

Piotr Kuśnierzcyk

*Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda, Wrocław
Instytut Chemii, Ochrony Środowiska i Biotechnologii, Akademia im. Jana Długosza,
Częstochowa; e-mail: pkusnier@iitd.pan.wroc.pl*

Budowa i funkcja immunoglobulinopodobnych receptorów naturalnych komórek cytotoksycznych u człowieka

Abstrakt

KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptors*) są to receptory z nadrodziny immunoglobulinowej, obecne na powierzchni naturalnych komórek cytotoksycznych (NK = *natural killer cells*) i niektórych subpopulacji limfocytów T u człowieka. Posiadają albo dwie (KIR2D), albo trzy (KIR3D) immunoglobulinowe domeny białkowe w części pozakomórkowej, region przezbłonowy i albo długi (L = *long*), albo krótki (S = *short*) region cytoplazmatyczny. Ich ligandami są cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej klasy I człowieka, HLA-A, -B i -C. KIR2DL i KIR3DL hamują aktywację komórki po związaniu ligandu, natomiast KIR2DS i KIR3DS aktywują komórkę. Geny *KIR* wykazują polimorfizm alleliczny (wielka liczba alleli) i haplotypowy (różna liczba tych genów u różnych osób). W związku z tym poszczególni ludzie różnią się podatnością na wiele chorób, zależnie od swego genotypu *KIR*.

Słowa kluczowe: immunoglobulinowe receptory komórek cytotoksycznych, KIR, budowa, funkcja

Naturalne komórki cytotoksyczne (komórki NK, z ang. *Natural Killer*) są elementem wrodzonej, nieswoistej odpowiedzi odpornościowej. Atakują one i zabijają komórki zakażone wirusem oraz komórki nowotworowe, a oszczędzają zdrowe komórki ciała. Dzieje się tak dlatego, że komórki NK rozpoznają na powierzchni innych komórek struktury nazwane cząsteczkami głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC, z ang. *Major Histocompatibility Complex*)¹. Cząsteczki MHC występują w dwóch odmianach, zwanych klasą I i klasą II. Cząsteczki klasy II występują tylko na wyspecjalizowanych komórkach układu odpornościowego, tzw. komórkach prezentujących antygen. Natomiast cząsteczki klasy I są obecne na niemal wszystkich komórkach ciała².

MHC człowieka nazwano HLA, od ang. *Human Leukocyte Antigen* (ludzki antygen leukocytarny). Nie jest to bardzo słuszna nazwa, ponieważ ani cząsteczki HLA klasy I nie występują tylko na leukocytach, ani nie są to jedyne antygeny leukocytów. Jednakże nazwa ta jest już tak ugruntowana w tradycji i piśmiennictwie naukowym, że pozostawiono ją mimo prób reformy mianow-

nictwa MHC. Częsteczki HLA klasy I są właśnie tą strukturą, która jest rozpoznawana przez komórki NK. Mamy trzy rodzaje cząsteczek HLA klasy I: HLA-A, HLA-B i HLA-C, kodowane przez osobne geny. W przeciwieństwie do wszystkich innych białek naszego ciała, cząsteczki HLA są niesłychanie polimorficzne, tzn. w populacjach ludzkich występuje bardzo wiele wariantów genetycznych, czyli allotypów. I tak glikoproteina HLA-A ma 1119 odmian, HLA-B 1601, a HLA-C 750 (dane z 8 lutego 2011³). Ta nadzwyczajna różnorodność jest wynikiem ewolucji układu nabytej, swoistej odporności u kręgowców. Mianowicie cząsteczki MHC funkcjonują jako struktury wiążące peptydy, które pochodzą z degradacji białek i pokazujące je na powierzchni komórki wyspecjalizowanym komórkom układu odpornościowego, limfocytom T. Jeśli taki peptyd pochodzi z obcego białka, np. wirusowego lub bakteryjnego, wówczas limfocyt T zdolny do jego rozpoznania dzięki posiadaniu swoistego receptora zapoczątkowuje odpowiedź zmierzającą do eliminacji drobnoustroju. Każda cząsteczka MHC wiąże ograniczony repertuar peptydów i gdybyśmy wszyscy mieli jednakowe MHC, wówczas chorobotwórcze drobnoustroje produkujące takie białka, z których peptydy nie byłyby wiązane przez MHC, mogłyby nas bezkarnie zakażać^{4,5}. Dlatego ewolucja doprowadziła do tak ogromnego polimorfizmu cząsteczek MHC, że bardzo trudno jest znaleźć dwie niespokrewnione osoby o takim samym HLA. Ceną, jaką za to płacimy, jest odrzucanie przeszczepów, ale to już jest „całkiem inna historia”.

