

Zavod za transfuziju krvi Vojvodine, Novi Sad¹
 Klinički centar Vojvodine
 Klinika za hematologiju²

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616.155-089.84-097:576.3
 DOI: 10.2298/MPNS1004215V

KLINIČKI ZNAČAJ IMUNOGLOBULINU SLIČNIH RECEPTORA ČELIJA PRIRODNIH UBICA U TRANSPLANTACIJI MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE

CLINICAL RELEVANCE OF KIRs IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Svetlana VOJVODIĆ¹ i Stevan POPOVIĆ²

Sažetak – Čelije prirodne ubice čine populaciju limfocita periferne krvi čija je osnovna uloga u primarnom imunom odgovoru na inficirane ili tumorski transformisane čelije. Liza senzitivnih ciljnih ćelija na čelije prirodne ubice dešava se nezavisno od antigene stimulacije, a za razliku od citotoksičnih T-limfocita, bez neophodne prezentacije stranih peptida putem molekula glavnog kompleksa histokompatibilnosti. Citotoksična aktivnost ćelija prirodnih ubica kontrolisana je velikim brojem površinskih receptora, koji postoje u inhibitornoj ili aktivirajućoj izoformi. Inhibitorni receptori najvećim delom pripadaju molekulima I klase glavnog kompleksa histokompatibilnosti i molekulima sličnim I klasi humanih limfocitnih antigena, dok je specifičnost aktivirajućih receptora povezana s porodičnom lektinom sličnih molekula (CD94 i NKG2). Čelije prirodne ubice predstavljaju prvu subpopulaciju limfocita koja se rekonstituiše nakon alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze. Odabirom donora matičnih ćelija hematopoeze nepodudarnih u ligandima humanih limfocitnih antigena u odnosu na imunoglobulinu slična receptora ćelija prirodnih ubica, genotipa primaoca, uočene su uloge aloreaktivnih donorskih ćelija prirodnih ubica u supresiji bolesti kalem protiv domaćina putem selektivnog uništenja recipijentovih dendritičnih ćelija, prevenciji odbacivanja transplantata putem uništenja primaočevih T-ćelija i participiranju u graft versus leukemija efektu putem destrukcije rezidualnih tumorskih ćelija domaćina. Ispitivanje polimorfizma imunoglobulinu sličnih receptora ćelija prirodnih ubica ima velik značaj u oblasti alogene transplantacije matične ćelije hematopoeze, budući da doprinosi ranijoj dijagnostici posttransplantacionih komplikacija i služi kao prediktivni faktor rizika za razvoj bolesti kalem protiv domaćina.

Cljučne reči: Receptori ćelija prirodnih ubica; Imunološka citotoksičnost; Čelije prirodne ubice; KIR receptori; Polimorfizam; Alogena transplantacija; Hematopoezne STEM ćelije

Uvod

Čelije prirodne ubice (*Natural Killer cells* – NK ćelije) čine populaciju velikih granuliranih limfocita periferne krvi i limfoidnih organa uključenih u nespecifični imuni odgovor domaćina putem citotoksične aktivnosti i lučenja citokina. One poseduju sposobnost da liziraju ćelije inficirane bakterijama, parazitima, virusima i tumorski transformisane ćelije, a ne napadaju normalne ćelije. NK ćelije doprinose razvijanju prve odbrane organizma, posebno od virusnih infekcija: kontrolišu replikaciju virusa tokom perioda neophodnog za aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju prekursora citotoksičnih T-limfocita (CTL) u funkcionalne CTL koji traje oko 7 dana od infekcije. Mogu da deluju direktnim citotoksičnim efektom, uključene su u antitelima zavisnu citotoksičnost i vrše sekreciju citokina γ -IFN, TNF- α i GM-CSF [1, 2]. Za razliku od CTL, kod NK ćelija nije potrebna prezentacija stranih peptida putem molekula MHC. NK ćelije imaju u citoplazmi velike granule koje sadrže enzime i perforin, što čini osnovu njihove citotoksičnosti. One poseduju karakteristične površinske markere, a za razliku od T-limfocita, NK ćelije imaju sposobnost da liziraju pojedine tumorske ćelije u odsustvu prethodne imunizacije [1]. Budući da su NK ćelije sposobne za lizu tumorskih ćelija koje ekspimiraju alogene antigene MHC, kao i tumorske ćelije koje ne poseduju MHC molekule, njihova citolitička aktivnost nije pod restrikcijom

