

SINDROME LINFOPROLIFERATIVO LIGADO AL CROMOSOMA X, INFECCION POR EL VIRUS EBV Y DEFECTOS EN LA REGULACION DE LA CITOTOXICIDAD LINFOCITARIA

ALEJANDRO MALBRAN¹, LILIANA BELMONTE², BEATRIZ RUIBAL-ARES², PATRICIA BARE²,
MARIA MARTA E. BRACCO²

¹ Hospital Británico; ² Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

Resumen La deficiencia del gen *SH2D1A* que codifica para la proteína reguladora SAP trae aparejada la activación incontrolada de la vía de activación linfocitaria señalizada por SLAM (molécula señaladora de la activación linfocitaria). Es una inmunodeficiencia ligada al cromosoma X (XLP) que se pone en evidencia cuando los pacientes portadores de mutaciones en el gen se enfrentan con el virus de Epstein Barr, desarrollando una mononucleosis infecciosa fulminante. Algunos pacientes desarrollan un síndrome linfoproliferativo fatal; los que sobreviven pueden presentar hipogammaglobulinemia severa y mayor frecuencia de neoplasia hematológica que la población normal. En esta revisión se discuten los mecanismos inmuno-regulatorios involucrados en el desarrollo de la patología mencionada, así como la participación de diferentes células efectoras de la respuesta inmune (linfocitos CD8 citotóxicos, células NK).

Palabras clave: deficiencia de SAP, XLP, SLAM, EBV, actividad NK, 2B4

Abstract *X-linked lymphoproliferative syndrome, EBV infection and impaired regulation of cell-mediated cytotoxicity.* Mutations in *SH2D1A*, a gene that codifies for the regulatory protein SAP, result in uncontrolled activation of the SLAM (signaling lymphocyte-activation molecule) pathway. This X-linked immunodeficiency becomes evident when the patients are infected with Epstein Barr virus (EBV) and develop a fulminant form of infectious mononucleosis leading to a lymphoproliferative syndrome that is often fatal (X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP). In those who survive, hypogammaglobulinemia and oncohematologic diseases are frequently observed. In this revision, the immuno-regulatory mechanisms involved in XLP immunopathology and the role of different effector cells (CD8 T lymphocytes, NK cells) are discussed.

Key words: XLP, SAP, SLAM, EBV, NK activity, 2B4

El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP) es una de las 6 inmunodeficiencias primarias ligadas al cromosoma X. Se asocia a un defecto genético poco frecuente que surge de mutaciones en el brazo largo del cromosoma X, entre las regiones Xq24 y Xq26. El XLP fue identificado como una nueva inmunodeficiencia primaria en 1969, y en 1975 Purtilo et al.¹ publicaron su descripción bajo el nombre de enfermedad de Duncan. La inmunodeficiencia resultante de la mutación en Xq25 se pone en evidencia cuando los portadores del defecto se infectan con el virus de Epstein-Barr (EBV) y su sistema inmune es incapaz de contener la proliferación de linfocitos B infectados y de controlar la respues-

ta citotóxica de los linfocitos T masivamente activados por la infección aguda por EBV^{2,3}. Los pacientes pueden seguir tres formas clínicas. El fenotipo más común³, en el 71% de los casos, es el desarrollo de una mononucleosis infecciosa severa y casi siempre fatal, con hemofagocitosis generalizada o seguida de una enfermedad linfoproliferativa aguda. Otro 14% de los pacientes desarrollan, más tarde, un conjunto de enfermedades linfoproliferativas extranodales, mono o policlonales, semejantes a los encontrados en asociación a la infección por EBV⁴ en individuos normales y en pacientes infectados por HIV⁵. Por último, el 15% de los casos desarrollan una variedad de trastornos de las inmunoglobulinas como hipogammaglobulinemia, deficiencia selectiva de IgA o síndrome de hiper IgM. A menudo, estos fenotipos se suceden en el tiempo (Fig. 1). La determinación de XLP y su caracterización son el resultado de proliferas e inteligentes observaciones clínicas y patológicas realizadas desde 1969 hasta 1975^{3,4} por investigadores clínicos que llevaron a facilitar la identifica-

