

Received: 2004.04.08

Accepted: 2004.06.02

Published: 2004.06.18

Rola immunoglobulinopodobnych receptorów komórek cytotoksycznych (KIR) w chorobach człowieka

Role of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) in human diseases

Piotr Kuśnierczyk

Laboratorium Immunogenetyki, Zakład Immunologii Klinicznej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Omówiono genetykę i rolę fizjologiczną immunoglobulinopodobnych receptorów komórek cytotoksycznych (KIR) u człowieka, zwracając szczególną uwagę na polimorfizm haplotypowy genów KIR, powodujący różnice proporcji genów kodujących receptory aktywujące i hamujące. Pokróćce opisano rolę KIR w reakcjach naturalnych komórek cytotoksycznych (NK) i subpopulacji limfocytów T, na których wykryto występowanie cząsteczek KIR. Omówiono choroby człowieka, w których stwierdzono lub można podejrzewać rolę KIR. Przedstawiono zadania badawcze proponowane do realizacji w naszym kraju.

Słowa kluczowe:

immunoglobulinopodobne receptory komórek cytotoksycznych (KIR) • genetyka • choroby człowieka

Summary

The genetics and physiological role of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) are briefly reviewed. Haplotype polymorphism of *KIR* genes resulting in different proportions of genes coding for activatory and inhibitory receptors is emphasized. The participation of KIR molecules in the reactions of natural killer (NK) cells and subpopulations of T lymphocytes is described. Human diseases, in which a contribution of KIR has been found or suspected are listed. Study designs on KIR for realization in Poland are proposed.

Key words:

killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) • genetics • human diseases

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/5655.pdf

Word count: 2199

Tables: –

Figures: –

References: 34

Adres autora: doc. dr hab. Piotr Kuśnierczyk, Laboratorium Immunogenetyki, Zakład Immunologii Klinicznej, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda, ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: pkusnier@iitd.pan.wroc.pl

Wykaz skrótów: **AIDS** – nabyty zespół niedoboru odporności (acquired immunodeficiency syndrome); **GVLR** – reakcja przeszczepu przeciw białaczce (graft versus leukemia reaction); **GVHR** – reakcja przeszczepu przeciw gospodarzowi (graft versus host reaction); **HIV** – wirus niedoboru odporności człowieka (human immunodeficiency virus); **HLA I** – cząsteczki klasy I głównego kompleksu zgodności tkankowej człowieka (human leukocyte antigen class I molecules); **KIR** – immunoglobulinopodobne receptory komórek cytotoksycznych (killer cell immunoglobulin-like receptors); **LILR** – immunoglobulinopodobne receptory leukocytów (leukocyte immunoglobulin-like receptors)

'Availability of simple methods to study KIR genes makes it likely that the influence of their diversity on the immune response will be analysed in the short term by means of epidemiological studies. These should illustrate whether KIR polymorphisms behave as factors of susceptibility or protection that influence the response to infection, malignancy, autoimmune and inflammatory diseases, and transplanted tissue' [29].