MHC. Postoji inverzna korelacija ekspresije molekula I HLA klase na površini ćelija i njihove osetljivosti na lizu posredovanu NK ćelijama, što je osnov Karreove *missing self* hipoteze, po kojoj površinska ekspresija molekula I HLA klase može zaštititi ćelije od lize NK ćelijama, dok odsustvo ili maskiranje sopstvenih molekula MHC može imati za rezultat lizu tih ćelija [3, 4]. Citolitička aktivnost NK ćelija najvećim je delom regulisana putem ekspresije receptora NK ćelija (*Killer Immunoglobulin like Receptors* – KIR), sposobnih da se sinaptički vežu za molekule I HLA klase [5]. Selektivno liziranje ciljnih ćelija posledica je uspostavljenе ravnoteže između inhibitornih receptora NK ćelija specifičnih za I klasu HLA i aktivirajuće izoforme receptora koja istovremeno postoji na NK ćelijama [3, 5]. Lanier i saradnici postavili su teoriju po kojoj inhibitorni KIR receptori regulišu praiskonski, početni sistem tolerancije jedinke na „sopstveno” i zaštitu od autoimunosti, dok su aktivirajući KIR receptori odgovorni za delovanje protiv patogenih ili transformisanih ćelija i regulišu neposredan, trenutni zaštitni imuni odgovor [1, 2].

Vrste receptora NK ćelija

Prepoznavanje ciljnih ćelija od NK ćelija odvija se pod kontrolom balansa uspostavljenog između aktivirajućih ili inhibirajućih signala koji potiču od različitih grupa površinskih receptora NK ćelija [3, 6,

Skraćenice

MČH	– matične ćelije hematopoeze
MHC	– glavni kompleks histokompatibilnosti
NK ćelije	– ćelije prirodne ubice
KIR	– imunoglobulinu slični receptori ćelija prirodnih ubica
LAK	– limfokinima aktivisane ćelije ubice
GvL	– kalem protiv leukemije
GvHD	– bolest kalem protiv domaćina
ITIM	– imunoreceptorni tirozinski inhibicioni motiv
CTL	– citotoksični T-limfociti
HLA	– humani limfocitni antigen
IL-2	– limfokinima aktivisane ćelije ubice
AML	– akutna mijeloidna leukemija
HGL	– hronična granulocitna leukemija
ITAM	– imunoreceptorski tirozinski aktivirajući motiv
NLR	– prirodni citotoksični receptori
TLR	– zvonasti receptori

7, 8]. Površinski receptori NK ćelija mogu da se podele u nekoliko klasa: 1) imunoglobulinu slični receptori NK ćelija (*killer immunoglobulin like receptors* – KIR), 2) lektinski receptori C-tipa (*C-type lectin receptors*), 3) citotoksični receptori NK ćelija (*natural cytotoxicity receptors* – NCR) i 4) zvonasti receptori (*Toll-like receptors* – TLR) [8].