Recibido: 17-IV-2002

Aceptado: 26-VI-2002

Dirección postal: Dra María Marta E. Bracco, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, P. de Melo 3081, 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: mebracco@hematologia.anm.edu.ar

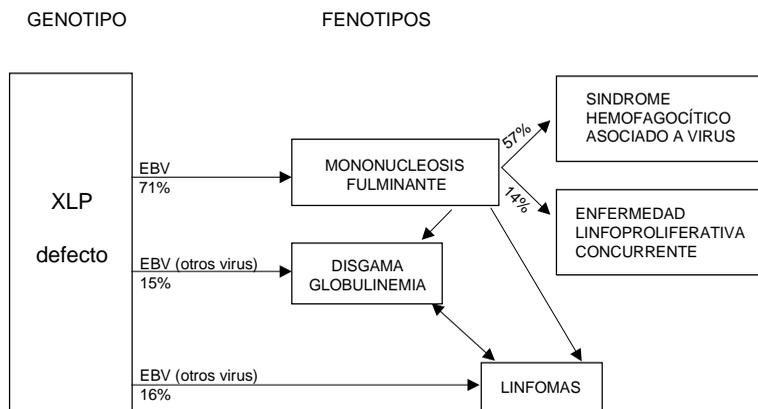


Fig. 1.

ción posterior de los factores que intervienen en el control de la respuesta inmune contra EBV y en la regulación de la activación de los linfocitos T en general.

Recientemente se han descrito mutaciones similares a las halladas en XLP en pacientes sin historia familiar de XLP que presentan enfermedades graves asociadas a la infección por EBV^{6,7} como la linfocitosis hemofagocítica esporádica (HLH). Asimismo, en algunos pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable asociada al cromosoma X⁸ (CVID) se han observado las mismas alteraciones génicas, por lo que se sugiere estudiar sistemáticamente a los pacientes varones con HLH y CVID para verificar si existen los defectos génicos correspondientes.

Para entender qué fallas del sistema inmune de los pacientes con XLP los hacen vulnerables frente al EBV, es necesario analizar los mecanismos normales de control de la infección por EBV, la regulación de la activación de la inmunidad celular y el papel de las células citotóxicas *natural killer* (NK) en el conjunto de la respuesta contra EBV.

XLP e infección por EBV

El EBV es un virus oncogénico ubicuo perteneciente a la familia de los herpes virus, que infecta a la mayoría de los individuos sin causar mayores trastornos. En algunas personas, luego de la infección se desarrolla mononucleosis infecciosa (MI) cuyos síntomas ceden cuando aparece la respuesta inmune específica (anticuerpos contra antígenos de EBV, células T citotóxicas) (Fig. 2). El primer “blanco” de la infección por EBV está constituido por la mucosa epitelial. El EBV replica en células del epitelio orofaríngeo y es liberado a la saliva, principal vía de transmisión de la infección entre los individuos. A partir de la infección de los linfocitos B del anillo de Waldeyer, las células B infectadas se diseminan

por todo el organismo. Tempranamente las células *natural killer* (NK) actúan como barrera; luego se monta una respuesta inmune finamente regulada que involucra la expansión de linfocitos T CD4+, la liberación de citoquinas, y finalmente la síntesis de anticuerpos anti-EBV de clase IgM e IgG y la generación de una respuesta inmune celular con expansión de linfocitos T CD8+ específicos contra células B infectadas con EBV. De esta manera se contiene la expansión de los clones B infectados y se mantiene la homeostasis inmune⁹. En individuos inmunodeprimidos como los pacientes HIV^{5, 10} o los que reciben tratamiento inmunosupresor para la aceptación de trasplantes alogeneicos¹¹, la persistencia y mayor frecuencia de linfocitos B EBV+ circulantes capaces de dar origen a líneas linfocitarias inmortalizadas se asocia a su estado de inmunodepresión y a la susceptibilidad de desarrollar linfomas B¹², destacando el papel de una adecuada regulación del sistema inmune en la contención de la proliferación de linfocitos B EBV+. La generación y mantenimiento de una respuesta citotóxica específica mediada por linfocitos CD8+ es uno de los factores clave para evitar la expansión descontrolada de los clones linfocitarios B EBV+, y para el manejo terapéutico de los linfomas B post trasplante se ha propuesto la transfusión de linfocitos CD8+ histoidénticos, activados previamente por enfrentamiento con linfocitos B EBV+ del receptor¹³.

