

Received: 2011.06.24
Accepted: 2011.09.06
Published: 2011.09.21

Znaczenie polimorfizmu HLA-E w odpowiedzi immunologicznej*

The role of HLA-E polymorphism in immunological response

Milena Iwaszko, Katarzyna Bogunia-Kubik

Institut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda, Polska Akademia Nauk we Wrocławiu

Streszczenie

HLA-E jest najlepiej poznanym antygenem MHC klasy Ib i najmniejszą polimorficzną cząsteczką ze wszystkich molekuł MHC klasy I. W ludzkiej populacji opisano zaledwie dziesięć alleli, które kodują trzy różne białka. Tylko dwa z tych alleli HLA-E*0101 oraz HLA-E*0103 występują w populacji z dużą częstością (około 50% każdy z nich). Allele te różnią się między sobą jednym aminokwasem w pozycji 107 w domenie $\alpha 2$ łańcucha ciężkiego HLA-E. W białku kodowanym przez allel HLA-E*0101 jest to arginina, a w kodowanym przez allel HLA-E*0103 glicyna. Białka te wykazują różnice w ekspresji powierzchniowej, powinowactwie do peptydów liderowych oraz w stabilności termicznej.

HLA-E jest ligandem receptorów CD94/NKG2 umiejscowionych na komórkach NK oraz receptorów TCR obecnych na limfocytach NK-CTL (NK-cytotoxic T lymphocyte), pełniąc w ten sposób podwójną rolę, zarówno w odporności wrodzonej, jak i nabytej. W pracy przedstawiono znaczenie cząsteczek HLA-E w odpowiedzi immunologicznej, ze szczególnym uwzględnieniem związków między polimorfizmem HLA-E*0101/HLA-E*0103 a przebiegiem takich chorób jak: cukrzyca typu 1, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, rak jamy nosowo-gardłowej, infekcje wirusem HCV oraz HIV, poronienia nawykowe oraz wynikiem przeszczepiania komórek hematopoetycznych.

Słowa kluczowe:

HLA-E • polimorfizm • ekspresja • znaczenie kliniczne

Summary

The HLA-E protein is one of the most extensively studied MHC class Ib antigens and the least polymorphic one compared to other MHC class I molecules. In the human population there have been reported just ten alleles encoding three different peptides. Only two of these alleles, namely HLA-E*0101 and HLA-E*0103, are widely distributed (around 50% each). The proteins encoded by these alleles differ from each other in one amino acid at position 107. In HLA-E*0101 it is arginine and in HLA-E*0103 it is glycine. The difference between these proteins manifests itself in surface expression levels, affinities to leader peptides and thermal stabilities of their complexes.

The HLA-E molecule is a ligand for CD94/NKG2 receptors on NK cells and TCR receptors on NK-CTL (NK-cytotoxic T lymphocyte) cells, so it plays a double role in both innate and adaptive immunity. This paper reviews the knowledge on the role of the HLA-E molecule in the immunological response. Aspects related to polymorphism of the HLA-E gene and the course of

* Praca zrealizowana w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr N-N402-193335.



several diseases including type I diabetes, ankylosing spondylitis, HCV and HIV infections, nasopharyngeal cancer and recurrent spontaneous abortions, as well as the outcome of hematopoietic stem cell transplantation, are presented and discussed in more detail.

Key words: HLA-E • polymorphism • expression • clinical significance

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=960195>

Word count: 4748

Tables: 3

Figures: 1

References: 81

Adres autorki: dr hab. Katarzyna Bogunia-Kubik, prof. PAN, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda we Wrocławiu, ul. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: bogunia@itd.pan.wroc.pl

CZĄSTECZKA HLA-E – BUDOWA I FUNKCJE

Nieklasyczne cząsteczki należące do klasy MHC Ib: HLA-E, HLA-G i HLA-F zostały odkryte w latach 1987–1990 przez zespół Geraghty’ego [22,23]. Odznaczają się znacznie mniejszym stopniem polimorfizmu i mają bardziej zawężoną dystrybucję tkankową od białek MHC klasy Ia. Najlepiej poznana cząsteczką MHC klasy Ib jest HLA-E, która w przeciwieństwie do innych molekuł tej klasy wykazuje ekspresję w większości tkanek, ale niższą niż antygeny pochodzące z MHC klasy Ia [68].

Białko HLA-E ma masę około 45 kDa, a kodujący je gen składa się z ośmiu eksonów. Ekson pierwszy koduje peptyd liderowy, drugi, trzeci i czwarty kodują kolejno domeny $\alpha 1$, $\alpha 2$ i $\alpha 3$, piąty koduje region transmembranowy, a dwa ostatnie eksony część cytoplazmatyczną białka.

Ogólna struktura HLA-E jest bardzo podobna do budowy molekuł MHC klasy Ia [58]. Cząsteczka HLA-E zbudowana jest z łańcuchów ciężkiego i lekkiego. Na łańcuch ciężki składają się trzy domeny zewnątrzkomórkowe ($\alpha 1$, $\alpha 2$ i $\alpha 3$) stanowiące 80% długości łańcucha, krótki fragment przechodzący przez błonę i krótka część wewnątrzcytoplazmatyczna. Łańcuch lekki to $\beta 2$ -mikroglobulina. Domeny $\alpha 1$ oraz $\alpha 2$ tworzą wspólnie rowek wiążący peptydy. Jego brzegi utworzone są przez dwie helisy α , a dno stanowią struktury β . Rowek ten osadzony jest na $\beta 2$ -mikroglobulinie i domenie $\alpha 3$, które znajdują się między nim a błoną komórkową. Większość peptydów liderowych wykazuje właściwości hydrofobowe, w związku z tym, aby ułatwić ich wiązanie, rowek w HLA-E jest również wysoce hydrofobowy [57]. Znajduje się w nim pięć kieszonek wiążących łańcuchy boczne aminokwasów danego peptydu. Kieszonki te zajmują pozycje P2, P3, P6, P7 i P9. Trzy z nich, w pozycjach P2, P7 i P9, to kieszonki głębokie, wiążące odpowiednio metioninę, walinę i leucynę. Dwie pozostałe P3 i P6, to płytkie kieszonki wiążące alaninę oraz treoninę. Wielkość rowka jest podobna do wielkości rowka występującego w cząsteczkach MHC klasy Ia, jednak mimo to, że cząsteczki te mają sześć kieszonek, to do przyłączenia przez nie peptydu wymagana jest interakcja tylko w dwóch lub trzech pozycjach. W przeciwieństwie do nich, do zakotwiczenia peptydu na HLA-E potrzebna jest interakcja we wszystkich jego pięciu kieszonkach. Obecność większej

liczby wymaganych miejsc wiążących narzuca większe ograniczenia na sekwencje peptydów zdolnych do związania się z HLA-E, co kontrastuje ze znacznie swobodniejszym mechanizmem przyłączania peptydów przez molekuły MHC klasy Ia [58,70].

W standardowych warunkach fizjologicznych HLA-E łączy się przede wszystkim z peptydami pochodzącymi z reszt aminokwasowych 3-11 sekwencji sygnałowych większości molekuł HLA klasy Ia [9,39,58]. Podczas translokacji tych molekuł ich peptydy sygnałowe są odcinane przez peptydazy sygnałowe (SPase). Odcięte fragmenty pozostają zakotwiczone w błonie, gdzie przecinane są przez peptydazy peptydów sygnałowych (SPPase) i hydrofilowe oligopeptydy uwalniane są do cytosolu [41]. Oligopeptydy te rozkładane są następnie przez proteasom dając w rezultacie peptydy liderowe [4]. Białko transportujące związane z przetwarzaniem antygenów (transporters associated with antigen processing – TAP) oraz tapazyjna przenoszą peptydy liderowe do retikulum endoplazmatycznego, gdzie peptydy te mogą wchodzić w interakcje z białkami HLA-E umożliwiając ich ekspresję powierzchniową [9,12,39]. Proces ten jest więc ściśle kontrolowany i zależy w pewnym stopniu od ekspresji molekuł MHC klasy Ia, które służą jako główne źródło peptydów liderowych oraz od prawidłowego funkcjonowania maszyny przetwarzającej antygeny.

HLA-E potrafi również wiązać peptydy pochodzące z sekwencji sygnałowych molekuł HLA-G, białek szoku termicznego Hsp60 [49], a także białek związanych z opornością wielolekową (multidrug resistance-associated protein – MRP7) [81]. Wykazano także, że niektóre peptydy ksenogeniczne zdolne są do tworzenia kompleksów z HLA-E umożliwiając jego ekspresję na powierzchni komórki. Należą tutaj peptydy wirusowe pochodzące z cytomegalowirusów (CMV) [19,43,74], wirusów zapalenia wątroby typu C (HCV) [53], wirusów HIV [54], wirusów Epsteina-Barr (EBV) [78], wirusów grypy [78], a także peptydy bakteryjne pochodzące z *Salmonella vaccine* [66] i *Mycobacterium sp.* [27].

