

Sinyal Oluşturan Lenfosit Aktivasyon Molekül İlişkili Reseptörler Aracılığı ile İmmün Cevabın Düzenlenmesi

REGULATION OF IMMUNE RESPONSE WITH SIGNALING LYMPHOCYTE ACTIVATION MOLECULE RELATED RECEPTORS: REVIEW

Dr. Nesrin DEMİR,^a Dr. Fulya İLHAN^a

^aİmmünoloji ABD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

Özet

SRR (SLAM ilişkili reseptörler) grubunun üyeleri: CD150 (SLAM), CD244 (2B4), CD84, CD299 (Ly-9), NTB-A (Ly-108), sCD319 (CRACC: CD2-like receptor-activating cytotoxic cells) olarak sayılabilir. İmmün sistemin birçok hücresinde bulunurlar. Bu reseptör ailesi üyelerinde sinyal iletimi başta SAP (SLAM bağlantılı protein) (SH2D1A) olmak üzere çeşitli adaptör proteinlerle gerçekleşir. SAP delesyonu hücre sinyalinde birçok defekte yol açar. SAP eksikliği X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (XLP) denilen immün cevabın bozulması ile giden primer bir immün yetmezliğe neden olur. Ayrıca SRR reseptörler sistemik lupus eritematozu (SLE), romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklarda ve tüberküloz enfeksiyonunda da önemli rol oynayabilirler. Burada SRR fonksiyonları hakkındaki son bilgiler ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler: Lenfoproliferatif hastalık; insan SH2D1A proteini; sinyal iletimi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:540-546

Abstract

The (SLAM)-related receptors (SRR) group includes CD150 (SLAM), CD244 (2B4), CD84, CD299 (Ly-9), NTB-A (Ly-108), and CD319 (CRACC: CD2-like receptor-activating cytotoxic cells). Several adaptive proteins including SLAM associated protein (SAP) have a major role in the signal transduction of the SRR group. These receptors are expressed on many immune system cells. SAP deletion causes many defects in the cellular signaling. X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP), which is a severe immune disorder, is the result of SAP deficiency. SRR receptors also may play a significant role in autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and in tuberculosis. Here, we review the current understanding of SRR function in different immune cells.

Key Words: Lymphoproliferative disorders; SH2D1A protein, human; signal transduction

SRR (Sinyal oluşturan lenfosit aktivasyon molekülü (SLAM) bağlantılı reseptörler) ailesi üyelerinde sinyal iletimi başta SAP (SLAM bağlantılı protein) (SH2D1A) olmak üzere çeşitli adaptör proteinlerle gerçekleşir. SRR'in "Immunoreceptor tyrosine-based switch motif (ITMS)" denilen bir hücre içi domaini ve 2 ya da 4 Ig benzeri hücre dışı domaini bulunur. Bu yapı Ig reseptör ailesine aittir. SRR geni insanda 21 nolu kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. SRR ilk olarak naturel killer (NK) hücrelerinde bulunmuştur. NK hücrelerin yanı sıra, T ve B lenfositler,

makrofaj ve monositler, dendritik hücre (DH)'ler, trombositler, granülositler, hematopoetik kök hücre ve progenitor hücrelerde de bulunur.¹

Bu reseptör grubunun üyeleri şunlardır:

- CD150 (SLAM)
- CD244 (2B4)
- CD84
- CD299 (Ly-9)
- NTB-A (Ly-108)
- CD319 (CRACC: CD2-benzeri sitotoksik hücreleri aktive eden reseptör)

CD244 hariç bütün SRR üyeleri birbirleriyle etkileşirler.^{2,3} Hematopoetik sistemde geniş ölçüde sunulan CD244 ise CD2 ailesi üyesi olan CD48 ile etkileşime girer.^{4,5} SRR üyelerinin fonksiyonları çok önemlidir. Çünkü bu fonksiyonların bozulması

Geliş Tarihi/Received: 03.03.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 26.09.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Fulya İLHAN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İmmünoloji ABD, ELAZIĞ
fulhan23@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

durumunda XLP olarak tanımlanan çok önemli bir immün yetmezlik hastalığı ortaya çıkar.⁶

CD150 (SLAM)

