

Cellules natural killer : tuer ou ne pas tuer

Les cellules NK (natural killer) sont des lymphocytes dont les fonctions effectrices reposent à la fois sur des propriétés de cytotoxicité et sur la production de cytokines et de chimiokines. Après l'engagement de récepteurs appelés NKR (natural killer receptors) et NCR (natural cytotoxicity receptors), des signaux d'activation et/ou d'inhibition contrôlent l'état

d'activation des cellules NK. Bien que ces cellules soient impliquées in vitro dans l'élimination de cellules infectées par des virus ou de cellules tumorales, leur rôle in vivo n'est pas clairement défini. Des études récentes chez la souris suggèrent l'implication de cellules NK dans l'élimination de pathogènes intracellulaires et dans le contrôle de processus auto-immuns.

Les cellules NK (*natural killer*) sont de grands lymphocytes granuleux qui se différencient à partir d'un progéniteur bipotentiel commun avec les lymphocytes T. Les étapes de leur développement et l'existence d'un éventuel processus de sélection restent encore à élucider. Néanmoins, à la différence des lymphocytes T, il n'y a pas de maturation thymique pour les cellules NK. Chez l'homme adulte, les cellules NK représentent 5 à 20 % des lymphocytes du sang circulant. Elles ne présentent pas de réarrangement des gènes du récepteur T pour l'antigène (TCR) et des immunoglobulines (Ig). Leur caractérisation phénotypique repose sur l'absence d'expression du complexe TCR/CD3, ce qui les différencie des lymphocytes T, sur l'expression d'une isoforme de la molécule d'adhérence neuronale NCAM (*neural cell adhesion molecule*) (CD56) et d'un récepteur de faible affinité pour le fragment Fc des IgG (CD16) [1]. Les cellules NK sont capables de tuer des cellules tumorales ou des cellules infectées par des virus, soit par une cytotoxicité dite naturelle, c'est-à-dire sans immunisation préalable, soit par une cytotoxicité médiée par les anticorps (ADCC). Elles ont aussi une fonction de coopération cellulaire par la sécrétion de cytokines (IFN γ , TNF α , TGF β , IL-1 β , IL-10, IL-3, IL-5, et IL-13) et de chimiokines (IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β et RANTES). Bien que leurs fonctions *in vivo* restent mal définies, les travaux actuels, qui reposent sur l'étude des propriétés fonctionnelles

des NK *in vitro*, sur l'analyse de modèles animaux et sur des observations cliniques, suggèrent leur implication dans l'immunité anti-infectieuse et anti-tumorale ainsi que dans les pathologies auto-immunes.

Contrôle de qualité de l'expression des molécules du CMH de classe I

La propriété de cytotoxicité naturelle des cellules NK en fait des cellules potentiellement auto-réactives dont l'activation doit donc être étroitement contrôlée. Les travaux précurseurs de Klas Kärre avaient établi le concept du « soi manquant ». Ce concept repose sur le fait que la lyse d'une cellule hématopoïétique cible, par exemple une lignée tumorale, est inversement proportionnelle à l'expression par celle-ci des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I [2]. Les bases moléculaires de ces mécanismes ont été élucidées à la fois chez l'homme et chez la souris par la découverte de récepteurs aux molécules du CMH de classe I capables d'inhiber à la fois les programmes de cytotoxicité et de production de cytokines des cellules NK. En effet, une cellule cible qui exprime des molécules du CMH de classe I capables d'être reconnues par un de ces récepteurs exprimés sur la cellule NK sera protégée de la lyse (*figure 1*). En contrepartie, une cellule cible reconnue par les cellules NK, mais dépourvue de molécules du CMH de classe I capables d'être reconnues par ces récepteurs sera lysée. Ces récepteurs

permettent ainsi aux cellules NK de distinguer les cellules normales, des cellules tumorales ou infectées par des virus pour lesquelles l'absence ou l'altération de l'expression d'un ou de plusieurs allèles de classe I sont fréquentes. Néanmoins certaines cellules comme les globules rouges n'expriment pas les molécules du CMH de classe I et ne sont pourtant pas détruits. Ceci suggère que la cytotoxicité NK nécessite non seulement l'absence de signal inhibiteur mais également la présence d'un signal activateur.

