



Importancia de las moléculas KIR en el trasplante

Martha Pérez-Rodríguez*

Resumen

Las células NK pueden diferenciar lo propio de lo extraño por la expresión de las moléculas HLA clase I en células autólogas. Así, la interacción de las moléculas MHC clase I con los receptores KIR, expresados en la superficie de la célula NK, previene a las células NK de destruir células normales. Sin embargo, en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donador haploidentico algunas células NK del donador pueden presentar la capacidad de destruir células del receptor. Esta función alorreactiva ha demostrado un efecto antileucemia, baja incidencia en el rechazo del injerto, reducción de la enfermedad injerto contra hospedero y disminución de una recaída de leucemia. La familia de los genes KIR presenta variaciones en número de genes y polimorfismo alélico. Los genes KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3 y KIR3DS1 se han reportado como benéficos en el trasplante. La genotipificación de KIR podría ser útil en la selección del donador y en predecir la actividad de la célula NK.

Palabras clave: KIR, HLA, trasplante, alorreactividad.

Abstract

NK cells can differentiate self from nonself by gauging the expression of HLA class I molecules on autologous cells. Thus, the interaction of MHC class I molecules with KIR receptors, expressed on NK cell surface, prevent NK cells from killing normal cells. However, in haploidentical donor stem cell transplantation some NK cells from the donor may display the ability to kill target cell from the recipient. This alloreactivity function has shown an antileukemia effect, lower incidence of graft rejection, reduce graft versus host disease and decrease leukemia relapses. The KIR gene family contains variations in gene number and allelic polymorphism. The KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3 and KIR3DS1 genes had been reported to be benefic in the transplant. The KIR genotyping could be useful for selecting donor and for predicting NK activity.

Key words: KIR, HLA, transplant, alloreactivity.

Las células NK pertenecen al linaje de células linfoides efectoras y constituyen del 10 al 15% de los linfocitos de sangre periférica en individuos sanos. Su participación en la respuesta

inmune innata es temprana y su función es regulada por la interacción de las moléculas HLA clase I con los receptores KIR (*killer-cell immunoglobulin-like receptor*).¹ Este mecanismo

* Unidad de Investigación Médica en Inmunología, UMAE. Hosp. de Pediatría 3^{er} piso, IMSS, CMN-SXXI.

impide a las células NK atacar a células autólogas sanas, gracias a señales inhibitorias que impiden la citotoxicidad y secreción de citocinas. La nomenclatura de KIR está relacionada con la estructura del receptor. En caso de tener dos dominios extracelulares se le denomina 2D, y 3D cuando presenta tres dominios. Existe también diferencia intracelular dada por el tamaño de la cola citoplásmica. Se nombra L cuando la cola citoplásmica es larga y presenta motivos compuestos por tirosina (ITIM) que conducen a señales inhibitorias. En caso de que la cola citoplásmica sea corta (S), estos motivos no se presentan; en su lugar son ITAM, y la célula NK se activa. Los receptores KIR son glicoproteínas codificadas por 14 genes (2DL1-2DL5, 3DL1-3DL3, 2DS1-2DS5 y 3DS1) y dos pseudogenes (2DP1 y 3DP1) que se localizan en el cromosoma 19q13.4.² La célula puede expresar de dos a nueve diferentes receptores de KIR. La combinación de los receptores ha originado dos haplotipos. El haplotipo A con función inhibidora y el haplotipo B que se considera activador. KIR se puede unir a HLA-Cw, HLA-A y a los alelos que pertenecen a HLA-Bw4. HLA-Cw se clasifica en dos grupos, Cw1 y Cw2, con base en el aminoácido que se encuentre en la posición 80; así tenemos que Cw1 presenta asparagina y Cw2 lisina. Cuando el ligando de KIR está ausente o es alterado, como ocurre en infecciones virales o desarrollo de tumores, la célula NK no se puede unir a su correspondiente molécula HLA, por lo que se activa y destruye a la célula en cuestión. Este mecanismo de alorreactividad presenta ventajas en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donador haploide, ya que la diferencia entre las células NK del donador y la expresión de las moléculas HLA clase I del receptor, predispone la existencia de una subclase de células NK que no son inhibidas y que tendrán función alorreactiva. Así, la función de NK favorece el efecto injerto contra leucemia, baja la

incidencia en el rechazo del injerto, reduce la enfermedad injerto contra hospedero y disminuye la recaída de leucemia.^{3,4} Se reportó que pacientes con leucemia mieloide aguda que son transplantados con donadores no relacionados y que presentan al menos un haplotipo B, tienen ventaja en relación a cuando el trasplante ocurre con donadores que contienen dos haplotipos A. Esto se debe a que los pacientes en el primer caso presentan EICH crónico pero no agudo, como sucede en el segundo caso, comportamiento que también es observado con el curso de la enfermedad.⁵ Uno de los genes que directamente se relaciona con la disminución de EICH es KIR3DS1. Además, en pacientes transplantados con el gene KIR2DL1 se presenta más alorreactividad que los realizados con los genes KIR2DL2 y KIR2DL3.^{6,7} De igual forma, se observó que la organización de los genes KIR en el trasplante es benéfica. Con base en esto, es necesario realizar la genotipificación de KIR en donadores de células progenitoras hematopoyéticas, ya que sería de utilidad en la selección del donador y en predecir la actividad de la célula NK. El interés que se presenta en su función y fenotipo de la célula NK en pacientes hematológicos continúa en estudio.

Referencias

1. Gardiner CM. Killer cell immunoglobulin-like receptors on NK cells: the how, where and why. *Int J Immunogenet* 2008; 35: 1-8. Epub 2007 Dec 2018.
2. Uhrberg M, Valiante NM, Shum BP, Shilling HG, Lienert-Weidenbach K, Corliss B et al. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. *Immunity* 1997; 7: 753-763.
3. Ljunggren HG, Karre K. In search of the missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today* 1990; 11: 237-244.
4. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002; 295: 2097-2100.
5. Cooley S, Trachtenberg E, Bergemann TL, Saeteurn K, Klein J, Le CT et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation

- for acute myelogenous leukemia. Blood 2009; 113: 726-732. Epub 2008 Oct 22.
6. Pende D, Marcenaro S, Falco M, Martini S, Bernardo ME, Montagna D et al. Anti-leukemia activity of alloreactive NK cells in KIR ligand-mismatched haploidentical HSCT for pediatric patients: evaluation of the functional role of activating KIR and redefinition of inhibitory KIR specificity. Blood 2009; 113: 3119-3129. Epub 2008 Oct 31.
 7. Venstrom JM, Gooley TA, Spellman S, Pring J, Malkki M, Dupont B et al. Donor activating KIR3DS1 is associated with decreased

acute GVHD in unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2010; 115: 3162-3165.

Correspondencia:

Dra. Martha Pérez Rodríguez

Av. Cuauhtémoc Núm. 330,

Col. Doctores.

06720 México, D. F.

Tel: +5255 5627 6943

Fax: +5255 5761 0952

www.medigraphic.org.mx