

# Correlazione tra il polimorfismo della regione 3'UTR del gene *KLRC2* e la percentuale delle cellule NK che esprimono il recettore NKG2C

Michela Falco  
Lab. Immunologia Clinica e Sperimentale  
IRCCS G. Gaslini  
Genova

# NKG2C

## Il recettore NKG2C

- appartiene alla famiglia delle lectine
- forma insieme a CD94 un recettore eterodimerico presente sulla superficie di una frazione di cellule NK e linfociti T

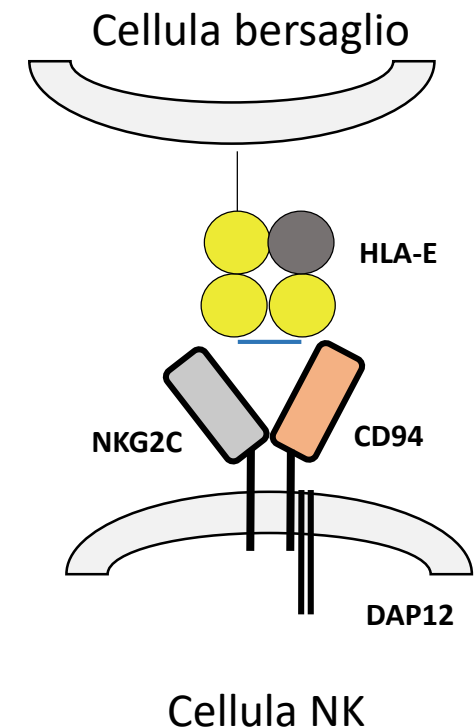
## L'eterodimero CD94/NKG2C

- associa DAP12 e trasduce un segnale attivatorio
- riconosce la molecola HLA-I non classica HLA-E

Il peptide presentato da HLA-E determina una maggiore/minore affinità recettore/ligando

Il numero di cellule NK e/o linfociti T che esprimono CD94/NKG2C

- varia da individuo a individuo
- aumenta a seguito di infezione da hCMV



## KLRC2

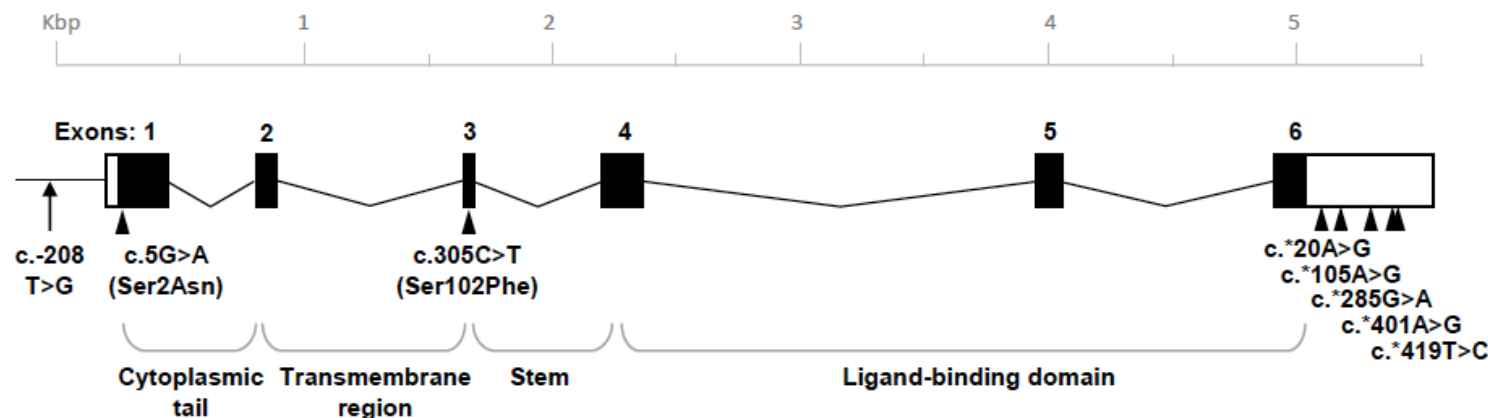
*KLRC2*, il gene che codifica per NKG2C,

- è localizzato sul chr 12
- è composto da 6 esoni
- è assente nel 19-21% degli aplotipi (~4% degli individui è *KLRC2* negativo)
- è stato a lungo considerato monomorfo

> HLA. 2022 Jul 8. doi: 10.1111/tan.14734. Online ahead of print.