Les récepteurs de la régulation négative de l'activation NK

Chez l'homme, les récepteurs inhibiteurs exprimés par les cellules NK appartiennent soit à la superfamille des Ig, soit à la superfamille des lectines dimériques de type C (*figure 2*) [3]. Le premier groupe est composé des KIR (*killer-cell Ig-like receptor*) inhibiteurs, d'ILT2/LIR1 (*Ig-like transcript 2* ou *leukocyte Ig-like receptor 1*) et des récepteurs orphelins LAIR1 (*leukocyte associated Ig-like receptor 1*) et p75/AIRM1. Les KIR inhibiteurs possèdent deux ou trois domaines de type Ig dans leur partie extracellulaire (2D ou 3D) et un long domaine intra-cytoplasmique (KIR-L, L pour *long*). Ces caractéristiques ont permis de classer ces KIR inhibiteurs en 7 groupes: les récepteurs monomériques KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR3DL1 et KIR3DL3, et l'homodimère KIR3DL2. Il existe une reconnaissance dite « dégénérée » par ces

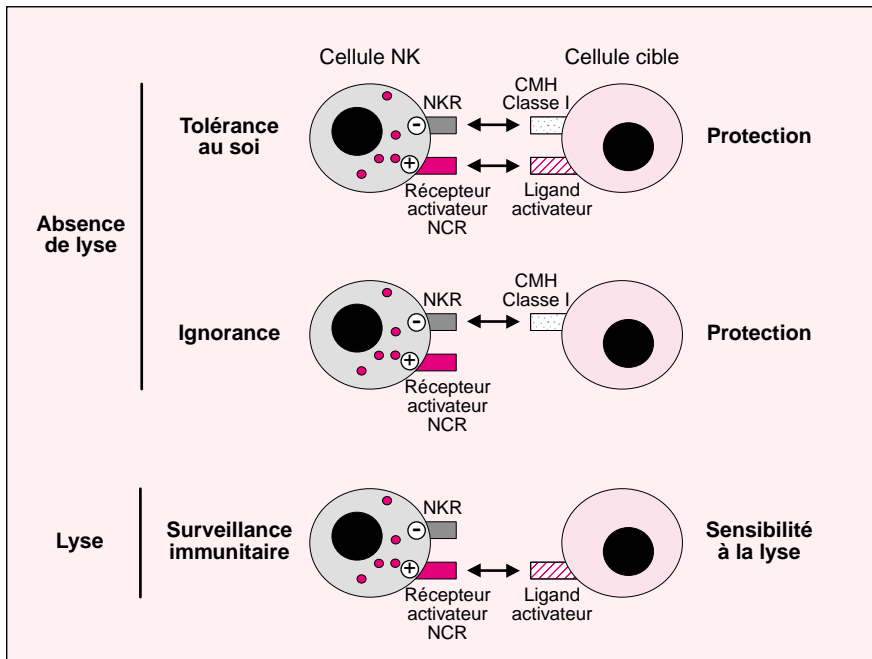


Figure 1. La cytotoxicité des cellules NK est inhibée par la reconnaissance sur la cible de l'expression des molécules du CMH de classe I. Cette reconnaissance se fait par les natural killer récepteurs (NKR) inhibiteurs. L'interaction entre les NKR inhibiteurs et les molécules de classe I aboutit à la transmission d'un signal off qui bloque l'activation de la cytotoxicité induite par un récepteur activateur (NCR, récepteur activateur de la cytotoxicité NK).

récepteurs, car ils reconnaissent individuellement plusieurs molécules ou allèles du CMH de classe I. En effet, KIR2DL1 reconnaît les molécules HLA-Cw4 et apparentées, tandis que KIR2DL2 et 2DL3 reconnaissent les molécules HLA-Cw3 et apparentées. Le ligand de KIR2DL4 est HLA-G, une molécule très peu polymorphique du CMH de classe I non classique, celui de KIR2DL5 n'est pas connu. KIR3DL1 interagit avec de nombreuses molécules HLA-B (Bw*04), et KIR3DL2 pourrait reconnaître certains allèles HLA-A (e.g. A*03 et A*011). KIR3DL3 est un récepteur orphelin dont la fonction inhibitrice n'est pas démontrée à ce jour. De par son interaction directe avec les domaines $\alpha 3$ du CMH de classe I, ILT2/LIR1 est un récepteur dont la spécificité est élargie à de nombreuses molécules HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-G et à la protéine virale UL18 produite par le cytomégalo-virus [4]. LAIR1 est exprimé sur les populations leucocytaires mononucléées et son ligand reste inconnu [5].

Les récepteurs inhibiteurs appartenant à la superfamille des lectines dimériques de type C sont représentés par les hétérodimères CD94/NKG2A qui ont pour ligand une molécule non polymorphique du CMH de classe I non classique: HLA-E. Chez la souris, les récepteurs inhibiteurs exprimés par les cellules NK appartiennent tous à la superfamille des lectines dimériques de type C. Les molécules Ly49 reconnaissent les molécules H-2K, D et L du CMH de classe I classique et représenteraient les équivalents fonctionnels murins des KIR, tandis que l'hétérodimère CD94/NKG2A murin a pour ligand Qa-1, équivalent de HLA-E chez la souris.