KIR receptori su eksprimirani na NK ćelijama i T-limfocitima i predstavljaju I tip membranskog glikoproteina sa strukturnom homologijom u odnosu na superporodicu imunoglobulina. Njihova sinteza kodirana je od 14 KIR gena i dva pseudogena smeštena u okviru leukocitnog receptornog kompleksa (LRC) na 19. hromozomu u regionu 19q13.4. Na osnovu broja imunoglobulinskih domena u ekstracelularnom regionu, KIR receptori se dele u grupu receptora koja sadrži tri (KIR3D) ili dva imunoglobulinska domena (KIR2D). Na osnovu dužine citoplazmatskog dela, oni se mogu dodatno podeliti u grupu od šest receptora sa dugačkim delom i oznakom L koji imaju inhibicionu funkciju i grupu od šest aktivirajućih receptora sa kratkim citoplazmatskim delom i oznakom S. Kod receptora KIR3DS1,3D označava 3 imunoglobulinska domena, S označava kratki citoplazmatski deo i 1 označava određeni kodirajući gen. Svaka grupa receptora ima identičan ekstracelularni domen i vezuje se za identične ligande. Receptori sa dugim citoplazmatskim delom imaju jedan ili dva imunoreceptorna tirozinska inhibiciona motiva (*ITIM-immune-receptor tyrosine-based inhibitory moti*), koji indukuju slanje inhibicionih signala. Receptori sa kratkim citoplazmatskim delom ne poseduju ITIM, ali poseduju izmenjene rezidue u transmembranskom regionu koji uspostavljaju kontakt sa adaptivnim proteinom DAP12 koji sadrži imunoreceptorne tirozinske aktivirajuće motive (ITAM) i prenose aktivirajuće signale [5, 9, 10]. Glavni ligandi receptora NK ćelija su molekuli I HLA klase i molekuli slični I HLA klasi (HLA-A,-B,-Cw,-E, neklasični molekuli I HLA klase: MICA, MICB). Kristalografska ispitivanja su pokazala da NK receptori formiraju imune sinapse direktno sa karboksilnim krajem α -heliksa i vezuju peptide I HLA klase, dok se pep-

tidi unutar žlebova I HLA klase ne vezuju sa NK receptorima. Među njima HLA-C molekuli predstavljaju izotipove koji su predominantno uključeni u inhibicionu i aktivatornu regulaciju NK ćelija, što obezbeđuje bilo protekciju ili indukciju lize ciljnih ćelija, kao i citokinsku produkciju. Na osnovu aminokiselinskih rezidua prisutnih na poziciji 77 i 80 u α -1 heliksu HLA-C molekula, identifikovane su dve HLA-C alotipske grupe: grupa 1 HLA-C alela poseduje aminokiselinu Ser77 i Asn80 i uključuje HLA-Cw1,-Cw3,-Cw7 i -Cw8 i grupa 2 HLA-C alela sa Asn77 i Lys80 u α -1 heliksu i uključuje antigene HLA-Cw2,-Cw4,-Cw5 i -Cw6. KIR receptor KIR3DL1 se vezuje za epitope javnog Bw4 antigena i pojedinih HLA-A alotipova (HLA- -23,-24,-25,-32). KIR3DL2 receptor je specifičan za pojedine HLA-A alotipove: A3 i A11 [9, 10]. KIR2DL4 receptor se vezuje za neklasični HLA-G antigen I HLA klase, koji je eksprimiran na fetalnim ekstraviloznim trofoblastima koji invadiraju majčinu deciduu tokom trudnoće [2, 9]. Inhibicioni KIR2DL2 i KIR2DL3 receptori prepoznaju grupu 1 HLA-C alela, kao i aktivirajući KIR2DS2 i KIR2DS3 receptori. Inhibicioni KIR2DL1 i aktivirajući KIR2DS1 receptori prepoznaju grupu 2 HLA-C alela [2, 9, 10]. S obzirom na to da inhibicioni KIR receptori imaju veći afinitet za odgovarajuću grupu HLA-C alela u odnosu na aktivirajuće KIR receptore, NK ćelije koje eksprimiraju obe vrste KIR receptora prepoznajući pojedine alele biće inhibirane da ubijaju ciljne ćelije [2].