INTERAKCJA HLA-E z CD94-NKG2

Białko HLA-E jest ligandem receptorów CD94/NKG2 [8,11,13,40,63] występujących głównie na komórkach

NK [44] oraz subpopulacji limfocytów CTL [10,48,51] i w związku z tym odgrywa istotną rolę w regulacji cytotoksycznej odpowiedzi komórek immunologicznych. Receptory CD94/NKG2 należą do lektyn typu C i zbudowane są z podjednostki CD94 połączonej mostkiem disiarczkowym z różnymi białkami z rodziny NKG2 [14,16,38]. Rodzina NKG2 składa się z izoform zarówno pobudzających (NKG2C), jak i inhibujących (NKG2A, B) aktywność cytotoksyczną, a więc ich kompleksy z CD94 zdolne są do przekazywania różnych sygnałów w czasie interakcji z HLA-E [15]. Oddziaływanie między HLA-E a komórkami NK odbywa się głównie za pośrednictwem interakcji z receptorem CD94/NKG2A. Na prawidłowo działającej komórce receptor ten rozpoznaje prezentowane przez HLA-E peptydy liderowe pochodzące z klasycznych białek MHC klasy Ia i przekazuje sygnał blokujący aktywację komórek NK [8]. Dzięki temu mechanizmowi komórki NK monitorują zarówno syntezę molekuł MHC klasy Ia, jak i zdolność komórek do prezentowania antygenów [4,36].

Infekcja wirusowa lub transformacja nowotworowa wywierają wpływ na liczbę dostępnych peptydów liderowych pochodzących z białek MHC klasy Ia albo wskutek zahamowania ich ekspresji [3] albo poprzez zaburzenie funkcjonowania maszyneryi TAP [20]. Przy niewielkiej liczbie dostępnych peptydów liderowych nie dochodzi do ekspresji białek HLA-E na powierzchni komórki, w związku z czym komórki NK nie otrzymują sygnału hamującego za pośrednictwem receptora CD94/NKG2A, a to powoduje ich aktywację i licę komórek docelowych. Wykazano również, że aktywujący receptor CD94/NKG2C może oddziaływać z białkiem HLA-E [11], jednakże wykazuje on kilkakrotnie mniejsze powinowactwo do tego białka niż receptor CD94/NKG2A [34,79]. Funkcjonalne znaczenie tej interakcji nie zostało jednak do końca wyjaśnione.

INTERAKCJA HLA-E z TCR

Kompleksy HLA-E – peptyd mogą być również rozpoznawane przez subpopulację limfocytów CD8⁺ zwanych NK-CTL (NK-cytotoxic T lymphocyte) w wyniku interakcji tych kompleksów z receptorami TCR (T-cell receptor) [52,61]. NK-CTL reprezentują frakcję limfocytów T CD8⁺ CD28⁻ z fenotypem typowym dla komórek pamięci charakteryzującą się koekspresją receptorów TCR V β oraz hamujących receptorów swoistych dla komórek NK (inhibitory NK receptors – iNKR) [61].

NK-CTL są zdolne do identyfikowania prezentowanych przez białko HLA-E peptydów wirusowych pochodzących m.in. z CMV, HCV lub EBV i generowania odpowiedzi cytotoksycznej przeciwko takim komórkom, co może stanowić istotny komponent odpowiedzi przeciwwirusowej [21,62,67]. Komórki NK-CTL mogą również odgrywać rolę w odpowiedzi przeciwbakteryjnej. Aktywację tych komórek mogą za pośrednictwem receptora TCR wywoływać prezentowane przez białko HLA-E peptydy bakteryjne pochodzące z *Mycobacterium tuberculosis* lub *Salmonella enterica* [27,66].

Proces indukowania odpowiedzi komórek NK-CTL poprzez interakcje kompleksów HLA-E/peptyd z receptorami TCR jest dodatkowym mechanizmem obrony gospodarza przeciwko infekcjom bakteryjnym i wirusowym.

EWOLUCJA HLA-E

Odpowiedniki HLA-E we wszystkich gatunkach naczelnych również wykazują niski stopień polimorfizmu. Odnotowano występowanie tylko jednego allelu u szympanów (*Pan troglodytes*) i orangutanów (*Pongo sp.*), dwóch alleli u goryli (*Gorilla sp.*), bonobo (*Pan paniscus*), makaków jawajskich (*Macaca fascicularis*), koczokodanów zielonych (*Cercopithecus aethiops*) oraz ośmiu u rebusów (*Macaca mulatta*). Ekson 3 koduje w pozycji 107 glicynę w czterech przebadanych pod tym kątem gatunków naczelnych (*H. sapiens*, *Gorilla sp.*, *P. troglodytes* i *P. paniscus*), co sugeruje, że allel HLA-E*0103 jest starszym wariantem HLA-E odziedziczonym po wspólnym przodku naczelnych, a substytucja glicyna-arginina nastąpiła w obrębie gałęzi ewolucyjnej człowiekowatych. Mutacja ta pojawiła się najprawdopodobniej w okresie poprzedzającym ekspansję geograficzną *H. sapiens*, o czym świadczy to, że obecność tego allelu została zaobserwowana we wszystkich ludzkich populacjach. Biorąc pod uwagę, że ani w genach ortologicznych naczelnych, ani w allelu HLA-E*0101 nie zaobserwowano mutacji w pozycji 424 gDNA (294 cDNA), najprawdopodobniej pojawiła się ona na allelu HLA-E*0103 po oddzieleniu się od niego allelu HLA-E*0101 [26].

Allele HLA-E*0103 oraz HLA-E*0101 występują w niemal równych proporcjach we wszystkich ludzkich populacjach. Równomierna dystrybucja obu alleli jest najprawdopodobniej wynikiem selekcji stabilizującej i wskazuje na istnienie różnic funkcjonalnych między tymi allelami. Homozygotyczność w tym *locus*, kształtuje się na niższym poziomie od przewidywanego wg prawa Hardyego-Weinberga, co sugeruje, że heterozygoty charakteryzują się wyższym dostosowaniem. Selekcja stabilizująca, promująca homozygotyczność, powoduje utrzymywanie się równomiernego rozkładu obu alleli w populacjach.

Dane z różnych populacji wykazują, że allel HLA-E*0101 występuje z bardzo zróżnicowanymi haplotypami MHC klasy Ia na sprzężonych *loci*. Jest mało prawdopodobne, że te różne kombinacje HLA-E*0101 i haplotypu wyewoluowały kilkakrotnie, niezależnie od siebie, co sugeruje, że allel ten rozprzestrzenił się na skutek rekombinacji lub konwersji genów. Rekombinacja sprzężonych *loci* zachodzi rzadko, więc teoretycznie takich rekombinantów powinno być niewiele, a w populacji powinien przeważać allel HLA-E*0101 w sprzężeniu z haplotypami, wśród których powstał. Bardzo częste występowanie tego allelu z różnymi haplotypami świadczy o istnieniu nacisków selekcyjnych, które z jednej strony dążyły do utrzymania w populacji wysokiej frekwencji allelu HLA-E*0101, a z drugiej strony do zdywersyfikowania sprzężonych z nim alleli MHC klasy Ia [26].

ZMIENNOŚĆ ETNICZNA

U człowieka opisano zaledwie dziesięć alleli genu HLA-E (tabela 1), które kodują trzy różne białka. Do niedawna wymieniano wśród nich również allel HLA-E*0102, lecz kolejne badania nie zdołały tego potwierdzić i obecnie kwestionuje się jego istnienie [64,65]. Być może z podobną sytuacją mamy do czynienia również w przypadku allelu HLA-E*0104, gdyż jego obecność wykazały tylko pierwsze analizy [59], w kolejnych natomiast nie udało się tego



Tabela 1. Pozycje SNP w gDNA i cDNA HLA-E [64,65]

| Allel | Pozycja SNP w gDNA / cDNA | | | | | | | |
|-----------|---------------------------|-----------|---------|---------|----------|------------|----------|----------|
| | 424 / 294 | 756 / 382 | ? / 513 | ? / 532 | 1014 / ? | 1690 / 696 | 2627 / ? | 2924 / ? |
| 0101:0101 | C | A | C | A | T | G | G | C |
| 0101:0102 | C | A | C | A | T | G | G | C |
| 0101:0103 | C | A | C | A | T | G | G | T |
| 0103:0101 | C | G | C | A | T | G | G | C |
| 0103:0102 | C | G | C | A | T | G | A | C |
| 0103:0201 | T | G | C | A | T | G | G | C |
| 0103:0202 | T | G | C | A | A | G | G | C |
| 0103:03 | T | G | T | A | | | | |
| 0103:04 | T | G | C | A | T | A | G | C |
| 0104 | | G | C | G | | | | |

zweryfikować [1,25]. Alternatywnie rozbieżności te można wyjaśnić bardzo rzadkim występowaniem tego allelu w populacji. Z kolei nie ma żadnych wątpliwości co do istnienia alleli HLA-E*0101 i HLA-E*0103, ponieważ zostały one odnotowane w każdej z dotychczas przebadanych populacji. Allele te definiowane są przez SNP (A/G) leżący w pozycji 756 gDNA (382 cDNA) genu HLA-E, który skutkuje na poziomie sekwencji aminokwasowej podstawieniem argininy (HLA-E*0101) w miejsce glicyny (HLA-E*0103) w pozycji 107 domeny $\alpha 2$ łańcucha ciężkiego HLA-E [64,65]. Z kolei mutacja punktowa w pozycji 424 gDNA (294 cDNA) w drugim eksonie pozwala na rozróżnienie dwóch wariantów allelu HLA-E*0103: HLA-E*0103: 01 i HLA-E*0103: 02, każdy z nich o częstości występowania przekraczającej 10%. Pierwszy z nich ma w tej pozycji cytozynę, a drugi tyminę. Polimorfizm w pozycji 424 gDNA nie wpływa na sekwencję aminokwasów, co sugeruje, że niekoniecznie działa na niego presja selekcyjna i być może to efekt migracyjny odpowiada za występowanie różnic w częstości jego występowania w różnych populacjach [1].