El cuadro de MI fulminante que sucede a la infección por EBV en los pacientes con XLP, se caracteriza por una respuesta inmune descontrolada contra el virus, con su secuela de liberación de citoquinas y activación masiva de las células T citotóxicas, que destruyen incluso a células aledañas no infectadas. Pese a esto, la respuesta inmune resulta ineficaz tanto para contener la expansión inicial de los clones linfocitarios B infectados, como para lograr la maduración de la respuesta inmune humoral específica con conversión de anticuerpos de cla-

Control inmunológico de la infección por EBV

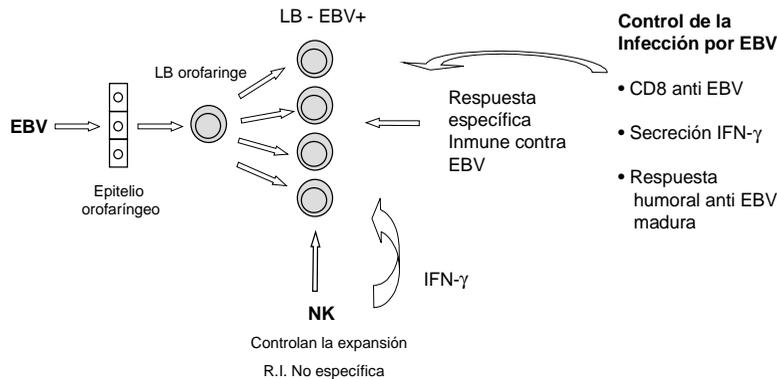


Fig. 2.

se IgM a IgG y el montaje de una adecuada respuesta de tipo Th2. Las manifestaciones inmunopatológicas durante la etapa aguda derivan fundamentalmente del daño causado al hígado, la médula ósea y otros órganos por las células T citotóxicas y por las citoquinas, especialmente interferon γ (IFN γ) y el factor de necrosis tumoral (TNF α), que son liberadas sin control⁴.

Regulación de las vías de activación de la respuesta inmune que involucran los sistemas SLAM-SAP y XLP

Las manifestaciones de desregulación del sistema inmune características de XLP, son compatibles con trastornos en el control de un sistema de señalización intracelular que ha cobrado gran importancia en los últimos años: el sistema SLAM – SAP. SLAM es la abreviatura de *Signaling lymphocyte-activation molecule* (molécula señaladora de la activación linfocitaria), una proteína glicosilada trans membrana tipo I de 70KD perteneciente a la subfamilia de CD2, que está presente en la superficie de los linfocitos B y T¹⁴ y se considera importante en la estimulación bidireccional de linfocitos T y B¹⁵. La ligazón de SLAM en la superficie de los linfocitos T de memoria provoca su proliferación en ausencia de otro estímulo y actúa como co-activador en conjunto con estímulos del receptor T (TCR) en los linfocitos T en reposo. Las señales intracelulares desencadenadas por SLAM llevan a la proliferación celular, a la síntesis de interferon γ (IFN γ) y a la activación de la respuesta inmune celular de tipo Th1 con liberación de citoquinas inflamatorias (Fig. 3). La acción de SLAM en conjunto con estímulos linfocitarios B aumenta la proliferación y apoptosis de los linfocitos B y la producción de IgM, IgA e IgG. Por otra parte, se ha demostrado que el sistema

de activación que involucra SLAM es importante en el manejo de algunas infecciones bacterianas, como la lepra. En los pacientes con lepra tuberculoide, la expresión celular de SLAM aumenta con el estímulo específico (*Mycobacterium leprae*) y en consecuencia hay mayor secreción de IFN γ , que es uno de los productos de la estimulación de la vía de señalización por SLAM. A su vez, el suministro externo de IFN γ induce el aumento de la expresión de SLAM en los linfocitos T de pacientes con lepra lepromatosa¹⁶, lo que sugiere que la vía de señalización desencadenada por SLAM puede ocupar un importante lugar en la inmunidad mediada por células contra patógenos intracelulares¹⁷.

Para tratar de estudiar los mecanismos de control de la activación por SLAM, se identificaron proteínas capaces de unirse a SLAM y modificar su acción estimuladora.