RECEPTORY KIR I LILR

W regulacji komórkowej odpowiedzi odpornościowej, zarówno wrodzonej jak i nabytej, zasadniczą rolę odgrywają dwa funkcjonalnie przeciwstawne rodzaje receptorów powierzchniowych: aktywujące i hamujące. Najważniejszym receptorem aktywującym limfocyty T jest swoisty receptor tych komórek, TCR, rozpoznający obcy peptyd prezentowany przez własną cząsteczkę głównego kompleksu zgodności tkankowej ustroju (u człowieka HLA) [11]. Natomiast naturalne komórki cytotoksyczne (NK) rozpoznają cząsteczki HLA klasy I (HLA I) za pomocą receptorów z rodziny KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors; CD158). Początkowo opisano receptory KIR hamujące liżę komórek docelowych mających cząsteczki HLA I. Jednakże w ostatniej dekadzie opisano wiele receptorów KIR mogących aktywować komórkę NK ([2] i piśmiennictwo tam podane). Oba rodzaje cząsteczek KIR, hamujące i aktywujące, mają podobną sekwencję aminokwasów w części zewnątrzkomórkowej, odpowiedzialnej za wiązanie ligandu, natomiast różnią się w części cytoplazmatycznej, która jest długa (L – long) w receptorach hamujących, zaś krótka (S – short) w receptorach aktywujących. Receptory hamujące zawierają w tym regionie tzw. sekwencje ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif) przewodzące sygnał hamujący pobudzenie komórki, podczas gdy receptory aktywujące nie mają w swym krótkim regionie cytoplazmatycznym motywów sygnałowych, lecz tworzą kompleksy z homodimerem DAP12, wyposażonym w aktywujące motywy ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activatory motif). Cząsteczki KIR, zarówno hamujące jak i aktywujące, mogą mieć w części zewnątrzkomórkowej dwie (KIR2D) lub trzy (KIR3D) domeny immunoglobulinopodobne. Istnieją pary lub trójki izoform KIR o tej samej swoistości wobec cząsteczek HLA I, lecz przeciwstawnej funkcji (hamującej lub aktywującej). I tak KIR2DL1 i KIR2DS1 rozpoznają allele HLA-Cw*02, 04, 05, 06, 0707, 12042, 15 (z wyjątkiem 1507), 1602 i 17, a KIR2DL2, KIR2DL3 i KIR2DS2 rozpoznają pozostałe allele HLA-C, tj. HLA-Cw*01, 03, 07 (z wyjątkiem 0707), 08, 12 (z wyjątkiem 12042), 14, 1507 i 1601. Podobnie KIR3DL1 i KIR3DS1 rozpoznają te same cząsteczki HLA-B, zawierające motyw Bw4. KIR3DL2 rozpoznaje HLA-A*03 i A*11; nie znaleziono aktywującego odpowiednika tego receptora [2]. W ten sposób wszystkie allele HLA-C, lecz tylko niektóre allele HLA-A i -B, są pod kontrolą komórek NK za pośrednictwem KIR.

Geny *KIR* są ułożone tandemowo na chromosomie 19 w regionie 19q13.4 [2]. W bezpośrednim ich sąsiedztwie znajdują się dwie grupy genów *LILR* (leukocyte immunoglobulin-like receptors), zwanych inaczej *LIR* lub *ILT*, a kodujących receptory zbliżone budową do KIR, lecz o znacznie szerszym występowaniu: są one obecne na monocytach i makro-

fagach, na limfocytach B oraz subpopulacjach komórek dendrytycznych, NK i limfocytów T. Cząsteczki LILR (CD85) także występują w dwóch odmianach izomerycznych: LILRA – aktywujące, o krótkim regionie cytoplazmatycznym i tworzące kompleks z łańcuchem Fc γ , zawierającym motyw ITAM, i LILRB – hamujące, o długim regionie cytoplazmatycznym zawierającym 3 lub 4 motywy ITIM. Zależnie od budowy, mogą one pobudzać lub hamować aktywność komórek po rozpoznaniu ligandu. Ligandami tych cząsteczek LILR, których swoistość znamy (LILRB1, LILRB2 i LILRA1), są cząsteczki HLA I, lecz – w przeciwieństwie do KIR – receptory LILR nie różnią się na ogół nie tylko poszczególnych alleli, ale nawet produktów odrębnych genów, wiążąc cząsteczki HLA-A, -B, -C i -G [30,31].

POLIMORFIZM ALLELICZNY I HAPLOTYPY KIR

Większość genów *KIR* i *LILR* ma od kilku do kilkunastu alleli, czyniąc je bardziej polimorficznymi niż geny innych aktywujących i hamujących receptorów limfocytów i komórek NK, np. *NKG2*, *CD28* i *CTLA-4* [20]. Co więcej, geny *KIR* charakteryzuje niezwykle polimorfizm haplotypowy, polegający na różnej liczbie i rodzaju (hamujące versus aktywujące) genów na poszczególnych chromosomach 19 u różnych osób. Tylko geny *2DL4* i *3DL2* (oraz kilka genów nieulegających ekspresji) są obecne zawsze. Występowanie pozostałych genów jest bardzo zmienne, dając dużą różnorodność haplotypów (zestawów genów na pojedynczych chromosomach). Haplotypy te podzielono ogólnie na dwie grupy, A i B, różniące się głównie liczbą genów kodujących aktywujące receptory KIR: haplotypy A zawierają tylko jeden gen aktywujący, *KIR2DS4*, podczas gdy haplotypy B zawierają różne kombinacje aktywujących genów *KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS4*, *KIR2DS5* i *KIR3DS1*. Częstość haplotypów A i haplotypów B jest w rasie białej mniej więcej równa [9], podczas gdy u Japończyków przeważają haplotypy A (Peter Parham, informacja ustna), natomiast u tubylców australijskich haplotypy B [26]. Uważa się, że ma to związek z przystosowaniem do warunków środowiska, przede wszystkim z narażeniem na zakażenia.

