isso, os indivíduos com EA apresentaram uma maior frequência de HLA-Cw * 08.⁴³ Contrastando com esses dados está o relato de Harvey *et al.*⁴⁴ no qual não foi observada uma associação dos genes KIR com a doença.

Um estudo mais aprofundado realizado por Díaz-Peña *et al.*⁴⁵ mostrou que o KIR3DS1 * alelo 013 foi o único responsável pelo aumento da frequência do receptor ativador KIR3DS1 em

pacientes com EA em comparação com indivíduos saudáveis de controle HLA-B27 positivos. A maior frequência desse alelo em pacientes com EA é claramente independente da presença do epítipo HLA-Bw4I80, enquanto a presença de inibidores como KIR3DL1 004 demonstrou uma associação negativa em pacientes com EA, na presença de HLA-Bw4I80. Como consequência, a influência dos genótipos KIR na suscetibilidade à doença seria mediada por um desequilíbrio entre ativação/inibição. No entanto, além do genótipo HLA e KIR, níveis de expressão de KIR podem estar também envolvidos na patogênese da doença.⁴⁶

Quanto à Artrite Reumatoide (AR) estudo de interesse foi realizado por Majorczyk *et al.*⁴⁷ em 2007, no qual os autores relataram que as frequências de KIR em pacientes com AR foram semelhantes às aquelas frequências observadas nos controles. No entanto, os genes KIR2DL2 e KIR2DS2 foram significativamente mais frequentes entre os pacientes com manifestações extra-articulares e em seu subgrupo com vasculite do que nos controles e em pacientes sem essas complicações. Além disso, a frequência de KIR2DS1 e KIR3DS1 foi menor nos pacientes sem erosões ósseas comparadas com indivíduos saudáveis. As relações entre a presença ou ausência de autoanticorpos e frequência do gene KIR também foram avaliadas, mas não foram observadas diferenças significativas. Este estudo sugere que determinadas manifestações clínicas da AR podem ter diferentes origens genéticas com relação ao genótipo KIR. No entanto, essa associação não parece estar ainda bem estabelecida visto que outro estudo realizado com pacientes com AR mostrou que tal associação entre a doença e os genes KIR não se mostrou significativa.⁴⁸

ATIVACÃO DAS CÉLULAS NK ATRAVÉS DE SEUS RECEPTORES KIR NAS DOENÇAS AUTOIMUNES

As células NK podem expressar o receptor KIR para o qual não está presente o ligante específico. Isso ocorre porque o loco KIR se localiza no cromossomo 19, enquanto os genes do HLA no cromossomo 6, portanto os dois locos segregam independentemente.

Quando a expressão dos antígenos HLA de classe I está diminuída ou deficiente, como por exemplo, durante uma infecção viral ou transformação tumoral, o sinal inibitório é enfraquecido e a célula NK é ativada, subsequentemente induzindo a morte da célula-alvo. As células NK estão sempre aptas a desenvolver sua atividade lítica, pois fazem parte de um processo contínuo de vigilância imunológica, conferindo se todas as células estão expressando corretamente o HLA de classe I.¹ Caso positivo, os receptores inibidores farão o seu papel e as células-alvo serão preservadas (o receptor inibidor