L'engagement de ces différents récepteurs sur la cellule NK conduit à une inhibition de l'activation des programmes de cytotoxicité cellulaire et de sécrétion de cytokines. Un même mécanisme est partagé par tous ces différents récepteurs. Ils possèdent tous dans leur partie intracellulaire un ou deux motifs

ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*), définis par la séquence consensus I/V/L/SxYxxL/V [6]. La phosphorylation des tyrosines du ou des ITIM après engagement du récepteur permet le recrutement de protéines à domaine SH2 ayant une activité tyrosine phosphatase: SHP-1 et/ou SHP-2. Celles-ci vont pouvoir, par leur activité phosphatase, inhiber la cascade de signalisation induite par des récepteurs activateurs couplés à une activité tyrosine kinase. SHP-1 et SHP-2 ont potentiellement pour cibles directes ou indirectes des protéines adaptatrices telles que LAT, mais aussi des protéines effectrices comme la phospholipase- $C\gamma$ et/ou les protéines tyrosine kinase ZAP-70 et $p72^{Syk}$.

Récepteurs-activateurs des cellules NK

La cytotoxicité de type ADCC est déclenchée à la suite de l'activation de CD16 à la surface des cellules NK. En effet, CD16 est capable de reconnaître le fragment Fc des Ig fixées à la surface des cellules, ce qui conduit à la lyse de ces dernières. De nombreuses molécules exprimées par les cellules NK sont impliquées *in vitro* dans l'activation de la cytotoxicité naturelle. Beaucoup d'entre elles ne sont pas spécifiques des cellules NK [3]. Il peut s'agir de molécules d'adhérence telles que CD2, NKR-P1 qui est une lectine dimérique de type C, DNAM-1 qui est une glycoprotéine dont le ligand n'est pas identifié, Lag3 qui est une molécule homologue de CD4, CD44, CD69 et CD38 ou de molécules de co-stimulation comme CD40L.

La production d'anticorps monoclonaux anti-KIR2DL, donc dirigés contre des KIR à fonction inhibitrice, a permis de découvrir l'existence de KIR-S activateurs. En effet, des clones NK exprimant KIR2DL en surface furent incubés en présence d'un anticorps monoclonal anti-KIR2DL. Alors qu'une inhibition de la cytotoxicité de ces clones était attendue, une augmentation fut notée. Le clonage de ces récepteurs activateurs a révélé l'existence d'une homologie de séquence protéique très importante avec les récepteurs inhibiteurs dans la