Učešće u GvL efektu nakon transplantacije matičnih ćelija hematopoeze

Transplantacija MČH je kurativna procedura kod bolesnika sa pojedinim hematološkim malignim bolestima u kojoj povoljan terapijski efekat zavisi od upotrebe hemioterapije, radioterapije i dejstva imunih efektornih ćelija. Retrospektivne studije o stepenu relapsa nakon transplantacije pokazale su da bolesnici koji su primili transplantat identičnog blizanca, kao i bolesnici koji nisu imali GvHD ulaze u relaps mnogo češće nego bolesnici kojima je izvršena transplantacija MČH HLA podudarnih rođaka. Pošto zreli aloreaktivni T-limfociti posreduju u nastanku GvHD kod ljudi, to ukazuje na to da T-ćelije mogu ispoljiti antileukemijski efekat nakon alogene transplantacije. Laboratorijske studije su pokazale da NK ćelije takođe ispoljavaju GvL aktivnost [11]. Slično njihovom efektu na normalne mijeloidne progenitore, NK ćelije mogu inhibisati rast klonogenih tumorskih ćelija bolesnika sa mijeloidnim leukemijama. Nestimulisane NK ćelije mogu promptno da liziraju kultivisane leukemijske ćelije i linije tumorskih ćelija koje vode poreklo od bolesnika sa limfoidnim i mijeloidnim leukemijama. Sveži leukemijski blasti mogu biti efikasno lizirani aktiviranim NK efektorima i viđeni su posle autologne ili alogene transplantacije, a nisu detektovani u slučajevima izolovane primene intenzivne kombinovane hemoterapije. Svakako je pokazano da se NK ćelije rekonstituišu i prihvataju brzo nakon tran-

splantacije koštane srži i predstavljaju većinu limfocita periferne krvi u prvim nedeljama nakon transplantacije [10, 12, 13].

Klinički značaj receptora NK ćelija u transplantaciji MCH

S obzirom na to da su NK ćelije negativno regulisane od specifičnih inhibitornih receptora koji pripadaju I HLA klasi, NK ćelije bilo koje osobe liziraju ćelije koje ne poseduju njihove KIR ligande, a biće tolerantne prema ćelijama drugih osoba koje poseduju iste ili slične KIR ligande [14]. Kod transplantacije MCH između HLA neidentičnih parova, uočeno je da NK ćelije donora napadaju primaočeve ciljne ćelije koje ne poseduju alele I HLA klase prisutne u donorovom HLA genotipu i mogu posredovati u antileukemičnom efektu kod bolesnika sa mijeloidnim leukemijama koji uključuje niži stepen relapsa, oštećenja grafta i GvHD, što se direktno odražava i na dužinu ukupnog preživljavanja. Odsustvo KIR ligandada kod recipijenta za dati epitop prisutan kod donora smatra se prediktorom GvL efekta sa povoljnim kliničkim tokom. Taj model naziva se receptor ligand ili missing KIR ligand model [15,16]. Studije Daviesa [17] i Giebela [18] pokazale su smanjenje oštećenja grafta, GvHD i relapsa u slučajevima transplantacije od haploidentičnih nesrodnih donora. U 4,5-godišnjem periodu, bolesnici sa KIR ligand inkompatibilnosti imali su veću verovatnoću ukupnog preživljavanja (27% : 48%), kao i preživljavanje bez bolesti (87% : 39%) u poređenju sa bolesnicima bez KIR ligand inkompatibilnosti. Zapaženo je da se rizik za razvoj relapsa kod pedijatrijskih bolesnika najbolje može predvideti modelom receptor-ligand. Rizik od relapsa je moguće predvideti sa manjom preciznošću modelom iz Perude, prema kojem su donor i recipijent nepodudarni u KIR ligandima, takozvani ligand-ligand model. Manjkavost ligand-ligand modela objašnjena je disparitetom između KIR receptora i sopstvenih HLA ligandada kod iste osobe, budući da se KIR i HLA geni nasleđuju putem različitih hromozoma. Različiti inhibitorni KIR produkti nađeni su u 24-36% slučajeva češće u odnosu na odgovarajuće HLA specifičnosti, čime je ukazano na to da ispitivanje KIR receptora kod donora u poređenju sa I klasom HLA antigena kod primaoca daje bolju prognozu verovatnoće za razvoj relapsa u poređenju samo sa ispitivanjem HLA fenotipa kod donora i recipijenta. Takođe, GvL aktivnost NK ćelija najpreciznije se može proceniti ispitivanjem KIR genotipa donora i recipijentovog HLA genotipa [19, 20]. Ispitivanje polimorfizma KIR receptornih gena i njihovog uticaja na ishod transplantacije ukazao je na razlike u dužini preživljavanja kod nosilaca određenih HLA ligandada. Ukupno preživljavanje je bilo lošije kod pacijenata koji su homozigotni za 2HLA-C grupu nego kod bolesnika koji poseduju grupu 1HLA-C alela. Pored toga, efekat lošijeg ukupnog preživljavanja je zabeležen samo kada je donor posedovao aktivirajuće KIR2DS2 gene. Stoga, kod alogene transplantacije MCH od HLA

