

EMBERI TERMÉSZETES ÖLŐSEJTEK (NK) GENOMIKÁJA ÉS MŰKÖDÉSE

Benczúr Miklós

egyetemi tanár,
Országos Vérellátó Központ, Budapest
benczur@kkek.org.hu

Összefoglalás

A törzsfajlás során a különböző kórokozók-
kal szemben immunológiai védetség fejlődött ki, amelyet, velünk született (természetes) immunitásnak nevezünk. Ezt a védetséget az emberi immunrendszer alkotóelemeinek együttműködése valósítja meg (sejtes elemek, a fagociták, a hízósejtek, a dendritikus sejtek, valamint a speciális fehérjék, az ún. komplement rendszer és egyes üzenetközvetítő molekulák, a citokinek). Ennek a védezőrendszernek fontos elemét jelentik a természetes ölüsejtek (NK-sejtek).

A vérben keringő és a szövetekbe vándorló sejtek olyan felismerő egységekkel bírnak, amelyek a szervezet egészséges sejtjeinek felszínén meglévő alkotórészt, az MHC-I-et ismerik fel. Különleges képességük, hogy az aktiválja őket, ha a „letapogatott” sejtten kevés vagy nincs is MHC-I-molekula. Az aktiváció eredményeképpen megölik a sejtet. A szervezetet fenyegető fertőzések és a sejtek dagadtos elfajulása az MHC-I hiányát okozza, ami az NK-sejtek révén kiküszöbölésüket és a szervezet gyógyulását jelenti.

Az utóbbi években ismertté váltak azok a genetikai módszerek, amelyek segítségével az egyes NK-sejtcsoportok működése széles kör-

ben vizsgálható. Munkánkban összefoglaljuk fejlődésüket és ölü (killer) funkciójuk lényegét, öröklődésüket és újabban feltárás alatt álló szerepüket az őssejtek átültetésében, mivel klinikumban napvilágot láttak azok a kezdeti eredmények, amelyek a rosszindulatú vércépzőszervi betegségek gyógyítására alkalmazott őssejtátültetések sikerében az NK-sejtek szerepét igazolták. Végül, a terhesség korai szakaszában a magzati fejlődést támogató különleges NK-sejtcsoport (uNK) működését és vizsgálatának újabb eredményeit ismertetjük.

A cikk az emberi NK-sejtek legfontosabb tulajdonságait és azokat az újabb kutatási eredményeket foglalja össze, amelyek a klinikum számára is jelentőséggel bírnak.

Bevezetés

A törzsfajlás során a különböző kórokozók-
kal szemben immunológiai védetség fejlődött ki, amelyet, velünk született vagy természetes immunitásnak nevezünk. Ezt a védetséget az emberi immunrendszer számos alkotóelemének együttműködése valósítja meg (sejtes elemei a fagociták, a hízósejtek, a dendritikus sejtek, valamint a speciális fehérjék, az ún. komplement rendszer és egyes üzenetközvetítő molekulák, a citokinek). A sejtes véde-

kező elemek a mikrobák felszínén jellegzetes mintázatot ismernek fel, amelyre felismerő egységekkel, ún. receptorokkal bírnak.

A védekező sejtek egyik igen érdekesen működő csoportját képezik a természetes ölüsejtek (NK – natural killer), melyeknek olyan különleges képességük van, hogy megölik a nem saját, ún. idegen sejtet. Ahhoz, hogy ezt véghez tudják vinni, elengedhetetlen, hogy sejt–sejt kapcsolatokat hozzanak létre, ezért számos kapcsolatot képző, felismerő molekulával, speciális receptorokkal bírnak, melyek elsősorban a minden magvas sejt felszínén megtalálható MHC-I (HLA) alkotóelemek útján a saját sejtek felismerését szolgálják.

Szervezetünkben folyamatosan képződnek hibás genetikai kódú sejtek, (ún. mutáns sejtek) amelyek egy részéből – ha a velünk született immunitás nem működne – daganatok fejlődhetnének ki. Szerencsére, ezek a sejtek a szervezet számára többnyire „idegenek”. Rendszerint elvesztik jellemző MHC-I alkotórészüket, és az NK-sejtek a hiányt felismerve, megölik ezeket.

