Komórki NK – rola i udział w zdrowiu i chorobie

NK cells-their role in health and diseases

dr hab. n. med. Anna Stasiak-Barmuta[1,2], dr n. med. Marek Alifier[2], dr n. med. Piotr Rapiejko[3], dr n. med. Andrzej Wojdas[3], dr hab. n. med. Wanda Stankiewicz[4]

1. Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
2. Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
3. Klinika Otolaryngologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
4. Zakład Ochrony Mikrofalowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

For non-commercial use only

Streszczenie: Do dziś komórki NK w większości podręczników immunologicznych opisywane są jako komórki biorące udział w inicjowaniu odpowiedzi immunologicznej. W świetle nowych badań NK mają możliwości udziału także w odporności adaptacyjnej, stanowiąc jakby pomost pomiędzy inicjacją a dostosowaniem odpowiedzi immunologicznej.

Abstract: Since today, almost all of the immunology textbooks NK are presented in sections describing the innate immune system. In light of new findings showing how NK cells possess nearly all of the futures of adaptive immunity. NK can be a bridge between innate and adaptive immunity.

Słowa kluczowe: komórki NK, rola w odporności
Key words: NK cells, role in innate immunity

Komórki NK tworzą 10–15-proc. pulę komórek limfocytarnych krwi obwodowej i ze względu na fenotyp definiowane są jako komórki $CD56^+$ i $CD3^-$. Mają one unikalną zdolność lizy komórek docelowych, są również źródłem cytokin immunoregulacyjnych [19, 48, 57, 64]. Cytotoksyczność jest najlepiej dotychczas zbadaną właściwością komórek NK, dla których komórkami docelowymi są komórki nowotworowe, komórki zainfekowane wirusami lub bakteriami wewnątrzkomórkowymi oraz niedojrzałe komórki dendrytyczne [23, 28, 30, 35, 62, 68, 69]. Przed ponad 15 laty poprzez ocenę gęstości receptorowej antygenów CD56 i CD16 zdefiniowano dwie subpopulacje komórek NK. Antygen CD56 (N-CAM) jest izoformą ludzkiej cząsteczki adhezyjnej układu nerwowego. Jej ekspresja na komórkach NK prawdopodobnie umożliwia łączenie komórki NK z komórką docelową [44]. Większość, bo ok. 90%, komórek NK określa się jako $CD56^{dim}$, tj. komórki o niskiej ekspresji antygenu CD56 i wysokiej ekspresji receptora FcγRIII – CD16. Niespełna 10% populacji NK stanowią komórki $CD56^{bright}CD16^{dim}$ lub $CD56^{bright}CD16^-$ [43, 44].

W populacji ludzkich komórek NK zdefiniowano trzy podrodziny receptorów NKRs: **KIR** (*killer cell Ig-like receptor*) i **LIR** (*leukocyte immunoglobulin-like receptors*) łączące się z ligandami HLA-A, -B i -C; **podrodzinę lektyn typu C** obejmującą cząsteczki heterodimerycznych receptorów MHC klasy I: CD94-NKG2 (NKG2A, NKG2C, NKG2E), łączące się z ligandami HLA-E, rodzinę receptorów Ly-49 oraz opisane stosunkowo niedawno **cząsteczki NCRs** (*natural cytotoxicity receptor*), dla których nie zidentyfikowano jeszcze ligandu [9, 18, 19, 34, 39, 42, 45, 46, 49, 54, 61]. Do receptorów NCRs zalicza się między innymi immunoglobulinopodobny receptor transkryp-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 03.08.2025; 06:13,03
"Copyright by Medical Education"

cyjny IL-Ts [17]. Pierwszym zdefiniowanym receptorem NCRs był receptor NKp46 obecny zarówno na powierzchni komórek spoczynkowych, jak i aktywowanych, odgrywający kluczową rolę w lizie komórek nowotworowych. U większości ludzi stwierdza się wysoki stopień ekspresji receptora NKp46 korelujący ze zdolnością komórek NK do wyrażania naturalnej cytotoksyczności. NKp30, cząsteczka o porównywalnym z NKp46 stopniem ekspresji powierzchniowej, uczestniczy w lizie komórek nowotworowych w interakcji z receptorem NKp46 lub też niezależnie od niego. Receptor NKp44, nieobecny na komórkach spoczynkowych, pojawia się na powierzchni aktywowanych komórek NK pod wpływem stymulacji IL-2 [53, 55, 73, 80], co może po części tłumaczyć większe powinowactwo komórek NK aktywowanych IL-2 do komórek nowotworowych. Innym receptorem biorącym udział w procesie NK-zależnej cytotoksyczności jest cząsteczka NKG2D, obecna również na cytotoksycznych komórkach T (CTLs). Prawdopodobną rolą receptorów NKG2D jest hamowanie sygnałów wyzwalanych poprzez interakcję receptorów KIRs z antygenami HLA klasy I [6].