Dentro de éstas se identificó tanto en el ratón como en el hombre una proteína llamada SAP: abreviatura de *SLAM-associated protein* (proteína asociada a SLAM). Esta proteína está ausente o funcionalmente inactiva en XLP. Tres grupos independientes de investigadores demostraron que el gen defectuoso en los pacientes XLP se localiza en la región Xq25, región que codifica para la proteína de 128 aminoácidos denominada SH2D1A¹⁸, DSHP¹⁹ o SAP²⁰. Las mutaciones en la región varían en los distintos individuos llevando a la delección total de SAP o a productos con fallas funcionales que los inhabilitan como reguladores de SLAM^{21, 22}. En la estructura de esta proteína se detecta una secuencia característica de los dominios con homología para el oncogen Src 2 (SH2), importantes en la transducción de señales a través de fosforilación y defosforilación²² y una corta cola citoplasmática diferente de otros dominios proteicos conocidos¹⁸. SAP está presente fundamentalmente en los linfocitos T y NK. Con técnicas moleculares de clonación se demostró que el gen que codifica para SAP

Sistema SLAM - SAP

Linfocitos T

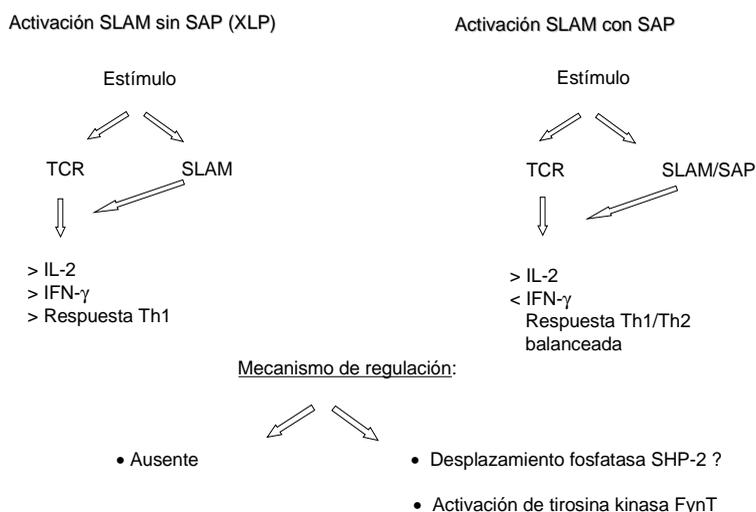


Fig. 3.

se localiza en la región Xq25 en el hombre que corresponde a la banda A5.1 murina. En los individuos afectados, se observó la delección o mutación del gen SAP, por lo que se sugirió que las manifestaciones patológicas de XLP están vinculadas directa o indirectamente a la disfunción de la vía SLAM-SAP. Se desarrollaron ratones deficientes en la expresión de SAP, y estos modelos experimentales contribuyeron a comprender el mecanismo de acción de esta proteína reguladora²³. En los ratones deficientes, además del aumento esperado de secreción de citoquinas Th1, llama la atención la incapacidad para activar el gen IL-4²³ lo que contribuiría a la falta de polarización Th1-Th2 y a la falla en la maduración de la respuesta humoral.

SAP interacciona con secuencias aminoacídicas especiales que contienen tirosina (TxYxxV/I), característica no sólo en SLAM²⁴, sino de otras moléculas coestimuladoras como la proteína 2B4 presente en las células NK y linfocitos CD8 activados²⁵⁻²⁸ y CD84²¹. Se sabe que SAP se asocia físicamente con SLAM. En esta unión, independiente del estado de fosforilación del receptor²³ intervienen la región SH2 por parte de SAP y el primer residuo tirosina de los tres presentes en SLAM¹⁸. Se propuso que el mecanismo de acción por el cual SAP interviene en las cascadas de fosforilación de tirosina desencadenadas por SLAM involucra el desplazamiento de una tirosina-fosfatasa inhibitoria portadora de un dominio SH2 (SHP-2) de su unión con SLAM (o con las otras moléculas con motivos TxYxxV/I). O sea que SAP se comportaría como un inhibidor o competidor natural