Wirusy i te bakterie, które namnażają się wewnątrz komórek naszego ciała, próbują się ukryć przed limfocytami T zaburzając proces wystawiania cząsteczek MHC na powierzchnię zakażonej komórki i w ten sposób zapobiegając pokazywaniu swoich antygenów^{6, 7}. Podobnie komórki nowotworowe, rozpoznawane i niszczone przez limfocyty T, ulegają immunoselekcji prowadzącej do przeżywania takich ich mutantów, które utraciły zdolność do wytwarzania cząsteczek MHC klasy I lub ich transportu na powierzchnię komórki i dzięki temu nie pokazują peptydów pochodzących z białek charakterystycznych dla nowotworu⁸.

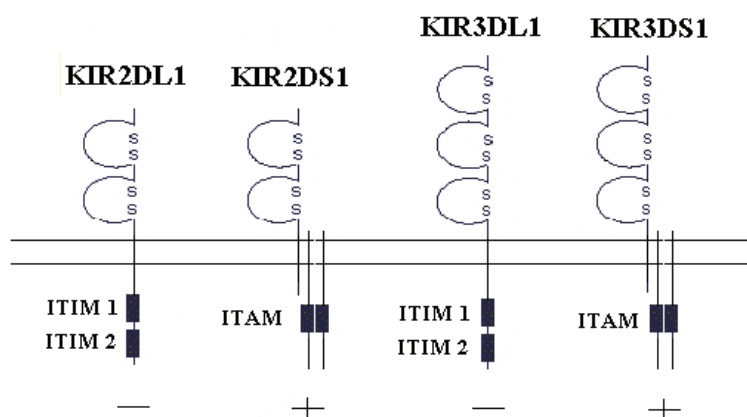
W tym momencie zaczyna się rola komórek NK, które rozpoznają brak lub redukcję gęstości cząsteczek MHC klasy I na powierzchni komórki zakażonej lub nowotworowej i zabijają ją, likwidując nowotwór lub „wytwórnię” wirusów¹. Receptory umożliwiające to rozpoznanie są przedmiotem tego artykułu.

Receptory komórek NK wykrywające cząsteczki MHC klasy I na powierzchni komórek docelowych* należą do dwóch rodzin białek: do receptorów lektynopodobnych** i do nadrodziny immunoglobulinowej, obejmującej bardzo

* Komórką docelową nazywamy komórkę będącą celem ataku komórki cytotoksycznej: naturalnej komórki cytotoksycznej (NK) lub cytotoksycznego limfocytu T.

** Lektyny są to białka wiążące cukry.

wiele różnych receptorów komórkowych, a także rozpuszczalnych białek krążących w płynach ciała (np. przeciwciał). Receptory lektynopodobne są bardzo mało polimorficzne, tzn. są prawie jednakowe nie tylko u różnych osobników, lecz nawet u blisko spokrewnionych gatunków, np. człowieka i szympansa. Wiążą niezmiennie regiony cząsteczek MHC klasy I, dając komórce NK ogólną informację o obecności lub braku tych cząsteczek na komórce docelowej. Natomiast receptory immunoglobulinopodobne są polimorficzne (choć nie do tego stopnia co cząsteczki HLA) i różnią się między sobą m.in. tym, które cząsteczki HLA rozpoznają^{9, 10, 11}.