Bu reseptör T hücrelerde, hafıza T hücrelerde, antijen sunucu hücre (ASH)'lerde, DH, B lenfosit, trombosit, NK, makrofajlarda bulunur. Naif T hücrelerde ise aktivasyon sonrası sunulumu artar.^{7,8} Özellikle T hücre ve ASH arasındaki kostimülasyondan sorumlu olan sinyali oluşturur.^{9,10} CD28'den bağımsız olarak antijen spesifik T hücre proliferasyonu yapar.^{7,8} IL-4, IL-13 üretimini azaltır.¹¹ CD150'nin monoklonal anti-SLAM bloke edilmesi sonucu, T hücre reseptöründen (TCR) bağımsız CD4+ T hücre çoğalması ve IFN- γ sekresyonu uyarılır fakat daha önce aktive olmuş T hücrelerde IL-4 üretimi etkilenmez. Ancak bu monoklonal antikörlerin agonist mi yoksa antagonist olarak mı etki ettiği bilinmemektedir.¹

SLAM'ın Th1 sitokin üretimini uyarıcı yeni bir aktivatör reseptör olduğu da düşünülmektedir. Toll benzeri reseptör-4 (TLR4) uyarımını ve trombositlerde agregasyonu artırır (SLAM-/- farelerde trombosit agregasyonunun bozulduğu gösterilmiştir.¹ B lenfositlerde hücre çoğalmasını ve Ig sentezini artırır.^{12,13} DH'lerde IL-12, IL-8, IL-1 β üretimini artırır ve CD40 aktivasyonu ile SLAM açığa çıkışı artar.^{9,10} CD150'nin bloke edilmesi allerjik dermatitli hastalarda kalıcı Th2 polarizasyonuna yol açar ancak bununla çelişkili olarak fare T hücrelerinde IFN- γ üretimini baskıladığı saptanmıştır.¹ CD150'nin kostimülasyonu sonucu T hücrelerin sitotoksik aktivitesi artar.^{14,16} T hücre aktivasyonundan sonra CD8, Th1, Th2 ve regülatör T (Treg) hücrelerinde ve sitokinle indüklenmiş NK hücrelerinde CD150'nin açığa çıkışı artar.^{15,17} Ayrıca makrofajlarda nitrik oksit (NO) üretimini artırır.¹⁸

CD244 (2B4)

İlk kez fare NK hücrelerinde tanımlanmıştır.¹⁹ Mast hücreleri, CD8 T hücreleri, gamma-delta T hücreleri ve monositlerde bulunur. CD244'ün ligandı CD48'dir.^{20,21} CD48 farklı immün hücrelerde görülen fosfatidil inositol bağlantılı bir reseptördür. İlk olarak farelerde aktivatör olarak tanımlanmıştır, ancak yeni veriler inhibitör fonksiyonu da olduğunu

nu desteklemektedir.¹⁹ Örneğin; "EWS/ FLI1 activated transcript 2 (EAT-2)" aracılığıyla sinyal iletilen NK inhibisyonuna neden olur.²² CD244 aktivatör reseptördür ancak bazı durumlarda inhibitör sinyallerde gönderebilir. Sadece SAP yokluğunda inhibitör sinyalleri görülür çünkü, SAP ilişkili adaptör proteinlerin yokluğunda, CD244 negatif düzenleyici moleküller olan SHP-1, SHP-2 ve SH2 inositol fosfat ya da csk içeren domain ile etkileşebilir ve bu da CD244 reseptöründe inhibitör sinyallere neden olur. Özellikle erken NK gelişim safhasında inhibitör rol oynar. Çünkü NK hücrelerinin ilk gelişim safhasında SAP yoktur. İnsan CD244 reseptörü, SAP'tan bağımsız olarak 3BP2 adaptör molekülünü çalıştırabilir ve bu iletişim 2B4 aracılı sitotoksititeyi artırarak SAP eksikliğinde immün cevabın oluşumuna katkıda bulunur.¹

Lenf nodundan izole edilen NK'larda ise tam tersine CD244 tutulumu IFN- γ üretimini baskılayabilir ve inflamasyonlu lenf nodunda ise CD48 bulunmaz. Bu durum lenf nodunda NK/DH etkileşiminde NK hücre fonksiyonunu CD244'ün negatif etkisinden koruyucu olur.²³ Bunlarla çelişkili olarak farede ise CD48 pozitif tümör hücrelerinin eliminasyonunda rol oynar.²⁴ Sonuç olarak CD244, periferik kan ve lenf nodu NK hücrelerinde farklı fonksiyon yapar. CD244'ün diğer hücrelerdeki rolü konusunda ise az sayıda bilgi vardır.