de las interacciones mediadas por dominios SH2¹⁸. La persistencia del estado fosforilado por desplazamiento de la fosfatasa SHP-2 daría la señal de activación de los sistemas de transducción de señales en esta vía²⁹. Los experimentos que apoyan esta hipótesis fueron realizados utilizando células COS-1 o Ba/F3 transfectadas con SLAM, SAP o ambas. Recientemente esta hipótesis fue discutida, pues al analizar la función de SAP en sistemas de señalización de células del sistema inmune (linfocitos T con expresión estable de SAP y SLAM) no se obtuvieron pruebas del mecanismo de desplazamiento de SHP-2. En cambio se observó que en presencia de SAP, se reclutan tirosina-kinasas como la tirosina-quinasa FynT, que pueden estar involucradas tanto en la fosforilación de SLAM como en la de otras proteínas ubicadas más adelante en la cascada de señalización de la vía SLAM-SAP: inositol fosfatasa SHIP, moléculas adaptadoras Dok1, Dok2 y Shc^{22, 30}. Esto cambia la perspectiva de la acción de SAP que pasa de ser considerada como elemento regulatorio de inhibición por competencia a ser valorado como un factor activo por sí mismo, importante en la regulación del balance Th1/Th2 en las respuestas inmunes^{22, 30}.

Células NK y XLP

Los mecanismos citotóxicos espontáneos mediados por células NK son efectores importantes del sistema inmune inespecífico que actúan como control inicial frente a

la infección viral o frente a la expansión de algunos tumores³¹. Las células NK distan de ser un grupo celular homogéneo en cuanto a la expresión de marcadores o receptores y a su función, la cual depende de la señal de activación dada por la unión de los receptores con sus respectivos ligandos. Las células NK clásicas no expresan marcadores del linaje linfocitario T y la presencia de las moléculas CD16 (receptor para el fragmento Fc de Inmunoglobulina G, Fc γ RIII) y CD56 sirve para su identificación fenotípica³¹. Otras células con actividad citotóxica tipo NK, expresan marcadores del linaje linfocitario T y se conocen como NKT³². La activación de las células NK por citoquinas como la interleuquina 2 (IL-2) las conduce a un estado de activación más avanzado, con cambios en la capacidad citotóxica y en la magnitud de la secreción de IFN γ . Los mecanismos puestos en marcha al unirse los diferentes receptores presentes en la membrana de las células NK pueden dar como resultado la inhibición o la activación de la respuesta funcional citotóxica o de secreción de citoquinas en estas células. Aquellos receptores que posean motivos inhibitorios basados en tirosina (*immunoreceptor tyrosine-based motifs, ITIM*) en el dominio citoplasmático, darán señales negativas para la activación de las funciones efectoras NK, mientras que los receptores carentes de ITIM están involucrados en la activación o exacerbación de respuestas funcionales efectoras³². Algunas de las moléculas presentes en la superficie de las células NK actúan como co-receptores ya que su capacidad de iniciar mecanismos de señalización depende de su interacción simultánea con otros receptores celu-

lares. Dentro de esta categoría de co-receptores se ubica la molécula 2B4 presente no sólo en células NK sino también en monocitos, basófilos y algunos *subsets* de linfocitos T: T $\alpha\beta$ y T CD8+. El ligando natural de 2B4 es la molécula de adhesión CD48. Al igual que SLAM, 2B4 es capaz de unirse a SAP pero 2B4 debe estar fosforilado para que se produzca la unión³³. En presencia de SAP la señal dada por la unión de 2B4 con su ligando natural (CD48) desencadena la actividad citotóxica y la secreción de IFN γ ^{25, 34} (Fig. 4). Los caminos de señalización seguidos para el aumento de la actividad citotóxica 2B4-dependiente y para el incremento en la secreción de IFN γ son diferentes³⁵. Así, la activación de la citotoxicidad NK depende de múltiples proteína-quinasas activadas por mitógenos (MAPK), tanto de aquellas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2) como de la p38 MAPK que puede ser inhibidas por inhibidores de Ras y Raf. Sin embargo la secreción de IFN γ luego de estímulos dados vía 2B4 es independiente de ERK1/2 y sólo es inhibida por inhibidores de p38 MAPK³⁶. Por otra parte la proliferación de linfocitos T CD8+ de memoria puede ser regulada por interacciones 2B4/CD48, dando una dimensión a la vía de activación 2B4 que excede los límites de la regulación de la actividad citotóxica y de la secreción de citoquinas inflamatorias³⁶.