Rycina 1. Budowa dwu- i trzydomenowych cząsteczek KIR. L = cząsteczki z długim (ang. long) regionem cytoplazmatycznym. S = cząsteczki z krótkim (ang. short) regionem cytoplazmatycznym. ITIM = aminokwasowy motyw hamujący; ITAM = aminokwasowy motyw aktywujący (patrz tekst). -, hamowanie; +, aktywacja. Wg: Kuśnierczyk¹¹, za zgodą wydawcy.

Immunoglobulinopodobne receptory komórek NK nazwano KIR, od ang. *Killer cell Immunoglobulin-like Receptor* (immunoglobulinopodobny receptor komórki cytotoksycznej). Charakterystyczną cechą cząsteczek z nadrodziny immunoglobulinowej jest obecność globularnych domen białkowych homologicznych z takimi domenami immunoglobulin. Cząsteczki KIR u człowieka mają takich domen dwie lub trzy i w związku z tym nazwano je odpowiednio KIR2D i KIR3D. Domeny te znajdują się w części cząsteczki znajdującej się na zewnątrz komórki. Cząsteczki KIR mogą mieć długi (L, z ang. *long*) lub krótki (S=*short*) odcinek cytoplazmatyczny. Stąd mamy cząsteczki KIR2DL i KIR2DS, KIR3DL i KIR3DS (ryc.1). W dodatku u ludzi występuje kilka rodzajów każdej z tych grup cząsteczek (tab.1), kodowanych przez osobne geny^{9, 10, 11}.

Tabela 1. Charakterystyka budowy cząsteczek KIR

Cząsteczka	Immunoglobulinowe domeny zewnątrzkomórkowe	Naładowany aminokwas (pozycja w regionie transmembranowym)	Region cytoplazmatyczny
KIR2DL1	D1, D2	-	Długi; 2 ITIMy
KIR2DL2	D1, D2	-	Długi; 2 ITIMy
KIR2DL3	D1, D2	-	Długi; 2 ITIMy
KIR2DL4	D0, D2	Arg (4)	Długi; 1 ITIM
KIR2DL5	D0, D2	-	Długi; 2 ITIMy
KIR2DS1	D1, D2	Lys (9)	Krótki
KIR2DS2	D1, D2	Lys (9)	Krótki
KIR2DS3	D1, D2	Lys (9)	Krótki
KIR2DS4	D1, D2	Lys (9)	Krótki
KIR2DS5	D1, D2	Lys (9)	Krótki
KIR3DL1	D0, D1, D2	-	Długi; 2 ITIMy
KIR3DL2	D0, D1, D2	-	Długi; 2 ITIMy
KIR3DL3	D0, D1, D2	-	Długi; 1 ITIM
KIR3DS1	D0, D1, D2	Lys (9)	Krótki

Wg: Kuśnierczyk¹¹, za zgodą wydawcy, zmodyfikowana.

Po co nam tyle tych różnych cząsteczek? Otóż spełniają one trochę odmienne funkcje: Po pierwsze, KIR2DL i KIR3DL po rozpoznaniu HLA klasy I hamują aktywację komórki NK, zapobiegając zabiciu komórki docelowej. Dzięki temu komórki NK nie atakują zdrowych komórek naszego ciała. Natomiast cząsteczki KIR2DS i KIR3DS po rozpoznaniu swego ligandu (patrz niżej) aktywują komórkę NK, doprowadzając do lizy komórki docelowej.

