

Received: 2016.09.12
Accepted: 2016.12.03
Published: 2016.12.31

Rola genów kodujących immunoglobulinopodobne receptory komórek cytotoksycznych (KIR) oraz ich ligandy w podatności i przebiegu zakażenia HIV*

The role genes encoding of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) and their ligands in susceptibility to and progression of HIV infection

Olga Błachowicz, Katarzyna Zwolińska

Laboratorium Wirusologii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu

Streszczenie

Komórki NK stanowią element nieswoistej odpowiedzi przeciwwirusowej, a ich aktywność jest regulowana przez sygnały wysyłane przez receptory na ich powierzchni. Należą do nich receptory immunoglobulinopodobne (KIR, killer cell immunoglobulin-like receptors), które z ligandami (HLA klasy I) determinują jakość i intensywność odpowiedzi. Kodujące je geny są wyjątkowo polimorficzne, co znajduje odzwierciedlenie w modulacji aktywności komórek. Ich stymulacja, zwłaszcza w pierwszych fazach infekcji może ograniczać transmisję HIV lub spowalniać progresję zakażenia. Duże zróżnicowanie genów *KIR/HLA*, dające większe możliwości regulacji komórek NK, pozwala na zachowanie równowagi między ich aktywacją w celu eliminacji wirusa i hamowaniem ich działania. Istotna jest regulacja aktywności komórek NK, zachodząca za pośrednictwem produktów genów *KIR3DL1/3DS1* i *HLA-B Bw4* (zwłaszcza *Bw4-80I*). Poza niektórymi wyjątkami, powoduje obniżenie podatności na zakażenie oraz kontrolę wirerii HIV i spowolnienie utraty limfocytów T CD4⁺. Niedopasowanie *KIR/HLA* między partnerami seksualnymi utrudnia transmisję wirusa, dzięki skutecznej odpowiedzi limfocytów NK przeciwko zakażonym komórkom seropozytywnego partnera. Obecność hamujących *KIR*, w przypadku braku ich ligandów, wiąże się z niższym poziomem aktywacji komórek NK, co obniża ryzyko zakażenia. Występowanie receptora hamującego, o słabym powinowactwie do liganda (*KIR2DL3+HLA-C1*), wiąże się z mniejszą podatnością, a skuteczne hamowanie (*KIR2DL2+HLA-C1*) wywołuje wzrost podatności na zakażenie HIV. Przewaga aktywujących *KIR*, zwłaszcza w obecności ich ligandów, wiąże się z wyższym potencjałem cytotoxicznym limfocytów NK, tym samym obniżając ryzyko zakażenia HIV. Jeśli wirus nie zostanie wyeliminowany na wczesnym etapie – zbytnia aktywacja komórek NK jest niekorzystna, w związku z nadmiernym pobudzeniem układu immunologicznego.

Słowa kluczowe:

HIV • AIDS • komórki NK • KIR • ligandy KIR • HLA

Summary

NK cells are a part of the innate antiviral response. Their activity is regulated by signals from the surface receptors. Some of them, known as killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs), determine the quality and intensity of the immunological response, together

*Publikacja współfinansowana ze środków Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego KNOW na lata 2014-2018 dla Wrocławskiego Centrum Biotechnologii. Grant nr 40/2015 KNOW/IITD.

with their ligands (HLA class I). KIR genes are very polymorphic, and this is reflected in the NK activity modulation. The stimulation of NK cells, especially in the early stages of the infection, can reduce the transmission of HIV or slow down the progression of infection. The varied *KIR/HLA* repertoire is a limiting factor for the risk of HIV infection and disease progression. Such diversity enables optimal regulation of NK cells and maintenance of the balance between activation to eliminate infected cells and inhibition. The control of NK cell activity via KIR3DL1/3DS1 and HLA-Bw4 (especially *Bw4-80I*) seems to be very important in the HIV context. With a few exceptions, it leads to a reduction of susceptibility to HIV infection and better viremia control, and slows down depletion of CD4⁺ T cells. Incompatibility of sexual partners for *KIRs* and *HLA* may oblige NK cells from the exposed partner to reject incoming cells from the HIV-positive partner. The presence of the inhibitory *KIR*, in the absence of its ligand, results in a lower threshold of NK cell activation, which reduces the chance of infection. The presence of an inhibitory receptor with a low affinity to the ligand (KIR2DL3+HLA-C1) is associated with lower susceptibility, and the effective NK cell inhibition (KIR2DL2+HLA-C1) results in increased susceptibility to HIV infection. The advantage of activating *KIRs*, especially in the presence of their ligands, is associated with higher cytolytic abilities, and thus reduced risk of HIV infection. If the virus is not eliminated in an early stage of infection, massive activation of NK is unfavorable due to the excessive stimulation of the immune system.

Key words: HIV • AIDS • NK cells • KIR • KIR ligands • HLA

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1227771>

Word count: 4895
Tables: 4
Figures: –
References: 112

Adres autorki: dr Katarzyna Zwolińska, Laboratorium Wirusologii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, ul. Weigla 12, 53-114 Wrocław, e-mail: kzwolinska@iitd.pan.wroc.pl

Wykaz skrótów: **AIDS** – zespół nabytego niedoboru odporności (acquired immunodeficiency syndrome); **aKIR** – receptory KIR aktywujące (activating KIR); **APC** – komórki prezentujące antygen (antigen-presenting cells); **cART** – kombinowana terapia antyretrowirusowa (combined antiretroviral therapy); **CCL** – β-chemokina (β-chemokine); **CCR5** – receptor 5 chemokiny typu C-C (chemokine (C-C motif) receptor 5); **cdNA** – komplementarny DNA (complementary DNA); **CMV** – cytomegalowirus, ludzki herpesvirus typu 5 (cytomegalovirus; human herpesvirus 5); **CNV** – zmienność liczby kopii genów (copy number variation); **CTL** – limfocyt cytotoksyczny (cytotoxic lymphocyte); **DAP12** – cząsteczka adaptorowa motywu ITAM (DNAX activation protein of 12 kDa); **EU** – osoby ekspozowane na HIV, niezakażone (exposed uninfected); **FIt3** – ligand kinazy tyrozynowej (fms-related tyrosine kinase 3 ligand); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte macrophage colony-stimulating factor); **HBV** – wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus); **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus); **HESN** – osoby wysoce ekspozowane na HIV, seronegatywne (highly exposed seronegative); **HIV** – ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus); **HLA** – ludzki układ zgodności tkankowej (human leukocyte antigen); **IDU** – narkomani przyjmujący dożylnie środki odurzające (intravenous drug users); **IFN** – interferon; **iKIR** – hamujące receptory KIR (inhibitory KIR); **ITAM** – motyw przekazujący sygnał aktywujący, wchodzący w skład fragmentu cytoplazmatycznego aktywujących receptorów KIR (immunoreceptor tyrosine-based activation motif); **ITIM** – motyw (tyrozyna-x-x-leucyna), przekazujący sygnał hamujący, wchodzący w skład fragmentu cytoplazmatycznego hamujących receptorów KIR (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif); **KIR** – immunoglobulinopodobny receptor komórek cytotoksycznych (killer cell immunoglobulin-like receptor); **LD** – nierównowaga sprzężeń (linkage disequilibrium); **LGL** – duże ziarniste leukocyty (large granular lymphocytes); **LTNP** – osoby zakażone HIV, żyjące długo bez rozwoju AIDS pomimo braku stosowania terapii antyretrowirusowej (long-term nonprogressors); **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **N-CAM** – izoforma cząsteczki adhezji komórek nerwowych (neural cell adhesion mole-



cule); **NCR** – receptory naturalnej cytotoxyczności (natural cytotoxicity receptors); **NK** – komórki NK (natural killer cells); **NKG2** – lektynowy receptor komórek NK (natural killer lectin receptor); **R5** – szczep M-tropowy HIV (M-tropic HIV strain); **RP** – osoby zakażone HIV, szybko rozwijające AIDS (rapid progressors); **SHP** – cytoplazmatyczna fosfataza tyrozynowa (tyrosine phosphatase); **SNP** – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism); **SP** – osoby zakażone HIV, o spowolnionym postępie zakażenia (slow progressors); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **X4** – szczep T-tropowy HIV (T-tropic HIV strain).

WSTĘP

Obrona organizmu przed zakażeniami wirusowymi odbywa się w pierwszej kolejności dzięki barierom anatomicznym i chemicznym oraz komponentom nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Następnie są uruchamiane mechanizmy odpowiedzi swoistej. Komórki NK stanowią składową odpowiedź nieswoistej i mają szczególne znaczenie w początkowych stadiach zakażeń wirusowych. Dzięki współpracy z komórkami dendrytycznymi i zdolności wytwarzania cytokin są określane ogniwami łączącymi dwa główne typy odpowiedzi odpornościowej. Funkcja efektorowa komórek NK rozwija się bardzo szybko dzięki ich zdolności do spontanicznej cytotoksyczności wobec zakażonych komórek, bez konieczności wstępnej aktywacji. Rola komórek NK polega także na ochronie organizmu przed zakażeniami pasożytniczymi, bakteryjnymi oraz na usuwaniu komórek zmienionych nowotworowo i komórek hematopoetycznych z ekspresją allogennych MHC (główny układ zgodności tkankowej, major histocompatibility complex) oraz utrzymaniu ciąży [13]. Działanie cytotoksyczne komórek NK może się odbywać bezpośrednio lub pośrednio. Bezpośrednia cytotoksyczność polega na uwalnianiu ziarnistości zawierających granzymy, perforynę i granulizynę, co doprowadza do lizy komórek docelowych lub przez oddziaływanie z receptorami śmierci na ich powierzchni. Cytotoksyczność pośrednia zachodzi z udziałem cytokin wydzielanych przez komórki NK, tj. TNF- α , IFN- γ , IL-3, IL-10, IL-13, GM-CSF [65]. Komórki NK stymulując wytwarzanie chemokin, oddziałują na komórki prezentujące antygen (APC, antigen presenting cells), są zdolne do pobudzenia komórek dendrytycznych i limfocytów T regulatorowych, a wydzielany przez nie interferon przyczynia się do rozwoju swoistej odpowiedzi T-komórkowej [61].

Właściwości komórek NK są regulowane przez przeciwstawne sygnały – hamujące lub aktywujące, pochodzące od receptorów obecnych na ich powierzchni, przy czym dopiero wypadkowa tych sygnałów decyduje o ostatecznych funkcjach efektorowych komórek [14]. Zalicza się do nich m.in. receptory lektynowe występujące jedynie u gryzoni - Ly-49, lektynowe receptory CD94/NKG2 i NKG2D ekspresjonowane u ludzi i gryzoni, receptory naturalnej cytotoxyczności (NCR) i najlepiej opisane hamujące lub aktywujące receptory KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors) obecne nie tylko na komórkach NK, ale także na

limfocytach Tc (cytotoksycznych, CD8⁺) i niektórych limfocytach Tm (komórkach pamięci) [30,59,98].

Podczas infekcji wirusowych wyraźnie widoczne jest wzajemne uzupełnianie się działania komórek NK i limfocytów T. Funkcja efektorowa limfocytów Tc jest pobudzana przez cząsteczki MHC klasy I prezentujące peptydy wirusowe lub inne obce białka. Podczas zakażeń wirusowych może dochodzić do obniżenia ekspresji niektórych cząsteczek MHC klasy I na powierzchni zainfekowanych komórek, w wyniku czego stają się niewidoczne dla limfocytów T. Cząsteczki MHC klasy I są ligandami dla receptorów komórek NK. Obniżenie ich ekspresji na komórkach zainfekowanych sprawia, że stają się celem aktywności cytotoksycznej komórek NK, ze względu na brak hamowania ich działań za pośrednictwem interakcji receptor hamujący-ligand. W tej sytuacji, limfocyty NK eliminują komórki o statusie MHC-ujemnym. Ta ogólna koncepcja funkcjonowania komórek NK, opisana po raz pierwszy przez K. Kärrego w 1985 r. określana jest w literaturze mianem „missing self” [56]. W ramach ochrony organizmu przed autoimmunoagresją, komórki NK przechodzą licencjonowanie, które polega na aktywowaniu kolejnych genów *KIR*, aż nabeżdżą odpowiednią liczbę receptorów hamujących i tolerują komórki organizmu macierzystego.