**Diversity of NKG2C genotypes in a European population: Conserved and recombinant haplotypes in the coding, promoter, and 3'-untranslated regions**

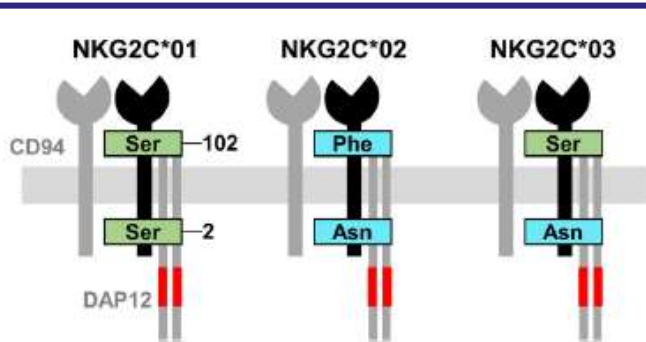
Judit Asenjo <sup>1</sup>, Manuela Moraru <sup>1</sup>, Karima Al-Akloui-Sanz <sup>1</sup>, Mireia Altadill <sup>2</sup>, Aura Muntasell <sup>3, 4</sup>, Miguel López-Botet <sup>2, 3</sup>, Carlos Vilches <sup>1</sup>



480 individui

1 SNP	promotore
2 SNPs	regione codificante
5 SNPs	regione 3' UTR

(A) **NKG2C** extended haplotypes



Haplotype	5'	Coding sequence		3'UTR haplotype					Count	Frequency
	-208	5	305	*20	*105	*285	*401	*419		
1a	T	G (Ser2)	C (Ser102)	A	A	G	A	T	219	0.456
1b	T	G (Ser2)	C (Ser102)	G	A	A	G	T	106	0.221
1c	T	G (Ser2)	C (Ser102)	G	A	G	G	T	1	0.002
1d	T	G (Ser2)	C (Ser102)	G	G	G	G	C	3	0.006
2a	G	A (Asn2)	T (Phe102)	G	G	G	G	C	56	0.117
2b	T	A (Asn2)	T (Phe102)	G	G	G	G	C	1	0.002
2c	T	A (Asn2)	T (Phe102)	G	G	A	G	C	2	0.004
2d	T	A (Asn2)	T (Phe102)	A	A	G	A	T	6	0.012
3	T	A (Asn2)	C (Ser102)	G	A	A	G	T	2	0.004
del	-	-	-	-	-	-	-	-	84	0.175

## Scopo dello studio

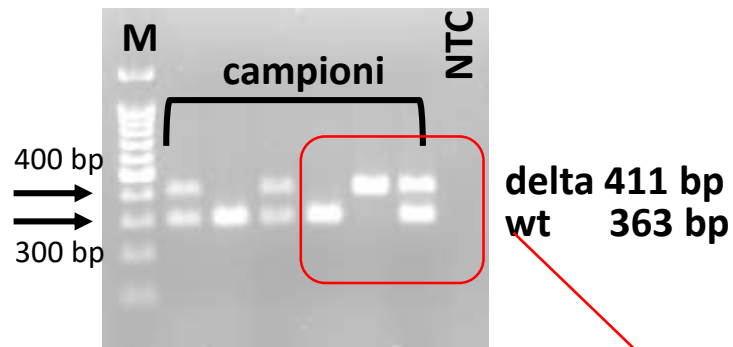
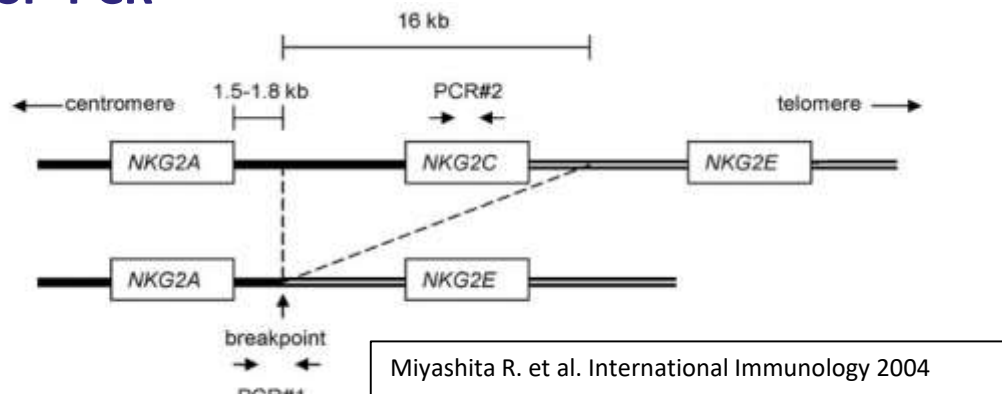
Analizzare se