Svéd kutatók korábbi munkájából (Ljunggren – Karre, 1990) ismerjük a védekezés mechanizmusát is: az NK-sejtek elsősorban a sejt felszíni MHC-I struktúrát ismerik fel, amely egy tiltó jelet vált ki az NK-sejtekből, megakadályozva a saját sejtek megölését, ezért a saját MHC-I elvesztése/hiánya az NK-sejtek ölü- (citotoxikus) mechanizmusát indítja be. Ezért az NK-sejtek éppúgy idegennek tekintik a megváltozott saját, például vírusok által megfertőzött sejtet, mint bizonyos patogéneket. A szervezetben folyamatosan képződő, életképes mutációknak (daganatoknak) és vírust hordozó sejteknek is az MHC-I struktúrát „levedlése” az egyik túlélési módjuk, (amely az immunválasz másik ismert formájának elkerülésére fejlődött ki). Az

MHC-I-et elvesztő „idegen” sejtek azonban az NK-sejtek martalékai lesznek.

A vérben és a szövetekben az NK-sejtek állandóan készen állnak az „idegen” sejtek elpusztítására, szemben az immunvédekezés másik útjával, amelynek teljes erejű kifejlődéséhez nyolc-tizenkét nap szükséges (T-sejtes adaptív immunválasz). A behatoló patogének (pl. vírusok) ellen a szervezet ellenanyagokat termel. Ezek az ellenanyagok mintegy hidat képeznek a megfertőzött sejt és az NK-sejtek között, amelynek következménye a fertőzött sejt elpusztítása lesz (antitestfüggő celluláris citotoxicitás – ADCC). Az NK-sejtek ölü működése mai tudásunk szerint itt is azonos a többi védekező sejt (T-limfociták) közvetlen toxikus hatásával, amelynek során a sejt feloldó enzimjeikkel (perforinok, granzimek) a sejt falon lyukakat „fúrnak”, ami ozmotikus sejtthallással végződik, és/vagy a sejtekbe programozott természetes sejtthallál (apoptózis) beindításával, tehát a megtámadott sejt „ön-gyilkosságának” indukálásával fejtik ki védő hatásukat (Cooper et al., 2001).

A biológia új integráló területe – a genomika, a gének és géntermékek gyors és könnyebb analízise útján – elősegítheti, jelentősen felgyorsíthatja és részleteiben is módosíthatja az NK-sejtek funkciójának mélyebb megértését. A természetes és a kórokozók (antigének) hatására kialakuló ún. adaptív immunválasz együttműködésének lehetünk itt tanúi. Az NK-sejtek számos területen működnek a szervezet egységét és szabályozását szolgálva. Klinikai megfigyelések összefüggést mutattak ki az NK-sejtek és az átültetett őssejtekkel szembeni reakcióval, valamint a különböző gyulladásos megbetegedések és az NK-sejtek gátló/aktiváló receptorainak (KIR) tulajdonságaival. Különleges alosztályuk a terhesség első három hónapjában védi az

embrió beágyazódását és fejlődését. A KIR-receptorok kiterjedt vizsgálata és mindaddig még részleteiben nem ismert szerepük a szervezet egészséges működésének megőrzésében és számos megbetegedésben szükségessé teszi a KIR-receptorok vizsgálatát és meghatározását. Különböző eredetű hiányuk feltárása pedig értékes adatokat nyújthat valódi élettani működésük megismerésében.

Az emberi NK-sejtek jellemzése

A szervezet számára „idegen” alkotóelemek felismerése alapvetően két különböző módon mehet végbe; egyrészt az „idegen” vagy *megváltozott saját* sejtek felszínének detektálásával (T-limfociták), másrészt a saját sejtalkotórészek *hiányának* regisztrálása útján (NK-sejtek), amire az MHC-I molekulák a legalkalmasabbak, mivel az emberi szervezet valamennyi magvas sejtjén jelen vannak (Lanier, 1998). Az NK-sejtek *sejtölő* képességük mellett *szabályozó-üzenetközvetítő* molekulákat (ún. citokineket) termelő tulajdonságuk révén képeznek egységet szervezetünk immunmechanizmusával.

Az NK-sejtek a T- és B-limfocitáktól eltérően, „*térlátásuk*” révén ismerik fel a szervezetben képződő rosszindulatú vagy fertőzött sejteket, észlelve a sejt felszín mintázatának változásait. Ez a felismerés aktiváló és gátló receptorok (ún. KIR-receptorok) útján történik. Az aktiváló jelet kiváltó receptorok első sorban a velünk született immunrendszer kórokozók elleni védekező funkciójának szolgálatában állnak és MHC-I (emberben HLA) felismerő képességük háttérbe szorul.