Regulacja aktywności komórek NK, związana z genetycznym repertuarem receptorów *KIR* jest bardzo istotna i jest często podejmowanym tematem w związku z infekcjami wirusowymi. Badania dotyczące znaczenia genów *KIR* w podatności i przebiegu zakażeń wirusowych skupiają się przede wszystkim na HIV [66,101,110], wirusach zapalenia wątroby typu B (HBV) [29,55,80] i C (HCV) [57,60,74,91] oraz wirusach z rodziny *Herpesviridae* [23,24,87]. Pojawiają się również doniesienia o zaangażowaniu *KIR* w przebieg zakażeń wirusem grypy [6] i wirusami gorączek krwotocznych, takimi jak ebola [106], denga [12] lub chikungunya [85]. Wyniki tych badań są dosyć różnorodne, niejednoznaczne i zróżnicowane w zależności od lokalizacji geograficznej analizowanej populacji.

CHARAKTERYSTYKA KOMÓREK NK

Komórki NK są bardzo istotną frakcją komórek cytotoxycznych i obejmują 5-15% wszystkich limfocytów we krwi obwodowej człowieka [39,92]. Do różnicowania komórek NK nie jest potrzebna rearanżacja genów,

nie zachodzi też mitotyczny podział komórek swoistych dla danego antygeny, tak jak w przypadku limfocytów B i T, chociaż pochodzą one z tej samej komórki progenitorowej [13,95]. Na różnicowanie się komórek NK i nabywanie przez nie aktywności cytotoksycznej mają wpływ cytokiny: IL-15, IL-4, a także ligand Flt3 (fms-related tyrosine kinase 3 ligand). Komórki NK stanowią największy odsetek populacji limfocytów w wątrobie (około 50%), gdzie przedostają się po pewnym czasie krążenia we krwi przez oddziaływanie ich receptorów z ligandami na komórkach śródbłonna [90]. Znajdują się także w szpiku kostnym, jamie otrzewnej, węzłach chłonnych, płucach, śledzionie, grasicy czy macicy [34]. Komórki NK rezydują także w błonach śluzowych, m.in. układu pokarmowego i rozrodczego, tworząc pierwszą linię obrony organizmu przed patogenami. Obserwuje się tam głównie subpopulacje wytwarzające interferon [42,46,75].

Około 70% komórek NK ma cechy fenotypowe LGL (dużych ziarnistych limfocytów, large granular lymphocytes) [25,73,95]. Profil fenotypowy komórek NK to: CD2⁺, CD3⁻, CD14⁻ CD19⁻, CD16⁺, CD56⁺ [13,45,73,92]. Wśród ludzkich komórek NK można wyróżnić 2 subpopulacje, różniące się profilem aktywności – NK1 i NK2. Klasyfikacja bazuje na poziomie ekspresji antygeny CD56 (N-CAM - izoforma cząsteczki adhezji komórek nerwowych) i na obecności lub braku cząsteczki CD16 (receptor dla fragmentu Fc IgG -FcγRIII). Te dwa markery różnicowania komórkowego najczęściej ulegają ekspresji jednocześnie, co sprawia że 90% wszystkich komórek NK we krwi obwodowej jest CD56^{dim}CD16⁺. Są to komórki NK1, charakteryzujące się wysoką cytotoksycznością i umiarkowanym wytwarzaniem cytokin. Pozostałe 10% to komórki o funkcji regulatorowej, niedojrzałe funkcjonalnie CD56^{bright}CD16⁻ (NK2). Są znacznie mniej cytotoksyczne (nie wytwarzają perforyny), natomiast wytwarzają znaczne ilości cytokin (IFN-γ, TNF, IL-10, IL-13, GM-CSF) [25,45,65]. Aktywacja tych komórek IL-2 sprawia, że mogą wykazywać cytotoksyczność większą niż CD56^{dim}CD16⁺, wytwarzać duże ilości wspomnianych cytokin oraz stymulować własności cytotoxiczne CD56^{dim}CD16⁺ [25,45]. Odwrotne proporcje obu subpopulacji komórek NK obserwuje się w drugorzędowych narządach limfatycznych zdrowych osób, odpowiednio 90% CD56^{bright} i 10% CD56^{dim} [2]. Istnieje także populacja CD56⁻ CD16⁺, lecz nie wykazuje cech cytotoxicznych, a wytwarzanie cytokin jest zmniejszone (komórki anergiczne) [65]. Poza cytokinami, komórki NK są zdolne do wytwarzania β-chemokin (m.in. CCL3, CCL4, CCL5) [93]. Rekrutacja komórek NK do miejsca infekcji odbywa się z udziałem chemokin. Mogą być również stymulowane przez interferony: IFN-α, IFN-β, IFN-γ oraz interleukiny: IL-2, -12, -15, -18 i -21 [45].

IMMUNOGLOBULINOPODOBNE RECEPTORY KOMÓREK NK (KIR)

KIR to białka kodowane przez 16 genów ułożonych tandemowo na chromosomie 19 (19q13.4). Siedem

z nich koduje receptory aktywujące (aKIR, activating KIR) – *KIR2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS4*, *2DS5A/2DS5B* i *3DS1*, osiem koduje receptory hamujące (iKIR, inhibitory KIR) – *KIR2DL1*, *2DL2*, *2DL3*, *2DL5A/2DL5B*, *3DL1*, *3DL2* i *3DL3*, natomiast produkt genu *KIR2DL4* wykazuje podwójną aktywność [36]. KIR2 i KIR3 różni liczba domen w budowie fragmentu pozakomórkowego receptora (odpowiednio 2 lub 3 domeny). Odmienne budowa receptorów ściśle koreluje z pełnią przez nie funkcją, zatem przyjęto ich podział ze względu na długość ogona cytoplazmatycznego. Receptory hamujące KIR2DL i KIR3DL mają długi (L-long) fragment cytoplazmatyczny, a receptory aktywujące KIR2DS i KIR3DS krótki (S-short) fragment cytoplazmatyczny [59,68]. Krótki fragment cytoplazmatyczny receptorów aktywujących, po utworzeniu kompleksu np. z białkami błonowymi adapterowymi, tj. homodimery DAP12 (zawierające motyw ITAM), przewodzi sygnał aktywujący cytotoxiczność i wytwarzanie cytokin przez komórki NK [59]. Cytotoxiczność komórkowa zachodzi również zależnie od przeciwciał przez działanie cząsteczki CD16 (liganda dla receptora z motywem ITAM - FcγRIIb). Dochodzi wówczas do aktywacji kinaz tyrozynowych oraz fosfolipazy C i wyzwolenia funkcji efektorowej komórki NK. W chwili związania przez KIR odpowiedniego liganda (HLA klasy I, human leukocyte antigens class I) prezentowanego przez komórkę docelową, aktywność zostaje zahamowana. Wówczas długi fragment cytoplazmatyczny receptorów hamujących z motywem ITIM (tyrozyna-x-x-leucyna) przekazuje informację powodującą inhibicję aktywności komórek NK, przez aktywację fosfataz tyrozynowych SHP-1 i prawdopodobnie SHP-2. Fosforylacja tyrozyn na powierzchni komórek blokuje ich cytotoxiczność i zdolność wytwarzania cytokin [13,25,92].

Z powodu dużego podobieństwa sekwencji cDNA genów *KIR* uznano, że sekwencje różniące się ponad 2% to różne geny, a allele różni mniej niż 2% sekwencji [59,105]. Zgodnie z tą regułą pary *KIR2DL2/2DL3*, *3DL1/3DS1* oraz *2DS3/2DS5* to allele [52,65]. Spośród 16 genów *KIR*, 11 to geny wykazujące polimorfizm haplotypowy. Polimorfizm objawia się tym samym na poziomie haplotypów, u różnych osób występuje odmienna liczba (7-12) i rodzaje genów [52]. Geny *KIR2DL4*, *3DL3*, *3DL2* i pseudogen *KIR3DP1*, poza nielicznymi wyjątkami, zawsze znajdują się w genomie [45,76,77]. Ważną cechą genów *KIR* jest duża nierównowaga sprzężeń (LD, linkage disequilibrium), co przekłada się na istnienie haplotypów o silnie sprzężonych wersjach allelicznych. Przykładowo, w populacji kaukaskiej gen *KIR2DL2* zazwyczaj segreguje wraz z genem *KIR2DS2* [36]. Prawdopodobieństwo obecności takiego samego repertuaru *KIR* u niespokrewnionych osób wynosi mniej niż 1% [30,59]. Do tej pory zidentyfikowano 601 alleli, ponad 50 haplotypów oraz 398 genotypów *KIR* [36,99]. Dwie główne grupy haplotypów, wyróżniane na podstawie obecności genów kodujących aktywujące *KIR*, to haplotypy A i B [31]. Osoby z haplogrupy A nie posiadają w genomie fragmentu o wielkości 24 kbp, obejmującego



Tabela 1. Właściwości KIR i wiązane przez nie ligandy [wg 5,48,50,62,65,88,92]

Receptor	Właściwości	Ligand	Ekspresja na komórkach	Układ domen
KIR2DS1	Aktywujący	HLA-C2 (80K)	NK	D1/D2
KIR2DS2	Aktywujący	Prawdopodobnie HLA-C1 (80N), HLA-A*11:01	NK	D1/D2
KIR2DS3	Aktywujący	Nieznany	NK	D1/D2
KIR2DS4	Aktywujący	HLA-A*11 i niektóre HLA-C	NK	D1/D2
KIR2DS5	Aktywujący	Nieznany	NK	D1/D2
KIR3DS1	Aktywujący	HLA-B Bw4-80I (przypuszczalny ligand)	NK	D0/D1/D2
KIR2DL1	Hamujący	HLA-C2 (80K)	NK/CTL	D1/D2
KIR2DL2	Hamujący	HLA-C1 (80N), HLA-B*46:01, HLA-B*73:01, słabe powinowactwo do HLA-C2 (80K)	NK/CTL	D1/D2
KIR2DL3	Hamujący	HLA-C1 (80N), HLA-B*46:01, HLA-B*73:01, słabe powinowactwo do HLA-C2 (80K)	NK/CTL	D1/D2
KIR2DL4	Aktywujący/hamujący	HLA-G	NK	D0/D2
KIR2DL5A/B	Hamujący	Nieznany	NK/CTL	D0/D2
KIR3DL1	Hamujący	HLA-B Bw4, niektóre HLA-A Bw4	NK/CTL	D0/D1/D2
KIR3DL2	Hamujący	HLA-A*03, HLA-A*11	NK/CTL	D0/D1/D2

jącego geny *KIR2DL2*, *2DL5*, *3DS1*, *2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS5*, w związku z czym występuje w nim tylko jeden gen kodujący receptor aktywujący – *KIR2DS4* [35]. Często występuje on w postaci zmutowanej (*KIR2DS4del*), gdzie w związku z delecją 22 par zasad w eksonie 5, przesunięciem ramki odczytu i przedwczesnym kodonem STOP następuje utrata domeny transmembranowej, a receptor funkcjonuje w postaci rozpuszczalnej. Wolny receptor może wówczas wiązać ligand, ale nie przekazuje sygnału [59]. Około 80% osób rasy kaukaskiej posiada tę delecję [45,92,110]. Haplotypy grupy B to (oprócz *KIR* hamujących) różne kombinacje następujących genów aktywujących: *KIR2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS4*, *2DS5*, *3DS1* [31,59]. Zróżnicowanie haplotypów powstaje m.in. przez rekombinacje w regionie między *KIR3DP1* a *KIR2DL4*. Wyróżnia się cztery haplotypy, tzw. centromeryczne. Haplotyp centromeryczny A (cA; *3DL3-2DL3-2DP1-2DL1-3DP1*) charakteryzuje obecność *KIR2DL3*, przy braku *KIR2DS2* i *KIR2DL2*. W haplocyście centromerycznym B (cB; *3DL3-2DS2-2DL2-2DL5B-2DS3C/2DS5C-*

2DP1-2DL1-3DP1) występują geny *KIR2DS2* i *KIR2DL2*, natomiast brak *KIR2DL3* [52]. W obu tych haplotypach może znaleźć się *KIR2DL1*, ale jego produkty, w zależności od umiejscowienia genu charakteryzują się różną siłą wiązania liganda HLA-C2 (ligand jest mocniej wiązany przez produkt genu *KIR2DL1*, należącego do cA) [44]. Obecność genów *KIR3DL1* i *KIR2DS4* charakteryzuje haplotyp telomeryczny A (tA; *2DL4-3DL1-2DS4-3DL2*), natomiast w haplocyście telomerycznym B znajdują się geny *KIR3DS1* i *KIR2DS1* (tB; *2DL4-3DS1-2DL5A-2DS3T/2DS5T-2DS1-3DL2*) [52]. Dana osoba może posiadać 2 kopie haplotypu A (genotyp AA), B (genotyp BB) lub po jednej kopii A i B (genotypy AB). Dwa ostatnie genotypy określa się mianem Bx. Różnice w repertuarze genów *KIR* mogą generować odmienną odpowiedź immunologiczną ekspresjonujących je komórek. Znajduje to odzwierciedlenie w skuteczności walki z zakażeniami wirusowymi, zapadalności na nowotwory i skłonności do chorób autoimmunologicznych.