Mechanizmem włączającym hamowanie komórki NK po rozpoznaniu ligandu jest fosforylacja reszt tyrozyny w regionie cytoplazmatycznym KIR i wiązanie tych ufosforylowanych tyrozyn przez następne białka szlaku sygnałowego. Cząsteczki z długim regionem cytoplazmatycznym (KIR2DL i KIR3DL) mają w nim motyw aminokwasowy zwany ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif* = immunoreceptorowy motyw hamujący oparty o tyrozyne; ryc.1). Po związaniu ligandu (HLA klasy I) przez domeny zewnątrzkomórkowe, reszty tyrozyny w sekwencji ITIM zostają ufosforylowane przez kinazę. Motyw ITIM z ufosforylowanymi tyrozynami jest następnie rozpoznawany przez fosfatazę (zwykle SHP-1), która defosforyluje białka ufosforylowane w trakcie aktywacji komórki. W ten sposób KIR2DL i KIR3DL hamują cytotoksyczność komórek NK wobec komórek docelowych posiadających odpowiednią gęstość cząsteczek HLA na powierzchni.

Cząsteczki z krótkim regionem cytoplazmatycznym (KIR2DS i KIR3DS) nie posiadają w nim żadnych motywów aminokwasowych związanych z akty-

wacją komórki, lecz tworzą kompleksy z tzw. białkami adaptorowymi DAP12, posiadającymi w regionie cytoplazmatycznym motyw aminokwasowy ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activatory Motif* = immunoreceptorowy motyw aktywujący oparty o tyrozynę; ryc.1). Po związaniu ligandu przez KIR bodziec jest przekazywany na homodimer DAP12, którego reszty tyrozyny w motywie ITAM ulegają fosforylacji. Taki motyw ITAM zostaje rozpoznany przez następną kinazę szlaku sygnałowego, fosforylującą następne białko tego szlaku, i następująca potem cała kaskada fosforylacji i innych oddziaływań między elementami szlaku sygnałowego doprowadza w końcu do aktywacji genów związanych z cytotoxycznością lub wydzielaniem cytokin (chemicznych sygnałów skierowanych do innych komórek układu odpornościowego). Nie znamy jeszcze naturalnych ligandów wiązanych przez aktywujące cząsteczki KIR. Wykazano wprawdzie *in vitro*, że mogą one wiązać cząsteczki HLA klasy I, ale powinowactwo tych oddziaływań jest o wiele niższe niż wiązanie HLA przez hamujące cząsteczki KIR. Zabezpiecza to zdrowe komórki ciała przez komórkami NK: hamowanie przeważa nad aktywacją^{9, 10, 11}.

Powyższy obraz jest dodatkowo skomplikowany przez obecność kilku rodzajów cząsteczek KIR2DL, KIR2DS i KIR3DL (tab.1; znamy tylko jedną cząsteczkę KIR3DS: KIR3DS1). Mają one odmienną swoistość wobec wiązanych cząsteczek HLA. Wszystkie allotypy HLA-C są wiązane przez dwudomenowe cząsteczki KIR: allotypy mające w pozycji 80 resztę asparaginy, zaliczane do grupy 1 (C1) są wiązane przez KIR2DL2, KIR2DL3 i KIR2DS2, a allotypy mające w tej pozycji resztę lizyny (grupa 2 czyli C2) są wiązane przez KIR2DL1 i KIR2DS1. Przy tym oddziaływanie KIR2DL1 z C2 jest o wiele silniejsze niż oddziaływanie KIR2DL2 lub KIR2DL3 z C1, ponieważ w pierwszym przypadku tworzą się trzy wiązania wodorowe, zaś w drugim tylko jedno¹⁰. Natomiast tylko niektóre allotypy HLA-A i HLA-B są wiązane przez trójdomenowe cząsteczki KIR: cząsteczki HLA-B mające aminokwasowy epitop Bw4 są wiązane przez KIR3DL1 i przypuszczalnie także przez KIR3DS1, a allotypy HLA-A należące do grup A3 i A11 są wiązane przez KIR3DL2. Z tego zestawienia wynika, że dla rozpoznania przez komórki NK ważniejsze są cząsteczki HLA-C⁹⁻¹¹, podczas gdy HLA-A i HLA-B, jeszcze bardziej polimorficzne niż HLA-C, odgrywają głównie rolę w prezentacji różnych antygenów limfocytom T^{4,5}.