Jellegzetes mikroszkópos képük is megkülönbözteti az NK-sejteket a többi fehérvérsejtől; nagy kerek sejtek (limfociták), amelyeknek mérsékelten babalakú sejtmagjuk van, és jól láthatók azok a rögök, amelyek a korábban

említett sejtölésben (citotoxicitásban) résztvevő enzimeket tartalmazzák. (Perforin, szerin-eszterázok, ún. granzimek). Ezért nagy granuláris limfocitának (LGL-sejtek) is nevezik őket. A vérben 5–15 %-ban fordulnak elő (Trinchieri, 1984).

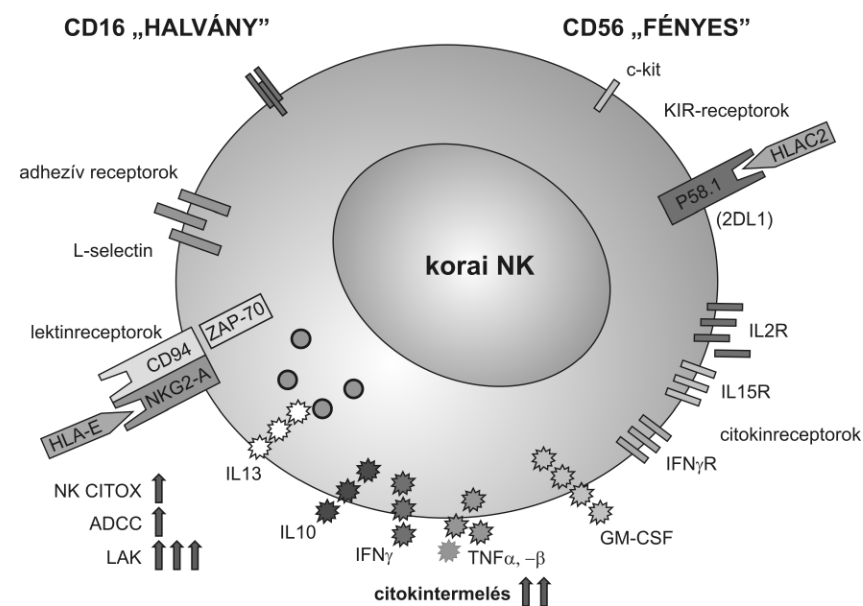
Az emberi NK-sejtek érése és fejlődése

Felismerésük és az első jellemzésük óta eltelt három évtized kiterjedt kutatásai és megfigyelései tisztázták, hogy ezek a sejtek a fehérvérsejt-rendszer összetettjeiből (vérképző összetettjeiből) több szakaszból álló érési-fejlődési folyamaton mennek át. A szakaszok ma már genetikai módszerekkel elkülöníthetők. E bonyolult folyamat sikeréhez több növekedési és fejlődést elősegítő faktor, (citokin) és a környezet hatása is szükséges. A fejlődési folyamat végén megjelenő *korai NK-sejtek* maguk is számos szabályozó-üzenetközvetítő molekulát (ún. citokineket) termelnek.

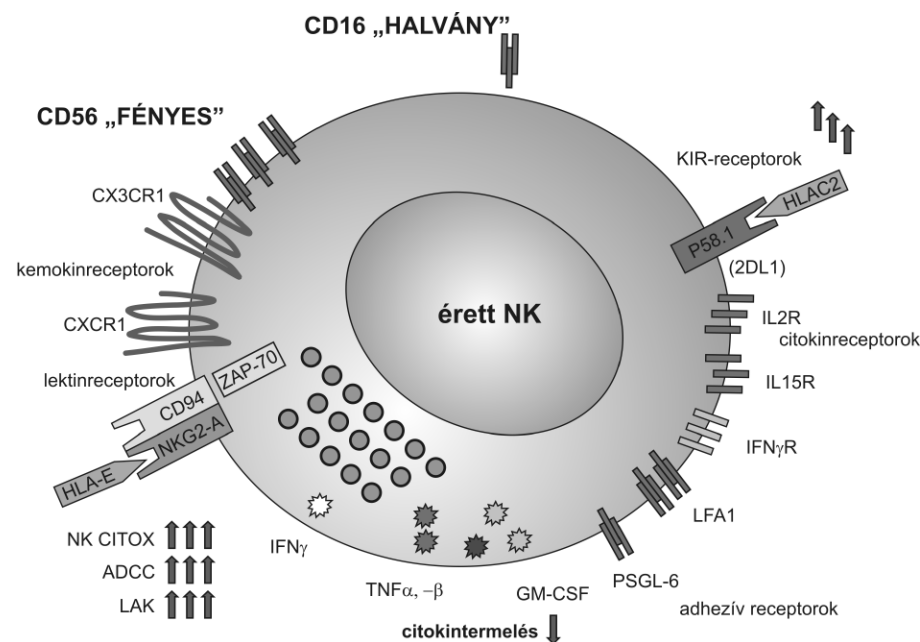
A klinikai gyakorlatban a sejtek fejlődési állapotát tükröző, és a sejtek felszínén megjelenő molekulákkal jellemezzük (ún. CD-markerek), amelyek valójában a sejt felszínén megjelenő, fontos feladatokat végző molekulák. Ebből következően az NK-sejteknek is vannak jellemző markerei, amelyek segítségével vizsgálhatók, megszámlálhatók, követhetjük működésüket.