Przyjmuje się, że posiadanie danego genu *KIR* gwarantuje jego ekspresję przynajmniej na niektórych komórkach NK [32], przy czym czynniki kontrolujące i regulujące ekspresję nie są dobrze poznane [30,59]. Pod uwagę bierze się metylację wysp CpG w okolicach startu transkrypcji, czego wynikiem jest hamowanie ekspresji, natomiast nieznane są czynniki determinujące demetylację [30,59,94]. Wyklucza się cytokiny jako regulatory poziomu ekspresji *KIR* [30,59]. Dwie osoby posiadające taki sam układ genów *KIR*, wykazują inną ich ekspresję na powierzchni komórek NK. Przykładowo, jedna kopia allelu *KIR3DS1* warunkuje to, że 20-50% komórek prezentuje ten receptor na swojej powierzchni [82,84], a *KIR2DS3* pojawia się na powierzchni rzadko, gdyż jego produkt może być przetrzymywany wewnątrzkomórkowo [104]. W wyniku duplikacji jedna osoba może mieć trzy, a nawet cztery kopie niektórych genów *KIR*, co znajduje odzwierciedlenie w poziomie ekspresji [30,52,78,107].

Geny *KIR* są wysoce polimorficzne (bogatsze zróżnicowanie charakteryzuje jedynie geny *HLA*), dotyczy to zarówno polimorfizmu haplotypowego, insercyjno-delecyjnego, jak i mutacji pojedynczych nukleotydów (SNP, single nucleotide polymorphism). Złożony, niewyjaśniony sposób regulacji ekspresji sprawia, że nawet osoby o podobnym zestawie genów *KIR* mogą różnić się podatnością na zakażenia oraz nieswoistą odpowiedzią przeciwwirusową komórek NK. Ma to również związek z polimorfizmem genów kodujących ich ligandy (*HLA*) [109].

Ligandy receptorów *KIR* (*HLA* klasy I)

KIR rozwinęły się stosunkowo szybko w toku ewolucji i niezależnie u różnych gatunków ssaków naczelnych, wykazując koewolucję z *HLA* [2]. Częściki *HLA* klasy I biorą udział w odporności przeciwwirusowej, ponieważ prezentują antygeny patogenów wewnątrzkomórkowych (m.in. wirusów). *HLA* klasy II prezentują antygeny zewnątrzkomórkowych patogenów limfocytom Th, które wytwarzają cytokiny, pobudzając tym samym tworzenie przeciwciał przez limfocyty B. Wśród *HLA* klasy I wyróżnia się *HLA-A*, *HLA-B* i *HLA-C* [108]. *HLA-B* zawierają 2 warianty epitopów: Bw4 obecny w 1/3 cząsteczek *HLA-B* i w niektórych *HLA-A* oraz Bw6 występujący w 2/3 cząsteczek *HLA-B*. Epitopy te różnią się 5 aminokwasami w pozycjach 77, 80-83 [11,81]. Epitop Bw4 ma 2 podtypy: 80I i 80T, odpowiednio z izoleucyną i treoniną w pozycji 80 [66]. Aminokwas w tej pozycji, znajdujący się w helisie α -1 odgrywa najważniejszą rolę w interakcji ligand-receptor [15]. Częściki *HLA-C* występują w 2 allotypach: C1-80N, gdzie w pozycji 80 obecna jest asparagina i C2-80K z lizyną w pozycji 80 [10,15,66]. Receptory dwudomenowe *KIR2DL2*, *2DS2* i *2DL3* rozpoznają cząsteczki *HLA-C1*, a receptory *KIR2DL1* i *2DS1* cząsteczki *HLA-C2*. *2DS4* wiąże *HLA-A*11*, niektóre *HLA-C1* i *-C2*. Receptory trójdomenowe rozpoznają cząsteczki *HLA-A* i *HLA-B*. *KIR3DL1* wiąże *HLA-B Bw4* (przy czym

większe hamowanie aktywności zaobserwowano w obecności *HLA-B Bw4-80I* niż przy *HLA-B Bw4-80T*), a *KIR3DL2* – *HLA-A-3* i *HLA-A11* [50]. Domeny pozakomórkowe *KIR3DL1* i *KIR3DS1* są homologiczne w 97%, co może wskazywać na możliwość wiązania przez nie tych samych ligandów, jednak nie jest to jeszcze rozstrzygnięte [11,79]. Poznane dotychczas ligandy *HLA* i odpowiadające im receptory *KIR* przedstawiono w tabeli 1.

ZWIĄZEK GENÓW *KIR* I ICH LIGANDÓW *HLA* Z ZAKAŻENIEM HIV

Ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (HIV, human immunodeficiency virus) należy do rodziny *Retroviridae* i rodzaju *Lentivirus* [26]. Zakażenie HIV cechuje stopniowe obniżanie liczby limfocytów T CD4⁺, co jest równoznaczne z wyniszczeniem układu odpornościowego gospodarza i zwiększeniem zapadalności na zakażenia oportunistyczne, np. bakteryjne i grzybicze (*Pneumocystis jirovecii*) zapalenia płuc, salmonellozę, kandydozy, a także na niektóre nowotwory. AIDS (zespół nabytego niedoboru odporności, acquired immunodeficiency syndrome) wywołany przez HIV doprowadza do degeneracji ośrodkowego układu nerwowego i śmierci chorego. Rola czynników genetycznych związana z wejściem wirusa do komórek gospodarza w podatności na zakażenie HIV jest dość dobrze poznana. Przykładem jest mutacja genu kodującego koreceptor *CCR5* dla HIV – *CCR5-Δ32*, która w układzie homozygotycznym prawie w 100% chroni przed zakażeniem szczepami M-tropowymi R5 [7,111,112]. Wciąż brakuje spójnych danych dotyczących wpływu czynników genetycznych na odpowiedź immunologiczną podczas zakażenia HIV. Wiadomo, że podczas przebiegu infekcji stosunek subpopulacji komórek NK jest zmienny. W początkowej fazie infekcji dominują komórki NK1, a wraz z rozwojem zakażenia pojawia się więcej komórek NK2, które są mniej funkcjonalne i mają więcej receptorów hamujących [65]. Stwierdza się większą cytotoksyczność komórek NK u osób eksponowanych na HIV, niezakażonych (exposed uninfected - EU) w porównaniu do grup osób seropozytywnych [31,49,51,93].

Źródła literaturowe sugerują korzystny wpływ posiadania przewagi *KIR* aktywujących (*aKIR*), chroniący przed zakażeniem HIV w przypadku ekspozycji, zwłaszcza, kiedy receptorom aktywującym towarzyszą również ich ligandy, co podnosi potencjał cytotoxiczny komórek NK [9,89,93,103]. Jednak podkreśla się znaczenie receptorów hamujących (*iKIR*) przy licencjonowaniu komórek NK, selekcji odpowiednio ukierunkowanych klonów i przy utrzymywaniu niepobudzonych komórek NK w stanie gotowości do czasu pojawienia się czynnika inicjującego cytotoxicność, aby mogły wówczas efektywniej zareagować [49]. Na ogół komórki NK są zdominowane przez sygnały hamujące, a przy zaistnieniu stymulującego czynnika, uaktywniają się sygnały powodujące niszczenie zainfekowanych komórek docelowych [101]. Nie poznano jeszcze wszystkich ligandów aktywujących *KIR* (tab. 1). Przyпуска się,



Tabela 2. Wpływ obecności polimorficznych genów *KIR* na podatność i przebieg zakażenia HIV

<i>KIR</i>	Wpływ na:			Skutek/mechanizm
	Podatność	Przebieg	Skuteczność terapii	
<i>KIR2DS1</i>	↑	↓	bd	Zwiększenie podatności na zakażenie w grupie IDU [110] Spadek wiremii [21]
<i>KIR2DS2</i>	bd	bd	↓↑	Niższe ryzyko transmisji wirusa w przypadku ekspozycji na drodze seksualnej [51] Ryzyko niepowodzenia immunologicznego leczenia [97] Większe szanse na sukces immunologiczny leczenia cART u kobiet [badania własne]
<i>KIR2DS3</i>	bd	bd	↓	Mniejsze szanse na sukces immunologiczny leczenia cART u kobiet [badania własne]
<i>KIR2DS4</i>	↑↓	↑	bd	Zwiększenie transmisji wirusa na drodze heteroseksualnej w przypadku obecności allelu <i>2DS4*001</i> [69] Zmniejszenie podatności w populacji chińskiej oraz wśród Afroamerykanów [1] Wzrost wiremii w przypadku obecności allelu <i>KIR2DS4del</i> [21]
<i>KIR3DS1</i>	↓	↑↓	bd	Zmniejszona podatność z powodu znacznej aktywacji komórek NK, zwłaszcza w przypadku homozygot [21,41,63,89,100,110] Szybsza progresja manifestująca się szybszym spadkiem liczby limfocytów T CD4 ⁺ [38,66] Wolniejsza progresja AIDS (wyższa liczba limfocytów T CD4 ⁺ na wczesnym etapie infekcji w porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami <i>KIR3DS1</i> , dłuższy okres bezobjawowy, brak wpływu na wiremii) [10]
<i>KIR2DL1</i>	bd	↓	↑	Zwiększona produkcja IFN przez komórki NK <i>KIR2DL1</i> ⁺ w odpowiedzi na HIV-1 [37] Zwiększa szanse na sukces immunologiczny leczenia cART [badania własne]
<i>KIR2DL2</i>	↓	bd	bd	Niższe ryzyko transmisji wirusa w przypadku ekspozycji na drodze seksualnej [51] Obniżenie podatności na zakażenie, przy braku liganda HLA-C1 [badania własne]
<i>KIR2DL3</i>	↓↑	bd	↑	Ochronne działanie w przypadku ekspozycji na drodze seksualnej oraz IDU [110] Podwyższone ryzyko transmisji wirusa w przypadku ekspozycji na drodze seksualnej [51] Większa szansa na sukces immunologiczny terapii [97] Zwiększa szanse na sukces immunologiczny leczenia cART [badania własne]
<i>KIR2DL5</i>	↑	bd	↑	Wzrost podatności na zakażenie w przypadku obecności <i>KIR2DL5B</i> [110] <i>KIR2DL5A</i> zwiększa szanse na sukces immunologiczny leczenia cART u kobiet przyjmujących dożylnie narkotyki [badania własne]
<i>KIR3DL1</i>	bd	↑	bd	Szybszy rozwój zakażenia [31] Wyższa wiremii i szybszy spadek liczby limfocytów T CD4 ⁺ [53]
Przewaga genów aktywiających (<i>aKIR</i>)	↓	↑	bd	Ochronny efekt wykazany w grupach ekspozowanych niezakażonych, ze względu na wyższy potencjał cytotoxiczny komórek NK [9,101] Spadek liczby limfocytów T CD4 ⁺ u zakażonych nosicieli haplotypu <i>B KIR</i> [31,50]

↑/↓ - wzrost/spadek podatności na zakażenie; szybsza/wolniejsza progresja; wyższa/niższa skuteczność terapii cART; bd – brak danych