Eozinofillerde, CD244 uyarımı peroksidaz salınımını, IFN- γ ve IL-4 salınımını ve hücrelerin sitotoksik cevabını artırır.²⁵ CD244'ün CD8+ T hücrelerde bulunması ise Ag spesifik sitotoksititeyi artıran kostimülasyon bir sinyal oluşturur.^{26,27} CD244, EBV enfeksiyonunda sitotoksik T lenfosit cevabında önemlidir.^{28,29} CD244 ve CD48 etkileşimi sitotoksititeyi ve IFN- γ salınımını artırır. Bu etkileşim aktive olmuş NK sinyallerini düzenleme ve arttırmada önemli kostimülasyon rol oynar ve sonuç olarak IL-2 aracılı NK uyarılmasını artırır.³⁰ CD244'ün sitoplazmik kuyruğunun kısa olan formu aktivasyon, uzun olan formu ise inhibisyon yapar.³¹

NTB-A Reseptörü

NTB-A reseptörü, NK hücre fonksiyonunun pozitif bir düzenleyicisidir.¹ CD244 reseptörüne

benzer şekilde NK hücreleri için kostimülator olarak görev yapar.³² İnsan NK hücreleri üzerine NTB-A'nın antikor aracılığı ile tutulumu sitotoksiteyi, hücre proliferasyonunu, IFN- γ ve TNF- α üretimini uyarır.³³⁻³⁵ XLP'li hastalarda NTB-A'nın kostimülator fonksiyonu bozuktur. SAP eksikliği olan bu hastalarda, NTB-A'nın kostimülator fonksiyonun olmaması NK hücre fonksiyonunun baskılanmasıyla sonuçlanır.³³

CD4+ hücreleri üzerinde NTB-A tutulumu CD28 kostimülator yolağı için yedek yol olabilir. Th hücrelerinde NTB-A kostimülasyonu IFN- γ üretimini artırır ve hücre proliferasyonu oluşturur ancak IL-4 sekresyonunu etkilemez.^{36,37} Farelerde fonksiyonel NTB-A'nın yokluğu IL-4 üretimini bozar, fakat IFN- γ üretimini etkilemez.³⁸ Th1 ilişkili deneysel allerjik ensefalomyelitin başlamasını geciktirdiği gösterilmiştir.³⁷

Bu deneyler göstermiştir ki; NTB-A insanda Th1 polarizasyonunda rol oynarken farelerde Th2 polarizasyonunda rol oynamaktadır. NTB-A eksik hayvanlar bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır. Çünkü, bunlarda nötrofillerde üretilen aktif oksijen radikallerinde eksiklik vardır.³⁸ Sonuç olarak bu bulgular NTB-A fonksiyonunun sadece doğal immünite de değil, aynı zamanda edinsel immünite de önemli olduğunu göstermektedir.¹

CD84

Bu reseptörler lenfosit fonksiyonlarının ince ayarını yaparlar ama haklarında çok az bilgi vardır. CD84 ve CD229 miyeloid hücre, makrofaj, B ve T hücrelerinde bulunur.³⁹ CD150 ya da NTB-A'a benzer olarak CD84 de CD3+ lenfositlerde koreseptör olarak görev alır. CD84 ile stimüle edilmiş CD3+ T hücrelerinde IFN- γ üretimi ve hücre proliferasyonu artar.^{39,40}

Bu proliferasyon aktivitesi üzerindeki etki XLP'li hastalarda da vardır. Bu da bize CD84'ün SAP varlığında ya da yokluğunda etkilenmediğini gösterir.⁴⁰ B lenfositlerde CD84'ün fonksiyonel rolü henüz tanımlanmamakla birlikte; belirli B hücre alt tiplerinde CD84'ün yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir.^{41,42} CD84, trombositlerde mik-

roagregasyona neden olur ve CD84 de CD150 gibi trombosit agregasyon dengesi için önemlidir.¹⁵

CD229 (Ly-9)

Diğer SRR'lerinin tersine CD229 tutulumu TCR sinyalinde negatif etki yapar. CD229'un CD3+ T hücrelerine bağlanması T hücrelerden sitokin salınımını ve proliferasyonunu azaltır.⁴³ CD229, T ve B hücreler arasındaki kontakt alanda bulunur, fakat bu etkileşimin sonucu bilinmemektedir.³

CD319 (CRACC)