W ciągu ostatnich kilkunastu lat opublikowano wyniki kilku badań nad genetyką populacyjną polimorfizmu HLA-E. Mimo różnic w pochodzeniu etnicznym badanych populacji w każdym z tych doniesień można zauważyć kilka wyraźnych trendów. Najnowszą jest publikacja Antouna i wsp. z 2008 roku. W badaniu uwzględniono trzy grupy etniczne pochodzące ze Zjednoczonego Królestwa: kaukaską, afrokaraijską i azjatycką. W każdej z tych grup allele HLA-E*0101 oraz HLA-E*0103 występowały w prawie równych proporcjach i nie zaobserwowano znaczących różnic w ich częstości między rozpatrywanymi grupami. Jednakże w każdej grupie wynik dla allelu HLA-E*0101 był nieznacznie wyższy [1]. Wyniki te w przypadku populacji typu kaukaskiego są zgodne w pozostałych wspomnianych publikacjach [2,25,26]. Jednakże dwie z tych prac przedstawiają odmiennie wyniki dla populacji japońskiej i chińskiej, w których stwierdzono niższą częstość allelu HLA-E*0101 niż HLA-E*0103 (tabela 2) [25,26].

Natomiast dystrybucja alleli HLA-E*010301 i HLA-E*010302 przedstawia się odmiennie w różnych

grupach. W badaniu Antouna i wsp. allel HLA-E*010302 występował w grupie kaukaskiej znacznie częściej w porównaniu do azjatyckiej oraz afrokaraijskiej [1]. Dla populacji kaukaskiej oraz azjatyckiej trend ten widoczny był również we wcześniejszych badaniach [2,25]. W przypadku typu negroidalnego trudno o porównania wyników z różnych publikacji ze względu na duże różnice wynikające najprawdopodobniej z różnic genetycznych między populacjami określanymi tym typem. Osoby deklarujące się w Ameryce Północnej jako Afroamerykanie posiadają prawdopodobnie w swoim genomie większy komponent pochodzenia kaukaskiego niż osoby o podobnym fenotypie przebadane w Ameryce Południowej, czy w Afryce.

Analizując różnice w częstości alleli wewnątrz populacji, w obrębie grupy kaukaskiej allel HLA-E*010302 był bardziej rozpowszechniony niż allel HLA-E*010301. Proporcje te ulegały natomiast odwróceniu w grupie azjatyckiej, allelem dominującym był HLA-E*010301. W grupie afrokaraijskiej oba allele występowały w równych proporcjach [1].

POLIMORFIZM HLA-E*0101/HLA-E*0103

Ekspresja powierzchniowa

Molekuły kodowane przez allele HLA-E*0101 i HLA-E*0103 ulegają zróżnicowanej ekspresji na powierzchni komórki. W doświadczeniu z użyciem wprowadzonych do komórek genów hybrydowych, składających się z sekwencji kodujących HLA-E*0101 i HLA-E*0103 połączonych z sekwencjami sygnałowymi pochodzącymi z HLA-A, -B, -C, -G, badano poziom ekspresji obu wariantów HLA-E, zarówno wewnątrz komórki, jak i na jej powierzchni [69]. W każdym przypadku nastąpiło uformowanie kompleksu między cząsteczkami HLA-E, zarówno 0101 jak i 0103, a peptydami z sekwencji sygnałowych HLA klasy Ia. Mimo podobnych poziomów wewnątrzkomórkowych produktów obu alleli HLA-E, na powierzchni komórek przeważał wariant HLA-E*0103, co implikuje, że ulega on ekspresji powierzchniowej znacznie bardziej efektywnie niż HLA-E*0101.

Tabela 2. Dystrybucja alleli HLA-E*0101 i HLA-E*0103 w różnych populacjach

| Populacja | N | Częstość występowania allelu | | Piśmiennictwo |
|-----------------|-----|------------------------------|------------|---------------|
| | | HLA-E*0101 | HLA-E*0103 | |
| Kaukaska | 223 | 0,56 | 0,44 | [1] |
| Afrokaraibska | 60 | 0,53 | 0,47 | [1] |
| Indoazjatycka | 52 | 0,57 | 0,43 | [1] |
| Kaukaska | 115 | 0,59 | 0,41 | [6] |
| Kaukaska | 28 | 0,50 | 0,50 | [25] |
| Japońska | 50 | 0,32 | 0,68 | [25] |
| Afroamerykańska | 38 | 0,57 | 0,43 | [25] |
| Afroamerykańska | 67 | 0,58 | 0,42 | [26] |
| Latynoska | 48 | 0,56 | 0,44 | [26] |
| Kaukaska | 46 | 0,55 | 0,45 | [26] |
| Chińska | 25 | 0,24 | 0,76 | [26] |

Ekspresja powierzchniowa obu wariantów modulowana jest również przez rodzaj dostępnych peptydów liderowych, które w zróżnicowany sposób promują ekspresję kompleksów na zewnątrz komórki. Najmniej korzystny wpływ odnotowano z użyciem peptydów liderowych pochodzących z białka HLA-B27. Kompleksy zawierające nonamer pochodzący z tego białka nie ulegały ekspresji na powierzchni komórki w przypadku związania z wariantem 0101 białka HLA-E. Co więcej, okazało się, że różne allotypy HLA-A, -B lub -C wywierają różny wpływ na ekspresję powierzchniową HLA-E, mimo że mają w swoich sekwencjach liderowych taką samą sekwencję nonamerów. Sugeruje to, że różnice w sekwencjach odcinków peptydów liderowych niewchodzących w skład sekwencji nonamerowych mają zdolność modulacji interakcji danego nonameru z HLA-E [69].

Powinowactwo PEPTYDÓW

Pomiary powinowactwa różnych peptydów do cząsteczki HLA-E wykazały znaczące różnice między produktami alleli HLA-E*0101 i HLA-E*0103 [69]. Białko kodowane przez allel HLA-E*0103 prezentuje ogólnie zdecydowanie większe powinowactwo do peptydów niż wariant HLA-E*0101. W przeprowadzonym badaniu najmniejszą zdolność do przyłączania się do cząsteczki HLA-E wykazywał peptyd pochodzący z HLA-B27. W przypadku wariantu HLA-E*0101 nawet przy dużym stężeniu tego peptydu nie zaobserwowano kompleksów HLA-E-peptyd. Powinowactwo tego peptydu do wariantu HLA-E*0103 było większe niż do HLA-E*0101, ale również utrzymywało się na bardzo niskim poziomie.

Porównano również wydajność reakcji wiązania peptydów do cząsteczek kodowanych przez oba allele HLA-E definiowaną jako stężenie peptydu potrzebne, by związać połowę dostępnych cząsteczek HLA-E. Dla każdego z użytych peptydów zaobserwowano co najmniej dziesięciokrotnie wydajniejsze wiązanie w przypadku wariantu HLA-E*0103 w porównaniu z HLA-E*0101. Największą różnicę odnotowano w przypadku interakcji białek HLA-E z nonamerem

pochodzącym z HLA-B7, gdzie liczba peptydów potrzebna do związania połowy dostępnych HLA-E była stokrotnie wyższa dla wariantu HLA-E*0101 niż dla HLA-E*0103.

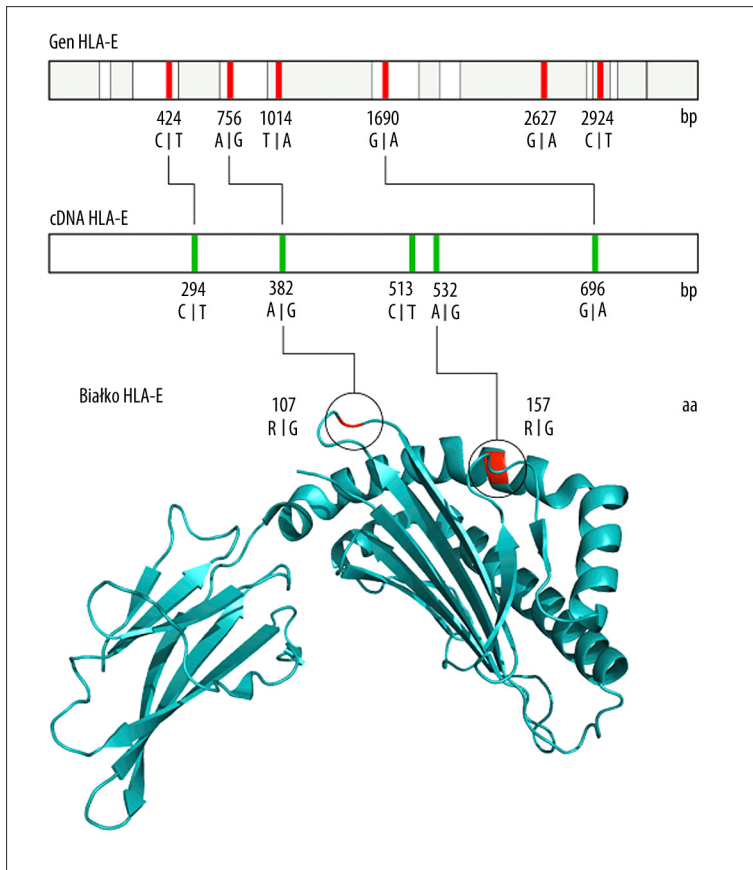
Stabilność termiczna

Pod nieobecność w środowisku peptydów liderowych, białko kodowane przez allel HLA-E*0103 odznaczało się lepszą stabilnością termiczną, wykazując temperaturę topnienia o cztery stopnie Celsjusza wyższą niż białko kodowane przez allel HLA-E*0101 [69]. Analogiczne wyniki uzyskano badając temperatury topnienia kompleksów HLA-E z peptydami liderowymi pochodzącymi z HLA-B7, HLA-B27 oraz HLA-G. Dla każdego użytego peptydu kompleksy z wariantem HLA-E*0103 ulegały przejściu fazowemu w temperaturze wyższej w porównaniu do kompleksów tych samych peptydów z wariantem HLA-E*0101. Temperatury topnienia kompleksów HLA-E z peptydami pochodzącymi z HLA-B7 i -G były podobne. Peptydy te różnią się od siebie aminokwasami w pozycjach P7 i P8, można zatem wnioskować, że pozycje te nie mają znaczenia dla stabilności termicznej wiązania z HLA-E. Z kolei absolutne wartości temperatur topnienia kompleksów HLA-E z peptydami pochodzącymi z HLA-B27 były o kilka stopni niższe od wartości uzyskanych dla wcześniej wspomnianych peptydów, co wskazuje na relatywnie małą stabilność termiczną takiego kompleksu.