podudarnog brata ili sestre kod bolesnika sa mijeloidnim bolestima, bolesnici homozigotni za C2 grupu alela, u slučaju da budu transplantirani graftom od donora koji poseduje KIR2DS2, imaju znatno smanjene šanse za preživljavanje [21]. Uporedno determinisanje inhibitornih KIR receptora značajnih za transplantaciju kod bolesnika sa leukemijama putem genotipiziranja u odnosu na fenotipiziranje, ukazalo je na postojanje razlika u fenotipskoj ekspresiji u odnosu na postojeći KIR genotip date osobe. Kod 5 (7%) od 68 osoba kod kojih je KIR2DL1 gen bio prisutan i kod 10 (15%) od 76 njih sa KIR3DL1 genom, odgovarajući receptor nije bio eksprimiran na NK ćelijama, što je dokazano protočnom citometrijom. Suprotno tome, jedan ili obe alelne forme KIR2DL2/KIR2DL3 bile su eksprimirane u velikoj količini na NK ćelijama kod svih 73 ispitanika u studiji. Takođe, ukoliko su KIR2DL2 i KIR2DL3 geni bili prisutni, KIR2DL3 je pretežno bio eksprimiran, a transkripti KIR2DL2 nisu bili detektovani kod 42% tih osoba. Određivanje KIR receptora putem genotipizacije u odnosu na fenotipiziranje nije se u potpunosti poklopilo kod 18 (25%) od 73 osobe. Uporedna ispitivanja svih članova KIR porodice pokazala su da su članovi KIR2DL3 i KIR3DL2 jedini geni čiji su transkripti sigurno mogli biti detektovani. Ti rezultati su ukazali na obaveznu upotrebu genotipiziranja KIR gena prilikom selekcije donora ili u slučaju ispitivanja prognostičkog uticaja na relaps leukemije zbog toga što pojedini KIR receptori mogu biti veoma slabo eksprimirani, što može biti uzrok lažnonegativnih rezultata fenotipiziranja [22].

Upravljanje GvL efektom NK ćelija

Genetska raznolikost KIR gena, različite bolesti kod kojih ispoljavaju specifičan efekat, endogeno prisustvo aktivisanih NK ćelija nakon alogene i autologne transplantacije MCH, čine osnov primene GvL efekta NK ćelija u terapijske svrhe. Pojedini autori su vršili klinička ispitivanja sa primenom dugotrajnih kontinuiranih infuzija IL-2 u relativno niskim dozama kod bolesnika sa visokim rizikom za relaps nakon alogene i autologne transplantacije MCH. Nekoliko ispitivača je pokazalo da aktivnost limfokinima aktivisanih ćelija ubica (LAK) može nastati u perifernoj krvi bolesnika sa akutnom leukemijom u remisiji ili HGL u hroničnoj fazi. U razvoju su kliničke studije o primeni IL-2 u tretmanu bolesnika sa leukemijom. Od velikog je interesa upotreba antileukemijske aktivnosti NK ćelija u široj kliničkoj primeni izvan oblasti transplantacije. Nakon mnogobrojnih studija o povoljnom efektu NK ćelija u slučajevima transplantacije MCH u HLA nepodudarnih, haploidentičnih donora kod bolesnika sa leukemijom, posebno kod obolelih od AML, uočeno je da je u osnovi te pojave aloreaktivnost NK ćelija uperena u smeru GvHD/GvL. Smatra se da je potencijalni mehanizam zaštitnog efekta kod bolesnika sa AML, transplantiranih od haploidentičnih donora, postojanje subpopulacije donorovih NK ćelija koje ne eksprimiraju in-