A korai NK-sejtcsalád

Ez a család nem vagy csak kis sűrűségben tartalmazza a sejtölő enzimeket. A sejtek felszínén megtalálhatók azok a jellegzetes, első sorban a MHC-I (HLA) felismerő NK-receptorok, amely részletes tárgyalására később térünk ki. A sejtcsalád jelentős mennyiségben termel számos citokint (IFN γ , TNF α , - β , GM-CSF, IL-10, IL-13) és citokinreceptorokkal is bír. Ez a vérben mintegy 1–5 %-ot kitevő



1. ábra



2. ábra

korai sejtcsoport az immunrendszer szabályozásában vesz részt. A vérből a szövetekbe vándorolt ún. szöveti NK-sejtek nagy részét ezek a sejtek alkotják. Érdekes, új eredmény, hogy a nyirokcsomók bizonyos területén (parafollikuláris régió) tízszer annyi korai NK-sejt található, mint késői. Feltehető, hogy ebben a régióban információcseré folyik a T- és NK-sejtek között (Maghazachi, 2005). További fontos észlelés, hogy az idegen fehérjét az immunapparátusnak bemutató sejtek is részt vesznek ebben a szabályozó folyamatban.

A késői NK-sejtcsoport

A késői NK sejtek a vérben az NK-sejtek 85–95 %-át teszik ki.

A sejtek felszínén a sejt–sejt kapcsolatot elősegítő alkotórészek találhatóak meg. A sejtcsoport számos, az NK-sejtek speciális gátló és aktiváló receptorával bír. Más védekező rendszerekkel együttműködésben a késői sejtcsoport a szervezet immunológiai építését felügyeli. A sejtek felszínén a szabályozó citokinmolekulákat megkötni képesek receptorok fejeződnek ki, amelyek együttesen felügyelik a saját sejtek stressz okozta változásait (vírusinfekció, parazitafertőzés, rosszindulatú sejtek kifejlődése, hősokk).

A funkcióból következik, hogy aktiválódásra *erőteljes sejtől* citotoxikus választ adnak. Minden elkülönítés ellenére, mind a mai napig vita folyik arról, hogy a két sejtcsoport a természetes fejlődési sor egyes állomásait vagy elkülönülten kifejlődő sejtcsoportok tagjait képviselik-e? A sejtcsoport a sejtölésben (citotoxicitás) résztvevő enzimeket tartalmazza, és erre a funkcióra „szakosodott” sejtekből áll.

Az NK-sejtek vándorlása

Az NK-sejtek, hasonlóan más fehérvérsejtekhez, a sejt–sejt kapcsolatot elősegítő (adhézi-

ós) molekulák; (szelektinek, kemokinek segítségével kiléphetnek az érfalon keresztül a szövetekbe). Az immár szöveti NK-sejtek a **korai NK-sejtekhez** hasonlóak. A szöveti NK-sejtek elsősorban a gyulladásos nyirokcsomók külső régiójába vándorolnak, ahol az NK-sejtek által termelt citokinek stimulációja elősegíti az antigénbemutató sejtek érését. Az NK-sejtek citokintermelése ezen az úton befolyásolhatja az immunválaszt segítő T-sejteket (Vivier, 2006).

Az NK-sejtek felismerő képessége, a receptorok

Emberi daganatsejt-vonalakkal végzett kísérletek azt mutatták, hogy az NK-sejtek felismerőképességgel bírnak. Korábbi saját kísérleteink is igazolták, hogy idegen emberi limfocitákat is meg tudnak különböztetni, ami igen finom különbségek felismerésére is képes receptorokat jelent (Benczúr et al., 1982)

A receptorok és az általuk felismert, velük kapcsolódni képes molekulák, az ún. *ligandumok vagy ligandok* tanulmányozása rámutatott, hogy az emberi NK-sejtek az immunválasz sokoldalú együttműködésében vesznek részt. A közelmúltban megjelent munkánkban a receptorokkal részletesebben is foglalkoztunk (Benczúr, 2006).