- il **numero di copie** del gene *KLRC2*
- il **polimorfismo** presene nella regione **3'UTR**  
influiscono sulla percentuale delle cellule NK NKG2C positive



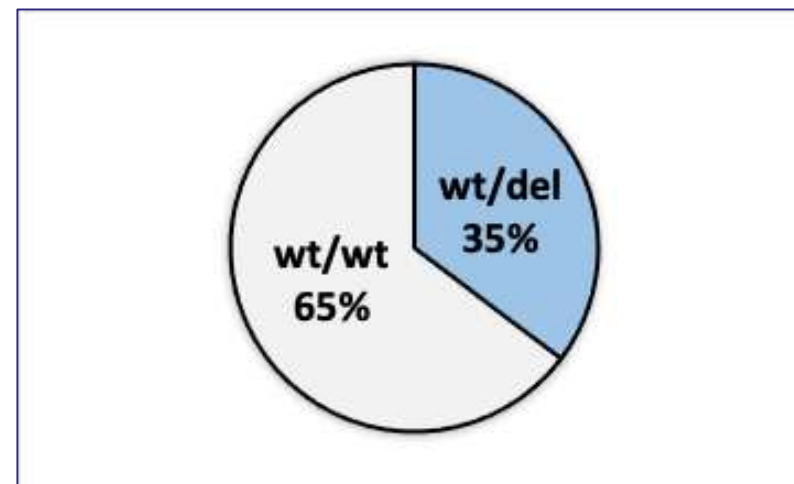