¿De qué manera este conjunto de conocimientos sobre la función de 2B4 y su regulación por SAP en las células NK puede conectarse con los defectos de regulación observados en XLP?

En los pacientes XLP, la falta de SAP funcional hace que en las células NK la actividad citotóxica que depen-

Sistema 4B4 - SAP

Linfocitos NK

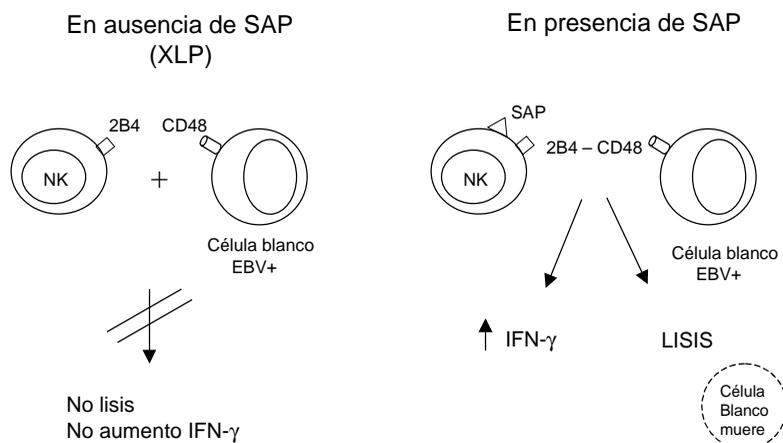


Fig. 4.

de de la ligazón de 2B4 esté ausente^{24, 25, 26}. Como la expresión de CD48, ligando natural de 2B4³⁷, aumenta notoriamente en los linfocitos B después de su infección por EBV³⁸, la interacción de CD48 presente en las células infectadas por EBV con el complejo 2B4/SAP presente en las células NK de los individuos normales, podría ser un importante factor en el control inicial de la expansión de los clones B EBV+, ya que se suscitara un aumento de la actividad citotóxica NK capaz de controlar la proliferación de los clones infectados. Como esto no es posible en los pacientes XLP porque carecen de SAP funcional, la proliferación inicial de los linfocitos B EBV+ proseguiría sin freno²⁷. Resultará interesante investigar si en los pacientes XLP, la capacidad de interferir con la proliferación de linfocitos T CD8 de memoria provocada por la ligazón de 2B4³⁶ está comprometida. Esto podría vincularse a trastornos en la generación de células CD8+ efectoras, importantes en el control de la proliferación de clones B inmortalizados por EBV+. En este sentido se destaca la alta frecuencia de linfoma no Hodgkin de tipo B en los pacientes XLP³⁰.

Conclusión

La carencia de actividad funcional por deficiencia genética de SAP en XLP es la base de las manifestaciones inmunopatológicas en estos pacientes. Varias ramas de la respuesta inmune son afectadas por la pérdida de regulación del sistema SLAM/SAP o 2B4/SAP. Es posible que otros receptores miembros de la familia de CD2 capaces de reaccionar con SAP también contribuyan a los defectos inmuno-regulatorios en XLP. Los trastornos de activación de la actividad NK por vía de 2B4 en ausencia de SAP pueden dar cuenta de la exquisita susceptibilidad de los pacientes XLP a la primo-infección por EBV.

Tanto la hiperactivación de las respuestas celulares de tipo Th1 con secreción exagerada de IFN γ provocada por activación de SLAM en los linfocitos T en ausencia de SAP, como la activación y expansión incontroladas de los linfocitos T CD8 son factores fundamentales en la génesis de las manifestaciones inmunopatológicas en XLP.

La falla en la generación de respuestas celulares de tipo Th2, sumada a los efectos de la activación de SLAM en linfocitos B (mayor proliferación seguida de apoptosis) estaría relacionada al estado de hipogammaglobulinemia que caracteriza a un gran número de los pacientes que sobreviven a la infección inicial por EBV.