Ponieważ cząsteczki KIR2DL1, KIR2DL2 i KIR2DL3 oraz KIR2DS1 i KIR2DS2 zostały odkryte przed cząsteczkami trójdomenowymi, więc ich dwie domeny immunoglobulinopodobne nazwano D1 i D2. Następnie, po odkryciu cząsteczek trójdomenowych, ich pierwszą domenę nazwano D0. Jak pokazano w tab.1, nie wszystkie dwudomenowe cząsteczki KIR mają domeny D1 i D2: KIR2DL4 i KIR2DL5 mają domeny D0 i D2. Ponieważ obie domeny biorą udział w wiązaniu HLA, więc nic dziwnego, że KIR2DL4 i KIR2DL5 nie wiążą

HLA-C. KIR2DL4 wiąże tzw. nieklasyczną cząsteczkę HLA-G, występującą w zasadzie tylko na komórkach trofoblastu – komórek płodu stykających się z układem odpornościowym matki. HLA-G jest cząsteczką stosunkowo mało polimorficzną: posiada wprawdzie kilka allotypów, jednakże mało się one między sobą różnią. Dlatego oddziaływanie KIR2DL4 – HLA-G służy raczej informowaniu organizmu matki o obecności płodu niż o jego obcości. Natomiast polimorficzny HLA-C odziedziczony od ojca dziecka, również obecny na komórkach trofoblastu, stymuluje swą „obcością” komórki NK obecne w macicy do wydzielania cytokin istotnych dla zagnieżdżenia się i właściwego odżywiania płodu¹⁰.

W tab.1 pokazano również, że aktywujące cząsteczki KIR o krótkim ogonie cytoplazmatycznym posiadają w regionie przez błonowym (transmembranowym) dodatnio naładowaną resztę aminokwasową. Z wyjątkiem jednej, wszystkie te cząsteczki mają w pozycji 9 resztę lizyny, która oddziałuje z ujemnie naładowaną resztą w regionie przez błonowym cząsteczki adaptorowej, dzięki czemu KIR tworzy kompleks z homodimerem DAP12 i może aktywować komórkę po związaniu ligandu. Wyjątkiem jest znowu KIR2DL4, która zamiast tej reszty ma w pozycji 4 resztę argininy, również naładowaną dodatnio, lecz powodującą tworzenie kompleksu z inną cząsteczką adaptorową, łańcuchem gamma receptorów stałej części immunoglobulin (FcR γ). Tak więc KIR2DL4 różni się od innych dwudomenowych receptorów pod kilkoma względami: pierwszą domeną i swoistością wobec ligandu, regionem transmembranowym i białkiem adaptorowym oraz obecnością tylko jednego czynnego motywu ITIM (tab.1), co nadaje mu mieszane właściwości, aktywujące i hamujące; obie można wykazać w odpowiednich układach doświadczalnych. Ligand dla drugiej cząsteczki o budowie D0-D2, KIR2DL5, pozbawionej dodatnio naładowanego aminokwasu w regionie przez błonowym i posiadającej dwie typowe sekwencje ITIM w regionie cytoplazmatycznym, nie jest znany⁹⁻¹¹.

Naszkirowany powyżej obraz jest dodatkowo komplikowany przez kilka zjawisk:

1. Każda cząsteczka KIR ma kilka do kilkunastu allotypów występujących u różnych osób. Niektóre z tych allotypów są defektywne, np. KIR2DS4 ma m.in. allotyp pozbawiony drugiej domeny immunoglobulinopodobnej, regionu przez błonowego i cytoplazmatycznego, określane jako 1D. Znany jest on na poziomie genu i za pomocą transfekcji wykazano *in vitro*, że może być wydzielany z komórki jako jednodomenowe rozpuszczalne białko, ale nie wykryto dotąd jego występowania *in vivo*¹².
2. Oprócz polimorfizmu allelicznego, w układzie genetycznym *KIR* występuje niezwykle polimorfizm haplotypowy: ludzie bardzo się różnią między sobą liczbą i rodzajem genów *KIR* na ich chromosomach. W wyniku tego pewne

osoby mogą nie posiadać w ogóle genów dla aktywujących cząsteczek KIR, a inni mieć ich wiele^{9, 10, 11}.