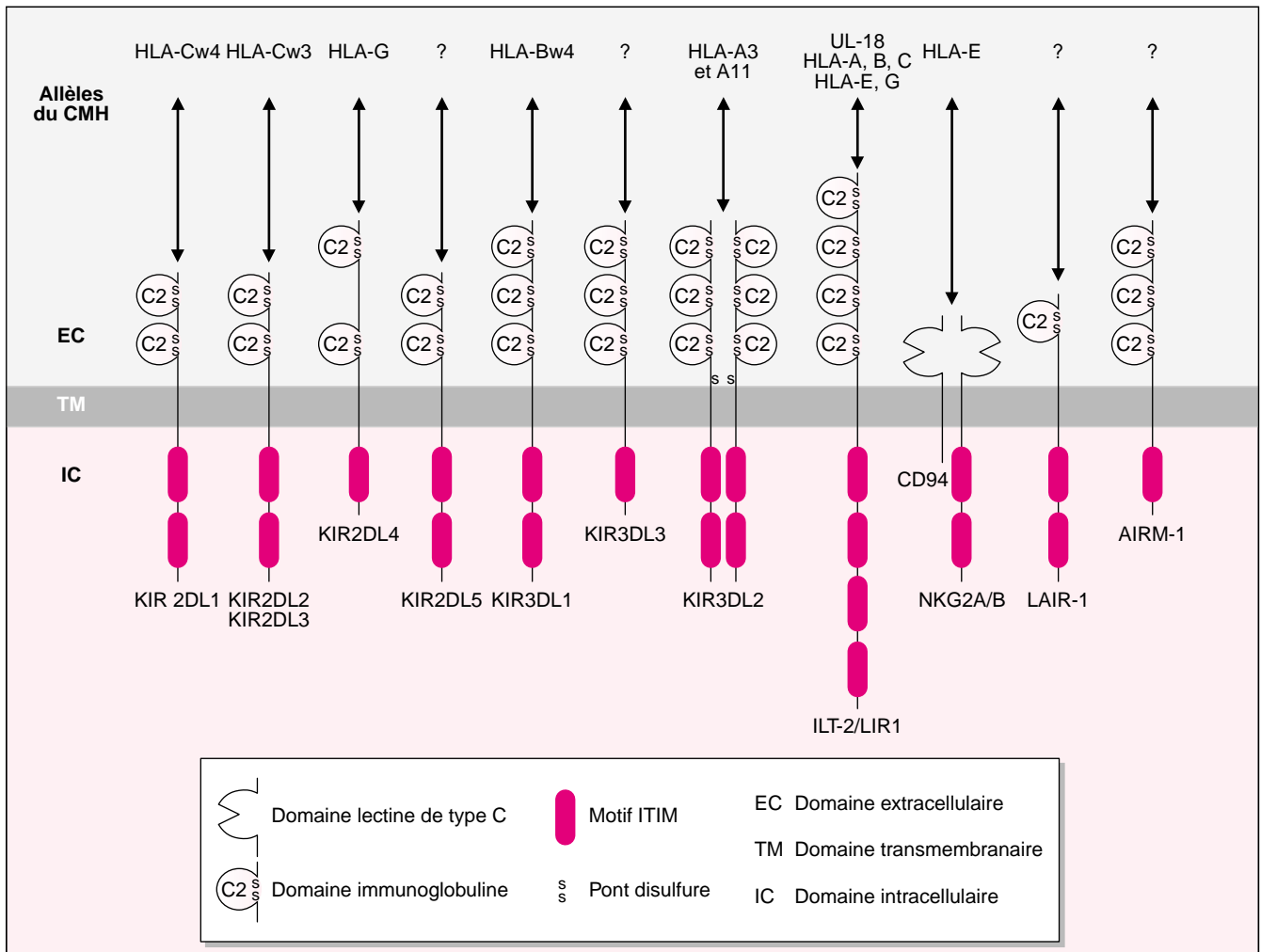


Figure 2. **Les récepteurs inhibiteurs des cellules NK.** Ces récepteurs possèdent tous dans leur portion intracytoplasmique des motifs ITIM qui permettent après phosphorylation sur tyrosine le recrutement de protéines tyrosine phosphatases (SHP-1 et/ou SHP-2). Les protéines KIR-L, ILT-2/LIR1, LAIR-1 et AIRM-1 appartiennent à la superfamille des immunoglobulines avec un nombre de domaines extracytoplasmiques Ig variable. Les protéines NKG2A/B sont des lectines de type C associées à la membrane à la molécule invariante CD94.

portion extracellulaire, expliquant ainsi leur reconnaissance par les mêmes anticorps. Les KIR activateurs possèdent une partie intracytoplasmique très courte (KIR-S, S pour *short*), et sont appelés KIR2DS ou KIR3DS en fonction du nombre de domaines de type Ig. Des « isoformes » activatrices CD94/NKG2C ont également été identifiées pour les récepteurs de type lectine. Bien que des études suggèrent que les KIR2DS puissent reconnaître des molécules HLA-C avec une affinité moindre que celles des KIR2DL, les ligands de ces KIR-S ne sont pas clairement déterminés. La possibilité d'un ligand commun entre

les récepteurs activateurs et inhibiteurs tient au fait que les KIR-S et NKG2C présentent une homologie de plus de 90 % dans leur portion extracellulaire avec leurs contreparties inhibitrices. On peut supposer que dans certaines situations, l'affinité du récepteur activateur vis-à-vis d'une molécule du CMH de classe I soit plus importante que celle de l'inhibiteur et que dans ce cas, le signal activateur puisse déclencher la cytotoxicité. Ces variations d'affinité entre les récepteurs activateurs et inhibiteurs pourraient être dues au peptide antigénique porté par la molécule du CMH de classe I. Cependant, la fonction

biologique des récepteurs activateurs KIR-S et CD94/NKG2-C reste encore inconnue.

Puisque les cellules NK lysent les cellules ayant perdu l'expression des molécules du CMH de classe I, il existe obligatoirement un mécanisme d'activation ne faisant pas intervenir des récepteurs pour HLA classe I. De nouveaux récepteurs, appelés NCR (*natural cytotoxicity receptor*), jouent un rôle majeur dans le déclenchement du processus de cytotoxicité naturelle (figure 3) [7]. Trois NCR appartenant à la superfamille des Ig, ont été décrits: NKp46, NKp44 et NKp30. Leurs ligands ne sont pas encore connus.

Toutefois, il a été récemment proposé que la neuraminidase de certains virus puisse servir de ligand à NKp46 [7]. Les récepteurs activateurs des cellules NK (KIR-S, CD94/NKG2C et NCR) possèdent une partie intracytoplasmique courte dépourvue de motif connu impliqué dans la transduction du signal. La présence d'un acide aminé chargé dans leur région transmembranaire permet leur association à des polypeptides spécialisés dans la transduction de signaux activateurs. Ces polypeptides possèdent un ou plusieurs motifs ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*)

dans leur partie intracytoplasmique. Ce motif est défini par un enchaînement $YxxL/I (x)_{6,8}/YxxL/I$ qui est phosphorylé sur les résidus tyrosine après engagement de ces récepteurs. Les tyrosines phosphorylées permettent le recrutement de ZAP-70 ou $p72^{Syk}$. L'activation de ces protéines tyrosine kinases va entraîner la cascade d'activation en aval de ces récepteurs qui aboutit à la libération des granules cytotoxiques contenant les molécules de la phase précoce de la cytolyse: perforine et granzyme B, ainsi qu'à l'expression de Fas-L à la surface des cellules NK.