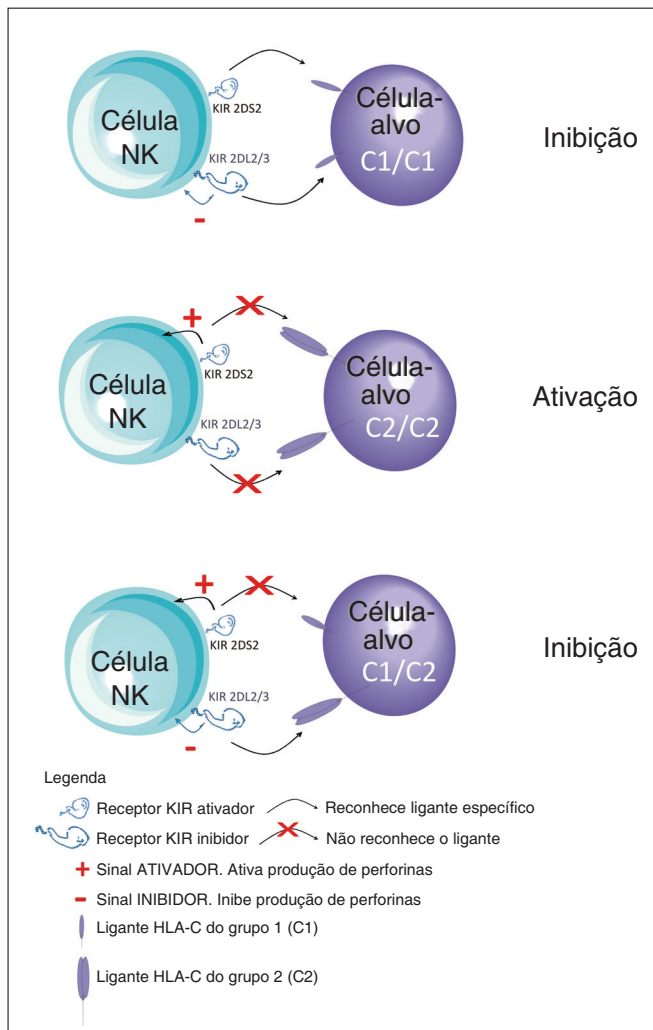


Figura 3
Ativação e inibição das células NK através do reconhecimento dos seus receptores com os respectivos ligantes.

suprime os sinais de ativação intracelular). Porém na superfície da célula NK existem mais de quatro receptores KIR, sendo eles ativadores e inibidores (Figura 1-P3).²⁶

Quando um organismo expressa os receptores 2DS2 e 2DL2/3 (que reconhecem ligantes C1) nas células NK, e ao mesmo tempo expressa antígenos homocigotos do grupo C2, ocorre ativação da célula, causando a autoagressão (Figura 3). O receptor ativador, ao não reconhecer nenhum dos seus ligantes, gera sinal para a célula NK exercer sua atividade lítica. O receptor inibidor não ativa sinal, pois também não reconhece os ligantes. O mesmo ocorre em um organismo com presença dos receptores 2DS1 e 2DL2 e homocigoto para o grupo C1.²⁰

Em contrapartida, quando há presença de heterocigose para os grupos C1 e C2, a célula NK reconhece a outra como

própria. Nesse sentido, há duas possibilidades: a) o receptor ativador reconhece o seu ligante (não gerando sinal) e o receptor inibidor não reconhece o ligante (não gerando sinal) resultando na ausência de ativação celular, pois o receptor responsável reconheceu a célula como própria a despeito do receptor inibidor não ter reconhecido seu ligante; b) o receptor ativador não reconhece o ligante (gerando sinal para a célula NK lisar a célula-alvo) e o receptor inibidor reconhece o ligante (gerando sinal para a célula NÃO lisar a célula-alvo). Neste caso, o que acontece é que o sinal inibitório predomina sobre o sinal ativador, anulando o seu efeito.²⁶

CONCLUSÃO

A presença de muitos polimorfismos dos genes KIR provavelmente contribui para o risco de desenvolver uma doença reumatológica enquanto um único polimorfismo provavelmente tem um impacto limitado. Além disso, a identificação de genes adicionais ou a caracterização dos mecanismos funcionais envolvidos na interação das moléculas dos receptores KIR ativadores ou inibidores durante o processo de ativação das células NK contribuirão para a compreensão da patogênese das doenças reumatológicas autoimunes. Por outro lado, estudos de associação clínica conduzidos em grandes populações e, particularmente, em famílias podem fornecer melhor identificação de associações genéticas das doenças reumatológicas promovendo o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas, identificação de marcadores genéticos e estabelecimento de estratégias de tratamento.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Jobim M, Jobim LF. Natural killer cells and immune surveillance. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(4 Suppl):S58-65.
2. Yu J, Venstrom JM, Liu XR, O'Reilly R, Pring J, Hasan RS *et al.* Breaking tolerance to self, circulating natural killer cells expressing inhibitory KIR for non-self HLA exhibit effector function following T-cell depleted allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009; 113(16):3875-84.
3. Freud AG, Caligiuri MA. Human natural killer cell development. *Immunol Rev* 2006; 214:56-61.
4. Di Santo JP, Vosshenrich CA. Bone marrow versus thymic pathways of natural killer cell development. *Immunol Rev* 2006; 214:35-9.
5. Cooper MA, Elliott JM, Keyel PA, Yang L, Carrero JA, Yokoyama WM. Cytokine-induced memory-like natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(6):1915-21.
6. Farag SS, VanDeusen JB, Fehniger TA, Caligiuri MA. Biology and clinical impact of human natural killer cells. *Int J Hematol* 2003; 78(1):7-13.
7. Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, Ghaheri BA, Ghayur T *et al.* Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56 (bright) subset. *Blood* 2001; 97(10):3146-51.