Wszystkie wymienione receptory występują zarówno w formie aktywującej, jak i hamującej. Receptory hamujące charakteryzuje obecność jednego lub więcej immunoreceptorów tyrozynowych (*based inhibition motifs* [ITIMs; V/IxYxxL, gdzie x reprezentuje wiele różnorodnych aminokwasów]). Receptory aktywacji nie mają w swojej strukturze ITIMs. Immunoreceptor tyrozynowy (*based activation motif* [ITAM] zawiera także cząstki adaptorowe [dostosowania]) DAP-12, zwane także KARAP (*killer activating receptor associated protein*) [42]. Ligandami dla receptora NKG2D są cząsteczki związane z antygenami MHC klasy I. Należą do nich MICA, MICB i ULBPI1, 2 i 3 [13, 21, 24].

Subpopulacje ludzkich komórek NK różnią się od siebie stopniem ekspresji receptorów NKRs, zwłaszcza 15 receptorów z rodziny KIRs, oraz receptora hamującego – heterodimeru CD94-NKG2A. Różnice w zakresie stopnia ekspresji receptorów hamujących odpowiadają prawdopodobnie za kształtowanie unikalnej właściwości komórek NK – cytotoksyczności [49, 58]. Ostatnie badania dowiodły obecności receptora NKRs – KIRs/LIR-1 – na części komórek T. Obniżenie stopnia ekspresji receptora KIRs obserwowano w środowisku komórek identycznych pod względem MHC klasy I, zaś wzrost stopnia ekspresji cząsteczki KIR – po stymulacji receptora TCR [36]. W przeciwieństwie do dimeru CD94-NKG2, którego ekspresja na stymulowanych antygenem komórkach T regulowana jest obecnością cytokin takich jak IL-15 czy TGF-β, cytokinowa zależność ekspresji receptora KIR na dojrzałych komórkach limfoidalnych pozostaje wciąż niejasna [8, 26, 50, 51]. Przypuszcza się, iż receptor KIRs może pełnić istotną, analogiczną do CTLA-4 (CD152), rolę w regulacji odpowiedzi limfocytów grasiczozależnych [15]. Zablokowanie w modelu eksperymentalnym hodowli komórek T-KIR$^+$ receptora KIR poprzez podanie przeciwciał anty-KIR i anty-MHC klasy I powodowało wzrost, mierzonego w nadsączu hodowlanym, stężenia TNF-α i IFN-γ [22, 37]. Przedstawione dane sugerują udział receptora KIR w hamowaniu aktywności komórek T, a zatem w rozwoju procesu tolerancji antygenów własnych i co za tym idzie hamowaniu procesów autoagresji [22, 67].

Poza receptorami biorącymi udział w procesie lizy komórek docelowych na powierzchni komórek NK znajdują się liczne receptory pośredniczące w swoistej komunikacji międzykomórkowej. Należą do nich m.in. L-selektyna (CD62L), LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen*), VLA-4 i VCAM-1 – cząsteczki adhezyjne inicjujące wiązanie się komórek NK z nabłonkiem naczyniowym [2, 17, 29, 66], prawdopodobnie umożliwiające komórkom NK penetrację obwodowych narządów limfatycznych. Kolejnymi receptorami obecnymi na powierzchni komórek NK są: cząsteczka charakteryzująca komórki T – CD2, cząsteczki adhezyjne CD44, CD49e, LFA-3 (CD58) i *intracellular adhesion molecule 1* (ICAM-1, CD54) [17] oraz receptory TLR (*toll-like receptor*) [7, 65, 69].

Ocena ekspresji receptorów komórek NK w kolejnych etapach dojrzewania zdaje się przemawiać za wspólną z limfocytami T linią komórek progenitorowych wywodzących się z komórek hematopoetycznych pnia, obecnych w szpiku kostnym, płodowej wątrobie, płodowej i noworodkowej grasicy oraz we krwi pępowinowej [16, 31, 76, 77]. Wpływ na rekrutację i dojrzewanie komórek NK wywierają cytokiny takie jak: IL-2, IL-15, IL-7 czy hematopoetyczne czynniki wzrostu, jak *stem cell factor* (SCF) czy ligand Flt-3 (Flt-3L) [10, 11, 56, 76].