Trois polypeptides à ITAM différents sont associés à ces récepteurs: CD3 ζ , FcR γ et KARAP/DAP-12. CD3 ζ et FcR γ sont associés à CD16, NKp46 et NKp30 [7]. KARAP/DAP-12, est associé aux KIR-S, CD94/NKG2C et NKp44 chez l'homme, et aux récepteurs activateurs Ly49D et Ly49H chez la souris [8-12].

Il vient récemment d'être démontré que la molécule activatrice NKG2D est un récepteur pour une protéine inductible par le stress, la transformation tumorale et l'infection virale appelée MICA (*MHC class I chain-related A*) chez l'homme, ainsi que pour

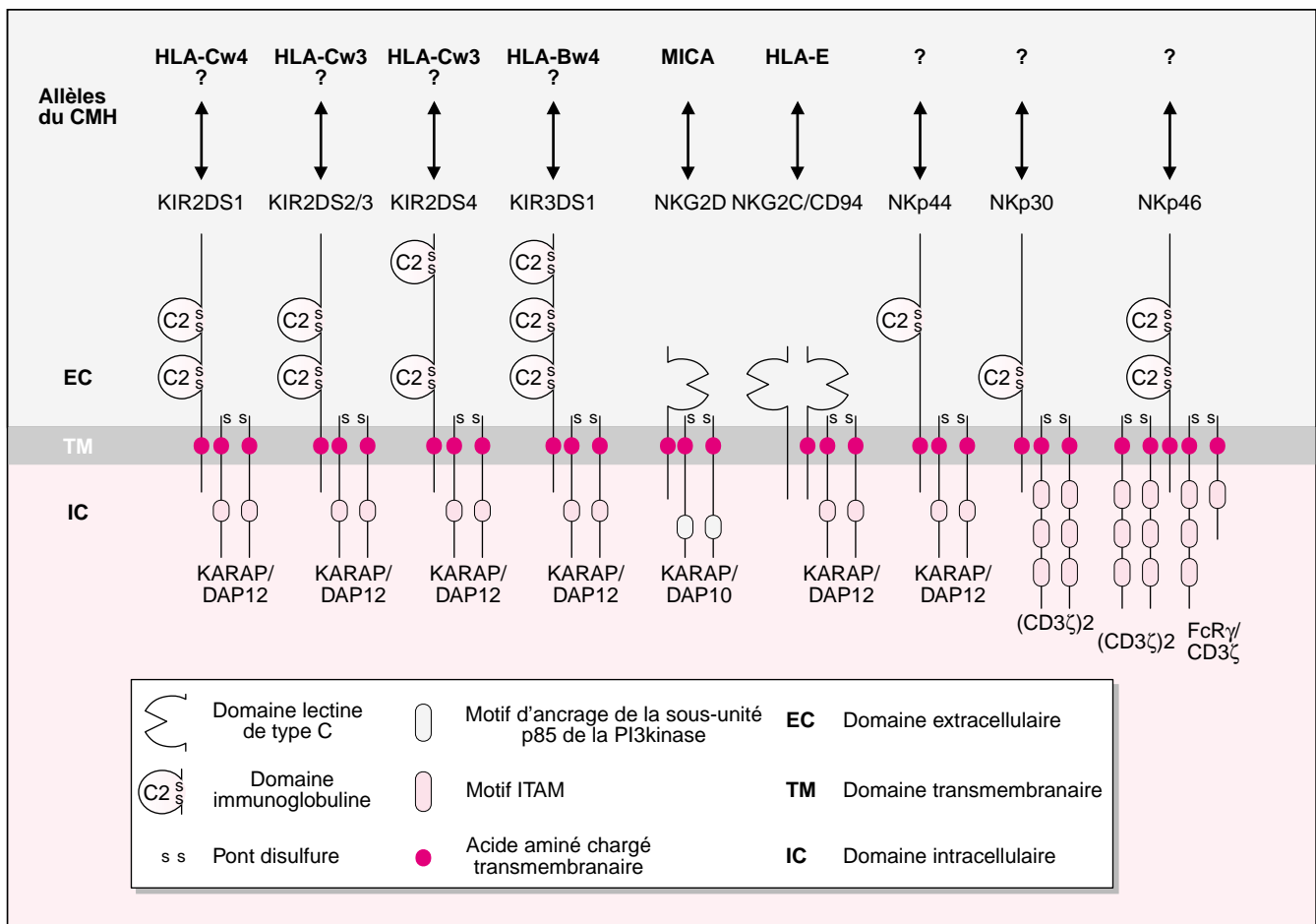


Figure 3. **Structure des récepteurs activateurs des cellules NK.** Ces récepteurs ont une courte portion intracytoplasmique mais présentent un acide aminé chargé dans leur portion transmembranaire qui permet l'association à un polypeptide impliqué dans la transduction du signal. Ainsi les molécules KIR-S, NKG2C/CD94 et NKp44 s'associent au polypeptide KARAP/DAP12 (sous forme d'homodimère) qui présente un motif ITAM intracytoplasmique. Les récepteurs NKp30 et NKp46 s'associent aux polypeptides CD3 ζ et/ou FcR γ qui possèdent des motifs ITAM. Le récepteur lectine-like NKG2D n'est pas associé à la molécule invariante CD94 contrairement aux autres molécules NKG2. Il s'associe au polypeptide DAP10, dépourvu de motif ITAM, qui présente dans sa portion intracytoplasmique un site d'ancrage pour la sous-unité p85 de la PI3 kinase. Les récepteurs KIR2DS5 et KIR2DS6 ne sont pas représentés. Leur association à KARAP/DAP12 et leur fonction activatrice ne sont pas démontrées.

