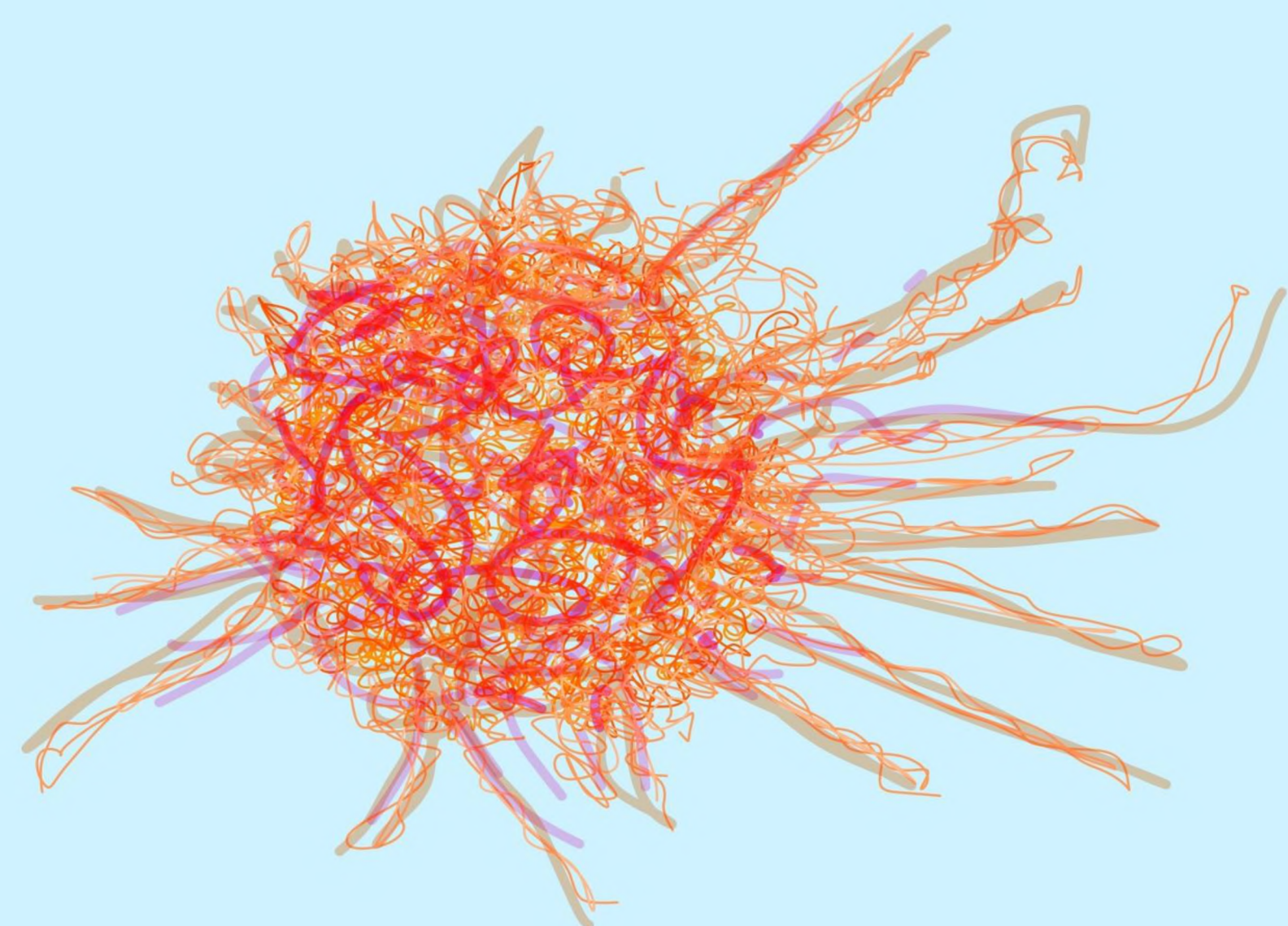




Komórki NK

Kolegium Nauk Medycznych – Uniwersytet Rzeszowski
Gabriela Pinkowska, Matylda Mikołajczyk, Maria Superson