że receptory aktywujące mogą mieć słabsze powinowactwo do ligandów w porównaniu do receptorów hamujących [70]. W ten sposób sieć KIR jest dostosowana do monitorowania zmian we własnych antygenach, ekspresjonowanych na powierzchni komórek organizmu. Aktywujące i/lub hamujące KIR ze słabym powinowactwem do liganda mają korzystny wpływ na

przeciwdziałanie infekcjom wirusowym, ale są związane z większą podatnością na choroby autoimmunologiczne i niektóre nowotwory [2]. Można to tłumaczyć tym, że komórki NK z ekspresją receptorów aktywujących mają niższy próg aktywacji od komórek NK ekspresjonujących tylko hamujące KIR, pozwalając im szybko i agresywnie reagować podczas infekcji czy stanu zapal-

Tabela 3. Wpływ obecności wybranych ligandów KIR (allotypów HLA) na podatność i przebieg zakażenia HIV

HLA	Wpływ na:			Skutek/mechanizm
	Podatność	Przebieg	Skuteczność terapii	
<i>HLA-B Bw6</i>	bd	↓	bd	Szybszy rozwój zakażenia [31], zwłaszcza w wypadku homozygot <i>HLA-B Bw6/Bw6</i> [53]
<i>HLA-B Bw4</i>	↓	↓	↑	Mniejsza podatność na zakażenie [badania własne] Wolniejsza progresja AIDS (dłuższy okres bezobjawowy, niższa wiremia, wolniejszy spadek liczby limfocytów T CD4 ⁺) w przypadku homozygot <i>HLA-B Bw4/Bw4</i> [27] Utrzymywanie wyższej liczby limfocytów T CD4 ⁺ [50], zarówno wśród pacjentów nieleczonych, jak i poddanych terapii antyretrowirusowej [43]
<i>HLA-B Bw4-80I</i>	bd	↓	bd	Wolniejsza progresja zakażenia [64] Niższa wiremia, ale brak zmian w liczbie limfocytów T CD4 ⁺ [10]
<i>HLA-B Bw4-80T</i>	bd	↔	bd	Brak wpływu na przebieg zakażenia [66]
<i>HLA-C1</i>	bd	↓	bd	Utrzymywanie wyższej liczby limfocytów T CD4 ⁺ [50]

↑/↓ - wzrost/spadek podatności na zakażenie; szybsza/wolniejsza progresja; wyższa/niższa skuteczność terapii cART; ↔ - brak wpływu; bd – brak danych

nego. Jednak trwałe pobudzenie komórek NK pogłębia uszkodzenia wywołane autoimmunoagresją, a utrzymujący się stan zapalny może sprzyjać nowotworzeniu [2]. W badaniach partnerów różniących się statusem serologicznym wykazano niedopasowanie KIR/HLA, jako czynnik ograniczający transmisję HIV [51]. W przypadku ekspozycji drogą seksualną dochodzi do przekazania wirusa nie tylko w postaci wolnych wirionów, ale także zakażonych komórek, obecnych w nasieniu i wydzielinach dróg rodnych. Jeśli komórki osoby zakażonej nie niosą na powierzchni odpowiednich HLA, będących ligandami hamujących KIR obecnych na limfocytach NK osoby eksponowanej, wówczas, zgodnie z koncepcją „missing self” stają się komórkami docelowymi dla komórek NK i zostają wyeliminowane [51].

W studium przypadku seronegatywnego partnera pacjentki zakażonej HIV, posiadał on, oprócz ochronnej mutacji *CCR5-Δ32* w układzie homozygotycznym, więcej aktywnych *KIR* w porównaniu do zakażonej partnerki, będącej heterozygotą *CCR5+/Δ32* [111]. Zaobserwowano jednak dużą częstość genów receptorów hamujących u wielokrotnie eksponowanych, niezakażonych kobiet, lecz korelowało to z brakiem obecności ich ligandów. Mechanizm oporności eksponowanych kobiet na HIV może tkwić w łatwiejszym pobudzeniu receptorów aktywnych przez mniejszą inhibicję receptorów hamujących [49].

HIV wpływa na dystrybucję HLA, zatrzymując cząsteczki HLA-A i B wewnątrzkomórkowo. Pozostawia natomiast na powierzchni ligandy dla receptorów hamujących (HLA-C i E), co powoduje ograniczenie aktywności komórek NK [22,65]. Posiadanie rzadko występujących alleli HLA gwarantuje powolniejszą progresję zakażenia HIV. W zakażeniu tym najistotniejsze okazują się cząsteczki HLA-B. Im większy polimorfizm tych cząsteczek, tym wolniej postępuje zakażenie, ponieważ mogą prezen-

tować większy zakres antygenów wirusowych i dłużej opierać się zmutowanym postaciom wirusa [20]. Różnice w osiągniętych rezultatach mogą mieć związek także z modulacją odpowiedzi przez konkretny peptyd wirusa wiązany przez cząsteczki MHC [79].

W tabelach 2, 3 i 4 podsumowano dotychczasowe dane literaturowe, dotyczące wpływu obecności genów *KIR* (tab. 2), ich ligandów *HLA* (tab. 3) oraz kombinacji *KIR*-ligand *HLA* (tab. 4) na podatność i przebieg zakażenia HIV (zebrane informacje dotyczą HIV-1).

KIR3DL1/3DS1 i *HLA-B Bw4*

Martin i wsp. jako pierwsi wskazali rolę receptorów KIR w zakażeniu HIV, stwierdzając związek między posiadaniem genu *KIR3DS1*, a szybszą progresją AIDS. Związek zmieniał się w obecności liganda *HLA-B Bw4* dla odpowiadającego mu receptora hamującego *KIR3DL1*, gdzie zaobserwowano znaczącą ochronę przed spadkiem liczby limfocytów T CD4⁺ i progresją AIDS [66]. W późniejszych badaniach zespołu zaobserwowano spowolniony rozwój chorób oportunistycznych i niższy poziom wiremii spowodowany obecnością tej kombinacji genów. Ochronne działanie *KIR3DS1+HLA-B Bw4*, objawiający się spowolnieniem progresji zakażenia HIV tłumaczy się zwiększoną aktywnością komórek NK [86].

Wyników Martin i wsp. nie potwierdzili Gaudieri i wsp., gen *KIR3DS1* nie wykazywał ochronnego działania w przeciwieństwie do pozytywnej roli poszczególnych alleli *HLA-B* [32]. Barbour i wsp. dowodzą, że zarówno *KIR3DS1*, jak i *HLA-B Bw4* mogą niezależnie wpływać na infekcję HIV [10]. W badaniach Longa i wsp. komórki NK osób z przynajmniej jedną kopią *KIR3DS1* wykazywały większą cytotoksyczność i wytwarzanie interferonu, niezależnie od posiadania domnianego liganda dla *KIR3DS1* - *HLA-B Bw4-80I* [63].



Tabela 4. Wpływ obecności kombinacji genów *KIR* z ich ligandami *HLA* na podatność i przebieg zakażenia HIV

Kombinacja <i>KIR-HLA</i>	Wpływ na			Skutek/mechanizm
	Podatność	Przebieg	Skuteczność terapii	
<i>KIR3DS1+HLA-B Bw4</i>	↓	↓	bd	Obniżenie podatności na zakażenie wskutek efektywnej aktywacji komórek NK [40] zwłaszcza w przypadku homozygot <i>KIR3DS1/3DS1</i> [17]
<i>KIR3DS1+HLA-B Bw4-80I</i>	↓	↓↕↔	↑	Niższa podatność na zakażenie u kobiet [badania własne] Wolniejsza progresja zakażenia (wolniejszy spadek liczby limfocytów T CD4 ⁺) [66] Niższa wiremia, jednak brak wpływu na liczbę limfocytów T CD4 ⁺ [10] Niższa wiremia i większa kontrola replikacji [3,4], zwłaszcza w przypadku większej liczby kopii <i>KIR3DS1</i> [84] Zwiększona w porównaniu do innych kombinacji produkcja CC-chemokin zapobiegająca wejściu HIV do komórek [96] Ochrona przed zakażeniami oportunistycznymi [86] Szybszy rozwój zakażenia, pomimo wolniejszego spadku limfocytów T CD4 ⁺ [31] Brak wpływu [19,33,103] Większe szanse na sukces immunologiczny leczenia cART u kobiet [badania własne]
<i>KIR3DL1+HLA-B Bw4</i>	bd	↓	bd	Wolniejsza progresja zakażenia, ze względu na mniejsze hamowanie aktywności cytotoxicznej komórek NK [64]
<i>KIR3DL1 + HLA-B Bw4-80I</i>	bd	↓	bd	Wolniejszy rozwój zakażenia, niższa wiremia, ograniczenie hamowania aktywności cytotoxicznej komórek NK, zwłaszcza w wypadku allelu <i>KIR3DL1*004</i> , którego produkt nie ulega ekspresji na powierzchni [67] Obniżona progresja AIDS w przypadku wysokoekspresyjnego allelu <i>KIR3DL1*h</i> [67,102]
<i>KIR3DS1/3DL1 +HLA-B Bw4</i>	bd	↓	↑	Obniżenie progresji zakażenia szczególnie u nosicieli <i>HLA-B Bw4-80I</i> [53] Utrzymywanie wyższej liczby limfocytów T CD4 ⁺ , zarówno wśród pacjentów nieleczonych, jak i poddanych terapii antyretrowirusowej [43]
<i>KIR2DL2 +HLA-C1</i>	↑	bd	bd	Wzrost podatności na zakażenie u kobiet [badania własne]
<i>KIR2DL3+HLA-C1</i>	↓	↑↓	bd	Niższa podatność na zakażenie [badania własne] Wzrost wiremii, zwiększenie śmiertelności [72] Niższa wiremia, wolniejszy spadek liczby limfocytów T CD4 ⁺ [58]
<i>KIR2DL2/2DL3+HLA-C1</i>	↓	bd	bd	Mniejsze ryzyko transmisji wirusa z matki na dziecko [83]
Przewaga aktywujących <i>KIR+HLA-C1</i>	↓	bd	bd	Mniejsza podatność ze względu na dużą aktywność cytotoxiczną komórek NK [101]
Obecność genów hamujących (<i>iKIR</i>), przy jednoczesnym braku ich ligandów	↓	bd	bd	Obniżona podatność na zakażenie, ze względu na niższy próg aktywacji komórek NK [49]
Niedopasowanie <i>KIR/</i> <i>HLA</i> między partnerami seksualnymi	↓	bd	bd	Ograniczenie transmisji wirusa, większa alloreaktywność komórek NK wobec zakażonych komórek seropozytywnego partnera [51]

↑/↓ - wzrost/spadek podatności na zakażenie; szybsza/wolniejsza progresja; wyższa/niższa skuteczność terapii cART; ↔ - brak wpływu; bd – brak danych

Pelak i wsp. wykazali, że im większa liczba kopii *KIR3DS1* w połączeniu z *HLA-B Bw4-80I* tym niższa wiremia HIV [84]. Osoby z wieloma kopiami *KIR3DL1* w genomie i jedną kopią *KIR3DS1* (w obecności *HLA-B Bw4-80I*) posiadały więcej komórek NK *KIR3DS1*⁺ we krwi obwodowej i efektywniejszą odpowiedź przeciwko HIV, podczas

gdy u osób posiadających wiele kopii *KIR3DS1* i żadnej *KIR3DL1* odpowiedź nie była tak silna [84].