Struktura

Mutacja punktowa definiująca allele HLA-E*0101 i HLA-E*0103 powoduje zamianę argininy na glicynę w cząsteczce białka. Podstawienie glicyny arginina, umiejscowione w pętli pomiędzy pasmami β w domenie $\alpha 2$ łańcucha ciężkiego (ryc. 1), wykazuje bardzo ograniczone działanie na strukturę cząsteczki HLA-E. Pozycje reszt aminokwasowych sąsiadujących z miejscem substytucji oraz ich łańcuchy boczne przyjmują w białkach kodowane przez oba allele porównywalne konformacje. Zamiana argininy na glicynę powoduje jedynie eliminację wiązania wodorowego między łańcuchami bocznymi Arg¹⁰⁷ i His³ oraz niewielkie przegrupowanie sieci wiązań wodorowych wokół





Ryc. 1. Pozycje polimorficzne w genie – kolor czerwony; na szaro oznaczone są introny, cDNA – kolor zielony i w białku HLA-E – kolor czerwony (wg [64,65] zmodyfikowano)

reszt otaczających pozycję 107 w wariantcie HLA-E*0101. Porównując strukturę krystaliczną kompleksów obu wariantów z różnymi peptydami nie zaobserwowano znaczących różnic wynikających z rodzaju przyłączonego peptydu lub substytucji w pozycji 107 [69].

Jest mało prawdopodobne, by istnienie tak niewielkich różnic strukturalnych między cząsteczkami kodowanymi przez allele HLA-E*0101 i HLA-E*0103 w pełni wyjaśniało obserwowane różnice w powinowactwie do peptydów, czy stabilności termicznej pomiędzy tymi wariantami. Różnice w stabilności termicznej kompleksów cząsteczek kodowanych przez oba allele HLA-E z różnymi peptydami korelują z różnicami w powinowactwie tych peptydów do HLA-E oraz różnicami w ekspresji powierzchniowej takich kompleksów. Odwzorowanie tych zależności można zaobserwować na przykładzie nonameru pochodzącego z HLA-B27. Jego kompleks z HLA-E*0101 ma temperaturę topnienia zbliżoną do uzyskanej dla tego wariantu niezwiązanego z żadnym peptydem. O jego niewielkim powinowactwie do tego białka świadczy to, że nie stwierdzono tworzenia się takich kompleksów w zastosowanym środowisku eksperymentalnym. Oba te czynniki przekładają się na zaobserwowaną wcześniej nieobecność na powierzchni komórek kompleksów HLA-E*0101 z peptydem pochodzącym z HLA-B27. Można zatem wnioskować, że różnice w poziomie ekspresji powierzchniowej molekuł kodowanych przez oba allele nie są spowodowane wyłącznie różnicami w powinowactwach peptydów lub jakimkolwiek innym pojedynczym czynnikiem, lecz są wypadkową co najmniej dwóch czynników: różnic w powinowactwie do peptydów oraz różnic w stabilności termicznej ich kompleksów [69].

KLINICZNE ZNACZENIE POLIMORFIZMU HLA-E*0101/HLA-E*0103

Choroby o podłożu autoimmunologicznym

Polimorfizm HLA-E jest jednym z czynników predysponujących do niekorzystnego przebiegu niektórych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Wykryto związek polimorfizmu HLA-E w pozycji 107 z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), które jest przewlekłą, postępującą chorobą tkanki łącznej, związaną z antygenem głównego układu zgodności tkankowej klasy Ia – HLA-B27. W badaniu przeprowadzonym na mieszkańcach Sardynii wykazano znaczący wzrost częstości występowania allele HLA-E*0101 u chorych na ZZSK w porównaniu do grupy kontrolnej [60]. Wskazuje to na udział komórek NK w patogenezie tej choroby poprzez interakcje między receptorami CD94/NKG2A komórek NK a HLA-E. Peptydy liderowe pochodzące z HLA-B27 wykazują słabsze powinowactwo do wariantu HLA-E*0101 [69]. Brak alternatywnego wariantu HLA-E*0103 u pacjentów prowadzi do obniżonej ekspresji HLA-E na powierzchni komórki i tym samym do niewystarczającej inhibicji komórek NK, których aktywność cytotoksyczna zostaje skierowana przeciwko własnym komórkom.

Ochronne działanie allele HLA-E*0103 zaobserwowano również w przebiegu cukrzycy typu 1, podczas której proces chorobowy prowadzi do uszkodzenia wytwarzających insulinę komórek β wysp trzustkowych. W badaniu przeprowadzonym w grupie Brytyjczyków typu kaukaskiego wykazano, że allel HLA-E*0101 związany jest ze zwiększonym

ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 1 [29]. Wśród osób chorych częściej wykrywano allel HLA-E*0101 oraz genotyp 0101/0101 i 0101/0103 niż w reszcie populacji. Biorąc pod uwagę, że allel HLA-E*0101 charakteryzuje się obniżoną zdolnością do wiązania i prezentowania peptydów na powierzchni komórki, to efekt ten tłumaczy się niedostatecznym hamowaniem aktywności komórek NK, które przeprowadzają listę komórek prawidłowych. Istnieje również związek pomiędzy polimorfizmem w tym genie a wiekiem, w którym choroba się ujawnia. Genotyp 0101/0101 jest związany z cukrzycą zdiagnozowaną po ukończeniu 10 roku życia, podczas gdy genotyp 0101/0103 jest jednym z czynników odpowiadających za ujawnienie się choroby przed 10 rokiem życia.

Rak jamy nosowo-gardłowej

Rak jamy nosowo-gardłowej (nasopharyngeal carcinoma – NPC) jest nowotworem złośliwym umiejscowionym w nosowej części gardła, w którego etiologii odgrywają rolę zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe, m.in. zakażenie wirusem EBV [42]. W krajach europejskich zapadalność na ten nowotwór jest niska. Natomiast występuje on endemicznie we wschodniej Azji, gdzie znajduje się w czołówce zapadalności na nowotwory złośliwe. Wyniki badania przeprowadzonego w Tajlandii wskazują, że zachorowalność może być po części uwarunkowana genetycznie i związana z obecnością allelu HLA-E*0103, co sugeruje, że polimorfizm HLA-E może być jednym z czynników predysponujących do rozwoju tej choroby [28]. Wykazano, że częstość występowania allelu HLA-E*0103 i genotypu 0103/0103 była istotnie wyższa wśród cierpiących na raka jamy nosowo-gardłowej w porównaniu do grupy kontrolnej. W kontekście powyższych danych zaproponowano następujące możliwe wyjaśnienia negatywnego wpływu allelu HLA-E*0103 na rozwój tej choroby. Allel ten odpowiada za wyższy poziom ekspresji HLA-E na powierzchni komórki i wykazuje większe powinowactwo do peptydów liderowych, co może powodować nadmierne hamowanie aktywności komórek NK przez komórki nowotworowe zawierające ten allel, a to pozwala na rozrost guza. W podobny sposób polimorfizm HLA-E może mieć wpływ na aktywność limfocytów CTL za pośrednictwem obecnych na nich receptorów CD94/NKG2 [47] lub TCR [21]. W przypadku pierwszego z nich mechanizm byłby identyczny z tym opisanym dla komórek NK. Jeśli chodzi o receptor TCR, to jako potencjalny czynnik, który wpływa na wzrost zachorowalności na raka jamy nosowo-gardłowej zaproponowano negatywny wpływ allelu HLA-E*0103 na stabilność wiązania peptydu EBV. Obecność w komórce EBV jest silnie związana z rozwojem tego nowotworu [33,56], więc efektywność układu immunologicznego w wykrywaniu i niszczeniu komórek zainfekowanych tym wirusem odgrywa istotną rolę w zwalczaniu komórek nowotworowych. Przy zaburzonej prezentacji peptydów wirusowych przez HLA-E limfocyty CTL nie są wystarczająco stymulowane do odpowiedzi cytotoksycznej przeciwko zainfekowanym, a co za tym idzie prawdopodobnie nowotworowym, komórkom.