Wbrew dotychczasowej opinii syntetyzowana przez aktywowane komórki T IL-2 zdaje się nie odgrywać podstawowej roli w różnicowaniu komórek NK. Rolę taką przypisuje się natomiast wytwarzanej przez komórki zrębu i komórki mieloidalne IL-15 [56, 63, 70, 78]. Dodanie do hodowli tymocytów IL-2, IL-7 i SCF czy IL-15, IL-7 i SCF powoduje znaczący, kilkudziesięciokrotny, wzrost wartości odsetkowych i bezwzględnych komórek NK; dodanie komórek epitelialnych grasicy hamuje zaś IL-15 i IL-2-zależne różnicowanie tymocytów CD34$^+$ w komórki NK [31, 47, 56].

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 03.08.2025; 06:13,03

Powierzchniowa ekspresja receptora o wysokim powinowactwie do IL-2 uwrażliwia komórki NK na pikomolarne dawki IL-2 wytwarzanej przez komórki grasiczozależne i stymuluje je do wytwarzania interferonu gamma [50].

Spoczynkowe komórki NK posiadają na swojej powierzchni liczne receptory dla monokin, jak IL-1, IL-10, IL-12, IL-15 i IL-18, co stawia je w najwcześniej rekrutowanej linii defensywy immunologicznej [11, 12, 27, 41, 73, 74]. Większość spoczynkowych komórek NK wyraża na swojej powierzchni ekspresję receptora IL-2R złożonego z podjednostek β i γc, które aktywowane są IL-15 [10, 11, 56]. Nie stwierdzono na powierzchni komórek NK podjednostki α receptora IL-2R (CD25) [71, 73].

W odpowiedzi na różne bodźce stymulacyjne komórki NK mogą syntetyzować cytokiny. W odpowiedzi na stymulację IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18 i TNF-α komórki NK wytwarzają IFN-γ i GM-CSF; komórki NK są też źródłem TNF-α, IL-5, IL-10 [20, 32, 38, 59, 72, 79].

W procesie dojrzewania i różnicowania komórek NK ich aktywność cytotoksyczna kształtowana jest różną konfiguracją powierzchniową cząstek pobudzających i hamujących pod wpływem kontaktu z antygenami. Cząsteczki aktywujące obecne na komórkach NK, jak LFA-1 czy immunoglobulinopodobne receptory CD2 czy CD16, cząsteczka wczesnej aktywacji CD69 czy NKR-P1, mają zdolność indukcji syntezy IFN-γ [3, 16].

Przypuszcza się, iż różna konfiguracja receptorów powierzchniowych oraz różny stopień ich ekspresji warunkuje określoną rolę i miejsce komórek NK w odpowiedzi immunologicznej.

Dzięki badaniom genetycznym udało się scharakteryzować udział defektów ilościowych i czynnościowych komórek NK w patogenezie niedoborów immunologicznych cechujących się klinicznie głównie zwiększoną podatnością na choroby infekcyjne. Niedobory komórek NK definiowane są jako defekty ilościowe, niedobory czynnościowe obejmujące spadek lub zahamowanie aktywności cytolitycznej i zdolności odpowiadania na stymulacje antygenami wirusowymi, głównie z rodziny *herpesviridae* .

Choroby, w których niedobór dotyczy ilości komórek NK, to m.in. SCID (ciężki złożony niedobór odporności) dziedziczony z chromosomem X; SCID autosomalny, recesywny; niedobór dezaminazy adenozyny, enzymu syntetyzowanego przez komórki opiekuńcze grasicy; dziedziczony z chromosomem X zespół hiper-IgM czy całkowity lub klasyczny niedobór komórek NK polegający na braku zdolności komórek NK do syntezy cytokin. Niedobory komórek NK z przewagą defektu czynnościowego – obniżenie zdolności cytotoksycznych obejmują m.in.: zespoły Blooma i Fanconiego, zespół nagich limfocytów z brakiem ekspresji cząstki MHC klasy I, zespół Chediaka-Higashiego, zespół Griscelliego, zaburzenia adhezji leukocytów czy zespół Wiskotta-Aldricha [4, 52, 60].

Komórki NK wyrażają swoją funkcję poprzez dwa działania – aktywację i hamowanie, inicjowane kontaktem z komórką docelową. Aczkolwiek mechanizm rozpoznawania komórki docelowej przez NK w wielu istotnych punktach pozostaje w sferze domysłów, udowodniono, iż rozpoznanie za pośrednictwem receptorów NKRs podlega lub nie podlega restrykcji antygenów MHC klasy I obecnych na powierzchni komórek transformowanych i/lub obcych. Przy braku ekspresji powierzchniowej receptora MHC klasy I na komórce docelowej komórka NK nie otrzymuje sygnałów hamowania właściwych komórkom z MHC własnym (utrata rozpoznawania własnego). W efekcie interakcji z komórką docelową dochodzi do aktywacji komórki NK i indukcji procesów litycznych. Inaczej rzecz się ma w przypadku MHC I-zależnych sygnałów pochodzących z komórek własnych. Obejścia sygnału hamującego pochodzącego z własnych antygenów MHC dokonuje komórka NK poprzez ekspresję *de novo* ligandów na komórkach docelowych rozpoznawanych przez konstytutywnie obecne na komórkach NK receptory aktywacji (indukcja rozpoznawania własnego) [25, 40].