A receptor-ligand komplexek megismerése mind közelebb visz az emberi NK-sejtek felismerő képességének és működésének jobb megértéséhez. (Vivier, 2006)

1. Az MHC-I-t (HLA) ismeri fel a receptorok jelentős része, amelyek a KIR-családba tartoznak szerkezeti hasonlóság alapján (*killer immunoglobulin-szerű receptor*). Általánosságban a hosszú citoplazmikus farkokkal bírók (hosszú, long – L) gátolnak, míg a rövid (short – S) molekulák aktiváló hatást fejtenek ki, ez azonban nem szigorú törvényszerűség (O'Connor et al., 2006).

2. A további NK-receptorokat a sejtbe be-nyúló fehérjemolekulák képezik (NKG2-A-F), amelyek stabil kémiai kötést képeznek egy másik „tapadó” tulajdonságú, ún. lektinmolekulával. Ligandjuk egy ősi fehérjemolekula (HLA-E), amely az anyaméhben fordul elő. Ez az alapja annak, hogy az NK-sejtek részt vesznek a fejlődő embrió korai védelmében. Ezek a receptorok az egyik legősibb gátló/aktiváló molekulák, amelyek az NK-működést szabályozzák (Zhang et al., 2005).
3. Emberi NK-sejtek olyan receptorokkal (is bírnak (TLR), amelyek a patogének molekuláris mintázatát (PAMP) ismerik fel, így a veleszületett immunválasz korai fázisában, közvetlen módon képesek védeni a szervezetet.
4. Az NK-sejtek számos további aktiváló receptorral is rendelkeznek. Egy részük csak az NK-sejteken fordul elő, sőt az NK-sejteket ezek alapján fel lehet ismerni (Walzer et al., 2007).

GENETIKA

Az immunoglobulin-szerű KIR-gének

Az NK-gének emberben részben a 19. kromoszómán, az úgynevezett leukocita receptor területen helyezkednek el. Fontos jeltebbé váló molekulák génjei is találhatóak itt, melyeket az NK-receptorok is használnak működésük során. A gének öröklődéséből következik, hogy mindenki számos olyan MHC ellenirányuló KIR-receptorral bír, amelynek liganduma *nem is fordul elő* a saját szervezetében, ám minden NK-sejtnek van a saját HLA-ra specifikus receptora. Ez azt jelenti, hogy őssejtátültetés esetén a KIR-receptorokkal szembeni (NK) összeférhetetlenség valószínűsége jelentősen emelkedik.

Egy emberben legalább tizenöt különböző KIR-receptorforma ismert, amelynek több száz örökölhető variációja fordul elő (Barten et al., 2001). Ezt a magas-fokú eltérést a genetikai okok magyarázzák.

Lektin-kötő receptorgének

A receptorok a 12. kromoszóma régióban kódoltak. Kalciumion-függő, a sejt-falon áthatoló fehérjék, amelyeknek a sejten kívüli része köti meg a lektint, amely valamennyi receptor esetében azonos, és glikoproteinhez kötődik. Gátló vagy aktiváló tulajdonságot hordoznak, és ősi molekulákat mint ligandumokat ismernek fel (HLA-E-F).

A KIR-család a 19-es, a lektin receptorcsalád pedig a 12-es kromoszómán helyezkedik el. A receptorok és a ligandumok is egymástól függetlenül öröklődnek. Az MHC- (HLA) génektől eltérő öröklődés azt jelenti, hogy HLA-ban egyező őssejtdonorok az NK-sejtek KIR-receptoraiiban még a nem egyetűjű ikrek esetében is *eltérőek lehetnek* (Wilson et al., 1997).

NK-sejttípusok

Az utóbbi években lehetőség nyílt az NK-sejtek KIR receptorainak standard genetikai módszerekkel (például génamplifikáció-PCR) történő meghatározására (Steffens et al., 1998). Ennek fontosságát az újabb klinikai adatok tükrében ítélni lehetjük meg.

Érdekesek azok a microarray (chip) vizsgálatok, amelyek arról számolnak be, hogy bizonyos NK-gének *csak a korai*, mások a *késői* NK-sejtekben fejeződnek ki, és a gének egy része mindkét sejtcsoportban aktív (Wilk et al., 2008).

Újabban a gének olyan kombinációjáról számoltak be, amelyek együttes mintázata csak az NK-sejtekre jellemző, és megkülön-

bözteti az NK-sejteket az immunrendszer további sejtjeitől (Walzer et al., 2007).