3. U danej osoby wszystkie komórki mają ten sam zestaw genów *KIR*. Jednakże poszczególne komórki NK „wybierają” do realizacji (tj. do transkrypcji genu i produkcji białka) tylko niektóre z nich. Raz zdecydowawszy się na ten wybór, komórka NK dzieląc się przekazuje ten repertuar komórkom potomnym, więc mamy do czynienia z klonami NK o różnych repertuarach cząsteczek KIR. Zasadą jest, że każda komórka NK ma przynajmniej jedną hamującą cząsteczkę KIR wiążącą cząsteczki HLA klasy I danej osoby. W przypadku braku takiej cząsteczki u danego klonu jej rolę spełnia receptor lektynopodobny. Różnorodność klonów NK pod względem repertuaru KIR zapewnia zdolność układu odporności wrodzonej do szybkiego reagowania na różne patogeny, obniżające powierzchnię ekspresję różnych cząsteczek HLA^{9, 10, 11}.
4. W ostatnich latach okazało się, że cząsteczki KIR występują nie tylko (choć głównie) na komórkach NK, lecz także na niektórych limfocytach T. Miaowicie pojawiają się one na tych limfocytach T, które już przeszły stymulację antygenem i przeobraziły się w tzw. komórki pamięci, czekające na powtórne wtargnięcie antygeny. Uważa się, że hamujące cząsteczki KIR zapobiegają aktywacji komórek pamięci przez własne struktury ciała, krzyżowo reagujące z obcym antygenem. W przypadku limfocytów T różnorodność repertuaru KIR jest ogromna: nie tylko komórki o różnej swoistości wobec antygenów mają różne cząsteczki KIR, ale nawet klon limfocytów T o danej swoistości, z tym samym swoistym receptorem rozpoznającym antygen, można podzielić na podklony różniące się liczbą i rodzajem cząsteczek KIR obecnych na ich powierzchni¹³!

Podejrzewam, że dalszy postęp badań nad biologią komórki doprowadzi w końcu do konstatacji, że w naszym ciele nie ma dwóch jednakowych komórek. Od czasu Darwina wiemy, że różnorodność jest podstawowym zjawiskiem w przyrodzie: inaczej dobór naturalny nie miałby w czym wybierać. W naszym układzie odpornościowym również zachodzi co dzień dobór naturalny: komórki najlepiej rozpoznające antygen są najsilniej przezeń pobudzane do odpowiedzi, najbardziej się namnażają i zapewniają skuteczność tej odpowiedzi. Natomiast komórki potencjalnie odpowiadające na niewinne własne antygeny ciała są hamowane, co na ogół zapobiega chorobom autoimmunizacyjnym takim jak cukrzyca, łuszczyca czy zapalenie naczyń krwionośnych. W tym hamowaniu niepoślednią rolę odgrywają cząsteczki KIR. Czasem jednak ten mechanizm zawodzi i w tych przypadkach często odgrywają rolę aktywujące cząsteczki KIR^{9, 10, 11, 14}. Na przykład w reumatoidalnym zapaleniu stawów¹⁵, łuszczyco-

wym zapaleniu stawów^{16, 17}, łuszczycy zwykłej^{18, 19, 20} i cukrzycy^{21, 22} stwierdzono udział aktywujących dwudomenowych receptorów KIR w podatności genetycznej na te choroby. Także w endometriozie^{23, 24} i niektórych stanach patologicznych ciąży^{25, 26, 27, 28} zaobserwowano rolę KIR. Receptory KIR grają również ważną rolę w przeszczepach szpiku^{29, 30}. Badania w tej dziedzinie dopiero się zaczęły i zapewne lista chorób związanych z cząsteczkami KIR wkrótce się wydłuży.