Połączenie polimorfizmu allelicznego z haplotypowym sprawia, że wśród niespokrewnionych osób nie ma jednakowych genotypów *KIR* (Peter Parham, informacja ustna). Potencjalnie daje to ogromną różnorodność zdolności do odpowiedzi i podatności na różne choroby kontrolowane przez komórki wyposażone w receptory KIR.

UDZIAŁ RECEPTORÓW KIR W REAKCJACH LIMFOCYTÓW NK

Liczne wirusy namnażające się w komórkach gospodarza zapobiegają ich eliminacji przez cytotoksyczne limfocyty T, w różny sposób obniżając lub blokując powierzchniową ekspresję cząsteczek HLA I. W konsekwencji wirusy unikają prezentacji swoich antygenów przez te cząsteczki [1]. Jednakże nasz ustrój ma na to inną broń: obniżenie lub zniknięcie cząsteczek HLA I z powierzchni zakażonej komórki czyni ją podatną na atak komórek NK dzięki wykrywaniu braku HLA I przez receptory KIR [2]. Osoby różniące się repertuarem genów *KIR* mogą się różnić podatnością na zakażenia i wywołane przez nie choroby. I rzeczywiście, na przykład zakażenie HIV powoduje znacznie wolniejszą progresję do AIDS u osób posiadają-

cych receptor KIR3DS1 i rozpoznawaną przezeń cząsteczkę HLA-Bw4 mającą resztę izoleucyny w pozycji 80 [15]. Na limfocytach pacjentów seropozytywnych z wysoką wiremią HIV stwierdzono o wiele wyższy poziom hamujących receptorów KIR na powierzchni limfocytów niż u kontrolnych osób seronegatywnych (niezakażonych). Co najciekawsze, u seropozytywnych pacjentów wyleczonych z wirerii poziom hamujących cząsteczek KIR na powierzchni komórek był podobny jak w grupie kontrolnej, czyli leczenie doprowadziło ten poziom do normy [16].

HIV i wirus cytomegalii zatrzymują cząsteczki HLA-A i HLA-B wewnątrz komórki, nie dopuszczając do prezentacji swych antygenów cytotoksycznym limfocytom T [7,14,24]. Cząsteczki HLA-C i HLA-G różnią się sekwencją aminokwasową ich regionów cytoplazmatycznych od cząsteczek HLA-A i HLA-B i w odróżnieniu od tych ostatnich są niewrażliwe na obniżanie ekspresji powierzchniowej przez wyżej wymienione wirusy [14,24]. W ten sposób komórki zakażone tymi wirusami są chronione przed komórkami NK dzięki oddziaływaniu HLA-C i HLA-G z hamującymi receptorami KIR. Jednak mogą one prezentować antygeny wirusowe limfocytom T podlegającym restrakcji przez HLA-C. Rzeczywiście liczne doniesienia wskazują na tę ostatnią możliwość (patrz [13] i piśmiennictwo tam podane).

Receptory z rodziny KIR mogą odgrywać ważną rolę w nadzorze komórek NK nad nowotworami. Wiele nowotworów w miarę rozwoju w organizmie gospodarza ulega immunoselekcji pod wpływem cytotoksycznych limfocytów T, tracąc ekspresję HLA I. Brak tych antygenów czyni komórki nowotworowe podatnymi na zabijanie przez komórki NK *in vitro*, eliminując hamowanie przez cząsteczki KIR2DL i KIR3DL oraz LILRB i inne receptory [29]. U chorych z nowotworami głowy i szyi obserwowano ekspansję komórek NK z aktywnymi receptorami KIR [17].