Klinikai megfigyelések

Mind jobban elterjedt, hogy rosszindulatú folyamatok (leukémiák, limfómák) és egyes immunhiányos állapotok gyógyítására emberi őssejtátültetést végeznek. Az ennek előkészítésére alkalmazott eljárások (gyógyszeres kezelés vagy egész test besugárzás) szinte teljesen elpusztítják a befogadó szervezet saját immun- és vércépző sejtjeit. Az őssejtátültetéseket (csontvelő transzplantáció) követő regenerációban a periférián megjelenő első sejtszalád az NK-sejtek.

Az eddigi klinikai megfigyelések azt bizonyítják, hogy az őssejtdonor és a befogadó (recipiens) szervezet közötti NK-egyeződés egyértelműen befolyásolhatja a beültetett sejteknek a gazdaszervezet ellen meginduló immunreakcióját, amely az életet veszélyeztető (ún. *graft versus host* – GVH) betegség formájában nyilvánul meg. További megfigyelések kellenek azonban ahhoz, hogy ennek a viszonyoknak a részleteit is megismerhessük. Ésszerű tehát, hogy az NK-sejtek receptoraik genetikai módszerekkel történő meghatározása teret nyerjen; és az eddigi eredményekből bevezetésre kerüljenek azok az eljárások, amelyek a betegek javát szolgálhatják.

Ismeretes, hogy a fehérvérűségek gyógyításának előkészítésénél a lehetséges maximális immunosuppressziós (besugárzásos) kezelés sem pusztítja el az összes daganatos sejtet. A megbúvó maradék rosszindulatú sejtéből a betegség kiújulhat. Szükséges ezért, hogy az átültetett őssejtekből kinövő új T-limfocita sejtszaládok felismerjék a megbúvó sejteket, és ellenük immunreakciót (GVH) indítsanak meg. A reakció erős formája a GVH-betegség (GVHD), amely rossz esetben a betegek ha-

lálát okozhatja. A befogadó szervezettel reagáló NK-sejtekről a jelenlegi klinikai megfigyelések alapján valószínűsíthető, hogy a megbúvó daganatsejteket elpusztítják.

A KIR-receptorok jelentőségét a legújabb fontos eredmények húzzák alá; 202 *HLA-azonos testvér* közötti őssejttranszplantált beteg klinikai adatainak elemzésével bizonyították, hogy a transzplantáció eredményessége függ a donor és recipiens KIR genotípusától. Aktiváló típusú KIR-receptor jelenléte a donorsejteken emelte az immunreaktivitást, ugyanakkor a befogadó beteg gátló KIR-receptorai az elfogadást segítették elő. További kiterjedt vizsgálatok és klinikai megfigyelések szükségesek a fenti ígéretes eredmények megerősítésére és az aktiváló/gátló KIR receptorok immunogenetikai tesztelésére, amelyek jelentősen megváltoztathatják az őssejt-transzplantációs terápiás eljárásban eddig követett kiválasztási stratégiánkat. Joel Y. Sun és munkatársai (2005) azt észlelték, hogy a nemrokon őssejtátültetést követő GVHD erősségét *növelte*, ha a leukémiás betegek *több gátló* KIR-receptorral bírtak, mint a donorok, és/vagy a donoroknak több aktiváló receptoruk volt, mint a betegeknek. Japán szerzők 379 vastagbél-daganatos beteg vizsgálatával megállapították, hogy a magas NK-aktivitás védő hatása e daganattípusban (Furue et al., 2008).

Terhesség és NK-sejtek

A méhbe beágyazódó petesejt, illetve embrió genetikai okok miatt immunológiailag „féligen”, hiszen az apai géneket is kifejezi. A szervezet azonban különböző utakon és változatos mechanizmusokkal védi az embrió zavartalan fejlődését. A korai szakaszban egy *speciális NK-sejtszalád* működik ennek érdekében. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a terhesség első három hónapjában a méhben

speciális NK-sejtszalád alkotja a sejtek mintegy 70–90 %-át. Ezek az ún. *uterus natural killer sejtek* (uNK) a méh átalakult nyálkahártyájában található, és hormonális szabályozás alatt állnak. Aktivált NK-sejteknek tekinthetők, amelyeknek sejtfelszíni jellemzői is eltérőek, és a korai (embriónális) NK-sejtekre emlékeztetnek.