Aktive B hücreleri ve olgun DH'de bulunur. Lenfoid orijinli hücrelerde yaygın şekilde bulunmasına rağmen NK hücrelerde bulunması sınırlıdır. Sadece NK hücreleri üzerindeki fonksiyonları bilinmektedir. CD319, NK hücre sitotoksitesini arttıran aktivator bir reseptördür. Bu reseptör, ilk olarak EBV enfeksiyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır.^{44,45} CD319, CD2 ailesinden bir hücre yüzeyi proteindir.⁴⁴

CRACC, SAP'tan bağımsız olarak, ERK (extracellular signal regulated) bağımlı sinyal yolağı üzerinden NK hücre sitotoksitesini başlatır.⁴⁴ CRACC'nin bağlanması ERK'nin aktivasyonuna ve fosforilasyonuna neden olur. ERK'in farmakolojik inhibisyonu CRACC aracılı sitotoksiteyi azaltır. Kısacası SAP eksikliği olan XLP'li hastalarda CRACC'nin, fonksiyonel olduğu bildirilmiştir.⁴⁴ CRACC, EBV dışında diğer virüslere karşı immün cevapta da çok önemlidir.

CRACC, T lenfosit aracılığıyla sitotoksik etkiyi indükleyebilir ama sitotoksik T lenfositlerde CRACC varlığı kesin değildir. Bunun sonucu olarak CRACC'nin sadece doğal cevapta değil antijen-spesifik cevapta da rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu ikili etkileşim çeşitli patojenlerle oluşan enfeksiyonları kontrol etmede önemli olabilir.⁴⁴

Erken SRR Sinyal Düzenlemesinde Rol Oynayan Adaptör Moleküller

SRR'ler sitoplazmik kuyruklarında karakteristik sinyal veren bir motif taşırlar. Buna ITSM denir. Böylece; SRR'ler bir grup adaptör moleküllü

çalışmasına neden olur.⁴⁶⁻⁴⁸ Hepsinde C-terminal kuyruğu ile bağlantılı Src homology-2 (SH2)'i domaini bulunmaktadır. Bu adaptör moleküllerin sunulumu ve düzenlenmesi ile SRR'de farklılıklar görülmesi ilginçtir.

Bu adaptör moleküller:

- **SAP** (SH2D1A)
- **EAT-2** (EWS/FLI1-activated transcript-2; SHD1B)
- **ERT** (EAT-2 related transducer; SH2DIC)'dir.

T hücre aktivasyonundan sonra bazı SRR'lerinin sunulumu artsa da SAP açığa çıkışı azalır.⁴⁹ NK hücrelerinin IL-2 ile uyarılması sonucu CD244 veya NTB-A'nın açığa çıkışı etkilenmez fakat SAP açığa çıkışı ise artar, EAT-2'nin sunulumu ise azalır. Bu durum bize SRR etkilerine, hücre tipine ve aktivasyon durumlarına göre farklı adaptör moleküllerin aracılık ettiğini gösterir. ERT sadece fare NK hücrelerinde bulunur. İnsanda ERT şifreleyen gen, fonksiyonel olmayan yalancı bir gen dir.⁴⁷

EAT-2

SAP dışında serbest SH2 domainlerini kodlayan 2. bir gen de EAT-2 olarak adlandırılır. EAT-2 ve SH2D1A genleri benzer exon-intron yapısına sahiptir ve aynı temel genden meydana gelir. Bu gen 22. kromozomun uzun kolunda 260 kb fragmanlık bir lokalizasyondadır.⁴⁶ EAT-2 makrofaj ve B lenfositlerinde bulunur. Moleküler yapısı, CD150'e benzerlik gösterir.

EAT-2 doğal bir inhibitör olarak rol oynar ve profesyonel ASH'lerin yüzeylerinde bulunan en az 4 reseptör aracılığı ile inhibisyon yapar. EAT-2, B lenfositlerde ve makrofajlarda SH2D1A'ya eşdeğerdir. EAT-2, CD84, CD150, CD229 ve CD244'ün fosforile reseptörlerine SH2 domaini aracılığı ile bağlanır. CD150, CD244, CD229 ve CD84 reseptörlerine EAT-2 bağlanması ise reseptörlerde SH-2 toplanmasını bloke eder ancak bunlara SH2D1A'dan daha az spesifiktir. CD150 ailesinin reseptörlerindeki motiflerin fosforilasyonu üzerine bağlanır.⁴⁶

Bu reseptörlerin APC ve T hücre üzerindeki varlığını devam ettirmek için SH2D1A ve EAT-