une protéine inductible par l'acide rétinolique, RAE-1 (*retinoic acid early inducible*) et pour un antigène d'histocompatibilité mineur, H60 chez la souris [13, 14]. Ces molécules présentent une faible, mais réelle homologie avec les molécules du CMH de classe I. Tout récemment, de nouveaux ligands de NKG2D ont été rapportés: les ULBP (*UL16 binding protein*). Leur fonction activatrice de la cytotoxicité des cellules NK via l'interaction avec NKG2D peut être inhibée par la protéine virale UL16 du cytomégalovirus [15]. NKG2D qui n'est pas associé à CD94 s'associe à un polypeptide homodimérique transmembranaire appelé DAP10 [16]. Ce dernier ne possède pas de motif ITAM mais un site de recrutement pour la sous-unité p85 de la phosphatidylinositol 3-kinase.

KIR et LIR : des familles très polymorphes

Dans la région q13.4 du chromosome 19, appelée LRC (*leukocyte receptor cluster*), se trouvent les gènes *LIR* et *KIR*, ainsi que ceux de *NKp46* et de *KARAP/DAP12* (figure 4). Les gènes codant pour les molécules *NKG2* sont localisés sur le chromosome 12.

L'analyse des séquences clonées à partir de différents individus ainsi que l'étude du locus 19q13.4 a permis d'individualiser les différents niveaux de variabilité de ces gènes entre individus. Chaque individu possède dans son génome un « panel » de gènes *KIR* qui peut être variable en nombre de gènes, ainsi que dans le rapport de gènes codant pour des récepteurs activateurs ou inhibiteurs [17]. Ces différents gènes peuvent donc être absents ou présents, à l'état hétéro- ou homozygote. L'étude par PCR des gènes *KIR* chez plusieurs individus a montré la présence de déséquilibres de liaison entre plusieurs de ces gènes faisant émerger la notion d'haplotype. Un degré supplémentaire de polymorphisme tient aux variations alléliques mises en évidence par l'étude comparative des séquences d'ADNc des *KIR*. Ces découvertes, associées au fait que ces récepteurs ont comme ligands reconnus les molécules du CMH de classe I, hautement polymorphiques, a fait