Az embrióburkokon az ősi HLA-molekula (HLA-G és -E) fejeződik ki. A G-molekula gátolja, hogy az uNK-sejtek felismerjék a szemi-allogén trofoblaszt sejtet, és így elősegíti az embrió beágyazódását és fejlődését (O'Connor et al, 2006). További és újabb vizsgálatok szerint előtérben álló gátló mechanizmus a HLA-E-molekula és a megfelelő lektinreceptor kapcsolat, amely fiziológias terhesség esetén gátló hatást fejt ki. Mindez ésszerű; ám kellőképpen nem bizonyított, hogy az *uNK-sejtek a „féligen idegen” embriót* ismerik fel, és végső soron az első három hónapban a terhesség fennmaradásában a legfontosabb immunológiai tényezőt jelentik. (Lanier, 1998).

A legújabb felfogás szerint a korai élettani terhességet mint az uNK-sejtek–trofoblaszt sejtek interakciója következményeként kiváltott steril gyulladásoz reakciójának tekintik, aminek hatására az immunrendszert stimuláló üzenetközvetítő molekulákat (citokineket) termelnek. Az egészséges terhességben azok a citokinek (Th₂) játsszák a főszerepet, amelyeket korai típusú uNK-sejtek termelnek. Ismétlődő vetélésekben az uNK-sejtek késői típusúak, és főként más (Th₁) citokineket termelnek, amelyek további immunsejtek aktiválásával a magzat korai felszívódását váltanák ki (Sargent et al, 2007). A valószínű szabályozó mechanizmus ennél az itt vázolt, egyszerűsített képnél minden bizonnyal bonyolultabb, amit az idevágó kiterjedt irodalom is jelez.

Fontos kiemelnünk, hogy az uNK-sejtek hormonális hatás alatt állnak; noha hormonreceptoruk nincsen, mégis követik a női ciklus ingadozását. Hazai kutatók kimutatták, hogy sárgatesthormon hatására limfocitákban termelődő gátló faktor található (PIBF – progesteron indukált blokkoló faktor), amely citokínközvetített mechanizmus révén csökkenti az uNK-sejtek citotoxikus aktivitását, vetelés ellenes hatást fejtve ki (Szekeres-Barthó et al., 1996; Anderle et al., 2008)

Mindebből a rövid összefoglalásból is látható, hogy a szabályozás bonyolult láncolatában az uNK-sejtek fontos szerepet töltenek be, amelyeknek további szabályozó körei már részben ismertek.

Cikkünkben az emberi természetes ölüsejtek legfontosabb jellemzőit, genetikai-immunológiai tulajdonságait foglaltuk össze. Elsősorban azon területeket tekintettük át, ahol az elmúlt években az új megismerések klinikai szempontból is számottevőek, illetve azokat, amelyek felfogásunkat változtatták meg e kevéssé ismert sejtszaládról.

RÖVID FOGALOMMAGYARÁZAT
receptor • sejt szerkezeti elem, amely a neki megfelelő elemmel (ligandummal) kötődve jelet továbbít a sejt magja felé
KIR • (killer immunoglobulinszerű receptor) az NK-sejtek immunoglobulin szerkezetéhez hasonló felismerő receptorai
ligandum • a receptorhoz specifikusan kötődő molekula
MHC-I • minden magvas sejten, az egyed szöveti azonosságát hordozó molekulacsáládok genetikai kódját hordozó szakasz (HLA-A-B-C) • az MHC-I által kódolt szöveti kompatibilitási jegyek (transzplantációs antigének)

T-sejtek • immunológiai válaszképességüket a magzati életben a csecsemőmirigyben (timusz) elnyerő fehérvérsejtek, amelyek főként a szerzett immunitást (és az immunológiai emlékezetet) biztosítják
 citokinek • sejtek által termelt üzenetközvetítő, szabályozó molekulák
 GVH-reakció • (graft versus host – GVH) a beültetett immunkompetens sejteknek a befogadó szervezet elleni immunreakciója
 GVHD • az előző immunreakció következtében kialakuló súlyos betegségegyüttes