Literatura

1. Ljunggren H.-G., Karre K.: In search of the "missing self": MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol. Today*, 1990, 11: 237–244.
2. Klein J.: *Natural History of the Major Histocompatibility Complex*. John Wiley & Sons, New York etc., 1986.
3. <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html>
4. Jakóbsiak M., Gołąb J.: Prezentacja antygenów limfocytom T. W: *Immunologia*. Red. J. Gołąb, M. Jakóbsiak, W. Lasek. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002, str. 157–175.
5. Kuśnierczyk P.: Antygeny głównego kompleksu zgodności tkankowej. Budowa, genetyka i funkcja biologiczna. *Kosmos*, 1992, 41: 349–369.
6. Alcami A., Koszinowski U.H.: Viral mechanisms of immune evasion. *Immunol. Today*, 2000, 21: 447–455.
7. French A.R., Yokoyama W.M.: Natural killer cells and viral infections. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003, 15: 45–51.
8. Bubenik J. MHC class I down-regulation: tumor escape from immune surveillance? *Int. J. Oncol.*, 2004, 25: 487–491.
9. Carrington M., Norman P.J.: The KIR Gene Cluster. Vol. 2003, National Library of Medicine (U.S.), National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD, U.S.A. (dostępne w sieci: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>).
10. Parham P.: MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. *Nature Rev. Immunol.*, 2005, 5: 201–214.
11. Kuśnierczyk P. (2006): Sensing the self: structure, genetics, biological function and possible disease associations of KIR genes and molecules. *Leading-Edge Immunology Research*, B.A. Veskler, editor, Nova Science Publishers, Hauppauge, New York, USA.
12. Maxwell L.D., Wallace A., Middleton D., Curran M.D. (2002) A common KIR2DS4 deletion variant in the human that predicts a soluble KIR molecule analogous to the KIR1D molecule observed in the rhesus monkey. *Tissue Antigens*, 60: 254–258.
13. Uhrberg M., Valiante N.M., Young N.T., Lanier L.L., Phillips J.H., Parham P.: The repertoire of killer cell Ig-like receptor and CD94:NKG2A receptors in T cells:

- clones sharing identical alpha beta TCR rearrangement express highly diverse killer cell Ig-like receptor patterns. *J. Immunol.*, 2001, 166: 3923–3932.
14. Rajagopalan, S. & Long, E.O.: Understanding how combinations of HLA and KIR genes influence disease. *Journal of Experimental Medicine*, 2005, 201: 1025–1029.
 15. Yen J.-H., Moore B.E., Nakajima T., Scholl D., Schaid D.J., Weyand C.M., Goronzy J.J. (2001) Major histocompatibility complex class I-recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.*, 193: 1159–1167.
 16. Martin M.P., Nelson G., Lee J.-H., Pellet F., Gao X., Wade J., Wilson M.J., Trowsdale J., Gladman D., Carrington M.: Cutting edge: Susceptibility to psoriatic arthritis: Influence of activating *killer Ig-like receptor* genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J. Immunol.*, 2002, 169: 2818–2822.
 17. Williams F., Meenagh A., Sleator C., Cook D., Fernandez-Vina M., Bowcock A.M., Middleton D.: Activating killer cell immunoglobulin-like receptor gene *KIR2DS1* is associated with psoriatic arthritis. *Hum. Immunol.*, 2005 Jul;66(7): 836–41.
 18. Łuszczek W., Mańczak M., Cisko M., Nockowski P., Wiśniewski A., Jasek M., Kuśnierczyk P.: Gene for the activating natural killer cell receptor, *KIR2DS1*, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *Hum. Immunol.*, 2004, 65: 758–766.
 19. Suzuki Y., Hamamoto Y., Ogasawara Y., Ishikawa K., Yoshikawa Y., Sasazuki T., Muto M. Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin-like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 122: 1133–1136.
 20. Holm S.J., Sakuraba K., Mallbris L., Wolk K., Stahle M., Sanchez F.O.: Distinct HLA-C/KIR genotype profile associates with guttate psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2005, 125: 721–730.
 21. van der Slik A.R., Koeleman B.P.C., Verduijn W., Bruining G.J., Roep B., Giphart M.J.: KIR in type 1 diabetes: disparate distribution of activating and inhibitory natural killer cell receptors in patients versus HLA-matched control subjects. *Diabetes*, 2003, 52: 2639–2642.
 22. Nikitina-Zake L., Rajalingham R., Rumba I., Sanjeevi C.B.: Killer cell immunoglobulin-like receptor genes in Latvian patients with type 1 diabetes mellitus and healthy controls. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, 1037: 161–169.
 23. Matsuoka S., Maeda N., Izumiya C., Yamashita C., Nishimori Y., Fukaya T.: Expression of inhibitory-motif killer immunoglobulin-like receptor, *KIR2DL1*, is increased in natural killer cells from women with pelvic endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2005, 53: 249–254.
 24. Zhang C., Maeda N., Izumiya C., Yamamoto Y., Kusume T., Oguri H., Yamashita C., Nishimori Y., Hayashi K., Luo J., Fukaya T.: Killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen expression as immunodiagnostic parameters for pelvic endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2006, 55: 106–114.
 25. Varla-Leftherioti M., Spyropoulou-Vlachou M., Keramitsoglou T., Papadimitriopoulos M., Tsekoura C., Graphou O., Papadopoulou C., Gerondi M., Stavropoulos

