

Alogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (HSCT) jest procedurą standardowego leczenia chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Celem projektu jest przeprowadzenie kompleksowej analizy wybranych receptorów komórek NK i ich ligandów dla określenia immunogenetycznego, proteomicznego i epigenomicznego profilu prognostycznego biorcy przeszczepu w kontekście powikłań, takich jak infekcje wirusowe (reaktywacja wirusa cytomegalii, CMV) i ostra choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GvHD).

Antygeny zgodności tkankowej (u człowieka określane mianem HLA) są jednym z najistotniejszych elementów układu immunologicznego. Biorą one udział w rozpoznawaniu struktur antygenowych między dawcą i biorcą przeszczepienia. Wśród antygenów zgodności tkankowej wyróżnia się klasyczne antygeny klasy I (HLA- A, -B i -C) oraz nieklasyczne cząsteczki HLA klasy I, do których należą HLA- E, -F i -G oraz MICA i MICB. Do klasycznych antygenów HLA klasy II należą natomiast HLA-DP, -DQ oraz -DR. Typowanie klasycznych antygenów HLA umożliwia precyzyjny dobór dawcy i ma wpływ na poprawę wyników alogenicznej transplantacji.

Uważa się, że osobnicze różnice w ekspresji nieklasycznych cząsteczek klasy I, które są uwarunkowane genetycznie, mogą wpływać na poziom transkrypcji genów, oraz mogą być istotnym elementem doboru pary dawca-biorca przeszczepienia. Monitorowanie obecności komórek układu immunologicznego po przeszczepieniu, w tym komórek NK, pozwala śledzić kinetykę odnowy hematologicznej. Zaburzenie prawidłowego profilu odnowy daje możliwość wystąpienia poprzyszczepowych powikłań, takich jak zwiększone ryzyko reaktywacji wirusowych czy rozwój ostrej lub przewlekłej postaci choroby skierowanej przeciwko biorcy - choroby GvH. Najczęściej występującym powikłaniem infekcyjnym jest reaktywacja wirusa cytomegalii. Reaktywację CMV można wykrywać i leczyć zanim dojdzie do rozwoju choroby. Najczęstszą przyczynę zakażenia CMV stanowi reaktywacja latentnego (uśpionego) wirusa u pacjenta, u którego stwierdzono obecność przeciwciał anti-CMV (seropozytywnego chorego), lub przekazanie wirusa CMV od seropozytywnego dawcy do seronegatywnego biorcy. Dlatego optymalna jest sytuacja, gdy stan serologiczny dawcy i biorcy jest identyczny. Istotną rolę dla tempa odnowy po przeszczepieniu odgrywa liczba i rodzaj komórek podanych choremu. Przeszczepiane komórki mogą być uzyskiwane z krwi obwodowej lub szpiku kostnego dawcy. Ważny jest wybór leczenia przygotowującego stosowanego przed przeszczepieniem (tzw. leczenie kondycjonujące) o zwiększonej lub zredukowanej intensywności. Leczenie to wpływa na zmniejszenie ryzyka wznowy choroby po przeszczepieniu, może stanowić o wydłużeniu czasu przeżycia, ale też może być toksyczne dla organizmu biorcy. O ocenie skuteczności siły leczniczej terapii i uzyskaniu pozytywnego efektu przeciw-białaczkowego wywieranego przez komórki dawcy świadczą: brak choroby resztkowej i obecność pełnego chimeryzmu poprzyszczepowego ocenianego u chorego po transplantacji.

Komórki NK są populacją komórek, które pojawiają się najwcześniej po przeszczepieniu. Pełnią one ważną rolę w odpowiedzi skierowanej przeciwko nowotworom oraz komórkom zakażonym mikroorganizmami, np. wirusami. Komórki NK są zaangażowane w swoistą i nieswoistą odpowiedź immunologiczną. O ich aktywacji decyduje sygnał pochodzący z receptorów hamujących i aktywujących, stymulowanych ligandami obecnymi na powierzchni komórek docelowych. Głównymi regulatorami aktywności komórek NK są cząsteczki HLA klasy I organizmu, które umożliwiają komórkom NK rozpoznawanie zdrowych komórek własnych. Obniżenie ekspresji cząsteczek HLA klasy I na komórkach nowotworowych lub zainfekowanych wirusem umożliwia skierowanie przeciwko nim odpowiedzi ze strony komórek NK. Aby docelowa komórka została zabita przez komórkę NK, musi ona posiadać obniżoną ekspresję swoistych antygenów zgodności tkankowej klasy I (lub nie posiadać jej wcale), natomiast komórka NK musi otrzymać odpowiedni sygnał ze strony własnych receptorów aktywujących. Aktywacja komórek NK zależy od równowagi między szlakami sygnałowymi uruchamianymi przez receptory aktywujące i hamujące.

Dlatego też badanie zmienności genetycznej nieklasycznych antygenów zgodności tkankowej i ich receptorów (receptorów naturalnej cytotoksyczności (NCR), receptorów lektynopodobnych (CD94/NKG2), immunoglobulinopodobnych transkryptów (ILT)), oraz określenie poziomu w surowicy rozpuszczalnych form HLA-E, HLA-F, HLA-G, MICA/B pozwoli na analizę porównawczą grup pacjentów zróżnicowanych pod względem wystąpienia powikłań po przeszczepieniu, takich jak infekcja CMV i choroba GvH. Ponadto celem będzie wykazanie czy dominacja receptorów hamujących/aktywujących na komórkach NK w połączeniu z odpowiadającymi im ligandami może zaburzać funkcję komórek NK i promować progresję procesu chorobowego u pacjentów po alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych. Zbadane zostanie również, czy wskutek zakażeń wirusowych ekspresja poszczególnych determinant na komórce NK może ulec zmianie, czy obecność zbioru charakterystycznych antygenów danej komórki o fenotypie nowotworowym różni się u chorego w 30 i 90 dniu po przeszczepieniu w zależności od doboru dawcy, warunkowania leczniczego, rodzaju poprzyszczepowych powikłań.