La ausencia de reclutamiento de tirosina-kinasas (FynT) por SAP podría vincularse a trastornos en la proliferación o supervivencia de linfocitos estimulados. Esto, unido a falencias en los mecanismos antitumorales dependientes de NK sería un proceso vinculado al escape

de clones B inmortalizados por EBV y al desarrollo de linfoma no Hodgkin.

Agradecimientos: Los autores agradecen el apoyo de la Fundación René Baron, CONICET, Ministerio de Salud de la Nación y Fundación Alberto J. Roemmers.

Bibliografía

1. Purtilo DT, Cassel CK, Yung JPS, et al. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet* 1975; 1: 935-41.
2. Hamilton JK, Paquin LA, Sullivan JL, et al. X-Linked lymphoproliferative syndrome registry report. *J Pediatrics* 1980; 96: 669-73.
3. Sullivan JL, Byron KS, Brewster FE, Baker SM, Ochs HD. X-linked lymphoproliferative syndrome. Natural history of the immunodeficiency. *J Clin Invest* 1983; 71: 1765-78.
4. Seemayer TA, Gross TG, Maarten-Egeler R, et al. X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after discovery. *Pediatr Res* 1995; 38: 471-78.
5. Ruibal-Ares B, Belmonte L, Baré P, et al. Immortalized Epstein-Barr virus-positive B-cell lines obtained by prolonged culture of peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus type 1-positive patients. *J Human Virol* 2001; 4: 200-13.
6. Arico M, Imashuku S, Clementi R, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis due to germline mutations in *SH2D1A*, the X-linked lymphoproliferative disease gene. *Blood* 2001; 97: 1131-3.
7. Sumazaki R, Kanegane H, Osaki M, et al. SH2D1A mutations in Japanese males with severe Epstein-Barr virus-associated illnesses. *Blood* 2001; 98: 1268-70.
8. Morra M, Silander O, Calpe S, et al. Alterations of the X-linked lymphoproliferative disease gene *SH2D1A* in common variable immunodeficiency syndrome. *Blood* 2001; 98: 1321-5.
9. Kieff E. Epstein-Barr virus and its replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al., eds. *Virology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, pp 2343-96.
10. Rickinson AB, Rowe M, Hart IJ, et al. T-cell-mediated regression of spontaneous and of Epstein-Barr virus-induced B-cell transformation in vitro: studies with cyclosporin-A. *Cell Immunol* 1984; 87: 646-58.
11. Vajro P, Lucariello S, Migliaro F, et al. Predictive value of Epstein-Barr virus genome copy number and BZLF1 expression in blood lymphocytes of transplant recipients at risk for lymphoproliferative disease. *J Infect Dis* 2000; 181: 2050-54.
12. Pelicci PG, Knowles DM, Arlin ZA, et al. Monoclonal B cell expansions and *c-myc* rearrangements in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoproliferative disorders: implications for lymphomagenesis. *J Exp Med* 1986; 164: 2049-76.
13. O'Reilly RJ. Biology and adoptive cell-therapy of Epstein-Barr virus infection in T-cell immunocompromised individuals. *J Virol* 1996; 70: 4884-94.
14. Cocks BG, Chang CC, Carballido JM, Issel H, de Vries JE, Aversa G. A novel receptor involved in T-cell activation. *Nature* 1995; 376: 260-3.
15. Aversa G, Chang CC, Carballido JM, Cocks BG, de Vries JE. Engagement of the signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) on activated T cells results in IL-2-independent, cyclosporin A sensitive T cell proliferation and IFN γ production. *J Immunol* 1997; 158: 4036-44.
16. García VE, Quiroga MF, Ochoa MT, et al. Signaling