2'nin immün sinapslarda rol aldığı düşünülmektedir. TCR uyarısını takiben CD244, CD229, CD84'teki tirozinler hızla fosforile olur. Bu fosforilasyonla EAT-2 ve SH2D1A toplanır. Bu safhada EAT-2 ve SH2D1A, TCR uyarımı esnasındaki önemli substratların fosforilasyonunu uzatmak için bağımsız fonksiyon yapabilirler. EAT-2'nin açığa çıkması, CD150 bağımlı reseptörlerin tirozin fosforilasyonunu indükler. EAT-2 B lenfosit ve makrofajdaki fyn ve diğer src ilişkili kinazları aktive edebilir.⁴⁶ EAT-2 ve ERT adaptör moleküllerinin inhibisyon fonksiyonları C terminalindeki 2 tirozinin fosforilasyonuna dayanır. Mutasyon analizleri EAT-2 ve ERT negatif fonksiyonu için bu fosforilasyonun çok önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ancak bu durum CD244'ün bağlanma kapasitesini etkilemez.⁴⁷

ERT

EAT-2 ile birlikte NK hücre fonksiyonunu inhibe eder. Bu durum CD244'ün çift yönlü fonksiyonunu açıklar. Bağlanan EAT-2, ERT'nin inhibitör fonksiyonuna aracılık ederken, SAP Fyn T'nin çalışmasıyla CD244'ün aktivasyonuna aracılık eder. EAT-2 NTB-A sinyali için pozitif bir rol oynayabilir.

SAP

SAP geni 15 kDa'luk bir proteini kodlar.⁴⁶ SAP, T hücrelerinde ve NK hücrelerinde üretilen bir adaptör proteindir. SAP, SLAM aile reseptörleri ve SRC kinaz olan, FynT'nin aktive edilmesi ile sinyal değişimini uyararak etki eder. FynT, SAP fonksiyonu için gereklidir. FynT ve SAP arasındaki etkileşim direk olarak ve FynT'nin SH3 domaini ile SAP'ın SH2 üzerindeki 2. bağlanma yüzeyine bağlanarak olur. Bu bağlanma yüzeyi SAP'ın, SH2 domainindeki arginin 78'in etrafında olur ve 78. argininde mutasyon oluşabilir.⁵⁰ EAT-2 ve ERT bu 78 tabanlı arginin motifini içermez ve bu yüzden alternatif bir mekanizma ile sinyal verir. NK hücrelerinin gelişimi için FynT selektif olarak gereklidir. SAP, SLAM (CD150), 2B4 (CD244), Ly-4 (CD229) ve CD84 reseptörlerinin sitoplazmik kuyruğuna SH2 domainleri yoluyla bağlanır. SAP, CD150'nin fosforile olmamış haline bağlanabilir-

ken EAT-2 bağlanamaz. EAT-2 sadece fosforillenmiş haline bağlanır.⁴⁶

SRR'lerin İmmün Cevaptaki Önemi

SH2D1A delesyonu hücre sinyalinde birçok defekte yol açar. SAP eksikliği XLP denilen immün cevabın bozulması ile giden primer bir immün yetmezliğe neden olur.

XLP'nin Özellikleri

XLP'li hastalarda SAP mutasyonu vardır ve fatal EBV enfeksiyonu ile görülürler.⁴⁴ Çocuklar başlangıçta daha iyi ya da asemptomatiktir ve olguların çoğunda genç erkekler etkilenir. XLP'li hastalarda zamanla lenfoma ve hipogammaglobunemi gelişir. XLP'li hastaların %50'sinde kontrol edilemeyen B ve T hücre proliferasyonu ile birlikte fatal mononükleozis gelişir. Hastaların %25'inde hipogammaglobunemi ve malign B hücreli lenfoma oluşur.¹ EBV enfeksiyonlu ve XLP'li bazı hastalarda SH2D1A testi negatif olabilmektedir. Bu negatiflikte EAT-2 mutasyonu araştırılmalıdır.