- Giokas C.: Lack of the appropriate natural killer cell inhibitory receptors in women with spontaneous abortion. *Hum. Immunol.*, 2005, 66: 65–71.
26. Hiby S.E., Walker J.J., O’Shaughnessy K.M., Redman C.W.G., Carrington M., Trowsdale J., Moffett A.: Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J.Exp. Med.*, 2004, 200: 957–965.
27. Hiby S.E., Regan L., Lo W., Farrell L., Carrington M., Moffett A.: Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum. Reprod.* 2008, 23: 972–976.
28. Nowak I., Malinowski A., Tchórzewski H., Barcz E., Wilczyński J.R., Gryboś M., Kurpisz M., Łuszczek W., Banasik M., Reszczyńska-Ślęzak D., Majorczyk E., Wiśniewski A., Senitzer D., Sun J.-Y., Kuśnierczyk P.: Frequencies of killer immunoglobulin-like receptor genotypes influence susceptibility to spontaneous abortion. *J. Appl. Genet.*, 2009, 50: 391–398.
29. Ruggeri L., Capanni M., Mancusi A., Martelli M.F., Velardi A.: The impact of donor natural killer cell alloreactivity on allogeneic hematopoietic transplantation. *Transpl. Immunol.*, 2005, 14: 203–206.
30. Velardi A., Ruggeri L., Mancusi A., Aversa F., Christiansen F.T.: Natural killer cell allorecognition of missing self in allogeneic hematopoietic transplantation: a tool for immunotherapy of leukemia. *Curr. Op. Immunol.*, 2009, 21: 525–530.

Piotr Kuśnierczyk

Structure and function of immunoglobulin receptors of natural killer cells in humans

Abstract

KIRs (killer cell immunoglobulin-like receptors) are cell surface receptors expressed on natural killer (NK) cells and some subpopulations of T lymphocytes in humans. They possess two (KIR2D) or three (KIR3D) extracellular immunoglobulin domains, transmembrane region and either long (L) or short (S) cytoplasmic tail. KIRs bind human major histocompatibility complex class I molecules HLA-A, -B and -C. KIR2DL and KIR3DL, after binding their ligand, inhibit cell activation, whereas KIR2DS and KIR3DS activate the cell. *KIR* genes are characterized by both allelic (numerous alleles) and haplotypic (different numbers of genes in different individuals) polymorphism. As a consequence, individuals differ in susceptibility to a number of diseases, depending on their *KIR* genotype.