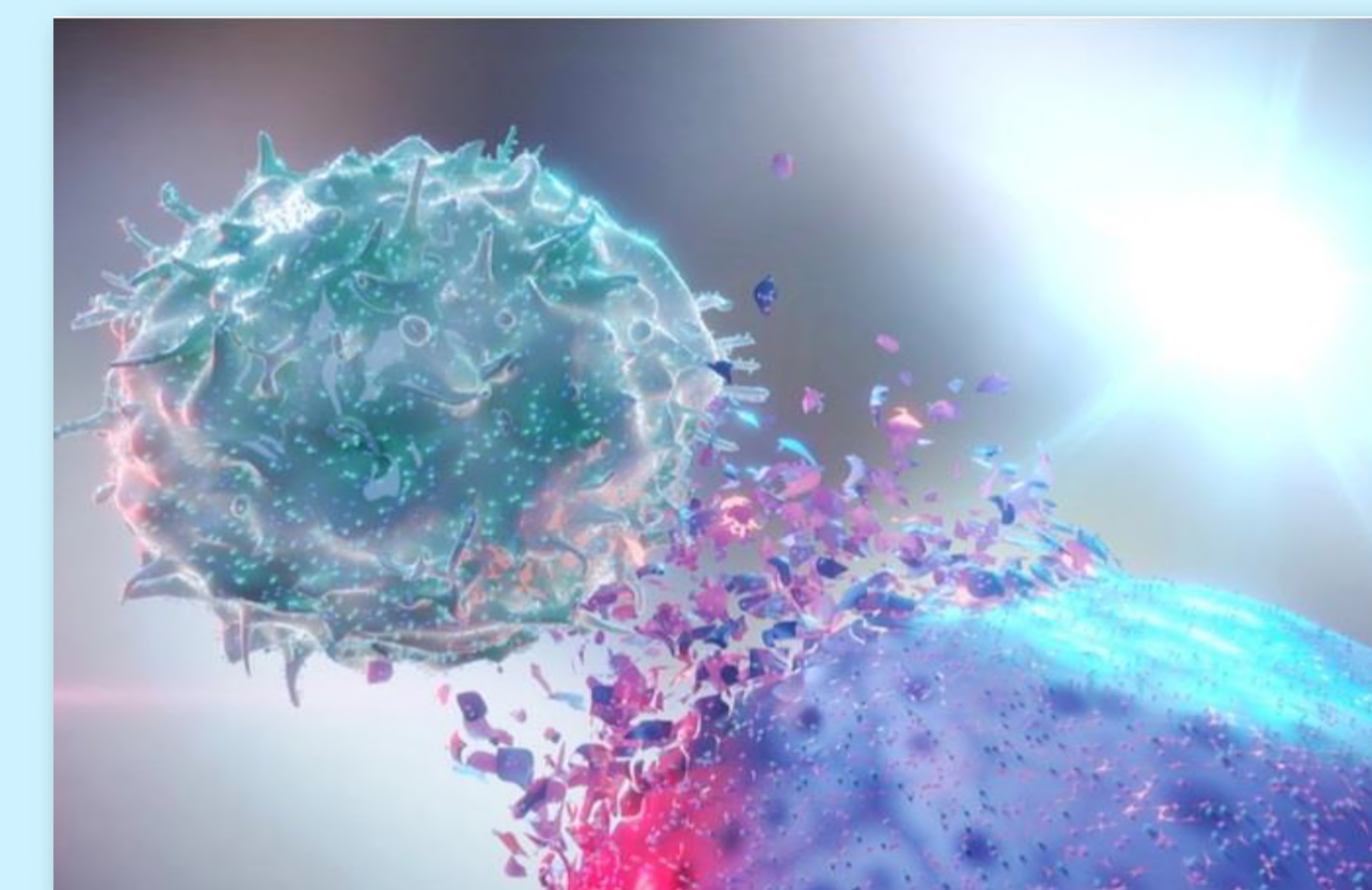


Wprowadzenie

Komórki NK (Natural killer) pochodzą od komórki macierzystej krwiotworzenia w szpiku kostnym i przez złożony wielostopniowy proces, z udziałem licznych czynników transkrypcyjnych (NFIL3, TOX1, ETS1, ID2) i IL-15, ulegają przekształceniu w pełni funkcjonalną postać. Komórki NK tworzą 10–15-proc. Pułę 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 immuno-regulacyjnych. 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.