Infekcja wirusem HCV

Infekcja wirusem HCV (hepatitis C virus) prowadząca do chronicznego zapalenia wątroby typu C związana jest ze wzrostem ekspresji HLA-E. Pochodzące z HCV peptydy aa35-44 wiążą się z HLA-E, mogą być prezentowane

na powierzchni komórki i rozpoznawane przez hamujące receptory CD94/NKG2A komórek NK [53]. Zachodząca wówczas dezaktywacja komórek NK jest jednym z czynników przyczyniających się do chronicznego zapalenia wątroby. Peptyd aa35-44 ma w pozycji P5 asparaginę, która umożliwia interakcję z CD94/NKG2A [50]. Wykazano również wpływ polimorfizmu HLA-E na przebieg infekcji [67]. Allel HLA-E*0101 związany jest ze zwiększoną opornością na infekcje HCV. Zaproponowano dwa możliwe scenariusze wyjaśniające pozytywny wpływ allelu HLA-E*0101 podczas infekcji HCV. Być może jego działanie ochronne wynika z oddziaływania HLA-E z receptorem CD94/NKG2A, a niski poziom ekspresji allelu HLA-E*0101 na powierzchni zainfekowanej komórki odpowiada za nieefektywną inhibicję komórek NK i tym samym umożliwia im niszczenie komórek zaatakowanych przez wirusa. Jednak wykazano, że kompleksy peptyd aa35-44 – HLA-E mogą być również rozpoznawane przez limfocyty CD8⁺ za pośrednictwem obecnego na ich komórkach receptora TCR. Zaobserwowano, że odpowiedź limfocytów CD8⁺ poprzez interakcje z HLA-E na komórki zainfekowane HCV występowała znacznie częściej u osób posiadających genotyp 0101/0101 [67]. Białko kodowane przez allel HLA-E*0101 ze względu na mniejsze powinowactwo do peptydów liderowych tworzy z HLA-E mniej stabilne kompleksy niż w przypadku białka kodowanego przez allel HLA-E*0103. Istnieje więc możliwość, że peptyd pochodzący z HCV może znacznie efektywniej zastępować peptydy liderowe w przypadku wariantu HLA-E*0101 niż w przypadku silniej wiążącego wariantu HLA-E*0103.

Infekcja wirusem HIV

Podczas rozwoju infekcji wirusem HIV (human immunodeficiency virus) w komórce obniżona zostaje ekspresja HLA-A i -B w wyniku działania wirusowego białka Nef [17,80]. Molekuły HLA-A i -B odpowiadają za prezentację obecnych w komórce antygenów limfocytom CTL, co w wypadku infekcji może prowadzić do prezentacji peptydów wirusowych i wzbudzenia odpowiedzi cytotoksycznej. Obniżenie ekspresji tych molekuł sprawia, że infekcje są niewykrywalne dla CTL, jednak takie komórki narażone są na atak komórek NK. Aktywność komórek NK jest zależna od ekspresji cząsteczek HLA klasy Ia i brak takich molekuł na powierzchni komórek docelowych prowadzi do ich rozpoznania i zniszczenia [75]. Aby przeciwdziałać temu mechanizmowi zainfekowane komórki utrzymują wysoki poziom ekspresji HLA-E, -G i -C [17,45,76]. Modulują w ten sposób aktywność komórek NK poprzez interakcję białek HLA-E, połączonych z peptydami liderowymi pochodzącymi z HLA-G lub -C, z hamującymi receptorami CD94/NKG2A. Również kodowany przez wirusa HIV peptyd p24 jest zdolny do tworzenia kompleksów z HLA-E i zwiększania jego ekspresji powierzchniowej [54]. Peptyd p24 wykazuje znaczne podobieństwo do standardowych peptydów liderowych. W pozycji 2 ma izoleucynę, która odgrywa istotną rolę w wiązaniu HLA-E oraz asparaginę w pozycji 5, które są odpowiedzialne za interakcje z receptorem CD94/NKG2A [50]. Zaobserwowano również, że kompleksy HLA-E – p24 mogą hamować aktywność komórek NK w wyniku interakcji z inhibującym receptorem CD94-NKG2A [54].

Grupa Lajoie' a wykazała, że istnieje związek między polimorfizmem HLA-E a podatnością na infekcje wirusem



HIV w grupie kobiet pochodzących z Zimbabwe [37]. Wyniki wskazują, że allel 0103 działa ochronnie przed infekcją i czterokrotnie obniża jej ryzyko. W celu wyjaśnienia tych rezultatów autorzy zaproponowali hipotezę sprzeczną z przytoczonymi wyżej wynikami badań Nattermanna i wsp. Hipoteza ta zakłada, że kompleks HLA-E – p24 ulega ekspresji na powierzchni komórki, ale nie jest rozpoznawany przez receptory CD94/NKG2A i nie hamuje aktywności komórek NK. Jest prawdopodobne, że przy braku lub niewystarczającej liczbie standardowych peptydów liderowych HLA-E wiąże zamiast nich peptydy wirusowe i w ten sposób stymuluje komórki NK. Wariant HLA-E*0103, wykazujący wyższy poziom ekspresji powierzchniowej i zwiększone powinowactwo do peptydów liderowych, będzie ze znacznie większą wydajnością wiązał i prezentował komórkom NK peptydy wirusowe, co może stanowić ochronę przed infekcją wirusem HIV. Analogiczny mechanizm zachodzi w warunkach stresu komórkowego, kiedy wzrasta ekspresja białka szoku cieplnego (Hsp60), a pochodzące z niego peptydy tworzą kompleksy z HLA-E, które nie są zdolne do interakcji z receptorami CD94/NKG2A na komórkach NK [49]. Zachodząca wówczas aktywacja komórek NK eliminuje komórki nowotworowe lub zainfekowane wirusem.

CIĄŻA

Białko HLA-E zaangażowane jest w modulowanie odpowiedzi układu odpornościowego matki podczas ciąży tak, aby nie stanowił on zagrożenia dla rozwijającego się płodu. Komórki trofoblastu odznaczają się unikalnym fenotypem immunologicznym. Aby uniknąć rozpoznania przez limfocyty T matki nie mają one na swojej powierzchni większości antygenów MHC klas I i II. Utrzymywana jest jedynie ekspresja HLA-C [35] oraz nieklasycznych antygenów klasy Ia: HLA-E i HLA-G [32], które dzięki zdolności do interakcji z receptorem CD94/NKG2A hamują aktywność komórek NK i zapobiegają przed ich atakiem na komórki trofoblastu [32]. Kompleksy HLA-E z peptydem pochodzącym z HLA-G mają kilkadziesiąt razy większe powinowactwo do receptorów NKG2 niż HLA-E połączone z jakimkolwiek innym peptydem liderowymi [34]. Dzięki temu komórki, w których występuje koekspresja HLA-E i HLA-G niezwykle efektywnie inhibują komórki NK.

Komórki NK w błonie doczesnej również wyróżniają się fenotypem odmiennym od komórek NK pochodzących z krwi obwodowej. Prawie 90% z nich to komórki charakteryzujące się wysoką ekspresją powierzchniową receptorów CD56⁺ i CD94/NKG2, brakiem receptorów CD16⁺ oraz zdolnością do wytwarzania dużej ilości cytokin i niewielką cytotoksycznością. Komórki te gromadzą się w miejscu implantacji, rozpoznają komórki płodu i regulują ich inwazję. Kompleksy HLA-E z peptydem pochodzącym z HLA-G pełnią tutaj podwójną rolę. Są ligandami receptorów CD94/NKG2A i za ich pośrednictwem hamują cytotoksyczność komórek NK, a także poprzez interakcję z aktywnymi receptorami CD94/NKG2C, być może również NKG2E, stymulują komórki immunologiczne do wytwarzania cytokin niezbędnych w procesie waskularyzacji łożyska [31]. Na sprawność funkcjonowania tego mechanizmu wpływa polimorfizm HLA-E. Wyniki badania przeprowadzonego przez Tripathiego i wsp. wykazały znaczący wzrost częstości występowania allelu HLA-E*0101 u kobiet cierpiących na poronienia nawykowe (recurrent spontaneous

abortion – RSA) w porównaniu do grupy kontrolnej [77]. Wskazuje to, że występowanie tego allelu w układzie homozygotycznym może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży. Niższa ekspresja powierzchniowa tego wariantu HLA-E oraz jego słabsze powinowactwo do peptydów liderowych pochodzących z HLA-G mogą nie zapewniać wystarczającej ochrony komórkom płodu przed aktywnością cytotoksyczną komórek NK.

PRZESZCZEPIANIE KOMÓREK HEMATOPOETYCZNYCH

Wykazano związek między polimorfizmem HLA-E a powodzeniem przeszczepu komórek hematopoetycznych. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft versus host disease – GvHD) jest jedną z głównych komplikacji towarzyszących przeszczepowi komórek hematopoetycznych (HSCT) (tabela 3). Zaobserwowano, że genotyp 0103 u biorcy jest związany z obniżonym ryzykiem wystąpienia GvHD oraz obniżoną śmiertelnością związaną z przeszczepem (transplant related mortality – TRM) u chorych poddanych alogenicznemu przeszczepowi komórek krwiotwórczych zarówno od zgodnego dawcy rodzinnego, jak i od dawcy niespokrewnionego [6,7,18,72]. Allel HLA-E*0103 w układzie homozygotycznym działa więc jako czynnik ochronny przed komplikacjami poprzyszczepowymi przyczyniając się do wydłużenia przeżycia pacjentów. Wykazano również, że niezgodność między dawcą a biorcą pod względem allelu HLA-E związana jest ze wzrostem ryzyka wystąpienia GvHD [6].

