

NKG2D a KIR receptory a jejich role u alogenní transplantace krvetvorných buněk u pacientů s akutní myeloidní leukémií

ABSTRAKT

NK buňky (z anglického Natural Killer = přirození zabíječi) hrají důležitou roli v boji proti virovým infekcím či nádorovým onemocněním. Tyto imunitní buňky jsou schopné rozeznávat i buňky bez přítomných HLA (human leukocyte antigen) proteinů a na rozdíl od T lymfocytů tak dokáží eliminovat buňky, které se snaží uniknout imunitnímu dohledu internalizací těchto molekul. Toho jsou schopné například leukemické kmenové buňky, které jsou považovány za buňky zodpovědné za relaps leukemie.

Aktivita NK buněk je řízena pomocí inhibičních a aktivačních receptorů. Mezi nejlépe prostudované patří KIR (killer-cell immunoglobulin-like receptor) receptory, které mohou být jak inhibiční, tak aktivační a jejichž ligandy jsou primárně HLA molekuly. Nejvýznamnějším aktivačním receptorem je NKG2D (natural killer group 2-D), jehož ligandy jsou stresem indukované proteiny MICA a MICB (MHC class I-related chain-A nebo -B) a ULBP (human cytomegalovirus Unique Long 16-binding protein).

V první části této práce jsme si dali za cíl popsat, jestli česká populace odpovídá frekvencí alel a polymorfismů receptorů KIR a NKG2D a ligandů MICA a MICB dalším populacím kavkazského původu. V obou případech jsme pozorovali stejné výsledky jako v jiných pracích.

V druhé části jsme se zaměřili na studium přítomnosti specifického polymorfismu MICA, MICB či NKG2D, respektive HLA-KIR shodu a vliv těchto změn/interakcí na výsledek transplantace. Pozorovali jsme, že štěp od dárce s alespoň jednou alelou MICA-14 Gly je statisticky signifikantně spojen se zhoršeným celkovým přežitím pacienta. Sledovali jsme také negativní efekt alely MICB-58 Glu na přežití bez relapsu. Výsledek s MICB-58 nebyl statisticky signifikantní v multivariantské analýze. Na druhou stranu jsme nepozorovali žádný vliv již známých polymorfismů MICA-129, MICB-98 a HNK/LNK (high NK/low NK) u NKG2D na výsledek transplantace.

V rámci analýzy shody a neshody receptoru KIR s ligandem HLA jsme pozorovali, že čím vyšší shoda mezi KIR a HLA v inhibičních receptorech (2-3 vs. 5), tím vyšší je riziko relapsu a horší celkové přežití pacientů. Po porovnání všech jednotlivých KIR, které měli dostatečné množství HLA pro statistickou analýzu jsme sledovali, že shoda KIR2DL1-HLA vede k vyššímu riziku relapsu. Efekt se nicméně nepromítl do celkového přežití, byť byl pozorován stejný trend jako v případě přežití bez relapsu.

Naše práce prokázala vliv polymorfismů MICA a MICB a míru shody mezi KIR a HLA na výsledek transplantace hematopoetických buněk. Znalosti polymorfismů receptorů NK buněk mohou sloužit jako další kritérium pro výběr dárce a v budoucnu přispět k lepším výsledkům transplantace.