# DETERMINAZIONE DEL NUMERO DI COPIE DEL GENE *KRLC2*

## SSP-PCR



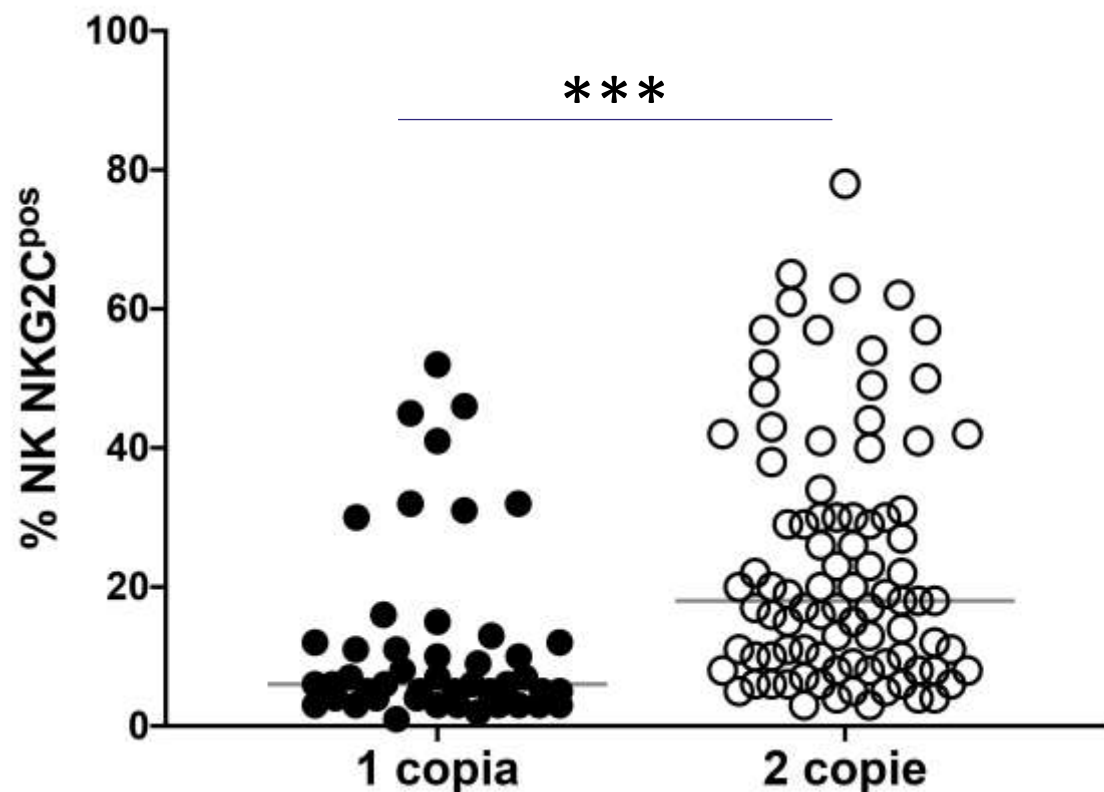
CTR: wt/wt, del/del, wt/del, NTC

Coorte: 153 individui sani, non consanguinei *KLRC2*<sup>pos</sup>



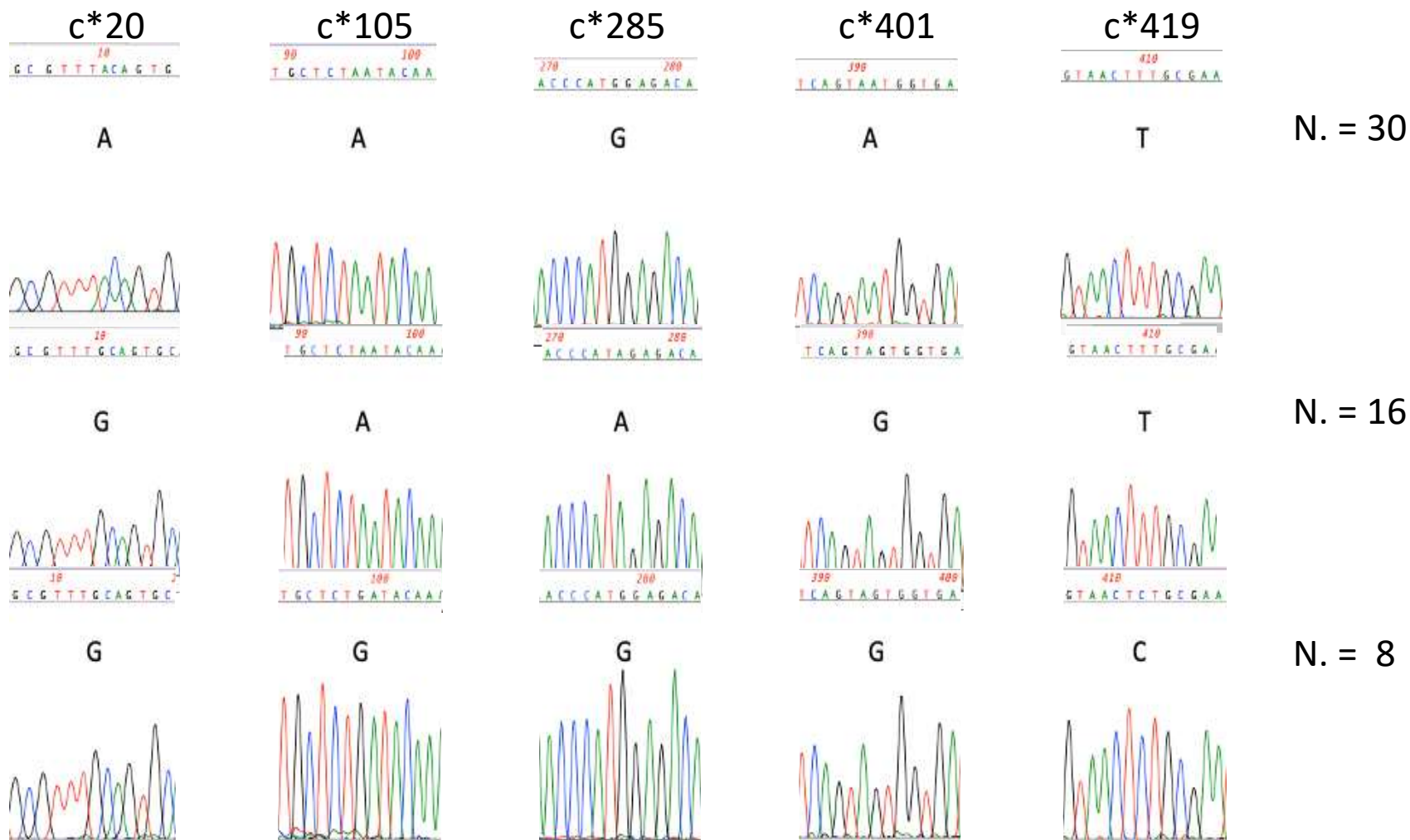