Na mysim modelu doświadczalnym udowodniono, że funkcje cytotoksyczne komórek NK mogą być stymulowane poprzez cząsteczki B-7.1 z pominięciem restrykcji sygnału hamującego cząsteczek MHC klasy I [5, 14, 16, 65].

Mechanizm powyższy tłumaczy podatność niektórych ludzkich komórek nowotworowych oraz wywodzących się ze szpiku makrofagów i komórek dendrytycznych mysich na wpływy lityczne komórek NK pomimo wysokiej ekspresji cząsteczek MHC [14]. Aktywność lityczna komórek NK regulowana jest również lokalizacją swoistych ligandów na komórkach docelowych, np. ICAM-2 [33].

Badania ostatniego dziesięciolecia zwróciły uwagę na istotną rolę komórek NK w patogenezie astmy oskrzelowej. Podobnie jak w przypadku komórek T, w populacji komórek NK wyodrębniono co najmniej dwie subpopulacje o analogicznych do komórek Th1 i Th2 profilach syntetyzowanych cytokin. Obecne w płucach komórki NK zdają się nasilać zapalenie alergiczne poprzez syntezę IL-5 czy IL-13. W odpowiedzi na stymulację IL-2 czy PMA z jonomycyną pod nie-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 03.08.2025; 06:13,03

obecność IFN-γ około 2–3% komórek NK syntetyzuje IL-13 i IL-4 [1].

W proces starzenia się układu immunologicznego wpisują się zmiany zachodzące w układzie endokrynnym, jako jedna ze składowych sieci neuro-endokrynno-immunologicznej. Hormony takie jak FSH, GnRH, ACTH, TSH, GH, PRL, testosteron, progesteron, hormony tarczycy T3 i T4, DHEA, IGF-1, melatonina czy insulina poprzez powinowactwo do receptorów obecnych na komórkach immunokompetentnych, w tym NK, wpływają na nasilenie odpowiedzi immunologicznej w mechanizmie auto- i parakrynnym. Zmniejszona synteza hormonów przekłada się na zmniejszenie syntezy cytokin i osłabienie odpowiedzi na czynniki infekcyjne. Podobną do hormonów rolę w utrzymaniu sprawności immunologicznej komórek NK odgrywa cynk. W układach doświadczalnych suplementacja cynkiem nasilała cytotoksyczność komórek NK, a w badaniach populacyjnych u osób starszych przyjmujących cynk obserwowano redukcję częstości chorób infekcyjnych o 50%.

W progresji wieku zmniejsza się synteza cytokin przez aktywowane komórki NK, zwłaszcza IFN-γ i TNF-α, które uczestniczą w zainicjowaniu odpowiedzi Th1. Z wiekiem mniejsze jest również wydzielanie cytokin aktywujących komórki NK, takich jak IL-2, IL-15 czy IL-18, co osłabia funkcje komórek NK oraz ich zdolność do proliferacji i jest, być może, jedną z przyczyn zwiększonej zapadalności na choroby infekcyjne w populacji osób starszych [52].

Piśmiennictwo:

1. *Aktas E., Akdis M., Bilgic S., Disch R., Falk C.S., Blaser K., Akdis C., Deniz G.: Different natural killer (NK) receptor expression and immunoglobulin E (IgE) regulation by NK1 and NK2 cells. Clin. Exp. Immunol. 2005, 140: 301-309.*
2. *Allavena P., Giardina G., Bianchi G. et al.: IL-15 is chemotactic for natural killer cells and stimulates their adhesion to vascular endothelium. J. Leuk. Biol. 1997, 61(6): 729-735.*
3. *Arase H., Arase N., Saito T.: Interferon gamma production by natural killer (NK) cells and NK1.1+T cells upon NKR-P1 cross-linking. J. Exp. Med. 1996, 183: 2391-2396.*
4. *Aspalter R.M., Sewell W.A.C., Dolman K., Farrant J., Webster A.D.B.: Deficiency in circulating natural killer (NK) cell subsets in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. Clin. Exp. Immunol. 2000, 121: 506-514.*
5. *Azeredo E.L., De Oliveira-Pinto L.M., Zagne S.M., Cerqueira D.I.S., Nogueira R.M.R., Kubelka C.F.: NK cells, displaying early activation, cytotoxicity and adhesion molecules, are associated with mild dengue disease. Clin. Exp. Immunol. 2006, 143: 345-356.*
6. *Bauer S., Groh V., Wu J., Steinle A., Phillips J.H., Lanier L.L., Spies T.: Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. Science 1999, 285: 727-729.*
7. *Becker I., Salaiza N., Aguirre M., Delgado J., Carrillo--Carrasco N., Kobeh L.G., Ruiz A., Cervantes R., Torres A.P., Cabrera N., Gonzalez A., Maldonado C., Isibasi A.: Leishmania lipophosphoglycan (LPG) activates NK cells through toll-like receptor-2. Mol. Biochem. Parasitol. 2003, 130: 65-74.*
8. *Bertone S., Schiavtti F., Bellorno R., Vittale C., Ponte M., Moretta L., Mingari M.C.: Transforming growth factor β-induced expression of CD94/NKG2A inhibitory receptors in human T lymphocytes. Eur. J. Immunol. 1999, 29: 23-29.*
9. *Braud V.M., Allen D.S.J., O'Callaghan C.A., Söderström K., D'Andrea A., Ogg G.S., Lazetic S., Young N.T., Bell J.I., Phillips J.H.: HLA-E binds to natural killer cell receptor for the nonclassical major histocompatibility complex (MHC) class I molecule Qa-1(b). J. Exp. Med. 1998, 188: 1841-1848.*
10. *Carson W.E., Fehniger T.A., Haldar S., Eckhert K., Lindemann M.J., Lai C-F., Croce C.M., Baumann H., Caligiuri M.A.: A potential role for interleukin-15 in the regulation of human natural killer cell suvival. J. Clin. Invest. 1997, 99: 937-943.*
11. *Carson W.E., Giri J.G., Lindemann M.J., Linett M.L., Ahdieh M., Paxton R., Anderson D., Eisenmann J., Grabstein K., Caligiuri M.A.: Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor. J. Exp. Med. 1994, 180: 1395-1403.*
12. *Carson W.E., Lindemann M.J., Baiocchi R., Linett M., Tan J.C., Chou C.C., Narula S., Caligiuri M.A.: The functional characterization of interleukin-10 receptor expression on human natural killer cells. Blood 1995, 85: 3577-3585.*
13. *Cerwenka A., Bakker A.B.H., McClanahan T., Wagner J., Wu J., Phillips J.H., Lanier L.L.: Retinoic acid early inducible genes define a ligand family for the activating NKG2D receptor in mice. Immunity 2000, 12: 721-727.*
14. *Chambers B.J., Salcedo M., Ljunggren H.G.: Triggering of natural killer cells by the costimulatory molecule CD80 (B7--1). Immunity 1996, 5: 311-317.*
15. *Chambers C.A., Kang J., Wu Y., Held W., Raulet D.H., Allison J.P.: The lymphoproliferative defect in CTLA-4-deficient mice is ameliorated by an inhibitory NK cell receptor. Immunology 2002, 99(12): 4509-4516.*
16. *Chen X., Armstrong M.A., Li G.: Mesenchymal stem cells in immunoregulation. Immunol. Cell Biol. 2006, 84: 413-421.*
17. *Colonna M., Moretta A., Vely F., Vivier E.: A high-resolution view of NK-cell receptors: structure and function. Immunol. Today 2000, 21(9): 428-431.*
18. *Colonna M.: Immunoglobulin superfamily inhibitory receptors: from natural killer cells to antigen-presenting cells. Res.*