Stwierdzono związek genów *KIR* z reakcją przeszczepu przeciw gospodarzowi (GVHR) i przeszczepu przeciw białaczce (GVLR) u biorców przeszczepów hematopoetycznych. Mianowicie niezgodność w ligandach genów *KIR* między dawcą a biorcą (czyli brak zdolności do rozpoznania HLA **biorycy** przez hamujące KIR **dawcy**) obniża ryzyko GVHR, jednocześnie zwiększając szansę GVLR [25]. Dzieje się tak dlatego, że głównym celem ataku komórek NK są komórki hematopoetyczne. Przeszczepione komórki NK nie zabijają zatem komórek niehematopoetycznych w tkankach gospodarza, które są niszczone przez limfocyty T w GVHR. Natomiast przy braku hamowania komórek NK przez KIR (przy niezgodności KIR-ligand) zabijane mogą być komórki prezentujące antygen pochodzące od biorcy, co zapobiega prezentacji antygenów biorycy limfocytom T dawcy, a w konsekwencji inicjowaniu GVHR. Niezgodność KIR-ligand zwiększa jednocześnie szansę GVLR, ponieważ komórki NK mogą zabijać w tych warunkach nie tylko te komórki białaczkowe, które utraciły HLA I wskutek immunoselekcji, lecz także komórki białaczkowe z prawidłową ekspresją powierzchniowych cząsteczek HLA I, niewidocznych jednak dla receptorów KIR komórek NK dawcy [12].

Wreszcie receptory KIR mogą brać udział w rozpoznawaniu semialogenicznego płodu przez układ odpornościowy mat-

ki. Komórki NK są wyjątkowo liczne w doczesnej i są to komórki wytwarzające o wiele większe stężenia cytokin niż komórki NK z krwi obwodowej. Wiadomo ponadto, że wytwarzają one także cytokiny niewydzielane przez komórki NK krwi (angiogenne czynniki wzrostu i inne), mogą więc mieć korzystny wpływ na utrzymanie ciąży [18]. Na powierzchni syncytiotrofoblastu, stanowiącego powierzchnię styku płodu z ustrojem matki, brak jest klasycznych antygenów HLA klasy I, HLA-A i HLA-B, a także klasy II, HLA-DR, HLA-DQ i HLA-DP, odpowiedzialnych za ostre odrzucanie przeszczepów. Komórki syncytiotrofoblastu mają na powierzchni jedynie antygen HLA-C oraz nieklasyczne cząsteczki HLA-G i HLA-E. Wszystkie one mogą być rozpoznawane zarówno przez hamujące, jak i aktywujące receptory komórek NK, co być może pobudza te komórki do wytwarzania cytokin podtrzymujących ciążę [18]. Varla-Leftherioti i wsp. [28] opublikowali niedawno wyniki sugerujące rolę hamujących receptorów KIR w podtrzymaniu prawidłowej ciąży.

EKSPRESJA KIR NA LIMFOCYTACH T I JEJ ZNACZENIE DLA AKTYWNOŚCI TYCH KOMÓREK

Cząsteczki KIR były długo uważane za receptory charakteryzujące komórki NK i niewystępujące na innych komórkach. Jednakże w ostatniej dekadzie opisano kilka subpopulacji limfocytów T mających receptory KIR:

1. Komórki NKT, łączące cechy komórek NK (CD16⁺ i KIR⁺) i limfocytów T (TCR⁺) [6,8,22].
2. „Klasyczne” limfocyty T CD8⁺, na których po stymulacji antygenem pojawiają się cząsteczki LILRB1 (ILT2) i KIR2DL4, a po przejściu w komórkę pamięci także inne hamujące receptory KIR [33]. Uważa się, że zapewnia to podniesienie progu aktywacji komórek mających wyselekcjonowane receptory o dużym powinowactwie do antygeny, zapobiegając w ten sposób przypadkowemu, szkodliwemu ich pobudzeniu, np. przez krzyżowo reagujące autoantygeny ustrojowe [10,34].
3. Autoreaktywne limfocyty T o fenotypie CD4⁺CD28⁻, stwierdzane w reumatoidalnym zapaleniu stawów, najczęściej mają aktywujące receptory KIR, co przy braku receptorów hamujących być może przyczynia się do autoreaktywności tych komórek [19]. W zapaleniu naczyń będącym komplikacją reumatoidalnego zapalenia stawów stwierdzono podwyższoną częstość występowania komórek T CD4⁺CD28⁻, mających aktywujący receptor KIR2DS2 i u pacjentów z tym schorzeniem obecność genu *KIR2DS2* była czynnikiem ryzyka [32].
4. Nie tylko komórki NK, lecz także komórki T mające receptory KIR mogą odgrywać rolę w kontroli nowotworów [3,4,21].

Niezwykle interesującym jest to, że komórki klonu limfocytów T KIR⁺ o danej sekwencji nukleotydowej TCR wcale nie mają jednakowego wzoru ekspresji poszczególnych genów *KIR*. Wręcz przeciwnie, można je podzielić na subklony o różnych receptorach KIR, przy czym cecha ta jest stała dla każdego subklonu [25,27]. Tak więc klon limfocytów T o tym samym receptorze TCR, a co za tym

idzie o tej samej swoistości wobec antygeny, może się różnie zachowywać po stymulacji antygenem, zależnie od proporcji komórek z przewagą receptorów KIR aktywujących lub hamujących.

PROPONOWANE ZADANIA BADAWCZE

1. Wobec częstego obniżania ekspresji HLA I przez wirusy zakażające nasze komórki, warto podjąć badania epidemiologiczne nad związkiem genotypu *KIR* z podatnością na zakażenia wirusowe. Najwięcej prac ukazało się na temat związku genów *KIR* z zakażeniem HIV-1 i przebiegiem AIDS [15,16] i bardzo dobrze finansowane ośrodki zagraniczne z pewnością nadal nad tym pracują. W Polsce bardziej niż w krajach zachodnich rozpowszechnione są zakażenia wirusami zapalenia wątroby. Należałoby zatem podjąć prace nad zależnością między obecnością hamujących i aktywujących genów *KIR* a podatnością na zakażenie HBV i HCV. Warto również sprawdzić, czy istnieje związek między zakażeniem wirusem Epstein-Barr (około 90% naszej populacji) i przebiegiem mononukleozy zakaźnej a genotypem *KIR*.
2. Tematem wartym realizacji jest zbadanie związku między genotypem *KIR* a zapadalnością na różnego rodzaju nowotwory.
3. Klinicznie ważne jest badanie związku genotypu *KIR* z losiem przeszczepu hematopoetycznego. Badania ta-

kie są już w Polsce wykonywane [5] i warte są kontynuacji.

4. Należałoby również zbadać, czy – podobnie jak w zapaleniu naczyń towarzyszącym reumatoidalnemu zapaleniu stawów [32] – aktywujące geny *KIR* na limfocytach T nie są związane z innymi autoimmunizacyjnymi chorobami człowieka, takimi jak cukrzyca insulinozależna, toczeń rumieniowaty układowy, stwardnienie rozsiane i inne.
5. Wreszcie należałoby sprawdzić, czy rzeczywiście hamujące receptory KIR są związane z prawidłowym przebiegiem ciąży, a aktywujące receptory KIR z samistnymi poronieniami, jak to sugerują wyniki Varla-Lehterioti i wsp. [28].

Dodatkowym argumentem na rzecz roli receptorów z rodziny KIR w chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym jest stwierdzony przez nas ostatnio związek obecności genu *KIR2DS1* z łuszczycą zwykłą, która jest chorobą silnie związaną a antygenem HLA-Cw6, rozpoznawanym właśnie przez KIR2DS1 (Łuszczek W., Mańczak M., Cisło 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., w druku (HIM6831)).