Obecność genów *KIR3DS1* i/lub *HLA-B Bw4-80I* była również rozpatrywana w kontekście podatności na zakażenie. Tallon i wsp. wykazali, że obecność *KIR3DS1*,

najlepiej w układzie homozygotycznym przedłuża czas serokonwersji w przypadku ekspozycji na drodze seksualnej i dożylnego przyjmowania narkotyków, natomiast nie stwierdzili takiej zależności dla *HLA-B Bw4-80I* [100]. W badaniach własnych stwierdziliśmy ochronny wpływ genu *KIR3DS1*, obniżający ryzyko zakażenia w wyniku dożylnego przyjmowania narkotyków (IDU, intravenous drug users) [110]. W badaniach Chavana i wsp., dotyczących par, w których jeden z partnerów był zakażony HIV, stwierdzono częstsze występowanie genu *KIR3DS1* u osób seronegatywnych [21]. Podobną zależność wykazał zespół Habegger de Sorrentino, przy czym ochronne właściwości *KIR3DS1* zwiększała obecność allelu *HLA-B Bw4* [41]. W badaniach własnych, dotyczących podatności na zakażenie na drodze seksualnej lub dożylnego przyjmowania narkotyków, stwierdzono, że ligand *HLA-B Bw4* wykazywał działanie ochraniające przed zakażeniem HIV, a w przypadku epitopu *Bw4-80I* działanie to było zwiększone u kobiet z genem *KIR3DS1* i zmniejszone niezależnie od *KIR3DS1*, jeśli kobiety przyjmowały dożylnie środki odurzające (badania własne, niepublikowane). Ekspozycja w wyniku dożylnego przyjęcia wirusa omija barierę błon śluzowych mającą znaczenie przy ekspozycji na drodze seksualnej czy wertykalnej. Znaczenie może mieć zróżnicowana odpowiedź przeciwko wirionom lub zakażonym komórkom pochodzącym od zainfekowanej osoby, czy też szczep wirusa (R5 lub X4).

Sprawdzano hipotezę dotyczącą ekspresji *KIR3DS1* i *HLA-B Bw4-80I* wiązanej z opóźnieniem progresji zakażenia. Alter i wsp. wykazali, że komórki NK *KIR3DS1*⁺ preferencyjnie eliminowały zainfekowane komórki docelowe z ekspresją *HLA-B Bw4-80I*, co ograniczało replikację HIV [3,4]. Jednak te rezultaty nie znalazły potwierdzenia w pracach Carra i wsp. oraz Gillespie [19,33]. Pojawiają się hipotezy alternatywne uwzględniające rolę *KIR3DS1* w przebiegu infekcji HIV w zależności od stadium zakażenia. Jeśli silnie pobudzone komórki NK w reakcji przeciwko HIV na początku zakażenia nie wyeliminują wirusa z organizmu, wówczas *KIR3DS1* i przewaga aktywujących *KIR* (haplotyp B) działają na niekorzyść gospodarza indukując chroniczny stan zapalny, angażując komórki układu immunologicznego, które ulegają zakażeniu, co dalej pogłębia progresję choroby [42].

Badania Martin i wsp. wykazały, że układ *KIR3DL1+HLA-B*57* (z epitopem *Bw4-80I*) jest odpowiedzialny za spowolnienie progresji zakażenia w większym stopniu, niż *KIR3DS1+HLA-B Bw4-80I* [67]. Boulet i wsp. wykazali większą aktywność cytotoksyczną i wytwarzanie IFN- γ i TNF- α przez komórki NK ekspresjonujące receptor *KIR3DL1* [18]. Allel *KIR3DL1*004* nieulegający ekspresji na komórkach NK również został zakwalifikowany jako zaangażowany w odpowiedź przeciwko HIV, ale w obecności *HLA-B Bw4* [67]. W przypadku genu *KIR3DL1* wyróżnia się około 75 alleli, z czego m.in. *KIR3DL1*004* jest wiązany z efektywną ochroną przed zakażeniem [47]. Przypuszcza się, że jego mechanizm oddziaływania z ligandem *Bw4* jest podobny do występującego u pary *KIR2DL4* – *HLA-G*, gdzie *KIR2DL4* nie ulega eks-

presji na powierzchni komórki – pozostaje w endosomach, używając endosomalnej ścieżki sygnałowania [88].

Guerini i wsp. zaobserwowali, że występowanie aktywującego kompleksu *KIR3DL1/3DS1/Bw4** było częstsze w grupie wielokrotnie eksponowanych niezakażonych, niż w grupie zakażonych HIV, przy jednoczesnym spadku częstości hamującego układu *Bw4*/KIR3DL1** w grupie HESN (highly exposed seronegative). Warto zaznaczyć, że tych różnic nie było wśród badanych niemających allelu *HLA-B Bw4*. Wyższa częstość *KIR3DS1* u HESN przy jednoczesnej nieobecności *KIR3DL1* tłumaczona jest zmniejszeniem hamowania na rzecz aktywacji komórek NK [40]. Potwierdzają to badania Ravet i wsp., którzy stwierdzili wysoką ekspresję genu *KIR3DS1* w grupie eksponowanych niezakażonych z kombinacją *KIR3DL1/3DS1*, przy jednoczesnym obniżeniu ekspresji *KIR3DL1* [89].

Jiang i wsp. stwierdzili ochronę przed zakażeniem *KIR3DS1/3DL1+Bw4-80I*, w związku z częstszym występowaniem tej kombinacji u LTNP (long term non-progressors). Homozygoty *KIR3DL1/3DL1*, przy braku *Bw4-80I* charakteryzował wyższy poziom wirerii i większy spadek liczby limfocytów T CD4⁺ [53]. Potwierdzono również, że homozygotyczność pod względem *Bw6* przyczynia się do szybszej progresji HIV. Analizując znaczenie ligandów *KIR* w podatności na zakażenie HIV i progresji AIDS odnotowano, że geny *HLA-B*27*, *B*51* i *B*57* (niosące epitop *Bw4*) są związane z opóźnieniem progresji zakażenia, natomiast odwrotnie działają *HLA-B*08* i *B*35* (epitop *Bw6*). Udowodniono również związek między *HLA-B*44* (*Bw4*), a efektywną kontrolą wirerii. Istnieje kilka teorii tłumaczących ochronny wpływ epitopu *Bw4*. Jedną z propozycji mówi, że peptydy wirusowe są związane z większym powinowactwem przez cząsteczki *HLA-B Bw4* i wyzwalają silniejszą odpowiedź cytolityczną [27]. Tę hipotezę potwierdza wynik porównania *HLA B*0801* (*Bw6*) i *B*0802* (*Bw4*), gdzie allel z epitopem *Bw4* wiązał więcej różnorodnych endogennych peptydów [8]. Przypuszcza się, że rola epitopu *HLA-B Bw4* może mieć ścisły związek z blokowaniem hamowania komórek NK poprzez wiązanie się z ich hamującymi receptorami. Badania prowadzone w populacji zambijskiej, wśród osób zakażonych HIV rozwijających w krótkim czasie AIDS (RP, rapid progressors) i osób o spowolnionej progresji (SP, slow progressors) wykazały ochronny wpływ *HLA-B*57* (z epitopem *Bw4-80I*) przy jednoczesnej obecności *KIR3DL1*. Ze względu na niższą częstość aktywującego odpowiednika *KIR3DS1* nie można było stwierdzić czy on również może brać udział w podobnym działaniu [64]. Gdyby udało się udowodnić wyższe powinowactwo *KIR3DS1* do *HLA-B Bw4*, w porównaniu do *3DL1*, model opierający się na korzystnym wpływie aktywacji komórek NK w walce z zakażeniem HIV zostałyby potwierdzone.

KIR2DL2/2DL3 oraz *HLA-C1*

Poza często analizowanym związkiem alleli *KIR3DL1/3DS1* i *HLA-B Bw4* z zakażeniem HIV, pod uwagę



bierze się również kombinacje *KIR2DL2/2DL3* z ligandem *HLA-C1*. Paximadis i wsp. stwierdzili związek *KIR2DL2/2DL3* i *HLA-C1* z redukcją transmisji HIV z matki na dziecko. Częstsze występowanie tych genów obserwowano u matek nietransmitujących i dzieci niezakażonych [83]. Jennes i wsp. stwierdzili częstsze występowanie *KIR2DL2* (i *KIR2DS2*) oraz rzadsze *KIR2DL3* u osób wysoce ekspozowanych, niezakażonych (HESN) w porównaniu do zakażonych HIV [51]. Częstsze występowanie zarówno *KIR2DL2*, jak i *KIR2DL3* stwierdzono w grupie ekspozowanych, niezakażonych (EU). Z większym ryzykiem zakażenia wiązała się obecność *KIR2DL5* i *KIR2DL2*, ale jedynie u kobiet [110]. Badania własne wykazały także, że posiadanie układu *KIR2DL2+HLA-C1* zwiększało, a *KIR2DL3+HLA-C1* zmniejszało podatność na zakażenie. Zróznicowana siła powinowactwa receptorów *KIR2DL2* i *KIR2DL3* do liganda *HLA-C1*, gdzie *KIR2DL2* wykazuje silniejsze wiązanie [28], może wpływać na podatność na zakażenie, ze względu na stopień aktywacji komórek NK.

Ciekawe wnioski wynikały z obserwacji Jennesa i wsp., którzy porównali repertuar *KIR* i ich ligandów oraz reaktywność komórek NK, wśród par, gdzie jeden lub oboje partnerzy byli zakażeni HIV. Okazało się, że w przypadku par, gdzie do transmisji HIV nie dochodziło, często występował układ *KIR2DL1+HLA-C2* u osoby niezakażonej, natomiast u zakażonego partnera – *HLA-C1/C1*. Taki układ zapewniał skuteczne usuwanie zakażonych komórek, za pośrednictwem limfocytów NK, które nie były hamowane przez *KIR2DL1* (brak interakcji z *HLA-C1* na komórkach zakażonych, w myśl hipotezy „missing self”). Natomiast pary zakażone HIV, charakteryzowała obecność *KIR2DL3/2DL3* u osoby, która się zakażyła oraz *HLA-C1/C2* u osoby będącej źródłem wirusa. W takim wypadku aktywność cytotoksyczna komórek NK była hamowana za pośrednictwem *KIR2DL3* albo *KIR2DL1*, występującego u większości badanych osób [49].

Soria i wsp. powiązali obecność *KIR2DL3* z brakiem poprawy parametrów immunologicznych u osób poddanych cART (kombinowanej terapii antyretrowirusowej, combined antiretroviral therapy). Tłumaczy się to słabszym wiązaniem receptora *KIR2DL3* do liganda i większą aktywnością cytotoksyczną komórek NK [97]. Przeciwnie wnioski wysnuto na podstawie analizy tajskiej populacji ekspozowanych, gdzie zakażeni HIV częściej ekspresjonowali *KIR2DL3* i *HLA-C1* w porównaniu do seronegatywnych. Wśród zakażonych poziom wirerii i śmiertelność były wyższe u osób z ekspresją tych genów w porównaniu do tych, którzy ich nie posiadali [72].

GENY KODUJĄCE RECEPTORY AKTYWUJĄCE *aKIR*

Pojawiają się doniesienia dotyczące innych wariantów *KIR* i *HLA*, w odniesieniu do zakażenia HIV. Wyniki badań wskazują na korelację odporności na zakażenie HIV z liczbą genów aktywujących w genomie. W badaniach Tiemessena i wsp. korzystne dla ekspozowanych

okazało się posiadanie genów *KIR2DS2* i *KIR2DS5*. Ponadto osoby odporne na zakażenie cechowała duża różnorodność *KIR* (posiadanie 13 lub więcej genów *KIR*) i jednoczesna obecność co najmniej jednego allelu *HLA-C1* [101].

Wyniki badań własnych wskazują na wzrost ryzyka zakażenia HIV podczas dożylnego przyjmowania narkotyków, w przypadku obecności w genomie *KIR2DS1* [110]. Badania ekspozowanych na HIV w Zambii wskazują na powiązanie ekspresji allelu *KIR2DS4*001* ze zwiększoną transmisją wirusa [69]. Natomiast Aghafar i wsp. zauważyli częstsze występowanie tego genu w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy zakażonych HIV, co może sugerować ochronę przed zakażeniem [1].

Stwierdzono, że obecność genów z haplotypu B (np. *KIR2DS1*, *KIR2DS2* i *KIR2DS3*) ma związek z szybszym spadkiem liczby limfocytów T CD4⁺ i progresją AIDS, [31]. Liczba kopii wymienionych *KIR* wpływała na szybkość progresji – im więcej kopii, tym zachodziła szybciej [31]. Jiang i wsp. także dowodzą znaczenia liczby kopii genów w podatności na HIV jedynie u osób z haplotypem B [52]. Badania Sorii i wsp. wykazały częstsze występowanie *KIR2DS2* wśród osób nieodpowiadających na terapię cART [97].