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 03.08.2025; 06:13,03

Immunol. 1997, 148: 169-171.
19. Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A.: The biology of human natural killer-cell subsets. Trends Immunol. 2001, 22: 633-640.
20. Cooper M.A., Fehniger T.A., Ponnappan A., Mahta V., Wewers M.D., Caligiuri M.A.: Interleukin-1β costimulates interferon-γ production by human natural killer cells. Eur. J. Immunol. 2001, 31: 792-801.
21. Cosman D., Mullberg J., Sutherland C.L., Chin W., Armitage R., Fanslow W., Kubin M., Chalupny N.J.: ULBPs, novel MHC class I-related molecules, bind to CMV glycoprotein UL16 and stimulate NK cytotoxicity through the NKG2D receptor. Immunity 2001, 14: 123-133.
22. D'Andrea A., Chang C., Philips J.H., Lanier L.L.: Regulation of T cell lymphokine production by killer cell inhibitory receptor recognition of self HLA class I alleles. J. Exp. Med. 1996, 184: 789-794.
23. De La Barrera S., Finiasz M., Fink S., Ilarregui J., Alemán M., Olivares L., Franco M.C., Pizzariello G., Del Carmen Sasiain M.: NK cells modulate the cytotoxic activity generated by Mycobacterium leprae-hsp65 in leprosy patients: role of IL-18 and IL-13. Clin. Exp. Immunol. 2004, 135: 105-113.
24. Difenbach A., Jamieson A.M., Liu S.D., Shastri N., Raulet D.H.: Novel ligands for the murine NKG2D receptor: expression by tumor cells and activation of NK cells and macrophages. Nat. Immunol. 2000, 1: 119-126.
25. Difenbach A., Raulet D.H.: Strategies for target cell recognition by natural killer cells. Immunol. Rev. 2001, 181: 170-184.
26. Dimasi N., Biassoni R.: Structural and functional aspects of the Ly49 natural killer cell receptors. Immunol. Cell Biol. 2005, 83: 1-8.
27. Fehniger T.A., Shah M.H., Turner M.J., VanDeusen J.B., Whitman S.P., Cooper M.A., Suzuli K., Wechser M., Goodsaid F., Caligiuri M.A.: Differential cytokine and chemokine gene expression by human NK cells following activation with IL-18 or IL-15 in combination with IL-12: implications for the innate immune response. J. Immunol. 1999, 162: 4511-4520.
28. Ferlazzo G., Tsang M.L., Moretta L., Melioli G., Steinman R.M., Munz C.: Human dendritic cells activate resting natural killer (NK) cells and are recognized via the NKp30 receptor by activated NK cells. J. Exp. Med. 2002, 195: 343-51.
29. Fogler W.E., Volker K., McCormick K.L., McCormick K.L., Watanabe M., Ortaldo J.R., Wiltrout R.H.: NK cell infiltration into lung, liver, and subcutaneous B16 melanoma is mediated by VCAM-1/VLA-4 interaction. J. Immunol. 1996, 156(12): 4707-4714.
30. Gerosa F., Baldani-Guerra B., Nisii C., Marchesini V., Carra G., Trinchieri G.: Reciprocal activating interaction between natural killer cells and dendritic cells. J. Exp. Med. 2002, 195: 327-33.
31. Golden-Mason L., Kelly A.M., Doherty D.G., Traynor O., McEntee G., Kelly J., Hegarty J.E., O'Farrelly C.: Hepatic interleuklin 15 (IL-15) expression: implications for local NK/ /NKT cell homeostasis and development. Clin. Exp. Immunol. 2004, 138: 94-101.
32. Hayakawa K., Salmeron K.M.A., Kombluth J., Bucana C., Itoh K.: The role of IL-4 in proliferation and differentiation of human natural killer cells: study of an IL-4-dependent versus an IL-2 dependent natural killer cell clone. J. Immunol. 1991, 146: 2453-2460.
33. Helander T.S., Carpen O., Turunen O., Kovanen P.E., Vaheri A., Timonen T.: ICAM-2 redistributed by ezrin as a target for killer cells. Nature 1996, 382: 265-268.
34. Held W.D., Coudert J.D., Zimmer J.: The NK cell receptor repertoir: formation, adaptation and exploitation. Curr. Opin. Immunol. 2003, 15: 233-237.
35. Hook C.E., Matyszak M.K., Gaston J.S.: Infection of epithelial and dendritic cells by Chlamydia trachomatis results in IL-18 and IL-12 production, leading to interferon-gamma production by human natural killer cells. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2005, 45: 113-120.
36. Huard B., Karlsson L.: KIR expression on self-reactive CD8+ T cells is controlled by T-cell receptor engagement. Nature 2000, 403: 325-328.
37. Ikeda H., Lethe B., Lehmann F., Van Baren N., Baurain J.F., De Smet C., Chambost H., Vitale M., Moretta A., Boon T., Coulie P.G.: Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing an NK inhibitory receptor. Immunity 1997, 6: 199-208.
38. Ikemizu S., Gilbert R.J., Fennelly J.A., Collins A.V., Harlos K., Jones E.Y., Stuart D.I., Davis S.J.: Structure and dimerization of a soluble form of B7-1. Immunity 2000, 12: 51-60.
39. Karlhofer F.M., Ribaudo R.K., Yokoyama W.M.: MHC class I alloantigen specificity of Ly-49+ IL-2-activated natural killer cells. Nature 1992, 358: 66-70.
40. Karre K.: NK Cells, MHC Class I Molecules and the Missing Self. Scandinavian J. Immunol. 2002, 55(3): 221-228.
41. Kunikata T., Torigoe K., Ushio S., Okura T., Ushio C., Yamauchi H., Ikeda M., Ikegami H., Kurimoto M.: Cosnstitutive and induced IL-18 receptor expression by various peripheral-blood-cell subsets as determined by anti-hIL-18R monoclonal antibody. Cell Immunol. 1998, 189: 135-143.
42. Lanier L.L., Corliss B.C., Wu J., Leong C., Phillips J.: Immunoreceptor DAP12 bearing a tyrosine-based activation motif is involved in activating NK cells. Nature 1998, 391: 703-707.
43. Lanier L.L., Le A.M., Civin C.I., Loken M.R., Philips J.H.: The relationship of CD16 (leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes. J. Immunol. 1986, 136: 4480-4486.
44. Lanier L.L., Testi R., Bindl J., Phillips J.H.: Identity of Leu-19 (CD56) leukocyte differentiation antigen and neural cell adhesion molecule. J. Exp. Med. 1989, 169: 2233-2238.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 03.08.2025; 06:13,03