1 copia N. = 54  
2 copie N. = 99

## IL NUMERO DI COPIE DEL GENE *KLRC2* CORRELA POSITIVAMENTE CON LA % DI CELLULA NK CHE ESPRIME IL RECETTORE NKG2C

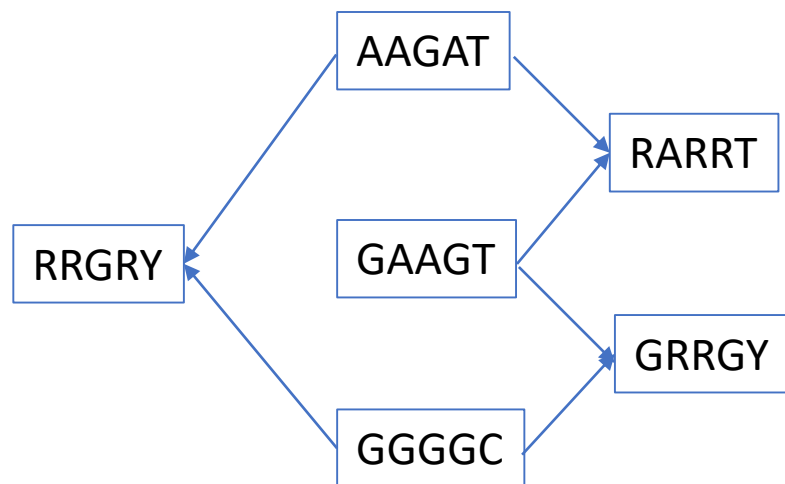


$p = 0,0002$