PODSUMOWANIE

Nie ma wątpliwości, że zwiększona aktywność komórek NK pozwala na skuteczną reakcję obronną, ograniczającą transmisję HIV lub spowalniającą progresję w kierunku AIDS. Ponieważ zaistnienie i jakość odpowiedzi przeciwwirusowej komórek NK zależą od składu i ekspresji receptorów na ich powierzchni oraz obecności lub braku odpowiednich ligandów [16,65,89,103], szczególnie ważne są badania w tym zakresie. Jednak wyniki prowadzonych eksperymentów są często rozbieżne i nie zawsze pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków. Wynika to z ogromnego zróżnicowania allelicznego zarówno genów *KIR*, jak i genów kodujących ich ligandy *HLA*, różnej liczby kopii poszczególnych genów oraz LD między niektórymi z nich, co wiąże się z występowaniem konkretnych haplotypów. Złożona regulacja ekspresji, angażująca także mechanizmy epigenetyczne sprawia, że poszczególne allele są ekspresjonowane na powierzchni jedynie pewnego procenta komórek NK, a produkty niektórych z nich nie wydostają się na powierzchnię, pozostając wewnątrzkomórkowo w endosomach (np. *KIR3DL1*004*) [67] bądź istnieją w postaci rozpuszczalnej (*2DS4del*) [59]. Stąd też do problemu zaangażowania *KIR* w infekcje wirusowe podchodzi się bardziej kompleksowo, analizując nie tylko związek obecności poszczególnych genów, ale także haplotypów, jak również bada się wpływ obecności genów *KIR* oraz ich ligandów *HLA*, aby mieć jak najpełniejszy obraz możliwości regulacji funkcjonowania komórek NK podczas infekcji.

Analiza wyników badań dotyczących zaangażowania *KIR* i ich ligandów *HLA* w procesy związane z transmisją

HIV i stopniową degradacją układu immunologicznego wywołaną przez ten wirus, pozwala jednak na sformułowanie kilku wniosków i hipotez:

- Różnorodność genów *KIR* i *HLA* w genomie przyczynia się do ograniczenia ryzyka transmisji HIV w czasie ekspozycji oraz do spowolnienia progresji zakażenia. Zróżnicowanie to stwarza większe możliwości regulacji komórek NK, pozwalając na zachowanie właściwej równowagi między ich aktywacją w celu eliminacji zakażonych komórek, a hamowaniem tak, aby nie indukować/wzmocnić nadmiernie stanu zapalnego.
- Szczególnie ważna w zakażeniach HIV, wydaje się regulacja aktywności komórek NK, zachodząca za pośrednictwem produktów genów *KIR3DL1/3DS1* i *HLA-B Bw4* (a zwłaszcza *Bw4-80I*). Poza niektórymi wyjątkami, skutkuje obniżeniem podatności na zakażenie oraz kontrolą wirerii HIV i spowalnianiem utraty limfocytów T CD4⁺ w toku zakażenia, a co za tym idzie opóźnieniem progresji choroby.
- Niedopasowanie hamujących *KIR* i ligandów *HLA* między partnerami seksualnymi, utrudnia zakażenie, dzięki skutecznej odpowiedzi komórek NK przeciwko zakażonym HIV komórkom pochodzącym od seropozytywnego partnera, zgodnie z koncepcją „missing self”.
- Obecność hamujących *KIR*, w przypadku braku ich ligandów wiąże się z niższym poziomem aktywacji komórek NK, co przekłada się na obniżenie ryzyka zakażenia w razie ekspozycji. Podobnie występowanie receptora hamującego, wykazującego słabe powinowactwo do liganda (*KIR2DL3+HLA-C1*), wiąże się z mniejszą podatnością, ze względu na nieefektywne hamowanie komórek NK, umożliwiające odpowiedź przeciwko zakażonym komórkom. Skuteczne hamowanie, widoczne w przypadku receptora *KIR2DL2* z ligandem *HLA-C1*, powoduje wzrost podatności na zakażenie.

rek NK, co przekłada się na obniżenie ryzyka zakażenia w razie ekspozycji. Podobnie występowanie receptora hamującego, wykazującego słabe powinowactwo do liganda (*KIR2DL3+HLA-C1*), wiąże się z mniejszą podatnością, ze względu na nieefektywne hamowanie komórek NK, umożliwiające odpowiedź przeciwko zakażonym komórkom. Skuteczne hamowanie, widoczne w przypadku receptora *KIR2DL2* z ligandem *HLA-C1*, powoduje wzrost podatności na zakażenie.

- Przewaga genów kodujących aktywujące receptory *KIR* w genomie (haplotyp B), zwłaszcza w obecności ich ligandów wiąże się z wyższym potencjałem cytotoxicznym komórek NK, a tym samym obniża ryzyko zakażenia HIV. Jeśli jednak wirus nie zostanie wyeliminowany na wczesnym etapie, nadmierna aktywacja NK działa na niekorzyść organizmu. Dzieje się tak przez indukowanie stanu zapalnego, rekrutację komórek układu immunologicznego i wytwarzanie cytokin, a tym samym tworzenie warunków, w których następuje transkrypcja zintegrowanych genów HIV i jego dalsza replikacja.

Warto pamiętać, że komórki NK, wraz z ich mechanizmami regulacji, są tylko jednym z komponentów zaangażowanych w odpowiedź przeciwko HIV. Złożoność zagadnienia wynika z rozlicznych powiązań i interakcji między czynnikami gospodarza, zaangażowanymi w odpowiedź przeciwwirusową, a samym wirusem i jego strategią atakowania komórek, degradacji układu odpornościowego i unikania odpowiedzi z jego strony.

PIŚMIENNICTWO

[1] Aghafar M.Z., Witt C., Kamarulzaman A., Ismail R., Lederman M.M., Rodriguez B., Senitzer D., Lee S., Price P.: Genetic variations in loci relevant to natural killer cell function are affected by ethnicity but are generally not correlated with susceptibility to HIV-1. *Tissue Antigens*, 2012; 79: 367-371

[2] Alter G., Altfeld M.: NK cells in HIV-1 infection: evidence for their role in the control of HIV-1 infection. *J. Intern. Med.*, 2009; 265: 29-42

[3] Alter G., Martin M.P., Teigen N., Carr W.H., Suscovich T.J., Schneidewind A., Strebeck H., Waring M., Meier A., Brander C., Lifson J.D., Allen T.M., Carrington M., Altfeld M.: Differential natural killer cell-mediated inhibition of HIV-1 replication based on distinct *KIR/HLA* subtypes. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 3027-3036

[4] Alter G., Rihn S., Walter K., Nolting A., Martin M., Rosenberg E.S., Miller J.S., Carrington M., Altfeld M.: HLA class I subtype-dependent expansion of *KIR3DS1*⁺ and *KIR3DL1*⁺ NK cells during acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Virol.*, 2009; 83: 6798-6805

[5] Anel A., Aguiló J.J., Catalán E., Garaude J., Rathore M.G., Pardo J., Villalba M.: Protein kinase C- θ (PKC- θ) in natural killer cell function and anti-tumor immunity. *Front. Immunol.*, 2012; 3: 187

[6] Aranda-Romo S., Garcia-Sepulveda C.A., Comas-García A., Lovato-Salas F., Salgado-Bustamante M., Gómez-Gómez A., Noyola D.E.: Killer-cell immunoglobulin-like receptors (*KIR*) in severe A (H1N1) 2009 influenza infections. *Immunogenetics*, 2012; 64: 653-662

[7] Arenzana-Seisdedos F., Parmentier M.: Genetics of resistance to HIV infection: role of co-receptors and co-receptor ligands. *Semin. Immunol.*, 2006; 18: 387-403

[8] Arnett K.L., Huang W., Valiante N.M., Barber L.D., Parham P.: The

Bw4/Bw6 difference between *HLA-B*0802* and *HLA-B*0801* changes the peptides endogenously bound and the stimulation of alloreactive T cells. *Immunogenetics*, 1998; 48: 56-61

[9] Ballan W.M., Vu B.A., Long B.R., Loo C.P., Michaëlsson J., Barbour J.D., Lanier L.L., Wiznia A.A., Abadi J., Fennelly G.J., Rosenberg M.G., Nixon D.F.: Natural killer cells in perinatally HIV-1-infected children exhibit less degranulation compared to HIV-1-exposed uninfected children and their expression of *KIR2DL3*, *NKG2C*, and *NKp46* correlates with disease severity. *J. Immunol.*, 2007; 179: 3362-3370

[10] Barbour J.D., Sriram U., Caillier S.J., Levy J.A., Hecht F.M., Oksenberg J.R.: Synergy or independence? Deciphering the interaction of *HLA Class I* and *NK cell KIR* alleles in early HIV-1 disease progression. *PLoS Pathog.*, 2007; 3: e43

[11] Bashirova A.A., Thomas R., Carrington M.: *HLA/KIR* restraint of HIV: surviving the fittest. *Annu. Rev. Immunol.*, 2011; 29: 295-317

[12] Beltrame L.M., Sell A.M., Moliterno R.A., Clementino S.L., Cardozo D.M., Dalalio M.M., Fonzar U.J., Visentainer J.E.: Influence of *KIR* genes and their *HLA* ligands in susceptibility to dengue in a population from southern Brazil. *Tissue Antigens*, 2013; 82: 397-404

[13] Biedroń M., Kuliczowski K., Mazur G., Wróbel T.: Receptory komórek NK. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2003; 12: 529-535

[14] Bielawska-Pohl A., Pajtasz-Piasecka E., Duś D.: Związki komórek NK z komórkami dendrytycznymi. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 192-200

[15] Bimber B., O'Connor D.H.: *KIRigami*: the case for studying NK cell receptors in SIV+ macaques. *Immunol. Res.*, 2008; 40: 235-243