45. Lanier L.L.: NK cell receptors. Annu. Rev. Immunol. 1998, 16: 359-393.
46. Lanier L.L.: Turning on natural killer cells. J. Exp. Med. 2000, 191: 1259-1262.
47. Le P.T., Adams K.L., Zaya N., Mathews H.L., Storkus W.J., Ellis T.M.: Human thymic epithelial cells inhibit IL-15 and IL-2 driven defferentiation of NK cells from the early human thymic progenitors. J. Immunol. 2001, 166: 2194-2201.
48. Long E.O., Wagtmann N.: Natural killer cell receptors. Curr. Opin. Immunol. 1997, 9: 344-350.
49. Marsh S.G.E., Parham P., Dupont B., Geraghty D.E., Trowsdale J., Middleton D., Vilches C., Carrington M., Witt C., Guethlein L.A., Shilling H., Garcia C.A., Hsu K.C., Wain H.: Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) nomenclature report, 2002. Eur. J. Immunogen. 2003, 30: 229-234.
50. Mingari M.C., Moretta A., Moretta L.: Regulation of KIR expression in human T cells: a safety mechanism that may impair protective T-cell responses. Immunol. Today 1998, 19: 153-157.
51. Mingari M.C., Ponte M., Bertone S., Schiavetti F., Vitale C., Bellorno R., Moretta A., Moretta L.: HLA class I-specific inhibitory receptors in human T lymphocytes: interleukin 15-induced expression of CD94/NKG2A in superantigen- or alloantigen-activated CD8+ T cells. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 95(1): 172-177.
52. Mocchegiani E., Malavolta M.: NK and NKT cell functions in immunosenescence. Aging Cell. 2009, 29(4): 416-25.
53. Moretta A., Biassoni R., Bottino C., Mingari M.C., Moretta L.: The natural cytotoxicity receptors that trigger the human NK-mediated cytolysis. Immunol. Today 2000, 21: 228-234.
54. Moretta A., Bottino C., Vitale M., Pende D., Cantoni C., Mingari M.C., Biassoni R., Moretta L.: Activating receptors and coreceptors involved in human natural-killer-cell-mediated cytolysis. Annu. Rev. Immunol. 2001, 19: 197-223.
55. Moretta L., Biassoni R., Bottino C., Mingari M.C., Moretta A.: Human NK-cell receptors. Immunol. Today 2000, 21(9): 420--422.
56. Mrozek E., Anderson P., Caligiuri M.A.: Role of interleukin--15 in the developmant of human CD56+ natural killer cells from CD34+ hemopoietic progenitor cells. Blood 1996, 87: 2632-2640.
57. Nagler A., Lenier L.L., Phillips J.H.: Constitutive expression of high-affinity interleukin-2 receptors on human CD16-natural killer cells in vivo. J. Exp. Med. 1990, 171: 1527-1533.
58. O'Connor G.M., Hart O.M., Gardiner C.M.: Putting the natural killer cell in its place. Immunology 2006, 117: 1-10.
59. Okamura H., Tsutsui H., Komatsu T., Yutsudo M., Hakura A., Tanimoto T., Torigoe K., Okura T., Nakuda Y., Hattori K.: Cloning of a new cytokine that induces IFN-γ production by T cells. Nature 1995, 378: 88-91.
60. Orange J.S.: Human natural killer cell deficiencies and susceptibility to infection. Microb. Infect. 2002, 4: 1545-1558.
61. Parham P.: Immunogenetics of killer-cell immunoglobulin--like receptors. Tissue Antigens. 2003: 62: 194-200.
62. Piccioli D., Sbrana S., Melandri E., Valiante N.M.: Contact--dependent stimulation and inhibition of dendritic cells by natural killer cells. J. Exp. Med. 2002, 195: 335-41.
63. Puzanov I.J., Williams N.S., Schatzle J., Sivakumar P.V., Bennet M., Kumar V.: Ontogeny of NK cells and the bone marrow microenvironment: where does IL15 fit in NK Cell Functions and Receptors. Res. Immunol. 1997, 148(3): 195-201.
64. Robertson M.J., Ritz J.: Biology and clinical relevance of human natural killer cells. Blood 1990, 76: 2421-2438.
65. Schmidt K.N., Leung B., Kwong M., Zarember K.A., Satyal S., Navas T.A., Wang F., Godowski P.J.: APC-independent activation of NK cells by the Toll-like receptor 3 agonist double-stranded RNA. J. Immunol. 2004, 172: 138-43.
66. Schneider M.K.J., Forte P., Seebach J.D.: Adhesive Interactions between Human NK Cells and Porcine Endothelial Cells. Scand. J. Immunol. 2001, 54: 70-75.
67. Shi F.D., Ljunggren H.G., Sarvetnic N.: Innate immunity and autoimmunity: from self-protection to self-destruction. Trends Immunol. 2001, 22(2): 97-101.
68. Shimizu I., Tomita Y., Iwai T., Zhang Q.W., Matsuzaki G., Nomoto K., Yasui H.: The regulatory functions of Ly-49A, Ly--49D and Ly-49G2 on NK cells in the recognition and rejection of the alloantigen in vivo. Transplant. Internat. 2005, 18: 1090-1099.
69. Sivori S., Falco M., Della Chiesa M., Carlomagno S., Vitale M., Moretta L., Moretta A.: CpG and double-stranded RNA trigger human NK cells by Toll-like receptors: induction of cytokine release and cytotoxicity against tumors and dendritic cells. Proc. Natl. Acad. Sci. 2004, 101: 10116-21.
70. Suzuki H., Duncan G.S., Takimoto H., Mak T.W.: Abnormal developmant of intestinal intraepithelial lymphocytes and peripheral natural killer cells in mice lacking the IL-2 receptor beta chain. J. Exp. Med. 1997, 185: 499-505.
71. Tanaka T., Kitamura F., Nagasaka Y., Kuida K., Suwa H., Miyasaka M.: Selective long-term elimination of natural killer cells in vivo by an anti-interleukin 2 receptor β chain monoclonal antibody in mice. J. Exp. Med. 1993, 178: 1103-1107.
72. Une C., Andersson J., Örn A.: Role of IFN-α/β and IL-12 in the activation of natural killer cells and interferon-γ production during experimental infection with Trypanosoma cruzi. Clin. Exp. Immunol. 2003, 134: 195-201.
73. Voss S.D., Sondel P.M., Robb R.J.: Characterization of the interleukin 2 receptors (IL-2R) expressed on human natural killer cells activated in vivo by IL-2: association of the p64 IL-2Rγ chain with the IL-2Rβ chain in functional intermadiate-affinity IL2R. J. Exp. Med. 1992, 176: 531-541.
74. Wang K.S., Frank D.A., Ritz J.: Interleukin-2 enhances the response of natural killer cell to interleukin-12 through up-regulation of the interleukin-12 receptor and STAT4. Blood 2000, 95: 3183-3190.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 03.08.2025; 06:13,03