Zaproponowano dwie, niewykluczające się wzajemnie, hipotezy dotyczące wpływu polimorfizmu HLA-E na występowanie powikłań po przeszczepie. Przeżywalność zależy może od różnic między allelami wpływających na ich oddziaływanie z receptorami komórek NK. Różnice w przeżywalności między nosicielami różnych alleli mogą wynikać także z ich zróżnicowanego wpływu na interakcje komórek z receptorami limfocytów T. Komórki NK w początkowych stadiach swojej ontogenezy charakteryzują się wysoką ekspresją receptorów CD94/NKG2A oraz podwyższoną sekrecją cytokin, głównie IFN- γ . Cytokiny te pobudzają okoliczne komórki m.in. do ekspresji białek HLA-E, co w połączeniu ze wspomnianą obecnością receptorów inhibujących na dojrzewających komórkach NK jest ważnym mechanizmem zapobiegającym incydentom autoimmunologicznym, które mogłyby być spowodowane przez niekompletnie wykształcone komórki NK [55]. W ten sposób, komórki zawierające allel HLA-E*0103, odznaczający się wyższą ekspresją powierzchniową, skuteczniej hamują, poprzez interakcje z CD94/NKG2A, aktywność dojrzewających komórek NK pochodzących z komórek hematopoetycznych dawcy, chroniąc w ten sposób komórki biorcy przed uszkodzeniami cytotoksycznymi w środowisku poprzyszczepowym. Z kolei białko kodowane przez allel HLA-E*0101 charakteryzujący się znacznie niższą ekspresją powierzchniową molekuł HLA-E nie zapewnia dostatecznej ochrony przed atakiem komórek NK.

Choroba GvHD przy przeszczepie tkanek od niezgodnego dawcy spowodowana jest aktywacją limfocytów T wykrywających różnice w głównych antygenach zgodności tkankowej. W przypadku przeszczepu od dawcy zgodnego pod względem głównych antygenów zgodności tkankowej limfocyty T dawcy mają zdolność rozpoznawania mniejszych antygenów zgodności tkankowej (mHAG) biorcy, co w razie

Tabela 3. Znaczenie polimorfizmu HLA-E w przeszczepach komórek hematopoetycznych

| Allel / genotyp | Analizowana grupa | Efekt | Piśmiennictwo |
|---|--|---|---------------|
| HLA-E*0101, 0101 u dawcy | 77 niespokrewnionych par dawca-biorca zgodnych w allelach HLA klasy I i II | podwyższone ryzyko infekcji bakteryjnych | [73] |
| | | zwiększona śmiertelność związana z przeszczepieniem (TRM) 180 dni po przeszczepie | [73] |
| HLA-E*0103, 0103 u dawcy | 121 niespokrewnionych par dawca-biorca | zmniejszone prawdopodobieństwo aGvHD (II-IV) | [46] |
| | 124 niespokrewnione pary dawca-biorca | zwiększona TRM (kumulatywnie w ciągu 180 dni) | [46] |
| HLA-E*0101, 0103 u dawcy | 102 niespokrewnione pary dawca-biorca | zmniejszone prawdopodobieństwo cGvHD (kumulatywnie w ciągu 3 lat) | [46] |
| HLA-E*0103 u dawcy | 124 niespokrewnione pary dawca-biorca | większe prawdopodobieństwo nawrotu choroby (kumulatywnie w ciągu 3 lat) | [46] |
| HLA-E*0103, 0103 u biorcy | 83 pary dawca-biorca zgodne w HLA | większe prawdopodobieństwo przeżycia | [18] |
| | | i przeżycia wolnego od choroby (DFS) | [18] |
| | | zmniejszone prawdopodobieństwo TRM | [18] |
| | 100 par dawca-biorca alogenicznego przeszczepu | większe prawdopodobieństwo przeżycia | [6] |
| HLA-E*0103, 0103 u dawcy lub biorcy | 187 przeszczepów rodzinnych identycznych pod względem HLA | ochrona przed aGvHD | [72] |
| | | zmniejszone prawdopodobieństwo TRM 180 dni po przeszczepie | [72] |
| Brak zgodności dawcy i biorcy pod względem alleli HLA-E*0101 i 0103 | 100 par dawca-biorca alogenicznego przeszczepu | większe prawdopodobieństwo GvHD | [6] |

ich aktywacji po wykryciu niezgodności może prowadzić do reakcji GvHD [30]. Molekuły mHAG prezentowane są głównie przez cząsteczki HLA klasy Ia. Istnieje możliwość, że HLA-E*0103 jest zdolny do wiązania cząsteczek mHAG [5], jednak ich prezentacja limfocytom T przebiega nieefektywnie i nie powoduje ich aktywacji. Według tej hipotezy HLA-E*0103 współzawodniczy z cząsteczkami MHC klasy Ia o wiązanie molekuł mHAG, obniżając efektywność ich prezentacji limfocytom T, a co za tym idzie ryzyko wystąpienia GvHD [72].

W przypadku przeszczepów od niespokrewnionego dawcy zaobserwowano również związek między allelem HLA-E*0101 dawcy a rozwojem infekcji bakteryjnych oraz przeżyciem pacjentów po transplantacji. Wskazuje to, że allel ten jest czynnikiem predysponującym do rozwoju infekcji poprzyszczepowych [73]. Podobne wyniki uzyskano w przypadku anemii sierpowatej, gdzie genotyp 0101/0101 związany był z zwiększoną częstością występowania infekcji bakteryjnych [71]. Podczas infekcji obecność nieefektywnie prezentującego peptydy wariantu HLA-E*0101 w układzie homozygotycznym wpływa

negatywnie na prezentację peptydów bakteryjnych przez HLA-E, czego konsekwencją jest brak aktywacji limfocytów T zdolnych do niszczenia zainfekowanych komórek.

PODSUMOWANIE

Białko HLA-E odgrywa istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej zarówno w wyniku interakcji z receptorami CD94/NKG2A obecnymi na komórkach NK, jak i poprzez oddziaływanie z receptorami TCR na limfocytach NK-CTL. W ostatnich kilkunastu latach wykazano, że polimorfizm HLA-E ma związek z przebiegiem chorób o podłożu immunologicznym, chorób nowotworowych (rak jamy nosowo-gardłowej) oraz infekcji wirusowych (HIV, HCV). Polimorfizm ten jest również czynnikiem wpływającym na powodzenie przeszczepiania komórek hematopoetycznych oraz prawidłowy przebieg ciąży. Dane przytoczone w pracy wskazują na istotne kliniczne znaczenie zmienności białka HLA-E oraz sugerują, że polimorfizm HLA-E*0101/HLA-E*0103 może być czynnikiem prognostycznym w przypadku infekcji wirusowych, poronień nawiązkowych czy poprzyszczepowych komplikacji.

PIŚMIENICTWO

[1] Antoun A., Jobson S., Cook M., Moss P., Briggs D.: Ethnic variability in human leukocyte antigen-E haplotypes. *Tissue Antigens*, 2009; 73: 39–45

[2] Arnaiz-Villena A., Parga-Lozano C., Moreno E., Areces C., Rey D., Gomez-Prieto P.: The origin of Amerindians and the peopling of the Americas according to HLA genes: admixture with Asian and Pacific people. *Curr. Genomics*, 2010; 11: 103–114