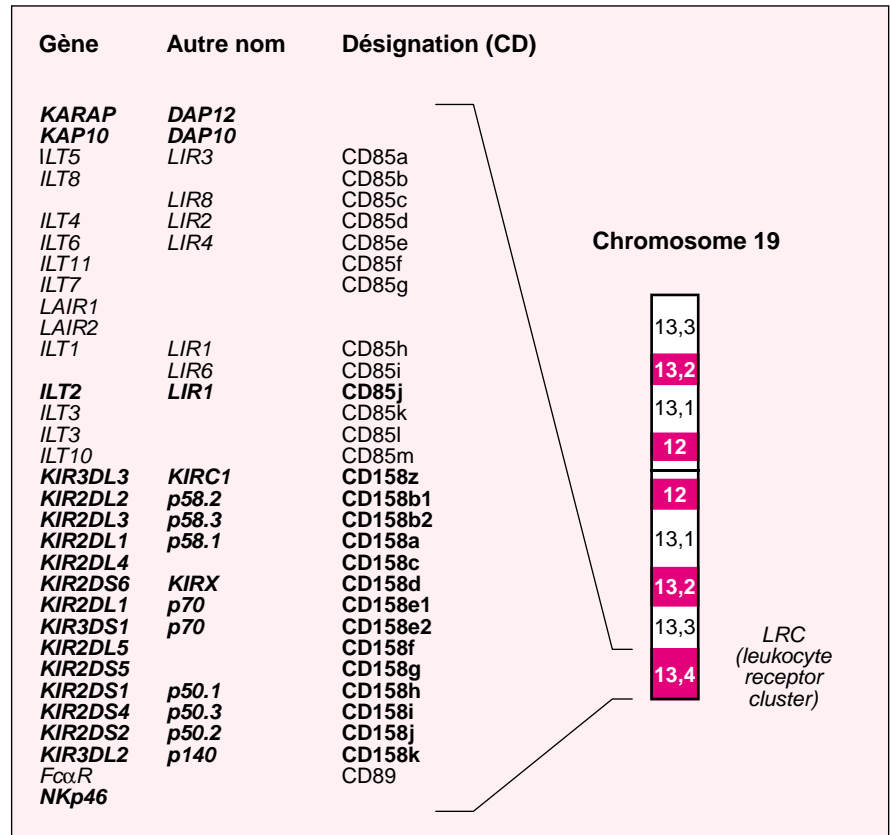


Figure 4. **Nomenclature des récepteurs NK localisés en 19q13.4.** Le locus 19q13.4 comprend les gènes codant pour les *KIR*, les *ILT/LIR* ainsi que la protéine *KARAP/DAP12* et *NKp46*. Cette région a été appelée LRC (*leukocyte receptor cluster*). Les gènes sont présentés dans l'ordre de leur organisation génomique sur le locus du centromère vers le télomère. À l'exception d' *ILT-2/LIR1*, et peut-être d'*ILT4*, les gènes *ILT/LIR* codent pour des protéines exprimées par les cellules myéloïdes et qui ne sont pas retrouvées sur les cellules *NK* et *T*. Les gènes codant pour les protéines *NKp30* et *NKp44* sont localisés sur le chromosome 6 alors que les gènes codant pour les récepteurs *NKG2* sont situés sur le chromosome 12.

discuter une ségrégation commune de ces gènes. La localisation génomique de ces récepteurs sur des chromosomes différents du locus HLA, chromosome 19q13.4 pour les *KIR* et chromosome 6 pour les molécules du CMH, exclut cette possibilité. Ceci est sans doute compensé par la reconnaissance « dégénérée » des molécules du CMH de classe I par ces récepteurs, qui ne reconnaissent pas un seul allèle HLA A, B ou C, mais un groupe d'allèles. Par ailleurs, des travaux réalisés à partir de plusieurs clones *NK* issus d'un même individu montrent qu'ils expriment toujours au moins un récepteur inhibiteur reconnaissant un allèle du CMH de classe I du soi [18].

Implication en clinique

Alors que les mécanismes intimes de l'activation et de l'inhibition des cellules *NK in vitro* sont de mieux en mieux connus, leur fonction *in vivo* et leur implication en pathologie humaine restent imprécises. L'étude de modèles animaux a mis en évidence une implication dans les défenses immunitaires vis-à-vis d'infections par des micro-organismes à développement intracellulaire. Les souris *RAG* déficientes, donc sans lymphocytes *T* ou *B*, contrôlent l'infection à *Listeria monocytogenes* par le biais d'une production d'*IFNγ* par les cellules *NK* qui permet l'activation des macrophages infestés [19]. Cette capacité de produire rapi-

dement de l'IFN γ semble également impliquée dans le contrôle de l'infection par *Toxoplasma gondii*, *Leishmania* et *Plasmodium*. La description, bien que rarissime, chez l'homme d'infections sévères et récidivantes à virus du groupe Herpès chez de rares individus ayant un déficit complet et/ou fonctionnel en cellules NK suggère leur importance dans le contrôle de certaines infections virales *in vivo* [20]. Plusieurs travaux semblent également impliquer les cellules NK dans la physiopathologie des affections auto-immunes. Dans l'étude du modèle animal de l'encéphalite expérimentale auto-immune, elles ont un rôle protecteur en contrôlant négativement la réponse cellulaire Th1 responsable de la survenue des lésions du système nerveux central [21]. On a par ailleurs décrit chez l'homme des tableaux cliniques d'affections granulomateuses sévères impliquant les cellules NK chez des individus présentant un défaut d'expression des antigènes de classe I par mutations à l'état homozygote des gènes *TAP* [22]. Finalement, de nombreux arguments plaident pour leur implication dans la réponse immunitaire anti-tumorale. Les cellules NK exercent *in vitro* une cytotoxicité vis-à-vis de nombreuses lignées tumorales. *In vivo*, l'effet LAK (*lymphokine activated killer cell*) anti-tumoral induit par l'administration d'IL-2 est en partie lié aux cellules NK et est à la base des protocoles d'administration d'IL-2 en oncologie. La fonction d'immunosurveillance des cellules NK est supposée importante dans les mécanismes d'immunité anti-tumorale lorsque qu'il existe notamment une perte d'expression des molécules du CMH de classe I. L'inhibition de leur cytotoxicité par les molécules de classe I semble toutefois pouvoir être mise en défaut dans certaines conditions. On a montré chez la souris que l'interaction entre CD94/NKG2A, récepteur inhibiteur, et Qa-1 était dépendante du peptide antigénique présenté par ce dernier. Dans ces conditions, l'inhibition de la cytotoxicité pourrait être levée par la présentation d'un peptide, viral ou tumoral, diminuant l'affinité de CD94/NKG2A pour son ligand. Des travaux récents sur le récepteur activateur NKG2D apportent des arguments supplémentaires. En effet, ce récepteur a pour

ligand MICA, dont l'expression est détectée sur certaines lignées tumorales et est capable d'induire la cytotoxicité NK. Ainsi une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires d'activation et d'inhibition des cellules NK pourrait permettre leur utilisation à des fins thérapeutiques dans une stratégie de thérapie cellulaire à visée anti-tumorale ■