75. *Watzl C., Peterson M., Long E.O.: Homogenous expression of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) on polyclonal natural killer cells detected by amonoclonal antibody to KIR2D. Tissue Antigens 2000, 56: 240-247.*
76. *Williams N.S., Klem J., Puzanov I.J., Sivakumar P.V., Schatzle J.D., Bennett M., Kumar V.: Natural killer cell differentiation: insights from knockout and transgenic mouse models and in vitro systems. Immunol. Rev. 1998, 165: 47-61.*
77. *Williams N.S., Kubota A., Bennett M., Kumar V., Takei F.: Clonal analysis of NK cell development from bone marrow progenitors in vitro: orderly acquisition of receptor gene expression. Eur. J. Immunol. 2000, 30: 2074-2082.*
78. *Williams N.S., Moore T.A., Schatzle J.D., Puzanov U., Sivakumar P.V., Zlotnik A., Bennett M., Kumar V.: Generation of lytic natural killer 1.1+ Ly-49+ cells from multipotential murine bone marrow progenitors in a stroma-free culture: definition of cytokine requirements and developmantal intermediates. J. Exp. Med. 1997, 186: 1609-1614.*
79. *Ye J., Ortaldo J.R., Canlon K., Winker-Pickett R., Young H.A.: Cellular and molecular mechanisms of IFN-γ production induced by IL-2 and IL-12 in human NK cell line. J. Leukoc. Biol. 1995, 58: 225-233.*
80. *Yokoyama W.M., Scalzo A.A.: Natural killer cell activation receptors in innate immunity to infection. Microb. Infect. 2002, 4: 1513-1521.*

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Wanda Stankiewicz
02-685 Warszawa, ul. Bryły 10 m. 9
e-mail: wanda.stankiewicz@gmail.com

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 03.08.2025; 06:13,03