SAP eksikliği birçok SRR'nin fonksiyonunu da bozar. CD1502'nin fonksiyonu SAP açığa çıkışına bağlıdır.¹ SAP eksik farelerdeki T hücre fenotipi CD150 eksikliği olan farelere benzerlik gösterir. CD150, farelerde Th2 polarizasyonu için çok önemlidir. SAP eksikliğinde CD150 fonksiyonel değildir ve Th2'i sitokin üretimi azalır.¹ CD244 aracılı NK hücre aktivasyonu bozuktur ve NK hücreleri inhibe olur. CD84 ilişkili T hücre proliferasyonu ve CD319 aracılı NK hücre sitotoksitesi ise SAP'tan bağımsızdır. EAT-2 geni B lenfosit ve makrofajlarda bulunduğu için, bu gen lenfogenez ve proliferatif hastalıklarla ilgili olabilir.¹

SRR, SLE gibi otoimmün hastalıklarda da etkili olabilir. Farenin 1. kromozomu üzerindeki SRR gen kümesindeki bir polimorfizmin farenin lupusa duyarlılığı ile ilgili olduğu bulunmuştur. SAP eksikliği fareleri lupustan korur. Duyarlı fare ırkında NTB-A'nın spesifik bir izoformu yapısal olarak bulunur. Bu NTB-A izoformu T hücre kostimülasyonunu artırır. Bu durumda otoimmüniteye neden olur.¹

CD150 tüberküloz enfeksiyonunda önemlidir. CD150'nin fazla açığa çıkışı, *Mycobacterium tuberculosis* ile bağlantılı T hücre proliferasyonu

ve IFN- γ üretimi ile ilgilidir. Antikor aracılı CD150 uyarımı ile tüberkülozlu hastalarda IFN- γ üretimi artar. CD150 RA'da hücrel aktivasyonu belirleyebilir. CD150 trombosit agregasyonunu artırır.¹ NTB-A eksik fareler bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır.³⁸ Hematopoetik kök hücreler CD150 sunarlar, fakat multipotent hematopoietik progenitor hücreler CD150- ve CD244+'dır. Bu hücreler daha sonra CD48'i sunar. SRR'in böyle açığa çıkması stem ve progenitor hücreleri ayırmada kullanılabilir.¹

Sonuç olarak tüm bu reseptör ve moleküller antijen sunumunda, T hücre ve NK hücre cevabında çok önemlidirler ve bunlarla ilgili bilgilerimizin artması XLP gibi lenfosit homeostazı bozukluğu ile seyreden hastalıkların fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına yol açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bhat R, Eissmann P, Endt J, Hoffmann S, Watzl C. Fine-tuning of immune responses by SLAM-related receptors. *J Leukoc Biol* 2006;79:417-24.
2. Mavaddat N, Mason DW, Atkinson PD, Evans EJ, Gilbert RJ, Stuart DI, et al. Signaling lymphocytic activation molecule (CDw150) is homophilic but self-associates with very low affinity. *J Biol Chem* 2000;275:28100-9.
3. Romero X, Zapater N, Calvo M, Kalko SG, de la Fuente MA, Tovar V, et al. CD229 (Ly9) lymphocyte cell surface receptor interacts homophilically through its N-terminal domain and relocalizes to the immunological synapse. *J Immunol* 2005;174:7033-42.
4. Latchman Y, McKay PF, Reiser H. Identification of the 2B4 molecule as a counter-receptor for CD48. *J Immunol* 1998;161:5809-12.
5. Brown MH, Boles K, van der Merwe PA, Kumar V, Mathew PA, Barclay AN. 2B4, the natural killer and T cell immunoglobulin superfamily surface protein, is a ligand for CD48. *J Exp Med* 1998;188:2083-90.
6. Purtilo DT, Cassel CK, Yang JP, Harper R. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet* 1975;1:935-40.
7. Cocks BG, Chang CC, Carballido JM, Yssel H, de Vries JE, Aversa G. A novel receptor involved in T-cell activation. *Nature* 1995;376:260-3.
8. Aversa G, Chang CC, Carballido JM, Cocks BG, de Vries JE. Engagement of the signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) on activated T cells results in IL-2-independent, cyclosporin A-sensitive T cell proliferation and IFN-gamma production. *J Immunol* 1997;158:4036-44.
9. Bleharski JR, Niazi KR, Sieling PA, Cheng G, Modlin RL. Signaling lymphocytic activation molecule is expressed on CD40 ligand-activated dendritic cells and directly augments production of inflammatory cytokines. *J Immunol* 2001;167:3174-81.