- lymphocyte activation molecule expresión and regulation in human intracellular infection, correlate with Th1 patterns. *J Immunol* 2001; 167: 5719-24.
17. Quiroga MF, Pasquinelli V, Fainboim L, García VE. Expresión y regulación de SLAM (molécula linfocitaria activadora de señales) en la infección humana intracelular. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 715.
 18. Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in the SH2 domain encoding gene. *Nature Genet* 1998; 20: 120-35.
 19. Nichols KE, Harkin DP, Levitz S, et al. Inactivating mutations in a SH2 domain-encoding gene in X-linked lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13765-70.
 20. Sayos J, Wu C, Morra M, et al. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals through the co-receptor SLAM. *Nature* 1998; 395: 462-9.
 21. Lewis J, Eiben LJ, Nelson DL, et al. Distinct interactions of the X-linked lymphoproliferative syndrome gene product SAP with cytoplasmic domains of members of the CD2 receptor family. *Clin Immunol* 2001; 100: 15-23.
 22. Latour S, Gish G, Helgason CD, Humphries RK, Pawson T, Veillette A. Regulation of SLAM-mediated signal transduction by SAP, the X-linked lymphoproliferative-disease gene product. *Nature Immunol* 2001; 2: 681-90.
 23. Wu C, Nguyen KB, Pien GC, et al. SAP controls T cell responses to virus and terminal differentiation of Th2 cells. *Nature Immunol* 2001; 2: 410-14.
 24. Tangye SG, Lazetic S, Woollatt E, Sutherland GR, Lanier LL, Phillips JH. Human 2B4, an activating NK cell receptor, recruits the protein tyrosine phosphatase SHP-2 and the adaptor signaling protein SAP. *J Immunol* 1999; 162: 6981-5.
 25. Tangye SG, Phillips JH, Lanier LL, Nichols KE. Functional requirement for SAP in 2B4-mediated activation of human natural killer cells as revealed by the X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Immunol* 2000; 165: 2932-6.
 26. Parolini S, Bottino C, Falco M, et al. X-linked lymphoproliferative disease: 2B4 molecules displaying inhibitory rather than activating function are responsible for the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr-virus-infected cells. *J Exp Med* 2000; 3: 337-46.
 27. Benoit L, Wang X, Pabst HF, Dutz J, Tan R. Defective NK cell activation in X-linked lymphoproliferative disease. *J Immunol* 2000; 165: 3549-53.
 28. Speiser DE, Colonia M, Ayyoub M, et al. The activation receptor 2B4 is expressed in vivo by human CD8 effector α bT cells. *J Immunol* 2001; 167: 6165-70.
 29. Castro AG, Hauser TM, Cocks BG, et al. Molecular and functional characterization of mouse SLAM: differential expression and responsiveness in Th1 and Th2 cells. *J Immunol* 1999; 163: 5860-70.
 30. Nichols KE, Koretzky GA, June CH. SAP: natural inhibitor or grand SLAM of T cell activation? *Nature Immunol* 2001; 2: 665-6.
 31. Moretta A, Bottino C, Mingari MC, Biassoni R, Moretta L. GAT is a natural killer cell? *Nature Immunol* 2002; 3: 6-8.
 32. Biron CA, Brossay L. NK cells and NKT cells in innate defense against viral infections. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 458-64.
 33. Nakajima H, Cella M, Bouchon A, et al. Patients with X-linked lymphoproliferative disease have a defect in 2B4 receptor-mediated NK cell cytotoxicity. *Eur J Immunol* 2000; 30: 3309-18.
 34. Brown MH, Boles K, van der Mewe PA, Kumar V, Mathew PA, Barclay AN. 2B4, the natural killer and T cell immunoglobulin superfamily surface protein is a ligand of CD48. *J Exp Med* 1998; 188: 2083-90.
 35. Chuang SS, Kumaresan PR, Mathew PH. 2B4 (CD244)-mediated activation of cytotoxicity and IFN γ release in human NK cells involves distinct pathways. *J Immunol* 2001; 167: 6210-6.
 36. Kambayashi T, Assarsson E, Chambers BJ, Ljunggren H-G. Regulation of CD8+ T cell proliferation by 2B4/CD48 interactions. *J Immunol* 2001; 167: 6706-10.
 37. Latchman Y, McKay PF, Reiser H. Identification of the 2B4 molecule as a counter-receptor for CD48. *J Immunol* 1998; 161: 5809-12.
 38. Thorley-Lawson DA, Ianelli C, Klamon LD, Staunton D, Yokohama S. Function of CD48 and its regulation by Epstein-Barr virus. *Biochem Soc Trans* 1993; 21: 976-80.

La ciencia es precisamente lo más democrático que hay. Está abierta a todos los que digan la verdad. Los trabajos y los descubrimientos más arduos de un sabio pasan a ser caudal de todo el mundo, sin que él obtenga casi nunca lucro o recompensa.

Bernardo A. Houssay (1887-1971)