RÉFÉRENCES

- Vély F, Vivier E. Mécanismes moléculaires de la cytotoxicité des cellules NK. *Med Sci* 1996; 12: 458-64.
- Hoglund P, Sundback J, Olsson-Alheim MY, *et al*. Host MHC class I gene control of NK-cell specificity in the mouse. *Immunol Rev* 1997; 155: 11-28.
- Lanier LL. NK Cell Receptors. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 359-93.
- Colonna M, Nakajima H, Cella M. A family of inhibitory and activating Ig-like receptors that modulate function of lymphoid and myeloid cells. *Semin Immunol* 2000; 12: 121-7.
- Meyaard L. LAIR-1, a widely distributed human ITIM-bearing receptor on hematopoietic cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 244: 151-7.
- Vivier E, Daëron M. Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motifs (ITIMs). *Immunol Today* 1997; 18: 286-91.
- Mandelboim O, Lieberman N, Lev M, *et al*. Recognition of haemagglutinins on virus-infected cells by Nkp46 activates lysis by human NK cells. *Nature* 2001; 409: 1055-60.
- Moretta A, Biassoni R, Bottino C, Mingari MC, Moretta L. Natural cytotoxicity receptors that trigger human NK-cell-mediated cytotoxicity. *Immunol Today* 2000; 21: 228-34.
- Olcese L, Cambiaggi A, Semenzato G, Bottino C, Moretta A, Vivier E. Killer-cell activatory receptors for MHC Class I molecules are included in a multimeric complex expressed by human killer cells. *J Immunol* 1997; 158: 5083-6.
- Lanier LL, Corliss BC, Wu J, Leong C, Phillips JH. Immunoreceptor DAP12 bearing a tyrosine-based activation motif is involved in activating NK cells. *Nature* 1998; 391: 703-7.
- Lanier LL, Corliss B, Wu J, Phillips JH. Association of DAP-12 with activating CD94/NKG2C NK cell receptors. *Immunity* 1998; 8: 693-701.
- Smith KM, Wu J, Bakker ABH, Phillips JH, Lanier LL. Ly-49D and Ly-49H associate with mouse DAP12 and form activating receptors. *J Immunol* 1998; 161: 7-10.
- Bauer S, Groh V, Wu J, *et al*. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science* 1999; 285: 727-9.

14. Cerwenka A, Bakker ABH, McClanahan T, *et al*. Retinoic Acid early Inducible genes define a Ligand family for the Activating NKG2D receptor in Mice. *Immunity* 2000; 12: 721-7.

15. Cosman D, Mullberg J, Sutherland CL, *et al*. ULBPs, novel MHC class I-related molecules, bind to CMV glycoprotein UL16 and stimulate NK cytotoxicity through the NKG2D receptor. *Immunity* 2001; 14: 123-33.

16. Wu J, Song Y, Bakker AB, *et al*. An activating immunoreceptor complex formed by NKG2D and DAP10. *Science* 1999; 285: 730-2.

17. Uhrberg M, Valiante NM, Shum BP, *et al*. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. *Immunity* 1997; 7: 753-63.

18. Valiante NM, Uhrberg M, Shilling HG, *et al*. Functionally and structurally distinct NK cell receptor repertoires in the peripheral blood of two human donors. *Immunity* 1997; 7: 739-51.

19. Edelson BT, Unanue ER. Immunity to listeria infection. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 425-31.

20. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 1731-5.

21. Zhang BN, Yamamura T, Kondo T, Fujiwara M, Tabira T. Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by natural killer (NK) cells. *J Exp Med* 1997; 186: 1677-87.

22. Moins-Teisserenc HT, Gadola SD, Cella M, *et al*. Association of a syndrome resembling Wegener's granulomatosis with low surface expression of HLA class-I molecules. *Lancet* 1999; 354: 1598-603.

Nicolas Schleinitz

Centre d'immunologie Inserm/Cnrs de Marseille-Luminy, Parc scientifique et technologique de Luminy, Case 906, 13288 Marseille Cedex 09, France et Hôpital de la Conception, Service de médecine interne, 13385 Marseille Cedex 05, France.

Frédéric Lopez Frédéric Vely

Centre d'Immunologie Inserm/Cnrs de Marseille-Luminy.

Éric Vivier

Centre d'Immunologie Inserm/Cnrs de Marseille-Luminy ; Hôpital de la Conception, Service d'hématologie, 13385 Marseille cedex 05, France ; membre de l'Institut Universitaire de France.