10. Kruse M, Meinl E, Henning G, Kuhnt C, Berchtold S, Berger T, et al. Signaling lymphocytic activation molecule is expressed on mature CD83+ dendritic cells and is up-regulated by IL-1 beta. *J Immunol* 2001;167:1989-95.
11. Carballido JM, Aversa G, Kaltoft K, Cocks BG, Punnonen J, Yssel H, et al. Reversal of human allergic T helper 2 responses by engagement of signaling lymphocytic activation molecule. *J Immunol* 1997;159:4316-21.
12. Punnonen J, Cocks BG, Carballido JM, Bennett B, Peterson D, Aversa G, et al. Soluble and membrane-bound forms of signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) induce proliferation and Ig synthesis by activated human B lymphocytes. *J Exp Med* 1997;185:993-1004.
13. Sidorenko SP, Clark EA. Characterization of a cell surface glycoprotein IPO-3, expressed on activated human B and T lymphocytes. *J Immunol* 1993;151:4614-24.
14. Henning G, Kraft MS, Derfuss T, Pirzer R, de Saint-Basile G, Aversa G, et al. Signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) regulates T cellular cytotoxicity. *Eur J Immunol* 2001;31:2741-50.
15. Browning MB, Woodliff JE, Konkol MC, Pati NT, Ghosh S, Truitt RL, et al. The T cell activation marker CD150 can be used to identify alloantigen-activated CD4(+)25+ regulatory T cells. *Cell Immunol* 2004;227:129-39.
16. Mehrle S, Frank S, Schmidt J, Schmidt-Wolf IG, Marten A. SAP and SLAM expression in anti-CD3 activated lymphocytes correlates with cytotoxic activity. *Immunol Cell Biol* 2005;83:33-9.
17. Hamalainen H, Meissner S, Lahesmaa R. Signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) is differentially expressed in human Th1 and Th2 cells. *J Immunol Methods* 2000;242:9-19.
18. Wang N, Satoskar A, Faubion W, Howie D, Okamoto S, Feske S, et al. The cell surface receptor SLAM controls T cell and macrophage functions. *J Exp Med* 2004;199:1255-64.
19. Garni-Wagner BA, Purohit A, Mathew PA, Bennett M, Kumar V. A novel function-associated molecule related to non-MHC-restricted cytotoxicity mediated by activated natural killer cells and T cells. *J Immunol* 1993;151:60-70.
20. Valiante NM, Trinchieri G. Identification of a novel signal transduction surface molecule on human cytotoxic lymphocytes. *J Exp Med* 1993;178:1397-406.
21. Tangye SG, Lazetic S, Woollatt E, Sutherland GR, Lanier LL, Phillips JH. Cutting edge: 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.
22. Veillette A. SLAM Family Receptors Regulate Immunity with and without SAP-related Adaptors. *J Exp Med* 2004;199:1175-8.
23. Morandi B, Costa R, Falco M, Parolini S, De Maria A, Ratto G, et al. Distinctive lack of CD48 expression in subsets of human dendritic cells tunes NK cell activation. *J Immunol* 2005;175:3690-7.
24. Bloch-Queyrat C, Fondaneche MC, Chen R, Yin L, Relouzat F, Veillette A, et al. Regulation of natural cytotoxicity by the adaptor SAP and the Src-related kinase Fyn. *J Exp Med* 2005;202:181-92.
25. Munitz A, Bachelet I, Fraenkel S, Katz G, Mandelboim O, Simon HU, et al. 2B4 (CD244) is expressed and functional on human eosinophils. *J Immunol* 2005;174:110-8.
26. Kambayashi T, Assarsson E, Chambers BJ, Ljunggren HG. Cutting edge: Regulation of CD8(+) T cell proliferation by 2B4/CD48 interactions. *J Immunol* 2001;167:6706-10.
27. Lee KM, Bhawan S, Majima T, Wei H, Nishimura MI, Yagita H, et al. Cutting edge: The NK cell receptor 2B4 augments antigen-specific T cell cytotoxicity through CD48 ligation on neighboring T cells. *J Immunol* 2003;170:4881-5.
28. Sharifi R, Sinclair JC, Gilmour KC, Arkwright PD, Kinnon C, Thrasher AJ, et al. SAP mediates specific cytotoxic T-cell functions in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2004;103:3821-7.
29. Dupre L, Andolfi G, Tangye SG, Clementi R, Locatelli F, Arico M, et al. SAP controls the cytolytic activity of CD8+ T cells against EBV-infected cells. *Blood* 2005;105:4383-9.
30. Assarsson E, Kambayashi T, Schatzle JD, Cramer SO, von Bonin A, Jensen PE, et al. NK cells stimulate proliferation of T and NK cells through 2B4/CD48 interactions. *J Immunol* 2004;173:174-80.
31. Schatzle JD, Sheu S, Stepp SE, Mathew PA, Bennett M, Kumar V. Characterization of inhibitory and stimulatory forms of the murine natural killer cell receptor 2B4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3870-5.
32. Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* 2002;2:116-26.
33. Bottino C, Falco M, Parolini S, Marcenaro E, Augugliaro R, Sivori S, et al. NTB-A [correction of GNTB-A], a novel SH2D1A-associated surface molecule contributing to the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr virus-infected B cells in X-linked lymphoproliferative disease. *J Exp Med* 2001;194:235-46.
34. Flaig RM, Stark S, Watzl C. Cutting edge: NTB-A activates NK cells via homophilic interaction. *J Immunol* 2004;172:6524-7.
35. Falco M, Marcenaro E, Romeo E, Bellora F, Marras D, Vely F, et al. Homophilic interaction of NTBA, a member of the CD2 molecular family: Induction of cytotoxicity and cytokine release in human NK cells. *Eur J Immunol* 2004;34:1663-72.
36. Chen R, Relouzat F, Roncagalli R, Aoukaty A, Tan R, Latour S, et al. Molecular dissection of 2B4 signaling: Implications for signal transduction by SLAM-related receptors. *Mol Cell Biol* 2004;24:5144-56.
37. Valdez PA, Wang H, Seshasayee D, van Lookeren Campagne M, Gurney A, Lee WP, et al. NTB-A, a new activating receptor in T cells that regulates autoimmune disease. *J Biol Chem* 2004;279:18662-9.
38. Howie D, Laroux FS, Morra M, Satoskar AR, Rosas LE, Faubion WA, et al. Cutting edge: the SLAM family receptor Ly108 controls T cell and neutrophil functions. *J Immunol* 2005;174:5931-5.