# ANALISI SNPs 3'UTR DONATORI WT/DEL (N.54)



## ANALISI SNPs 3'UTR DONATORI WT/WT (N.99)

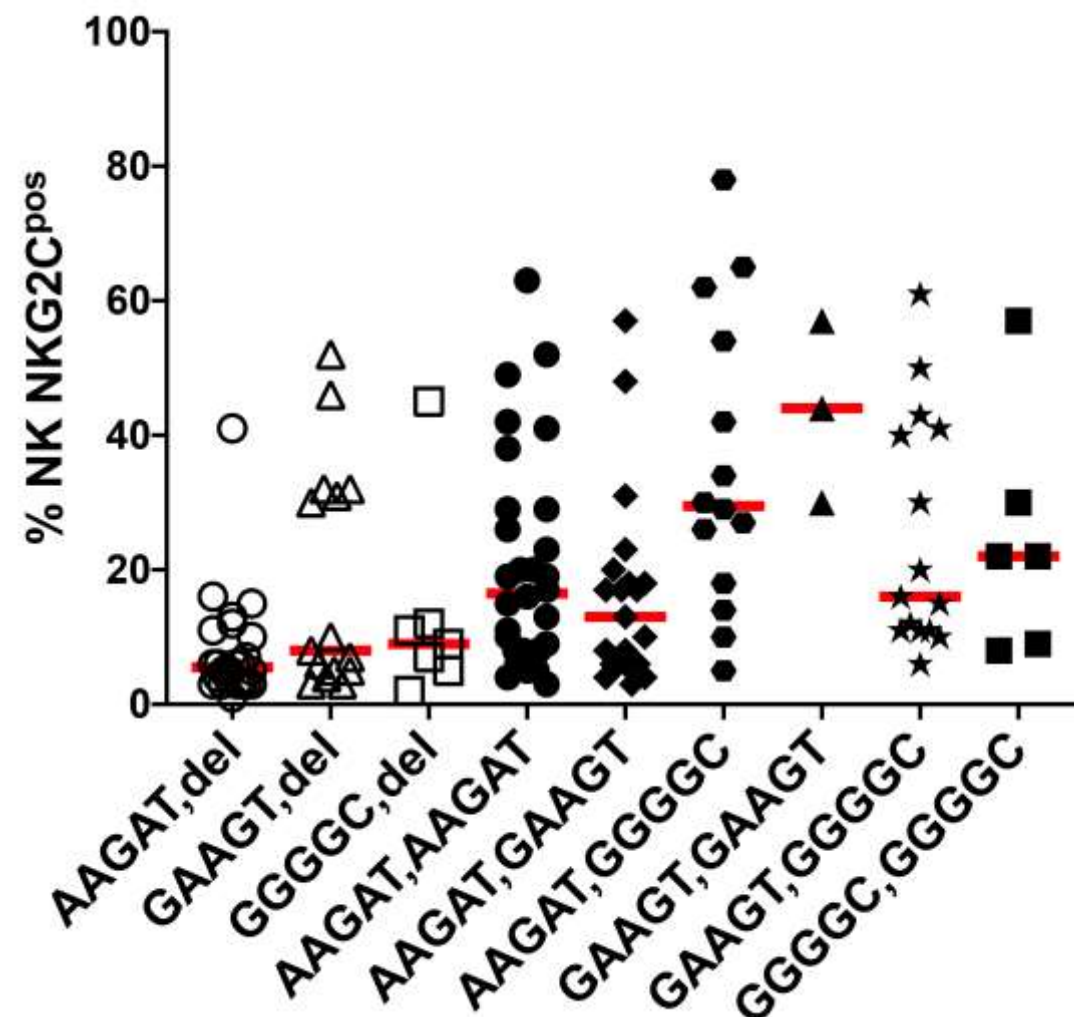


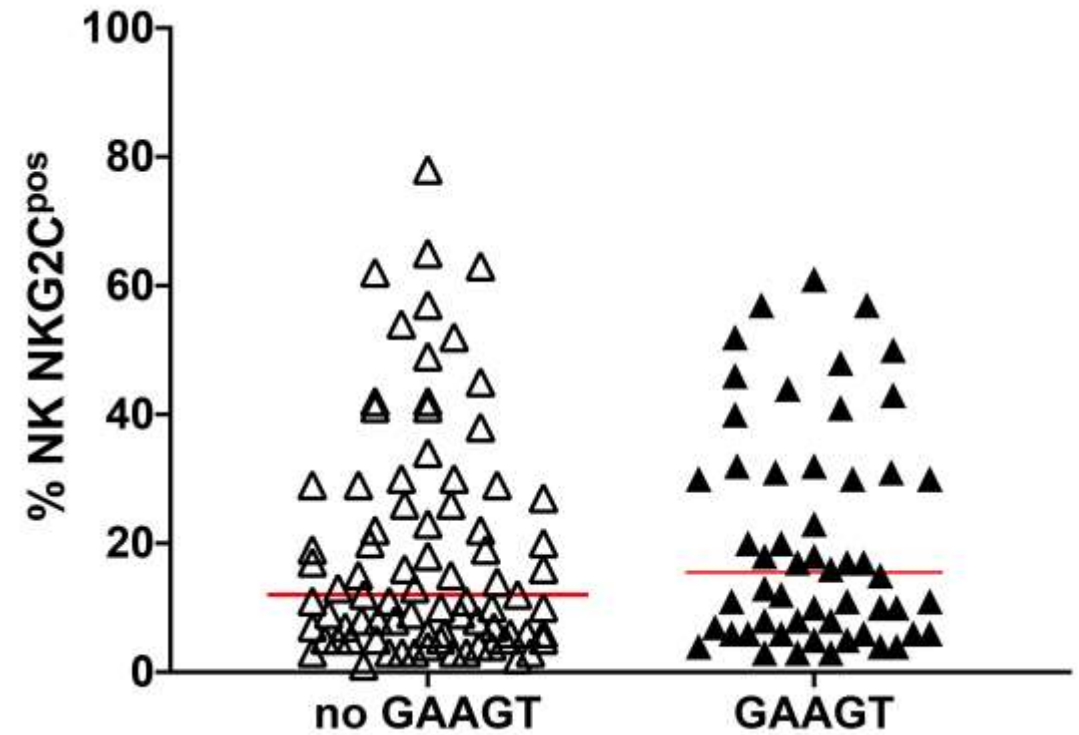
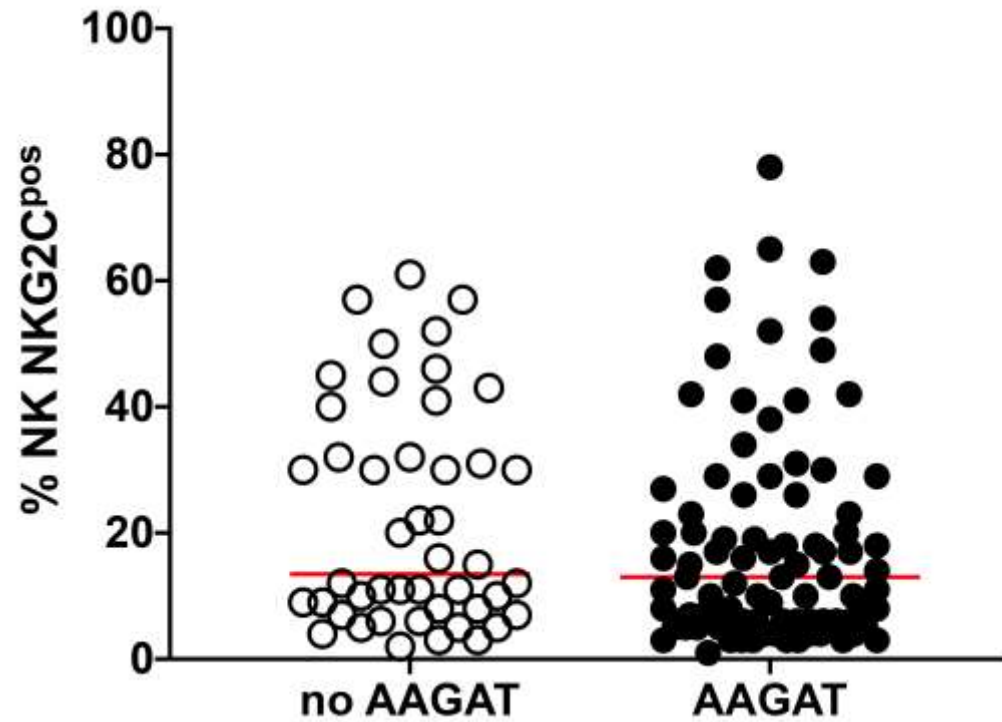
## SEQUENZE TROVATE NELLA COORTE