- [16] Boudreau J.E., Mulrooney T.J., Le Lueduc J.B., Barker E., Hsu K.C.: KIR3DL1 and HLA-B density and binding calibrate NK education and response to HIV. *J. Immunol.*, 2016; 196: 3398-3410
- [17] Boulet S., Sharafi S., Simic N., Bruneau J., Routy J.P., Tsoukas C.M., Bernard N.F.: Increased proportion of KIR3DS1 homozygotes in HIV-exposed uninfected individuals. *AIDS*, 2008; 22: 595-599
- [18] Boulet S., Song R., Kanya P., Bruneau J., Shoukry N.H., Tsoukas C.M., Bernard N.F.: HIV protective KIR3DL1 and HLA-B genotypes influence NK cell function following stimulation with HLA-devoid cells. *J. Immunol.* 2010; 184: 2057-2064
- [19] Carr W.H., Rosen D.B., Arase H., Nixon D.F., Michaelsson J., Lanier L.L.: Cutting edge: KIR3DS1, a gene implicated in resistance to progression to AIDS, encodes a DAP12-associated receptor expressed on NK cells that triggers NK cell activation. *J. Immunol.*, 2007; 178: 647-651
- [20] Carrington M., O'Brien S.J.: The influence of HLA genotype on AIDS. *Annu. Rev. Med.*, 2003; 54: 535-551
- [21] Chavan V.R., Chaudhari D., Ahir S., Ansari Z., Mehta P., Mania-Pramanik J.: Variations in KIR genes: a study in HIV-1 serodiscordant couples. *BioMed Res. Int.*, 2014; 2014: 891402
- [22] Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., Gamble T., Hosseinipour M.C., Kumarasamy N., Hakim J.G., Kumwenda J., Grinsztejn B., Pilotto J.H., Godbole S.V., Mehendale S., Chariyalertsak S., Santos B.R., Mayer K.H. i wsp.: Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365: 493-505
- [23] Di Bona D., Scaffidi V., Plaia A., Colomba C., Nuzzo D., Occhino C., Tuttolomondo A., Giammanco G., De Grazia S., Montalto G., Duro G., Cippitelli M., Caruso C.: HLA and killer cell immunoglobulin-like receptors influence the natural course of CMV infection. *J. Infect. Dis.*, 2014; 210: 1083-1089
- [24] Estefanía E., Gómez-Lozano N., Portero F., de Pablo R., Solís R., Sepúlveda S., Vaquero M., González M.A., Suárez E., Roustán G., Vilches C.: Influence of KIR gene diversity on the course of HSV-1 infection: resistance to the disease is associated with the absence of KIR2DL2 and KIR2DS2. *Tissue Antigens*, 2007; 70: 34-41
- [25] Fadda L., Alter G.: KIR/HLA: genetic clues for a role of NK cells in the control of HIV. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2011; 780: 27-36
- [26] Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L.A.: *Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Elsevier Inc., London, 2005
- [27] Flores-Villanueva P.O., Yunis E.J., Delgado J.C., Vittinghoff E., Buchbinder S., Leung J.Y., Ugialoro A.M., Clavijo O.P., Rosenberg E.S., Kalams S.A., Braun J.D., Boswell S.L., Walker B.D., Goldfeld A.E.: Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 5140-5145
- [28] Frazier W.R., Steiner N., Hou L., Dakshanamurthy S., Hurley C.K.: Allelic variation in KIR2DL3 generates a KIR2DL2-like receptor with increased binding to its HLA-C ligand. *J. Immunol.*, 2013; 190: 6198-6208
- [29] Gao X., Jiao Y., Wang L., Liu X., Sun W., Cui B., Chen Z., Zhao Y.: Inhibitory KIR and specific HLA-C gene combinations confer susceptibility to or protection against chronic hepatitis B. *Clin. Immunol.*, 2010; 137: 139-146
- [30] Gardiner C.M.: Killer cell immunoglobulin-like receptors on NK cells: the how, where and why. *Int. J. Immunogenet.*, 2008; 35: 1-8
- [31] Gaudieri S., DeSantis D., McKinnon E., Moore C., Nolan D., Witt C.S., Mallal S.A., Christiansen F.T.: Killer immunoglobulin-like receptors and HLA act both independently and synergistically to modify HIV disease progression. *Genes Immun.*, 2005; 6: 683-690
- [32] Gaudieri S., Nolan D., McKinnon E., Witt C.S., Mallal S., Christiansen F.T.: Associations between KIR epitope combinations expressed by HLA-B/-C haplotypes found in an HIV-1 infected study population may influence NK mediated immune responses. *Mol. Immunol.* 2005; 42: 557-560
- [33] Gillespie G.M., Bashirova A., Dong T., McVicar D.W., Rowland-Jones S.L., Carrington M.: Lack of KIR3DS1 binding to MHC class I Bw4 tetramers in complex with CD8+ T cell epitopes. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2007; 23: 451-455
- [34] Gonzaga R., Matzinger P., Perez-Diez A.: Resident peritoneal NK cells. *J. Immunol.*, 2011; 187: 6235-6242
- [35] González-Galarza F.F., Christmas S., Middleton D., Jones A.R.: Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res.*, 2011; 39: D913-D919
- [36] González-Galarza F.F., Takeshita L.Y., Santos E.J., Kempson F., Maia M.H., da Silva A.L., Teles e Silva A.L., Ghataoraya G.S., Alfirevic A., Jones A.R., Middleton D.: Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res.*, 2015; 43: D784-D788
- [37] Gooneratne S.L., Center R.J., Kent S.J., Parsons M.S.: Functional advantage of educated KIR2DL1 natural killer cells for anti-HIV-1 antibody-dependent activation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2016; 184: 101-109
- [38] Gooneratne S.L., Richard J., Lee W.S., Finzi A., Kent S.J., Parsons M.S.: Slaying the Trojan Horse: natural killer cells exhibit robust anti-HIV-1 antibody-dependent activation and cytolysis against allogeneic T cells. *J. Virol.*, 2015; 89: 97-109
- [39] Guerini F.R., Clerici M.: NK cells in human disease: an evolving story. *Clin. Immunol.*, 2012; 143: 203-206
- [40] Guerini F.R., Lo Caputo S., Gori A., Bandera A., Mazzotta F., Uglietti A., Zanzottera M., Maserati R., Clerici M.: Under representation of the inhibitory KIR3DL1 molecule and the KIR3DL1+/Bw4+ complex in HIV exposed seronegative individuals. *J. Infect. Dis.*, 2011; 203: 1235-1239
- [41] Habegger de Sorrentino A., Sinchi J.L., Marinic K., López R., Iliovich E.: KIR-HLA-A and B alleles of the Bw4 epitope against HIV infection in discordant heterosexual couples in Chaco Argentina. *Immunology*, 2013; 140: 273-279
- [42] Hens J., Jennes W., Kestens L.: The role of NK cells in HIV-1 protection: autologous, allogeneic or both? *AIDS Res. Ther.*, 2016; 13: 15
- [43] Hernández-Ramírez D., Esparza-Pérez M.A., Ramirez-Garcialuna J.L., Arguello J.R., Mandeville P.B., Noyola D.E., García-Sepúlveda C.A.: Association of KIR3DL1/S1 and HLA-Bw4 with CD4 T cell counts in HIV-infected Mexican mestizos. *Immunogenetics*, 2015; 67: 413-424
- [44] Hilton H.G., Guethlein L.A., Goyos A., Nemat-Gorgani N., Bushnell D.A., Norman P.J., Parham P.: Polymorphic HLA-C receptors balance the functional characteristics of KIR haplotypes. *J. Immunol.*, 2015; 195: 3160-3170
- [45] Iannello A., Debbeche O., Samarani S., Ahmad A.: Antiviral NK cell responses in HIV infection: I. NK cell receptor genes as determinants of HIV resistance and progression to AIDS. *J. Leukoc. Biol.*, 2008; 84: 1-26
- [46] Ivanova D., Krempels R., Ryfe J., Weitzman K., Stephenson D., Giggley J.P.: NK cells in mucosal defense against infection. *Biomed Res. Int.*, 2014; 2014: 413982
- [47] Ivarsson M.A., Michaëlsson J., Fauriat C.: Activating killer cell Ig-like receptors in health and disease. *Front. Immunol.*, 2014; 5: 184
- [48] Jamil K.M., Khakoo S.I.: KIR/HLA interactions and pathogen immunity. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011; 2011: 298348
- [49] Jennes W., Verheyden S., Demanet C., Adjé-Touré C.A., Vuylsteke B., Nkengasong J.N., Kestens L.: Cutting edge: resistance to HIV-1 infection among African female sex workers is associated with inhibitory KIR in the absence of their HLA ligands. *J. Immunol.*, 2006; 177: 6588-6592
- [50] Jennes W., Verheyden S., Demanet C., Menten J., Vuylsteke B., Nkengasong J.N., Kestens L.: Low CD4+ T cell counts among African HIV-1 infected subjects with group B KIR haplotypes in the absence of specific inhibitory KIR ligands. *PLoS One*, 2011; 6: e17043
- [51] Jennes W., Verheyden S., Mertens J.W., Camara M., Seydi M., Dieye

- T.N., Mboup S., Demanet C., Kestens L.: Inhibitory KIR/HLA incompatibility between sexual partners confers protection against HIV-1 transmission. *Blood*, 2013; 121: 1157-1164
- [52] Jiang W., Johnson C., Jayaraman J., Simecek N., Noble J., Moffatt M.F., Cookson W.O., Trowsdale J., Traherne J.A.: Copy number variation leads to considerable diversity for B but not A haplotypes of the human KIR genes encoding NK cell receptors. *Genome Res.*, 2012; 22: 1845-1854
- [53] Jiang Y., Chen O., Cui C., Zhao B., Han X., Zhang Z., Liu J., Xu J., Hu Q., Liao C., Shang H.: KIR3DS1/L1 and HLA-Bw4-80I are associated with HIV disease progression among HIV typical progressors and long-term nonprogressors. *BMC Infect. Dis.*, 2013; 13: 405
- [54] Jost S., Altfeld M.: Evasion from NK cell-mediated immune responses by HIV-1. *Microbes Infect. Inst. Pasteur*, 2012; 14: 904-915
- [55] Kalyanaraman N., Thayumanavan L., Jayalakshmi M.: KIR: HLA association with clinical manifestations of HBV infection in Madurai, south India. *J. Genet.*, 2016; 95: 13-19
- [56] Kärre K.: Role of target histocompatibility antigens in regulation of natural killer activity: a reevaluation and a hypothesis. W: *Mechanisms of Cytotoxicity by Natural Killer Cells*. red.: Herberman R.B., Callewaert D. Acad. Press, London, 1985, 81-92
- [57] Khakoo S.I., Thio C.L., Martin M.P., Brooks C.R., Gao X., Astemborski J., Cheng J., Goedert J.J., Vlahov D., Hilgartner M., Cox S., Little A.M., Alexander G.J., Cramp M.E., O'Brien S.J. i wsp.: HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science*, 2004; 305: 872-874
- [58] Körner C., Granoff M.E., Amero M.A., Sirignano M.N., Vaidya S.A., Jost S., Allen T.M., Rosenberg E.S., Altfeld M.: Increased frequency and function of KIR2DL1-3⁺ NK cells in primary HIV-1 infection are determined by HLA-C group haplotypes. *Eur. J. Immunol.*, 2014; 44: 2938-2948
- [59] Kuśnierczyk P.: Sensing the self: structure, genetics, biological function and possible disease associations of KIR genes and molecules. W: *Leading-Edge Immunology Research*, red.: Veskler B.A., Nova Science Publishers, New York, 2006, 95-125
- [60] Kuśnierczyk P., Mozer-Lisewska I., Zwolińska K., Kowala-Piaskowska A.E., Bura M., Bereszyńska I., Pauli A., Żeromski J.: Contribution of genes for killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) to the susceptibility to chronic hepatitis C virus infection and to viremia. *Hum. Immunol.*, 2015; 76: 102-108
- [61] Lee S.H., Biron C.A.: Here today - not gone tomorrow: roles for activating receptors in sustaining NK cells during viral infections. *Eur. J. Immunol.*, 2010; 40: 923-932
- [62] Locatelli F., Pende D., Mingari M.C., Bertina A., Falco M., Moretta A., Moretta L.: Cellular and molecular basis of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in the successful treatment of high-risk leukemias: role of alloreactive NK cells. *Front. Immunol.*, 2013; 4: 15
- [63] Long B.R., Ndhlovu L.C., Oksenberg J.R., Lanier L.L., Hecht F.M., Nixon D.F., Barbour J.D.: Conferral of enhanced natural killer cell function by KIR3DS1 in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Virol.*, 2008; 82: 4785-4792
- [64] López-Vázquez A., Miña-Blanco A., Martínez-Borra J., Njobvu P.D., Suárez-Alvarez B., Blanco-Gelaz M.A., González S., Rodrigo L., López-Larrea C.: Interaction between KIR3DL1 and HLA-B*57 supertype alleles influences the progression of HIV-1 infection in a Zambian population. *Hum. Immunol.*, 2005; 66: 285-289
- [65] Martin M.P., Carrington M.: Immunogenetics of HIV disease. *Immunol. Rev.*, 2013; 254: 245-264
- [66] Martin M.P., Gao X., Lee J.H., Nelson G.W., Detels R., Goedert J.J., Buchbinder S., Hoots K., Vlahov D., Trowsdale J., Wilson M., O'Brien S.J., Carrington M.: Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat. Genet.*, 2002; 31: 429-434
- [67] Martin M.P., Qi Y., Gao X., Yamada E., Martin J.N., Pereyra F., Colombo S., Brown E.E., Shupert W.L., Phair J., Goedert J.J., Buchbinder S., Kirk G.D., Telenti A., Connors M. i wsp.: Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. *Nat. Genet.*, 2007; 39: 733-740
- [68] Mazurek-Mochol M., Majorczyk E., Banach J., Dembowska E., Pawlik A., Kuśnierczyk P.: Are KIR genes associated with clinical parameters in the course of periodontitis? *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 1145-1151
- [69] Merino A., Malhotra R., Morton M., Mulenga J., Allen S., Hunter E., Tang J., Kaslow R.A.: Impact of a functional KIR2DS4 allele on heterosexual HIV-1 transmission among discordant Zambian couples. *J. Infect. Dis.*, 2011; 203: 487-495
- [70] Moesta A.K., Parham P.: Diverse functionality among human NK cell receptors for the C1 epitope of HLA-C: KIR2DS2, KIR2DL2, and KIR2DL3. *Front. Immunol.*, 2012; 3: 336
- [71] Montoya C.J., Velilla P.A., Chougnet C., Landay A.L., Rugeles M.T.: Increased IFN- γ production by NK and CD3⁺/CD56⁺ cells in sexually HIV-1-exposed but uninfected individuals. *Clin. Immunol.*, 2006; 120: 138-146
- [72] Mori M., Wichukchinda N., Miyahara R., Rojanawiwat A., Pathipvanich P., Tsuchiya N., Miura T., Yasunami M., Ariyoshi K., Sawanpanyalert P.: The effect of KIR2D-HLA-C receptor-ligand interactions on clinical outcome in a HIV-1 CRF01_AE-infected Thai population. *AIDS*, 2015; 29: 1607-1615
- [73] Morice W.G.: The immunophenotypic attributes of NK cells and NK-cell lineage lymphoproliferative disorders. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2007; 127: 881-886
- [74] Mozer-Lisewska I., Zwolińska K., Kowala-Piaskowska A.E., Bura M., Rozpłochowski B., Pauli A., Żeromski J., Piasecki E., Kuśnierczyk P.: Genetic (KIR, HLA-C) and some clinical parameters influencing the level of liver enzymes and early virologic response in patients with chronic hepatitis C. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2016; 64: 65-73
- [75] Nguyen P.V., Kafka J.K., Ferreira V.H., Roth K., Kaushic C.: Innate and adaptive immune responses in male and female reproductive tracts in homeostasis and following HIV infection. *Cell. Mol. Immunol.*, 2014; 11: 410-427
- [76] Niepiekło-Miniewska W., Zuk N., Dubis J., Kurpisz M., Senitzer D., Havrylyuk A., Grendziak R., Witkiewicz W., Chopyak V., Kuśnierczyk P.: Two new cases of KIR3DP1, KIR2DL4-negative genotypes, one of which is also lacking KIR3DL2. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2014; 62: 423-429
- [77] Nowak I., Barcz E., Majorczyk E., Malinowski A., Wilczyński J.R., Banasik M., Motak-Pochrzęst H., Kuśnierczyk P.: Genetic polymorphism of KIR2DL4 in the Polish population. *Tissue Antigens*, 2015; 85: 450-457
- [78] O'Connor G.M., Guinan K.J., Cunningham R.T., Middleton D., Parham P., Gardiner C.M.: Functional polymorphism of the KIR3DL1/S1 receptor on human NK cells. *J. Immunol.*, 2007; 178: 235-241
- [79] O'Connor G.M., Vivian J.P., Gostick E., Pymm P., Lafont B.A., Price D.A., Rossjohn J., Brooks A.G., McVicar D.W.: Peptide-dependent recognition of HLA-B*57:01 by KIR3DS1. *J. Virol.*, 2015; 89: 5213-5221
- [80] Pan N., Qiu J., Sun H., Miao F., Shi Q., Xu J., Jiang W., Jin H., Xie W., He Y., Zhang J.: Combination of human leukocyte antigen and killer cell immunoglobulin-like receptor genetic background influences the onset age of hepatocellular carcinoma in male patients with hepatitis B virus infection. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013; 2013: 874514
- [81] Parham P., Abi-Rached L., Matevosyan L., Moesta A.K., Norman P.J., Older Aguilar A.M., Guethlein L.A.: Primate-specific regulation of natural killer cells. *J. Med. Primatol.*, 2010; 39: 194-212
- [82] Pascal V., Yamada E., Martin M.P., Alter G., Altfeld M., Metcalf J.A., Baseler M.W., Adelsberger J.W., Carrington M., Anderson S.K., McVicar D.W.: Detection of KIR3DS1 on the cell surface of peripheral blood NK cells facilitates identification of a novel null allele and assessment of KIR3DS1 expression during HIV-1 infection. *J. Immunol.*, 2007; 179: 1625-1633