39. Martin M, Romero X, de la Fuente MA, Tovar V, Zapater N, Esplugues E, et al. CD84 functions as a homophilic adhesion molecule and enhances IFN-gamma secretion: Adhesion is mediated by Ig-like domain 1. *J Immunol* 2001;167:3668-76.
40. Tangye SG, Nichols KE, Hare NJ, van de Weerd BC. Functional requirements for interactions between CD84 and Src homology 2 domain-containing proteins and their contribution to human T cell activation. *J Immunol* 2003;171:2485-95.
41. Tangye SG, van de Weerd BC, Avery DT, Hodgkin PD. CD84 is up-regulated on a major population of human memory B cells and recruits the SH2 domain containing proteins SAP and EAT-2. *Eur J Immunol* 2002;32:1640-9.
42. Romero X, Benitez D, March S, Vilella R, Miralpeix M, Engel P. Differential expression of SAP and EAT-2-binding leukocyte cell-surface molecules CD84, CD150 (SLAM), CD229 (Ly9) and CD244 (2B4). *Tissue Antigens* 2004;64:132-44.
43. Martin M, Del Valle JM, Saborit I, Engel P. Identification of Grb2 as a novel binding partner of the signaling lymphocytic activation molecule-associated protein binding receptor CD229. *J Immunol* 2005;174:5977-86.
44. Bouchon A, Cella M, Grierson HL, Cohen JI, Colonna M. Activation of NK cell-mediated cytotoxicity by a SAP-independent receptor of the CD2 family. *J Immunol* 2001;167:5517-21.
45. Kumaresan PR, Lai WC, Chuang SS, Bennett M, Mathew PA. CS1, a novel member of the CD2 family, is homophilic and regulates NK cell function. *Mol Immunol* 2002;39:1-8.
46. Morra M, Lu J, Poy F, Martin M, Sayos J, Calpe S, et al. Structural basis for the interaction of the free SH2 domain EAT-2 with SLAM receptors in hematopoietic cells. *EMBO J* 2001;20:5840-52.
47. Roncagalli R, Taylor JE, Zhang S, Shi X, Chen R, Cruz-Munoz ME, et al. Negative regulation of natural killer cell function by EAT-2, a SAP-related adaptor. *Nat Immunol* 2005;6:1002-10.
48. Latour S, Veillette A. The SAP family of adaptors in immune regulation. *Semin Immunol* 2004;16:409-19.
49. Wu C, Sayos J, Wang N, Howie D, Coyle A, Terhorst C. Genomic organization and characterization of mouse SAP, the gene that is altered in X-linked lymphoproliferative disease. *Immunogenetics* 2000;51:805-15.
50. Chen R, Relouzat F, Roncagalli R, Aoukaty A, Tan R, Latour S, et al. Molecular dissection of 2B4 signaling: implications for signal transduction by SLAM-related receptors. *Mol Cell Biol* 2004;24:5144-56.