hibitorne KIR receptore za primaočeve HLA ligande, to jest C-1, C-2 ili Bw4 molekule. Te NK ćelije ne napadaju somatska tkiva i sposobne su da liziraju recipijentove T, NK i dendritične ćelije, preveniraju odbacivanje transplantata i primaočeve leukemijske ćelije, prevenirajući na taj način nastanak relapsa leukemije. Prema rezultatima studije Rugerija [13, 23], verovatnoća leukemijskog relapsa je bila 0% u grupi bolesnika nepodudarnih u KIR-MHC ligandima, u poređenju sa 75% verovatnoće u grupi podudarnih. Petogodišnje preživljavanje bilo je 60% u grupi KIR-MHC ligand nepodudarnih i 5% u grupi podudarnih. Novije studije o transplantaciji MCH kod bolesnika sa AML, gde su donori i primalci HLA identični brat i sestra, pokazale su da povoljan ishod postoji u slučajevima gde je donor nepodudaran u KIR inhibitornom receptoru ili ukoliko donor poseduje dva aktivirajuća receptora: KIR: 2DS1 i 2DS2. Pored pozitivnog efekta KIR-HLA ligand nepodudarnosti na GvL aktivnost, opisan je i povoljan efekat na prihvatanje transplantata i GvHD. Asai je zapazio supresiju GvHD od aktivisanih NK ćelija na modelu miša nakon alogene transplantacije MCH. Time je ujedno pokazano da su GvHD i GvL efekti dva nezavisna fenomena. Rugeri je, na osnovu tih zapažanja, proširio ispitivanja u okviru svoje retrospektivne studije sa haploidničnom transplantacijom MCH kod bolesnika sa AML. Iako je 13,7% pacijenata imalo GvHD u slučaju nepostojanja KIR nepodudarnosti, nijedan slučaj GvHD nije zabeležen u slučajevima gde je NK nepodudarnost postojala. U odnosu na prihvatanje transplantata, nijedan slučaj odbacivanja nije viđen u grupi KIR nepodudarnosti, dok je 15,5% bolesnika odbacilo transplantat u slučajevima podudarnosti [13, 23]. Dokazano je da mehanizam supresije GvHD može biti posledica aloreaktivnosti NK ćelija putem KIR receptora u slučajevima KIR nepodudarnosti, kao i putem inaktivacije donorovih dendritičnih ćelija od NK ćelija. Sposobnost prevencije GvHD zabeležen je na modelu miša, gde je u kondicioni režim uključeno davanje NK nepodudarnih ćelija, koje su omogućile prenos velikog broja potencijalno aloreaktivnih T-ćelija, koje bi normalno