8. Keskin DB, Allan DS, Rybalov B, Andzelm MM, Stern JN, Kopcow HD *et al.* TGF-beta promotes conversion of CD16+ peripheral blood NK cells into CD16- NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(9):3378-84.
9. Jacobs R, Hintzen G, Kemper A, Beul K, Kempf S, Behrens G *et al.* CD56 bright cells differ in their KIR repertoire and cytotoxic features from CD56dim NK cells. *Eur J Immunol* 2001; 31(10):3121-27.
10. Schepis D, Gunnarsson I, Eloranta ML, Lampa J, Jacobson SH, Karre K *et al.* Increased proportion of CD56 bright natural killer cells in active and inactive systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2009; 126(1):140-7.
11. Takahashi E, Kuranaga N, Satoh K, Habu Y, Shinomiya N, Asano T *et al.* Induction of CD16+ CD56 bright NK cells with antitumour cytotoxicity not only from CD16- CD56 bright NK Cells but also from CD16- CD56 dim NK cells. *Scand J Immunol* 2007; 65(2):126-9.
12. Fehniger TA, Cooper MA, Nuovo GJ, Cella M, Facchetti F, Colonna M *et al.* CD56 bright natural killer cells are present in human lymph nodes and are activated by T cell-derived IL-2: a potential new link between adaptive and innate immunity. *Blood* 2003; 101(8):3052-7.
13. Zhang AL, Colmenero P, Purath U, Matos CT, Hueber W, Klareskog L *et al.* Natural killer cells trigger differentiation of monocytes into dendritic cells. *Blood* 2007; 110(7):2484-9.
14. Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(10):735-9.
15. Arase H, Arase N, Saito T. Fas-mediated cytotoxicity by freshly isolated natural killer cells. *J Exp Med* 1995; 181(3):1235-8.
16. Sun JC, Beilke JN, Lanier LL. Adaptive immune features of natural killer cells. *Nature* 2009; 457(7229):557-62.
17. Bauer S, Groh V, Wu J, Steinle A, Phillips JH, Lanier LL *et al.* Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science* 1999; 285(5428):727-33.
18. Bottino C, Vitale M, Pende D, Biassoni R, Moretta A. Receptors for HLA class I molecules in human NK cells. *Semin Immunol* 1995; 7(2):67-73.
19. Moretta L, Bottino C, Pende D, Vitale M, Mingari MC, Moretta A. Different checkpoints in human NK-cell activation. *Trends Immunol* 2004; 25(12):670-8.
20. Boyton RJ, Altmann DM. Natural killer cells, killer immunoglobulin-like receptors and human leucocyte antigen class I in disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(1):1-6.
21. Moretta A, Tambussi G, Bottino C, Tripodi G, Merli A, Ciccone E *et al.* A novel surface antigen expressed by a subset of human CD3-CD16+ natural killer cells. Role in cell activation and regulation of cytolytic function. *J Exp Med* 1990; 171(3):695-9.
22. Van Kaer L. NKT cells: T lymphocytes with innate effector functions. *Curr Opin Immunol* 2007; 19(3):354-8.
23. Suto Y, Maenaka K, Yabe T, Hirai M, Tokunaga K, Tadok K *et al.* Chromosomal localization of the human natural killer cell class I receptor family genes to 19q13.4 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 1996; 35(1):270-7.
24. Martin AM, Freitas EM, Witt CS, Christiansen FT. The genomic organization and evolution of the natural killer immunoglobulin-like receptor (KIR) gene cluster. *Immunogenetics* 2000; 51(4-5):268-74.
25. Wilson MJ, Torkar M, Haude A, Milne S, Jones T, Sheer D *et al.* Plasticity in the organization and sequences of human KIR/ILT gene families. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(9):4778-85.
26. Moretta A, Sivori S, Vitale M, Pende D, Morelli L, Augugliaro R *et al.* Existence of both inhibitory (p58) and activatory (p50) receptors for HLA-C molecules in human natural killer cells. *J Exp Med* 1995; 182(3):875-9.
27. Fan QR, Mosyak L, Winter CC, Wagtmann N, Long EO, Wiley DC. Structure of the inhibitory receptor for human natural killer cells resembles haematopoietic receptors. *Nature* 1997; 389(6646):96-104.
28. Biassoni R, Cantoni C, Falco M, Verdiani S, Bottino C, Vitale M *et al.* The human leukocyte antigen (HLA)-C-specific "activatory" or "inhibitory" natural killer cell receptors display highly homologous extracellular domains but differ in their transmembrane and intracytoplasmic portions. *J Exp Med* 1996; 183(2):645-52.
29. Marsh SG, Parham P, Dupont B, Geraghty DE, Trowsdale J, Middleton D *et al.* Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) nomenclature report, 2002. *Eur J Immunogenet* 2003; 30(3):229-33.
30. Wagtmann N, Biassoni R, Cantoni C, Verdiani S, Malnati SMS, Vitale M *et al.* Molecular clones of the p58 NK cell receptor reveal immunoglobulin-related molecules with diversity in both the extra- and intracellular domains. *Immunity* 1995; 2(5):439-45.
31. Parham. Immunogenetics of killer cell immunoglobulin-like receptors. *Mol Immunol* 2005; 42(4):459-64.
32. Wende H, Colonna M, Ziegler A, Volz A. Organization of the leukocyte receptor cluster (LRC) on human chromosome 19q13.4. *Mamm Genome* 1999; 10(2):154-9.
33. Middleton D, Meenagh A, Moscoso J, Arnaiz-Villena A. Killer immunoglobulin receptor gene and allele frequencies in Caucoid, Oriental and Black populations from different continents. *Tissue Antigens* 2008; 71(2):105-9.
34. Martin MR, Single RM, Wilson MJ, Trowsdale J, Carrington M. KIR haplotypes defined by segregation analysis in 59 Centre d'Etude Polymorphisme Humain (CEPH) families. *Immunogenetics* 2008; 60(12):767-72.
35. Momot T, Koch S, Hunzelmann N, Krieg T, Ulbricht K, Schmidt RE *et al.* Association of killer cell immunoglobulin-like receptors with scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(5):1561-5.
36. Pellett F, Siannis F, Vukin I, Lee P, Urowitz MB, Gladman DD. KIRs and autoimmune disease: studies in systemic lupus erythematosus and scleroderma. *Tissue Antigens* 2007; 69(Suppl 1):106-8.
37. Kimoto Y, Horiuchi T, Tsukamoto H, Kiyohara C, Mitoma H, Uchino A *et al.* Association of killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL5 with systemic lupus erythematosus and accompanying infections. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(7):1346-53.
38. Hou YF, Zhang YC, Jiao YL, Wang LC, Li JF, Pan ZL *et al.* Disparate distribution of activating and inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptor genes in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010; 19(1):20-6.
39. Pedroza L, Sauma M, Vasconcelos JM, Takeshita LY, Ribeiro-Rodrigues EM, Sastre D *et al.* Systemic Lupus Erythematosus: Association with KIR and SLC11A1 polymorphisms, ethnic predisposition and influence in clinical manifestations at onset revealed by ancestry genetic markers in an urban Brazilian population. *Lupus*. 2011; 20(3):265-73.
40. Jiao YL, Ma CY, Wang LC, Cui B, Zhang J, You L *et al.* Polymorphisms of KIRs gene and HLA-C alleles in patients with ankylosing spondylitis: possible association with susceptibility to the disease. *J Clin Immunol*. 2008; 28(4):343-9.