- [3] Barnes P.D., Grundy J.E.: Down regulation of class I HLA heterodimer and beta 2-microglobulin on the surface of cells infected with cytomegalovirus. *J. Gen. Virol.*, 1992; 73: 2395–2403
- [4] Bland F.A., Lemberg M.K., McMichael A.J., Martoglio B., Braud V.M.: Requirement of the proteasome for the trimming of signal peptide-derived epitopes presented by the nonclassical major histocompatibility complex class I molecule HLA-E. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 33747–33752
- [5] Bleakley M., Riddell S.R.: Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nat. Rev. Cancer*, 2004; 4: 371–380
- [6] Bogunia-Kubik K., Jaskała E., Gębura K., Marzec A., Iwaszko M., Polak M., Kościńska K., Sędzimirka M., Lange A.: The impact of donor-recipient matching for non-classical HLA-E and HLA-G, and HSP70-hom (HSPA1L) on HSCT outcome. *Bone Marrow Transplant.*, 2011; 46(Suppl.1): S95 (P453)
- [7] Bogunia-Kubik K., Polak M., Kościńska K., Jaskała E., Lange A.: Chromosome 6 gene polymorphisms as the factors affecting the risk of HSCT outcome. *Eur. J. Immunol.*, 2009; 39 (Suppl.1/09, S734, abs. PD12/10)
- [8] Borrego F., Ulbrecht M., Weiss E.H., Coligan J.E., Brooks A.G.: Recognition of human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-E complexed with HLA class I signal sequence-derived peptides by CD94/NKG2 confers protection from natural killer cell-mediated lysis. *J. Exp. Med.*, 1998; 187: 813–818
- [9] Braud V., Jones E.Y., McMichael A.: The human major histocompatibility complex class Ib molecule HLA-E binds signal sequence-derived peptides with primary anchor residues at positions 2 and 9. *Eur. J. Immunol.*, 1997; 27: 1164–1169
- [10] Braud V.M., Aldemir H., Breart B., Ferlin W.G.: Expression of CD94-NKG2A inhibitory receptor is restricted to a subset of CD8⁺ T cells. *Trends Immunol.*, 2003; 24: 162–164
- [11] Braud V.M., Allan D.S., O'Callaghan C.A., Söderström K., D'Andrea A., Ogg G.S., Lazetic S., Young N.T., Bell J.J., Phillips J.H., Lanier L.L., McMichael A.J.: HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C. *Nature*, 1998; 391: 795–799
- [12] Braud V.M., Allan D.S., Wilson D., McMichael A.J.: TAP- and tapasin-dependent HLA-E surface expression correlates with the binding of an MHC class I leader peptide. *Curr. Biol.*, 1998; 8: 1–10
- [13] Brooks A.G., Borrego F., Posch P.E., Patamawenu A., Scorzelli C.J., Ulbrecht M., Weiss E.H., Coligan J.E.: Specific recognition of HLA-E, but not classical HLA class I molecules by soluble CD94/NKG2A and NK cells. *J. Immunol.*, 1999; 162: 305–313
- [14] Brooks A.G., Posch P.E., Scorzelli C.J., Borrego F., Coligan J.E.: NKG2A complexed with CD94 defines a novel inhibitory natural killer cell receptor. *J. Exp. Med.*, 1997; 185: 795–800
- [15] Brostjan C., Bellon T., Sobanov Y., Lopez-Botet M., Hofer E.: Differential expression of inhibitory and activating CD94/NKG2 receptors on NK cell clones. *J. Immunol. Methods*, 2002; 264: 109–119
- [16] Carretero M., Cantoni C., Bellon T., Bottino C., Biassoni R., Rodríguez A., Pérez-Villar J.J., Moretta L., Moretta A., López-Botet M.: The CD94 and NKG2-A C-type lectins covalently assemble to form a natural killer cell inhibitory receptor for HLA class I molecules. *Eur. J. Immunol.*, 1997; 27: 563–567
- [17] Cohen G.B., Gandhi R.T., Davis D.M., Mandelboim O., Chen B.K., Strominger J.L., Baltimore D.: The selective downregulation of class I major histocompatibility complex proteins by HIV-1 protects HIV-infected cells from NK cells. *Immunity*, 1999; 10: 661–671
- [18] Danzer M., Polin H., Pröll J., Haunschmid R., Hofer K., Stabentheiner S., Hackl C., Kasparu H., König J., Hauser H., Binder M., Weiss R., Gabriel C., Krieger O.: Clinical significance of HLA-E*0103 homozygosity on survival after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*, 2009; 88: 528–532
- [19] Falk C.S., Mach M., Schendel D.J., Weiss E.H., Hilgert I., Hahn G.: NK cell activity during human cytomegalovirus infection is dominated by US2-11-mediated HLA class I down-regulation. *J. Immunol.*, 2002; 169: 3257–3266
- [20] Fruh K., Ahn K., Djaballah H., Sempé P., van Endert P.M., Tampé R., Peterson P.A., Yang Y.: A viral inhibitor of peptide transporters for antigen presentation. *Nature*, 1995; 375: 415–418
- [21] García P., Llano M., de Heredia A.B., Willberg C.B., Caparrós E., Aparicio P., Braud V.M., López-Botet M.: Human T cell receptor-mediated recognition of HLA-E. *Eur. J. Immunol.*, 2002; 32: 936–944
- [22] Geraghty D.E., Koller B.H., Orr H.T.: A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987; 84: 9145–9149
- [23] Geraghty D.E., Wei X.H., Orr H.T., Koller B.H.: Human leukocyte antigen F (HLA-F) An expressed HLA gene composed of a class I coding sequence linked to a novel transcribed repetitive element. *J. Exp. Med.*, 1990; 171: 1–18
- [24] Gomez-Casado E., Martinez-Laso J., Vargas-Alarcón G., Varela P., Diaz-Campos N., Alvarez M., Alegre R., Arnaiz-Villena A.: Description of a new HLA-E (E*01031) allele and its frequency in the Spanish population. *Hum. Immunol.*, 1997; 54: 69–73
- [25] Grimsley C., Kawasaki A., Gassner C., Sageshima N., Nose Y., Hatake K., Geraghty D.E., Ishitani A.: Definitive high resolution typing of HLA-E allelic polymorphisms: Identifying potential errors in existing allele data. *Tissue Antigens*, 2002; 60: 206–212
- [26] Grimsley C., Ober C.: Population genetic studies of HLA-E: evidence for selection. *Hum. Immunol.*, 1997; 52: 33–40
- [27] Heinzl A.S., Grotzke J.E., Lines R.A., Lewinsohn D.A., McNabb A.L., Streblow D.N., Braud V.M., Grieser H.J., Belisle J.T., Lewinsohn D.M.: HLA-E-dependent presentation of Mtb-derived antigen to human CD8⁺ T cells. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 1473–1481
- [28] Hirankarn N., Kimkong I., Mutirangura A.: HLA-E polymorphism in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Tissue Antigens*, 2004; 64: 588–592
- [29] Hodgkinson A.D., Millward B.A., Demaine A.G.: The HLA-E locus is associated with age at onset and susceptibility to type 1 diabetes mellitus. *Hum. Immunol.*, 2000; 61: 290–295
- [30] Ichiki Y., Aoki C.A., Bowlus C.L., Shimoda S., Ishibashi H., Gershwin M.E.: T cell immunity in autoimmune hepatitis. *Autoimmun. Rev.*, 2005; 4: 315–321
- [31] Ishitani A., Sageshima N., Hatake K.: The involvement of HLA-E and -F in pregnancy. *J. Reprod. Immunol*, 2006; 69: 101–113
- [32] Ishitani A., Sageshima N., Lee N., Dorofeeva N., Hatake K., Marquardt H., Geraghty D.E.: Protein expression and peptide binding suggest unique and interacting functional roles for HLA-E, F, and G in maternal-placental immune recognition. *J. Immunol.*, 2003; 171: 1376–1384
- [33] Janse van Rensburg E., Van Heerden W.F., Robson B.A., Swart T.J., Engelbrecht S.: Epstein-Barr virus strain characterisation in South African patients with nasopharyngeal carcinomas. *Anticancer Res.*, 2000; 20: 1953–1957
- [34] Kaiser B.K., Barahmand-Pour F., Paulsene W., Medley S., Geraghty D.E., Strong R.K.: Interactions between NKG2x immunoreceptors and HLA-E ligands display overlapping affinities and thermodynamics. *J. Immunol.*, 2005; 174: 2878–2884
- [35] King A., Burrows T.D., Hiby S.E., Bowen J.M., Joseph S., Verma S., Lim P.B., Gardner L., Le Bouteiller P., Ziegler A., Uchanska-Ziegler B., Loke Y.W.: Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta*, 2000; 21: 376–387
- [36] Lanier L.L.: NK cell receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 1998; 16: 359–393
- [37] Lajoie J., Hargrove J., Zijenah L.S., Humphrey J.H., Ward B.J., Roger M.: Genetic variants in nonclassical major histocompatibility complex class I human leukocyte antigen (HLA)-E and HLA-G molecules are associated with susceptibility to heterosexual acquisition of HIV-1. *J. Infect. Dis.*, 2006; 193: 298–301
- [38] Lazetic S., Chang C., Houchins J.P., Lanier L.L., Phillips J.H.: Human natural killer cell receptors involved in MHC class I recognition are disulfide-linked heterodimers of CD94 and NKG2 subunits. *J. Immunol.*, 1996; 157: 4741–4745
- [39] Lee N., Goodlett D.R., Ishitani A., Marquardt H., Geraghty D.E.: HLA-E surface expression depends on binding of TAP-dependent peptides derived from certain HLA class I signal sequences. *J. Immunol.*, 1998; 160: 4951–4960
- [40] Lee N., Llano M., Carretero M., Ishitani A., Navarro F., López-Botet M., Geraghty D.E.: HLA-E is a major ligand for the natural killer inhibitory receptor CD94/NKG2A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 5199–5204
- [41] Lemberg M.K., Bland F.A., Weihofen A., Braud V.M., Martoglio B.: Intramembrane proteolysis of signal peptides: an essential step in the generation of HLA-E epitopes. *J. Immunol.*, 2001; 167: 6441–6446
- [42] Liebowitz D.: Nasopharyngeal carcinoma: the Epstein-Barr virus association. *Semin. Oncol.*, 1994; 21: 376–381
- [43] Llano M., Gumá M., Ortega M., Angulo A., López-Botet M.: Differential effects of US2, US6 and US11 human cytomegalovirus proteins on HLA class Ia and HLA-E expression: impact on target susceptibility to NK cell subsets. *Eur. J. Immunol.*, 2003; 33: 2744–2754
- [44] López-Botet M., Carretero M., Bellón T., Pérez-Villar J.J., Llano M., Navarro F.: The CD94/NKG2 C-type lectin receptor complex. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 1998; 230: 41–52