Cytotoksyczność i receptory

Aktywność cytotoksyczna komórek CD56dim NK jest znacznie wyższa niż komórek CD56bright (populacja CD56bright CD16- jest mniej cytotoksyczna) i zawierają znacznie więcej perforyny, granzymów i ziarnistości cytolitycznych. Tworzą również więcej koniugatów z komórkami docelowymi K562. Wysoki poziom ekspresji CD16 sprawia, że są one skutecznymi mediatorami cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, podczas gdy komórki NK CD56bright CD16dim wykazują cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał znacznie słabszą, a komórki NK CD56bright CD16- wcale. Po stymulacji takimi cytokinami podobnie jak IL-2 lub IL-12, aktywność cytotoksyczna wszystkich podzbiorów komórek NK znacznie wzrasta. Jeśli chodzi o produkcję cytokin, sytuacja jest odwrotna. Rzeczywiście, komórki NK CD56bright są najsukuteczniejszymi producentami cytokin. Główne uwalniane cytokiny to interferon- γ (IFN- γ) (komórki NK są jednym z najważniejszych źródeł tej cytokiny), czynnik martwicy nowotworu- α , czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów, IL-10 i IL-13, w zależności od dokładnych warunków stymulacji. W populacji ludzkich komórek NK zdefiniowano trzy podrodziny receptorów NKRs: KIR (killercell Ig-like receptor) i LIR (leukocyte immunoglobulin-like receptors) łączące się z ligandami HLA-A, -B i -C; podrodzinę lektyn typu C obejmującą cząsteczki heterodimericznych 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 ligandu. Do receptorów NCRs zalicza się między innymi immunoglobulinopodobny receptor transkrypcyjny IL-Ts. 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, 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 T komórkach (CTLs). Prawdopodobną rolę receptorów NKG2D jest hamowanie sygnałów wyzwanych poprzez interakcję receptorów KIRs z antygenami HLA klasy I. Wszystkie wymienione receptory występują zarówno w formie aktywującej, jak i hamującej oraz subpopulacje ludzkich komórek NK różnią się od siebie stopniem ekspresji receptorów NKRs, zwłaszcza 15 receptorów z rodziny KIRs, oraz receptory hamującego heterodimeru CD94-NKG2A.



Komórki NK w immuno-onkologii

U chorych z nowotworami, liczba komórek NK oraz ich aktywność są często obniżone. Z tego względu podawanie chorym komórek NK jest atrakcyjną strategią wspomagającą leczenie nowotworów. Wyróżnia się dwa rodzaje terapii adoptywnej z wykorzystaniem komórek NK: autologiczną oraz alogeniczną. Rozpoznanie komórki docelowej prowadzi do aktywacji komórki NK, jej polaryzacji w kierunku tworzącej się synapsy immunologicznej (połączenia między komórką NK a komórką docelową), gdzie dochodzi do fuzji uwolnionych ziarnistości z błoną komórkową i uwolnienia cząsteczek cytotoksycznych – proces ten znany jest jako degranulacja. Komórki NK, wytwarzając cytokiny, mogą także regulować i angażować inne komórki układu odpornościowego. Powyższe właściwości czynią komórki NK potężnym narzędziem o możliwych zastosowaniach w terapii komórkowej.

Bibliografia:

- https://journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil/article/view/148/122?fbclid=IwAR0n_6noUAqUBTVyh7n4cJDMG57fE-uKmxGhleHDHXZIKNq5inJ-XO_GzZo
- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2567.2008.03027?fbclid=IwAR14tjCIgE1IDQCxPCp0PygfRKUquw6xZwcei-iAce0S3AYxgN-pstE94I4>
- Wyszyńska Z., Szulc L., Struzik J., Niemiałowski M. Immunobiologia komórek NK
- <https://immuno-onkologia.pl/komorki-nk-naturalni-zabojcy-zastosowanie-w-immuno-onkologii/>