IRODALOM

Anderle, Christine – Hammera, A. – Polgár B. et al. (2008): Human Trophoblast Cells Express the Immunomodulator Progesterone-Induced Blocking Factor. *Journal of Reproductive Immunology*. 79, 26–36.
 Barten, Roland – Torkar, M. – Haude, A. et al. (2001): Divergent and Convergent Evolution of Nk-Cell Receptors. *Trends in Immunology*. 22, 52–57.
 Benczúr Miklós – Sármy G. – Laskay T. et al. (1982): Recognition of Autologous and Allogeneic Lymphocytes and Tumor Cells by Human Natural Killer Cells. *Molecular Immunology*. 19, 1331–1340.
 Benczúr Miklós (2006): Emberi Nk sejtek allogén felismerő képessége és funkciója az őssejtek transzplantációjában. *Hematológia Transzfuziológia*. 39, 5–9.
 Cooper, Megan A. – Fehniger, T. A. – Caligiuri, M. A. (2001): The Biology of Human Natural Killer Cell Subsets. *Trends in Immunology*. 22, 633–640.
 Furue, Hiroki – Matsuo, K. et al. (2008): Decreased Risk of Colorectal Cancer with the High Natural Killer Activity NKG2D Genotype in Japanese. *Carcinogenesis*. 29, 316–320. <http://carcin.oxfordjournals.org/cgi/reprint/29/2/316>
 Lanier, Lewis L. (1998): Nk Cell Receptors. *Annual Review of Immunology*. 16, 359–393.
 Ljunggren, Hans-Gustaf – Kärre, Klas (1990): In Search of the 'Missing Self': Mhc Molecules and Nk Cell Recognition. *Immunology Today*. 11, 237–244.
 Maghazachi, Azzam A. (2005): Compartmentalization of Human Natural Killer Cells Molecular Immunology. 42, 523–529.
 Moretta, Lorenzo – Bottino, C. – Pende, D. et al. (2005): Human Natural Killer Cells: Molecular

immunszuppresszió • a szervezet immunválaszának elnyomása (sokszor gyógyító céllal, gyógyszer, besugárzás alkalmazásával)
 AML • a fehérvérűség (leukémia) egyik formája, amely a fehérvérsejtek csontvelői előalakjaiból indul ki
 uNK • a terhesség első harmadában, a méhben található különleges NK-sejtek

Kulcsszavak: *immunológia, immunválasz, természetes ölüsejt, limfocita, receptor, klinikum, sejtaktiváció*

Mechanisms Controlling Nk Cell Activation and Tumor Cell Lysis. *Immunology Letters*. 100, 7–13.
 O'Connor, Geraldine M. – Hart, O. M – Gardiner, C. M. (2006): Putting the Natural Killer Cell in Its Place. *Immunology*. 117, 1–10.
 Sargent, Ian L. – Borzychowski, A. M. – Redman, W. G. (2007): Nk Cells and Human Pregnancy – An Inflammatory View. *Trends in Immunology*. 27, 399–404.
 Steffens, U. – Vyas, Y. – Dupont, B. – Selvakumar, A. (1998): Nucleotide and Amino Acid Sequence Alignment for Human Killer Cell Inhibitory Receptors (KIR). *Tissue Antigens*. 51, 4, 398–413.
 Sun, Joel Y. – Gaidulis, L. – Dajis, A et al. (2005): Killer Ig-like Receptor (KIR) Compatibility Plays a Role in the Prevalence of Acute GVHD in Unrelated Hematopoietic Cell Transplants for AML. *Bone Marrow Transplant*. 36, 525–530. <http://www.nature.com/bmt/journal/v36/n6/full/1705089a.html>
 Szekeres-Barthó Júlia – Faust Zs. – Varga L. et al. (1996): The Immunological Pregnancy Protective Effect of Progesterone Is Manifested Via Controlling Cytokine Production. *American Journal of Reproductive Immunology*. 35, 348–351.
 Trinchieri, Giorgio (1984): Biology of Disease of Human Nk Cells: Biological and Pathological Aspects. *Laboratory Investigation*. 50, 489–513.
 Vivier, Eric (2006): What Is Natural in Natural Killer Cells? *Immunology Letters*. 107, 1–7.
 Walzer, Thierry – Jaeger, S. – Chaix, J. et al. (2007): Natural Killer Cells: From Cd3 Snkp46+ to Post-genomics Meta-analyses. *Current Opinion in Immunology*. 19, 365–372.

Wilk, Esther – Kalippke, K – Buyny, S et al. (2008): New Aspects of Nk Cell Subset Identification and Inference of Nk Cells' Regulatory Capacity by Assessing Functional and Genomic Profiles. *Immunobiology*. 213, 271–283.
 Wilson, Michael J. – Torkar, M. – Haude, A. et al. (1997): Plasticity in the Organization and Sequenc-

es of Human KIR/ILT Gene Families. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 97, 4778–4784.
 Zhang, Cai – Zhang, J. – Wei H. (2005): Imbalance of Nkg2d and Its Inhibitory Counterparts: How Does Tumor Escape from Innate Immunity? *International Immunopharmacology*. 5, 1099–1111.