SEQUENZA	N.	
AAGAT,del	30	1 copia
GAAGT,del	16	
GGGG,del	8	
AAGAT,AAGAT	34	2 copie
AAGAT,GAAGT	25	
AAGAT,GGGGC	16	
GAAGT,GGGGC	15	
GGGGC,GGGGC	6	
GAAGT,GAAGT	3	



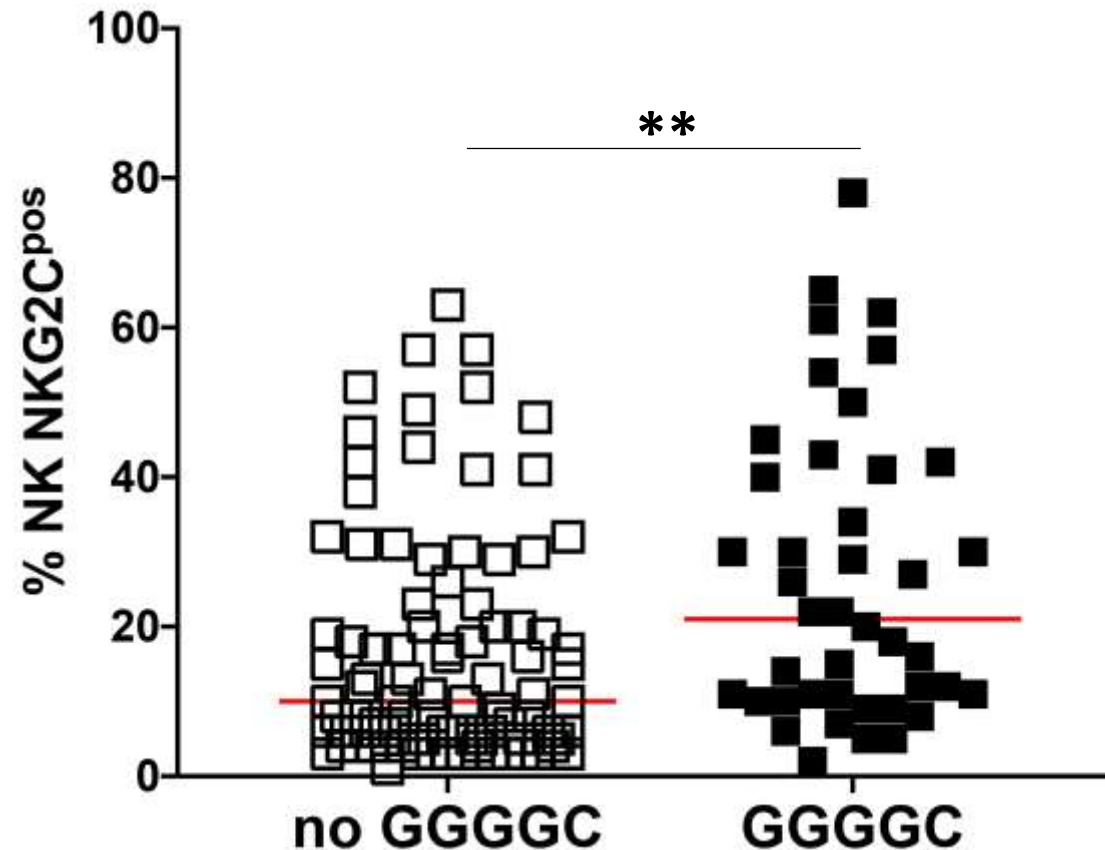
# IMPATTO DEL NUMERO DI COPIE E DEI POMORFISMI 3'UTR *KLR2C* SULL'ESPRESSIONE DEL RECETTORE NKG2C