- [83] Paximadis M., Minevich G., Winchester R., Schramm D.B., Gray G.E., Sherman G.G., Coovadia A.H., Kuhn L., Tiemessen C.T.: KIR-HLA and maternal-infant HIV-1 transmission in Sub-Saharan Africa. *PLoS One*, 2011; 6: e16541
- [84] Pelak K., Need A.C., Fellay J., Shianna K.V., Feng S., Urban T.J., Ge D., De Luca A., Martinez-Picado J., Wolinsky S.M., Martinson J.J., Jamieson B.D., Bream J.H., Martin M.P., Borrow P. i wsp.: Copy number variation of KIR genes influences HIV-1 control. *PLoS Biol.*, 2011; 9: e1001208
- [85] Petitdemange C., Becquart P., Wauquier N., Béziat V., Debré P., Leroy E.M., Vieillard V.: Unconventional repertoire profile is imprinted during acute Chikungunya infection for natural killer cells polarization toward cytotoxicity. *PLoS Pathog.*, 2011; 7: e1002268
- [86] Qi Y., Martin M.P., Gao X., Jacobson L., Goedert J.J., Buchbinder S., Kirk G.D., O'Brien S.J., Trowsdale J., Carrington M.: KIR/HLA pleiotropism: protection against both HIV and opportunistic infections. *PLoS Pathog.*, 2006; 2: e79
- [87] Qiang Q., Zhengde X., Chunyan L., Zhizhuo H., Junmei X., Junhong A., Zheng C., Henter J.I., Kunling S.: Killer cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms predispose susceptibility to Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Chinese children. *Microbiol. Immunol.*, 2012; 56: 378-384
- [88] Rajagopalan S., Long E.O.: KIR2DL4 (CD158d): an activation receptor for HLA-G. *Front. Immunol.*, 2012; 3: 258
- [89] Ravet S., Scott-Algara D., Bonnet E., Tran H.K., Tran T., Nguyen N., Truong L.X., Theodorou I., Barré-Sinoussi F., Pancino G., Paul P.: Distinctive NK-cell receptor repertoires sustain high-level constitutive NK-cell activation in HIV-exposed uninfected individuals. *Blood*, 2007; 109: 4296-4305
- [90] Rivero-Juarez A., Gonzalez R., Camacho A., Manzanera-Martin B., Caruz A., Martinez-Peinado A., Torre-Cisneros J., Pineda J.A., Peña J., Rivero A.: Natural killer KIR3DS1 is closely associated with HCV viral clearance and sustained virological response in HIV/HCV patients. *PLoS One*, 2013; 8: e61992
- [91] Romero V., Azocar J., Zúñiga J., Clavijo O.P., Terreros D., Gu X., Husain Z., Chung R.T., Amos C., Yunis E.J.: Interaction of NK inhibitory receptor genes with HLA-C and MHC class II alleles in hepatitis C virus infection outcome. *Mol. Immunol.*, 2008; 45: 2429-2436
- [92] Salim P.H., Jobim M., Jobim L.F., Xavier R.M.: Autoimmune rheumatic diseases and their association with killer immunoglobulin-like receptor genes. *Rev. Bras. Reumatol.*, 2011; 51: 351-356, 362-364
- [93] Scott-Algara D., Truong L.X., Versmisse P., David A., Luong T.T., Nguyen N.V., Theodorou I., Barré-Sinoussi F., Pancino G.: Cutting edge: increased NK cell activity in HIV-1-exposed but uninfected Vietnamese intravenous drug users. *J. Immunol.*, 2003; 171: 5663-5667
- [94] Single R.M., Martin M.P., Gao X., Meyer D., Yeager M., Kidd J.R., Kidd K.K., Carrington M.: Global diversity and evidence for coevolution of KIR and HLA. *Nat. Genet.*, 2007; 39: 1114-1119
- [95] Sips M., Sciaranghella G., Diefenbach T., Dugast A.S., Berger C.T., Liu Q., Kwon D., Ghebremichael M., Estes J.D., Carrington M., Martin J.N., Deeks S.G., Hunt P.W., Alter G.: Altered distribution of mucosal NK cells during HIV infection. *Mucosal Immunol.*, 2012; 5: 30-40
- [96] Song R., Lisovsky I., Lebouché B., Routy J.P., Bruneau J., Bernard N.F.: HIV protective KIR3DL1/S1-HLA-B genotypes influence NK cell-mediated inhibition of HIV replication in autologous CD4 targets. *PLoS Pathog.*, 2014; 10: e1003867
- [97] Soria A., Guerini F.R., Bandera A., Bolognesi E., Uglietti A., Fusco C., Zucchi P., Maserati R., Rizzardini G., Clerici M., Gori A.: KIR-HLA genotypes in HIV-infected patients lacking immunological recovery despite effective antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2011; 6: e27349
- [98] Stephens H.A.: Immunogenetic surveillance of HIV/AIDS. *Infect. Genet. Evol.*, 2012; 12: 1481-1491
- [99] Takeshita L.Y., Gonzalez-Galarza F.F., dos Santos E.J., Maia M.H., Rahman M.M., Zain S.M., Middleton D., Jones A.R.: A database for curating the associations between killer cell immunoglobulin-like receptors and diseases in worldwide populations. *Database J. Biol. Databases Curation*, 2013; bat021
- [100] Tallon B.J., Bruneau J., Tsoukas C.M., Routy J.P., Kiani Z., Tan X., Bernard N.F.: Time to seroconversion in HIV-exposed subjects carrying protective versus non protective KIR3DS1/L1 and HLA-B genotypes. *PLoS One*, 2014; 9: e110480
- [101] Tiemessen C.T., Paximadis M., Minevich G., Winchester R., Shalekoff S., Gray G.E., Sherman G.G., Coovadia A.H., Kuhn L.: Natural killer cell responses to HIV-1 peptides are associated with more activating KIR genes and HLA-C genes of the C1 allotype. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2011; 57: 181-189
- [102] Tomescu C., Duh F.M., Hoh R., Viviani A., Harvill K., Martin M.P., Carrington M., Deeks S.G., Montaner L.J.: Impact of protective killer inhibitory receptor/human leukocyte antigen genotypes on natural killer cell and T-cell function in HIV-1-infected controllers. *AIDS*, 2012; 26: 1869-1878
- [103] Tomescu C., Duh F.M., Lanier M.A., Kapalko A., Mounzer K.C., Martin M.P., Carrington M., Metzger D.S., Montaner L.J.: Increased plasmacytoid dendritic cell maturation and natural killer cell activation in HIV-1 exposed, uninfected intravenous drug users. *AIDS*, 2010; 24: 2151-2160
- [104] VandenBussche C.J., Mulrooney T.J., Frazier W.R., Dakshanamurthy S., Hurley C.K.: Dramatically reduced surface expression of NK cell receptor KIR2DS3 is attributed to multiple residues throughout the molecule. *Genes Immun.*, 2009; 10: 162-173
- [105] Vilches C., Parham P.: KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002; 20: 217-251
- [106] Wauquier N., Padilla C., Becquart P., Leroy E., Vieillard V.: Association of KIR2DS1 and KIR2DS3 with fatal outcome in Ebola virus infection. *Immunogenetics*, 2010; 62: 767-771
- [107] Yawata M., Yawata N., Draghi M., Little A.M., Partheniou F., Parham P.: Roles for HLA and KIR polymorphisms in natural killer cell repertoire selection and modulation of effector function. *J. Exp. Med.*, 2006; 203: 633-645
- [108] Zipeto D., Beretta A.: HLA-C and HIV-1: friends or foes? *Retrovirology*, 2012; 9: 39
- [109] Zwolińska K.: Czynniki genetyczne związane z podatnością na zakażenie HIV oraz z progresją zakażenia. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 73-91
- [110] Zwolińska K., Błachowicz O., Tomczyk T., Knysz B., Gąsiorowski J., Zalewska M., Orzechowska B.U., Sochocka M., Piasecki E.: The effects of killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genes on susceptibility to HIV-1 infection in the Polish population. *Immunogenetics*, 2016; 68: 327-337
- [111] Zwolińska K., Fleischer-Stępniewska K., Knysz B., Błachowicz O., Piasecki E.: Genetic diagnosis of seronegative (HIV-) partner of female patient with AIDS in the context of HIV transmission. *HIV AIDS Rev.*, 2016; 15: 97-100
- [112] Zwolińska K., Knysz B., Rybka K., Pazgan-Simon M., Gąsiorowski J., Sobczyński M., Gładysz A., Piasecki E.: Protective effect of CCR5-Δ32 against HIV infection by the heterosexual mode of transmission in a Polish population. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2013; 29: 54-60

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.