PIŚMIENNICTWO

- [1] Alcami A., Koszinowski U.H.: Viral mechanisms of immune evasion. Immunol. Today, 2000; 21: 447-455
- [2] Carrington M., Norman P.J.: The KIR Gene Cluster. Vol. 2003, National Library of Medicine (U.S.), National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD, USA (dostępne w sieci pod adresem: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Books>)
- [3] Dorothee G., Echchakir H., Chansac Ble M., Vergnon I., Hage F.E., Moretta A., Bensussan A., Chouaib S., Mami-Chouaib F.: Functional and molecular characterization of a KIR3DL2/p140 expressing tumor-specific cytotoxic T lymphocyte clone infiltrating a human lung carcinoma. Oncogene, 2003; 22: 7192-7198
- [4] Gati A., Guerra N., Gaudin C., Da Rocha S., Escudier B., Lecluse Y., Betteieb A., Chouaib S., Caignard A.: CD158 receptor controls cytotoxic T-lymphocyte susceptibility to tumor-mediated activation-induced cell death by interfering with Fas signaling. Cancer Res, 2003; 63: 7475-7482
- [5] Giebel S., Locatelli F., Lamparelli T., Velardi A., Davies S., Frumento G., Maccario R., Bonetti F., Wojnar J., Martinetti M., Frassoni F., Giorgiani G., Bacigalupo A., Hołowiecki J.: Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. Blood, 2003; 102: 814-819
- [6] Godfrey D.I., Hammond K.J., Poulton L.D., Smyth M.J., Baxter A.G.: NKT cells: facts, functions and fallacies. Immunol. Today, 2000; 21: 573-583
- [7] Greenberg M.E., Iafraite A.I., Skowroński J.: The SH3 domain-binding surface and an acidic motif in HIV-1 Nef regulate trafficking of class I MHC molecules. EMBO J, 1998; 17: 2777-2789
- [8] Hammond K., Kronenberg M.: Natural killer T cells: natural or unnatural regulators of autoimmunity? Curr. Opin. Immunol, 2003; 15: 683-689
- [9] Hsu K.C., Chida S., Geraghty D.E., Dupont B.: The killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: gene-order, haplotypes and allelic polymorphism. Immunol. Rev, 2002; 190: 40-52
- [10] Huard B., Karlsson L.: A subpopulation of CD8+ T cells specific for melanocyte differentiation antigens expresses killer inhibitory receptors (KIR) in healthy donors: evidence for a role of KIR in the control of peripheral tolerance. Eur. J. Immunol, 2000; 30: 1665-1675
- [11] Jakóbiński M., Gołąb J.: Prezentacja antygenów limfocytom T. W: Immunologia. Red. Gołąb J., Jakóbiński M., Lasek W. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002; 157-175
- [12] Kaerre K.: A perfect mismatch. Science, 2002; 295: 2029-2031
- [13] Kozłowska A., Gorczyca W., Maćkiewicz Z., Wojciechowska I., Kuśnierczyk P.: Octapeptide but not nonapeptide from HIV-1 p24gag protein upregulates cell surface HLA-C expression. HIV Medicine, 2000; 1: 200-204
- [14] Le Gall S., Erdtmann L., Benichou S. i wsp.: Nef interacts with the (subunit of clathrin adaptor complexes and reveals a cryptic sorting signal in MHC I molecules. Immunity, 1998; 8: 483-495
- [15] Martin M.P., Gao X., Lee J.H., Nelson G.W., Detels R., Goedert J.J., Buchbinder S., Hoots K., Vlahov D., Trowsdale J i wsp.: Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. Nat. Genet, 2002; 31: 429-434
- [16] Mavilio D., Benjamin J., Daucher M., Lombardo G., Kottlil S., Planta M.A., Marcenaro E., Bottino C., Moretta L., Moretta A., Fauci A.S.: Natural killer cells in HIV-1 infection: Dichotomous effects of viremia on inhibitory and activating receptors and their functional correlates. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003; 100: 15011-15016
- [17] Melioli G., Semino C., Margarino G., Mereu P., Scala M., Cangemi G., Crocetti E., Machi A.M., Ferlazzo G.: Expansion of natural killer cells in patients with head and neck cancer; detection of 'noninhibitory' (activating) killer Ig-like receptors on circulating natural killer cells. Head Neck, 2003; 25: 297-305
- [18] Moffet-King A.: Natural killer cells and pregnancy. Nat. Rev. Immunol, 2002; 2: 656-663 (+ Online Erratum)
- [19] Namekawa T., Snyder M.R., Yen J.-H., Goehring B.E., Leibson P.J., Weyand C.M., Goronzy J.J.: Killer cell activating receptors function as costimulatory molecules on CD4+CD28null T cells clonally expanded in rheumatoid arthritis. J. Immunol, 2000; 165: 1138-1145