- [45] Lozano J.M., Gonzalez R., Kindelan J.M., Rouas-Freiss N., Caballos R., Dausset J., Carosella E.D., Peña J.: Monocytes and T lymphocytes in HIV-1 positive patients express HLA-G molecule. *AIDS*, 2002; 16: 347–351
- [46] Ludajic K., Rosenmayr A., Fae I., Fischer G.F., Balavarca Y., Bickeboller H., Kalhs P., Greinix H.T.: Association of HLA-E polymorphism with the outcome of hematopoietic stem-cell transplantation with unrelated donors. *Transplantation*, 2009; 88: 1227–1228
- [47] Malmberg K.J., Levitsky V., Norell H., de Matos C.T., Carlsten M., Schedvins K., Rabbani H., Moretta A., Söderström K., Levitskaya J., Kiessling R.: IFN- γ protects short-term ovarian carcinoma cell lines from CTL lysis via a CD94/NKG2A-dependent mechanism. *J. Clin. Invest.*, 2002; 110: 1515–1523
- [48] McMahon C.W., Raulat D.H.: Expression and function of NK cell receptors in CD8⁺ T cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2001; 13: 465–470
- [49] Michaelsson J., Teixeira de Matos C., Achour A., Lanier L.L., Karre K., Soderstrom K.: A signal peptide derived from hsp60 binds HLA-E and interferes with CD94/NKG2A recognition. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 1403–1414
- [50] Miller J.D., Weber D.A., Ibegbu C., Pohl J., Altman J.D., Jensen P.E.: Analysis of HLA-E peptide-binding specificity and contact residues in bound peptide required for recognition by CD94/NKG2. *J. Immunol.*, 2003; 171: 1369–1375
- [51] Mingari M.C., Vitale C., Cambiaggi A., Schiavetti F., Melioli G., Ferrini S., Poggi A.: Cytolytic T lymphocytes displaying natural killer (NK)-like activity: expression of NK-related functional receptors for HLA class I molecules (p58 and CD94) and inhibitory effect on the TCR-mediated target cell lysis or lymphokine production. *Int. Immunol.*, 1995; 7: 697–703
- [52] Moretta L., Romagnani C., Pietra G., Moretta A., Mingari M.C.: NK-CTLs, a novel HLA-E-restricted T-cell subset. *Trends Immunol.*, 2003; 24: 136–143
- [53] Nattermann J., Nischalke H.D., Hofmeister V., Ahlenstiel G., Zimmermann H., Leifeld L., Weiss E.H., Sauerbruch T., Spengler U.: The HLA-A2 restricted T cell epitope HCV core 35–44 stabilizes HLA-E expression and inhibits cytotoxicity mediated by natural killer cells. *Am. J. Pathol.*, 2005; 166: 443–453
- [54] Nattermann J., Nischalke H.D., Hofmeister V., Kupfer B., Ahlenstiel G., Feldmann G., Rockstroh J., Weiss E.H., Sauerbruch T., Spengler U.: HIV-1 infection leads to increased HLA-E expression resulting in impaired function of natural killer cells. *Antivir. Ther.*, 2005; 10: 95–107
- [55] Nguyen S., Dhedin N., Vernant J.P., Kuentz M., Al Jijakli A., Rouas-Freiss N., Carosella E.D., Boudifa A., Debré P., Vieillard V.: NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations: immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A over-ride GvL effect. *Blood*, 2005; 105: 4135–4142
- [56] Niemhom S., Maeda S., Raksakait K., Petchclai B.: Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma in Thai patients at Ramathibodi Hospital, Bangkok. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1995; 26(Suppl.1): 325–328
- [57] O'Callaghan C.A., Bell J.I.: Structure and function of the human MHC class Ib molecules HLA-E, HLA-F and HLA-G. *Immunol. Rev.*, 1998; 163: 129–138
- [58] O'Callaghan C.A., Tormo J., Willcox B.E., Braud V.M., Jakobsen B.K., Stuart D.I., McMichael A.J., Bell J.I., Jones E.Y.: Structural features impose tight peptide binding specificity in the nonclassical MHC molecule HLA-E. *Mol. Cell*, 1998; 1: 531–541
- [59] Ohya K., Kondo K., Mizuno S.: Polymorphism in the human class I MHC locus HLA-E in Japanese. *Immunogenetics*, 1990; 32: 205–209
- [60] Paladini F., Belfiore F., Cocco E., Carcassi C., Cauli A., Vacca A., Fiorillo M.T., Mathieu A., Cascino I., Sorrentino R.: HLA-E gene polymorphism associates with ankylosing spondylitis in Sardinia. *Arthritis Res. Ther.*, 2009; 11: R171
- [61] Pietra G., Romagnani C., Falco M., Vitale M., Castriconi R., Pende D., Millo E., Alfossi S., Biassoni R., Moretta L., Mingari M.C.: The analysis of the natural killer-like activity of human cytolytic T lymphocytes revealed HLA-E as a novel target for TCR α/β -mediated recognition. *Eur. J. Immunol.*, 2001; 31: 3687–3693
- [62] Pietra G., Romagnani C., Mazzarino P., Falco M., Millo E., Moretta A., Moretta L., Mingari M.C.: HLA-E-restricted recognition of cytomegalovirus-derived peptides by human CD8⁺ cytolytic T lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 10896–10901
- [63] Posch P.E., Borrego F., Brooks A.G., Coligan J.E.: HLA-E is the ligand for the natural killer cell CD94/NKG2 receptors. *J. Biomed. Sci.*, 1998; 5: 321–331
- [64] Robinson J., Malik A., Parham P., Bodmer J.G., Marsh S.G.: IMGT/HLA – a sequence database for the human major histocompatibility complex. *Tissue Antigens*, 2000; 55: 280–287
- [65] Robinson J., Mistry K., McWilliam H., Lopez R., Parham P., Marsh S.G.: The IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Res.*, 2011; 39(Suppl.1): D1171–D1176
- [66] Salerno-Gonçalves R., Fernandez-Viña M., Lewinsohn D.M., Szein M.B.: Identification of a human HLA-E-restricted CD8⁺ T cell subset in volunteers immunized with *Salmonella enterica* serovar Typhi strain Ty21a typhoid vaccine. *J. Immunol.*, 2004; 173: 5852–5862
- [67] Schulte D., Vogel M., Langhans B., Krämer B., Körner C., Nischalke H.D., Steinberg V., Michalk M., Berg T., Rockstroh J.K., Sauerbruch T., Spengler U., Nattermann J.: The HLA-E^R/HLA-E^R genotype affects the natural course of hepatitis C virus (HCV) infection and is associated with HLA-E-restricted recognition of an HCV-derived peptide by interferon- γ -secreting human CD8⁺ T cells. *J. Infect. Dis.*, 2009; 200: 1397–1401
- [68] Shawar S.M., Vyas J.M., Rodgers J.R., Rich R.R.: Antigen presentation by major histocompatibility complex class I-B molecules. *Annu. Rev. Immunol.*, 1994; 12: 839–880
- [69] Strong R.K., Holmes M.A., Li P., Braun L., Lee N., Geraghty D.E.: HLA-E allelic variants. Correlating differential expression, peptide affinities, crystal structures, and thermal stabilities. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 5082–5090
- [70] Sullivan L.C., Clements C.S., Rossjohn J., Brooks A.G.: The major histocompatibility complex class Ib molecule HLA-E at the interface between innate and adaptive immunity. *Tissue Antigens*, 2008; 72: 415–424
- [71] Tamouza R., Busson M., Fortier C., Diagne I., Diallo D., Sloma I., Contouris H., Krishnamoorthy R., Labie D., Girot R., Charron D.: HLA-E*0101 allele in homozygous state favors severe bacterial infections in sickle cell anemia. *Hum. Immunol.*, 2007; 68: 849–853
- [72] Tamouza R., Busson M., Rocha V., Fortier C., Haddad Y., Brun M., Boukouaci W., Bleux H., Socié G., Krishnamoorthy R., Toubert A., Gluckman E., Charron D.: Homozygous status for HLA-E*0103 confers protection from acute graft-versus-host disease and transplant-related mortality in HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*, 2006; 82: 1436–1440
- [73] Tamouza R., Rocha V., Busson M., Fortier C., El Sherbini S.M., Esperou H., Filion A., Socié G., Dulphy N., Krishnamoorthy R., Toubert A., Gluckman E., Charron D.: Association of HLA-E polymorphism with severe bacterial infection and early transplant-related mortality in matched unrelated bone marrow transplantation. *Transplantation*, 2005; 80: 140–144
- [74] Tomasec P., Braud V.M., Rickards C., Powell M.B., McSharry B.P., Gadola S., Cerundolo V., Borysiewicz L.K., McMichael A.J., Wilkinson G.W.: Surface expression of HLA-E, an inhibitor of natural killer cells, enhanced by human cytomegalovirus gpUL40. *Science*, 2000; 287: 1031
- [75] Trinchieri G.: Biology of natural killer cells. *Adv. Immunol.*, 1989; 47: 187–376
- [76] Tripathi P., Agrawal S.: The role of human leukocyte antigen E and G in HIV infection. *AIDS*, 2007; 21: 1395–1404
- [77] Tripathi P., Naik S., Agrawal S.: HLA-E and immunobiology of pregnancy. *Tissue Antigens*, 2006; 67: 207–213
- [78] Ulbrecht M., Modrow S., Srivastava R., Peterson P.A., Weiss E.H.: Interaction of HLA-E with peptides and the peptide transporter *in vitro*: implications for its function in antigen presentation. *J. Immunol.*, 1998; 160: 4375–4385
- [79] Vales-Gomez M., Reyburn H.T., Erskine R.A., Lopez-Botet M., Strominger J.L.: Kinetics and peptide dependency of the binding of the inhibitory NK receptor CD94/NKG2-A and the activating receptor CD94/NKG2-C to HLA-E. *EMBO J.*, 1999; 18: 4250–4260
- [80] Williams M., Roeth J.F., Kasper M.R., Fleis R.L., Przybycin C.G., Collins K.L.: Direct binding of human immunodeficiency virus type 1 Nef to the major histocompatibility complex class I (MHC-I) cytoplasmic tail disrupts MHC-I trafficking. *J. Virol.*, 2002; 76: 12173–12184
- [81] Wooden S.L., Kalb S.R., Cotter R.J., Soloski M.J.: Cutting edge: HLA-E binds a peptide derived from the ATP-binding cassette transporter multidrug resistance-associated protein 7 and inhibits NK cell-mediated lysis. *J. Immunol.*, 2005; 175: 1383–1387

Autorzki deklaruj brak potencjalnych konfliktw interesw.