vodile ka razvoju letalnog GvHD. Mehanizam kojim NK ćelije tu reaguju može biti u vezi sa osetljivošću primaočevih dendritičnih ćelija na lizu posredovanu NK ćelijama, jer je pokazano da deplecija primaočevih dendritičnih ćelija *in vivo* ima za posledicu da te dendritične ćelije imaju ograničenu moć prezentacije egzogenih antigena, tako da nisu sposobne da indukuju GvHD [23]. Pored toga, NK ćelije proliferišu pod dejstvom zrelih i nezrelih dendritičnih ćelija, počinju da sekretuju IFN- γ i stižu citotoksičnu sposobnost. Aktivisane NK ćelije tada vrše lizu nezrelih dendritičnih ćelija putem NKp30 natural citotoksičnog receptora. To ukazuje na to da su dendritične ćelije sposobne da direktno kontrolišu ekspanziju NK ćelija i da liza nezrelih dendritičnih ćelija može regulisati aferentni odeljak prirodnog i stečenog imuniteta [24]. Upotreba aloreaktivnosti NK ćelija može postati značajna terapijska strategija u zbrinjavanju mijeloidnih maligniteta, u modulaciji prihvatanja transplantata i kontroli pojave GvHD. Upravljanje i upotreba inhibitornih i aktivirajućih KIR receptora, prirodnih citotoksičnih receptora uključenih u antitumorsku aktivnost i receptora lektinske porodice, omogućuje selektivnu ekspanziju i primenu NK ćelija u budućim studijama sa mogućnošću kontrole GvHD i favorizovanjem GvL efekta.

Zaključak

Zbog fiziološke uloge ćelija prirodnih ubica u primarnom imunitetu, njihova antitumorska aktivnost može biti upotrebljena u terapijske svrhe i predmet je mnogobrojnih kliničkih studija. Zbog značaja u oblasti transplantacije matičnih ćelija hematopoeze i povezanosti sa HLA sistemom, genotipiziranje KIR gena donora i HLA gena primaoča transplantata, preporučljivo je u okviru strategije pretransplantacione pripreme potencijalnih donora i primalaca. Takođe, ispitivanje polimorfizma KIR receptora nalazi praktičnu primenu, budući da doprinosi ranoj dijagnostici posttransplantacionih komplikacija i služi kao prediktivni faktor rizika za razvoj bolesti kalem protiv domaćina.

Literatura

1. Abbas AK, Lichtman AH. Basic Immunology: Functions and disorders of the Immune System. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
2. Farag SS, Fehlinger TA, Ruggeri L, Velardi A, Caligiuri M. Natural Killer Cell Receptors: new biology and insights into the Graft – versus leukemia effect. *Blood* 2002;100(6):1935-47.
3. Young NT. KIR genes, killer cells, and clinical transplantation. 1999;68(11):1626-8.
4. Uhrberg M, Valiante NM, Shum BP, Shilling HG, Lienert-Weidenbach K, Corliss B, et al. Human Diversity in Killer Cell Inhibitory Receptor Genes. *Immunity* 1997;7:753-63.
5. Nguyen S, Dhedin N, Vernant J-P, Kuentz M, Jijakli AA, Rouas-Freiss N, et al. NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations:immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A override GvL effect. *Blood* 2005;105(10):4135-42.
6. Robertson MJ. Role of chemokines in the biology of natural killer cells. *Leuk Biol* 2002;71:173-83.
7. Ferlazzo G, Munz C. NK Cell compartments and their Activation by dendritic cells. *J Immunol* 2004;72:1333-9.
8. O'Connor GM, Hart OM, Gardiner CM. Putting the natural killer cell in its place. *Immunology* 2005;117:1-10.
9. Rajalingam R. Genomic diversity of human natural killer cell receptors. *ASHI Quarterly, Fourth Quarter* 2003:138-42.
10. Rajalingam R. Diversity of NK Receptors and their HLA Class I ligands. *ASHI Quarterly, Second Quarter* 2002:68-72.
11. Popović SL. Transplantacija alogeni hematopoeznih matičnih ćelija sa kondicionim režimima redukovano intenziteta. *Med Pregl* 2005;58(9-10):435-6.
12. Vojvodić S. Imunološka rekonstitucija nakon transplantacije matičnih ćelija hematopoeze: parametri monitoringa i savremene metode njene evaluacije. *Med Pregl* 2002;56(7-8):293-6.

13. Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, et al. Effect of matching of Class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. *N Engl J Med* 1998;339:1177-85.
14. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295:2097-100.
15. Hsu KC, Keeven-Taylor CA, Wilton A, Pinto C, Heller G, Arkur K, et al. Improved outcome in HLA-identical sibling hematopoietic stem-cell transplantation for acute myelogenous leukemia predicted by KIR and HLA genotypes. *Blood* 2005;105:4878-84.
16. Beelen DW, Ottinger HD, Ferencik S, Elmaagacli AH, Peceny R, Trenschel R, et al. Genotypic inhibitory killer immunoglobulin-like receptor ligand incompatibility enhances the long-term antileukemic effect of unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid leukemias. *Blood* 2005;105:2594-600.
17. Davies SM, Ruggeri L, DeFor T, Wagner JE, Weisdorf DJ, Miller JS, et al. Evaluation of KIR ligand incompatibility in mismatched unrelated donor hematopoietic transplants. *Blood* 2002;100:3825-7.
18. Giebel S, Locatelli F, Lamparelli T, Velardi A, Davies S, Frumento G, et al. Survival advantage with LIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Blood* 2003;102:814-9.
19. Leung W, Iyengar R, Turner V, Lang P, Bader P, Conn P, et al. Determinants of antileukemia effects of allogeneic NK Cells. *Immunol* 2004;172:644-50.
20. Turner EV. Graft-versus-Leukemia Effect of NK Cells. *ASHI Quarterly, Fourth Quarter* 2004;136-9.
21. Cook MA, Milligan DW, Fegan CD, Darbyshire PJ, Mahendra P, Craddock CF, et al. The impact of donor KIR and patient HLA-C genotypes on outcome following HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:1521-26.
22. Leung W, Iyengar R, Triplett B, Turner V, Behm FG, Holaday MS, et al. Comparison of Killer Ig-Like Receptor Genotyping and Phenotyping for Selection of Allogeneic Blood Stem Cell Donors. *Immunol* 2005;174:6540-45.
23. Williams AP, Bateman AR, Khakoo SI. KIR and their Role in Disease. *Molecular Interventions* 2005;5(4):226-40.
24. Ferlazzo G, Tsang ML, Moretta L, Melioli G, Steinman RM, Munz C. Human Dendritic Cells Activate Resting Natural Killer(NK)Cells and Are Recognised via the NKp30 Receptor by Activated NK Cells. *J Exp Med* 2002;195(3):343-51.

Summary

Introduction

Natural Killer cells (NK cells) represent the subset of peripheral lymphocytes that play critical role in the innate immune response to virus-infected and tumor transformed cells. Lysis of NK sensitized target cells could be mediated independently of antigen stimulation, and unlike cytotoxic T-lymphocytes, they do not require peptide presentation by the major histocompatibility complex (MHC) molecules. NK cell cytotoxic activity is controlled by considerable number of cell surface Killer cell Immunoglobulin like Receptors (KIRs), which can exist in both inhibitory and activating isoforms. The inhibitory KIRs are mostly specific for HLA class I ligands and I HLA class like molecules, while the specificity of activating receptors is regarded to lectine-like superfamily. The role of NK cells in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT):

Key words: Receptors, Natural Killer Cell; Cytotoxicity, Immunologic; Killer Cells, Natural; Receptors, KIR; Polymorphism, Genetic; Transplantation, Homologous; Hematopoietic Stem Cells

Rad je primljen 1. XI 2007.

Prihvaćen za štampu 11. I 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:3-4:215-219.

NK cells are the first lymphocyte subset that reconstitute the peripheral blood following allogeneic HSCT. By selecting donors mismatched for relevant HLA ligands in the context of recipients KIR genotype, multiple roles for alloreactive donor NK cells have been demonstrated, in diminishing Graft vs. Host Disease (GvHD) through selective killing of recipient dendritic cells, prevention of graft rejection by killing recipient T cells and participation in Graft vs. Leukaemia (GvL) effect through destruction of residual host tumor cells.

Conclusion

Investigation of KIRs heterogeneity play an important role in the field of HSCT, because it is useful for the early diagnosis of post transplant complications and can serve as a predictive risk factor for GvHD development.