- [20] Natarajan K., Dimasi N., Wang J., Mariuzza R.A., Margulies D.H.: Structure and function of natural killer cell receptors: multiple molecular solutions to self, nonself discrimination. *Annu. Rev. Immunol*, 2002; 20: 853-885
- [21] Norris S., Doherty D.G., Curry M., McEntee G., Traynor O., Hegarty J.E., O'Farrelly C.: Selective reduction of natural killer cells and T cells expressing inhibitory receptors for MHC class I in the livers of patients with hepatic malignancy. *Cancer Immunol. Immunother*, 2003; 52: 53-58
- [22] Pear W.S., Tu L.L., Stein P.L.: Lineage choices in the developing thymus: choosing the T and NKT pathways. *Curr. Opin. Immunol*, 2004; 16: 167-173
- [23] Ruggeri L., Capanni M., Urbani E., Perruccio K., Shlomchik W.D., Tosti A., Posati S., Rogaia D., Frassoni F., Aversa F., Martelli M.F., Velardi A.: Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*, 2002; 295: 2097-2100
- [24] Schust D.J., Tortorella D., Seebach J., Phan C., Ploegh H.L.: Trophoblast class I major histocompatibility complex (MHC) products are resistant to rapid degradation imposed by the human cytomegalovirus (HCMV) gene products US2 and US11. *J. Exp. Med*, 1998; 188: 497-503
- [25] Snyder M.R., Muegge L.-O., Offord C., O'Fallon W.M., Bajzer Z., Weyand C.M., Goronzy J.J.: Formation of the killer Ig-like receptor repertoire on CD4+CD28null T cells. *J. Immunol*, 2002; 168: 3839-3846
- [26] Toneva M., Lepage V., Lafay G., Dulphy N., Busson M., Lester S., Vu-Trien A., Michaylova A., Naumova E., McCluskey J., Charon D.: Genomic diversity of natural killer cell receptor genes in three populations. *Tissue Antigens*, 2001; 57: 358-362
- [27] 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 α TCR rearrangement express highly diverse killer cell Ig-like receptor pattern. *J. Immunol*, 2001; 166: 3923-3932
- [28] Varla-Leftherioti M., Spyropoulou-Vlachou M., Niokou D., Keramitsoglou T., Darlamitsou A., Tsekoura C., Papadimitropoulos M., Lepage V., Balafoutas C., Stavropoulos-Giokas C.: Natural killer (NK) cell receptors' repertoire in couples with recurrent spontaneous abortions. *Am. J. Reprod. Immunol*, 2003; 49: 183-191
- [29] Vilches C., Parham P.: KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol*, 2002; 20: 217-251
- [30] Volz A., Wende H., Laun K., Ziegler A.: Genesis of the ILT/LIR/MIR clusters within the human leukocyte receptor complex. *Immunol. Rev*, 2001; 181: 39-51
- [31] Wiśniewski A.: Charakterystyka immunoglobulinopodobnych receptorów leukocytów (ILT). *Post. Biochemii*, 2003; 49: 96-106
- [32] Yen J.-H., Moore B.E., Nakajima T., Scholl D., Schaid D.J., Weyand C.M., Goronzy J.J.: Major histocompatibility complex class I-recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med*, 2001; 193: 1159-1167
- [33] Young N.T., Uhrberg M., Phillips J.H., Lanier L.L., Parham P.: Differential expression of leukocyte receptor complex-encoded Ig-like receptors correlates with the transition from effector to memory CTL. *J. Immunol*, 2001; 166: 3933-3941
- [34] Young N.T., Uhrberg M.: KIR expression shapes cytotoxic repertoires: a developmental program of survival. *Trends Immunol*, 2002; 23: 71-75