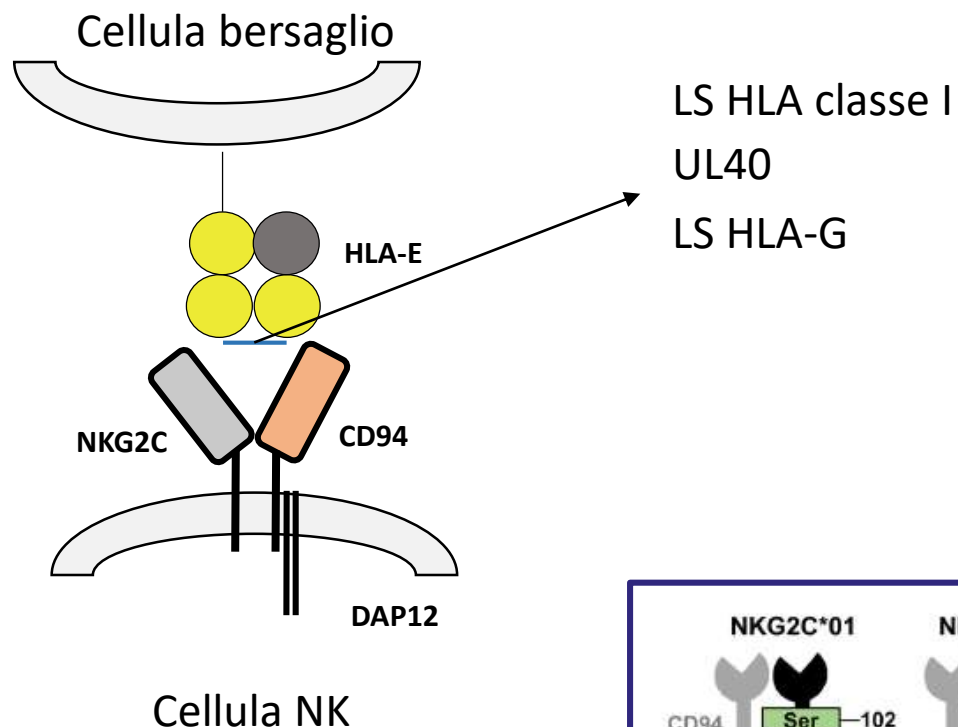
AAGAT/del  
AAGAT/AAGAT  
AAGAT/GAAGT  
AAGAT/GGGGC

La presenza di almeno una sequenza 3'UTR GGGGC nel gene *KLRC2* sembra correlare positivamente con la percentuale di cellule NK che esprimono NKG2C



$p = 0.0023$

## Perché studiare NKG2C?

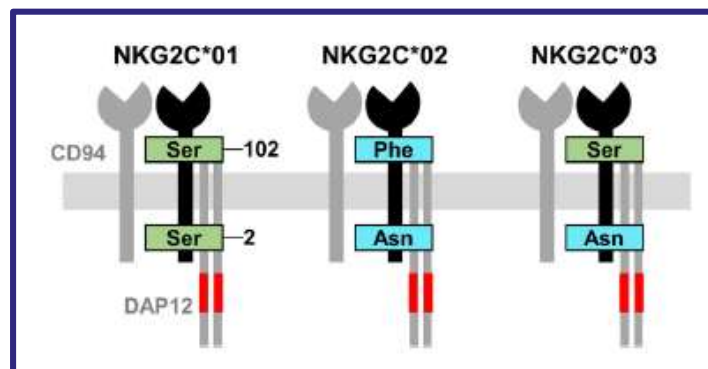


### Trapianto CSE

- C'è un genotipo *KLRC2* del donatore che "aiuta" il paziente diminuendo la probabilità di infezioni CMV post-trapianto?
- C'è un genotipo *KLRC2* del donatore che "aiuta" il paziente diminuendo l'incidenza di recidiva?

### Trapianto di rene

- Pazienti *KLRC2* wt/wt sembrano avere una maggiore probabilità di rigetto cronico



- «Funzionano» in maniera simile?
- NKG2C\*01, \*02, \*03 sono espressi con la stessa intensità sulla superficie delle cellule NK?
- Ci sono mAb che reagiscono diversamente?



Mariella Della Chiesa  
Simona Sivori

Dipartimento di Medicina Sperimentale  
Università degli Studi di Genova, Genova

Raffaella Meazza  
Paolo Canevali  
Daniela Pende

Lab. di Patologia e Immunologia Sperimentale  
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino  
Genova

Pietro Merli  
Franco Locatelli

Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica  
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù  
Roma

Cristina Bottino

Lab. Immunologia Clinica e Sperimentale  
IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova  
Dipartimento di Medicina Sperimentale  
Università degli Studi di Genova, Genova

*....e a tutti voi per l'attenzione*