41. Lopez-Larrea C, Blanco-Gelaz MA, Torre-Alonso JC, Bruges Armas J, Suarez-Alvarez B, Pruneda L *et al.* Contribution of KIR3DL1/3DS1 to ankylosing spondylitis in human leukocyte antigen-B27 Caucasian populations. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4):R101-4.
42. Díaz-Peña R, Blanco-Gelaz MA, Suárez-Alvarez B, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, Alonso-Arias R *et al.* Activating KIR genes are associated with ankylosing spondylitis in Asian populations. *Hum Immunol.* 2008; 69(7):437-42.
43. Jiao YL, Zhang BC, You L, Li JF, Zhang J, Ma CY *et al.* Polymorphisms of KIR gene and HLA-C alleles: possible association with susceptibility to HLA-B27-positive patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Immunol.* 2010; 30(6):840-4.
44. Harvey D, Pointon JJ, Sleator C, Meenagh A, Farrar C, Sun JY *et al.* Analysis of killer immunoglobulin-like receptor genes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(4):595-8.
45. Díaz-Peña R, Vidal-Castiñeira JR, Alonso-Arias R, Suarez-Alvarez B, Vicario JL, Solana R *et al.* Association of the KIR3DS1*013 and KIR3DL1*004 alleles with susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(4):1000-6.
46. Mousavi T, Poormoghim H, Moradi M, Tajik N, Shahsavari F, Asadifar B. Inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptor KIR3DL1 in combination with HLA-B Bw4iso protect against ankylosing spondylitis. *Iran J Immunol.* 2010; 7(2):88-95.
47. Majorczyk E, Pawlik A, Łuszczek W, Nowak I, Wiśniewski A, Jasek M *et al.* Associations of killer cell immunoglobulin-like receptor genes with complications of rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 2007; 8(8):678-83.
48. Kogure T, Tatsumi T, Niizawa A, Fujinaga H, Ito T, Shimada Y *et al.* No correlation exists between disease activity and the expression of killer-cell immunoglobulin-like receptors in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2007; 2007:65179-83.