

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

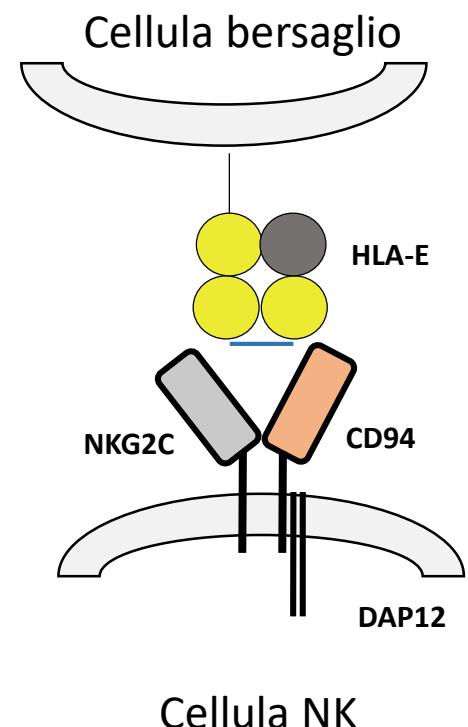
L'eterodimero CD94/NKG2C

- 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

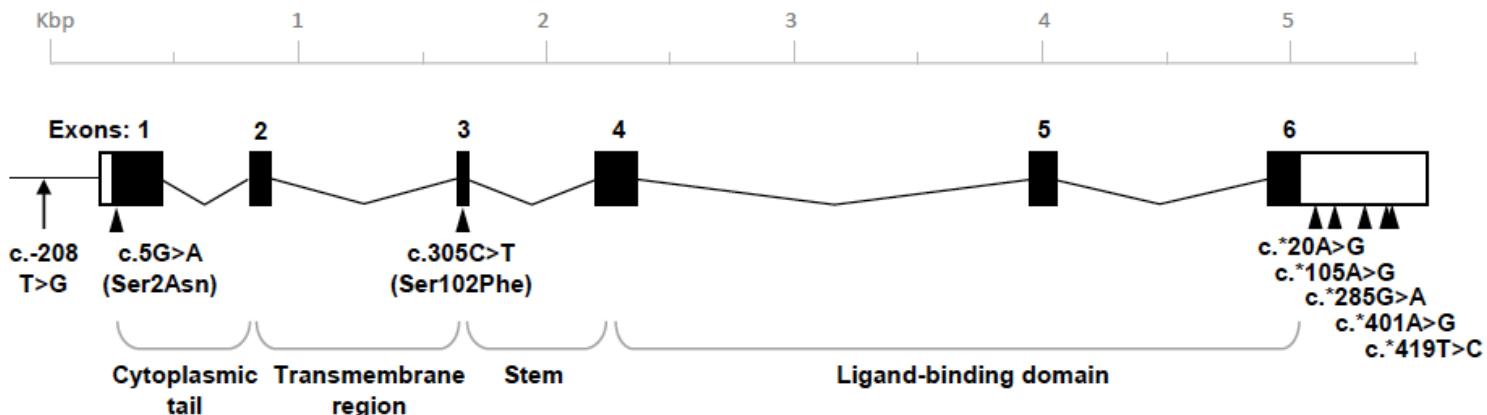
KLRC2, il gene che codifica per NKG2C,

- 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.

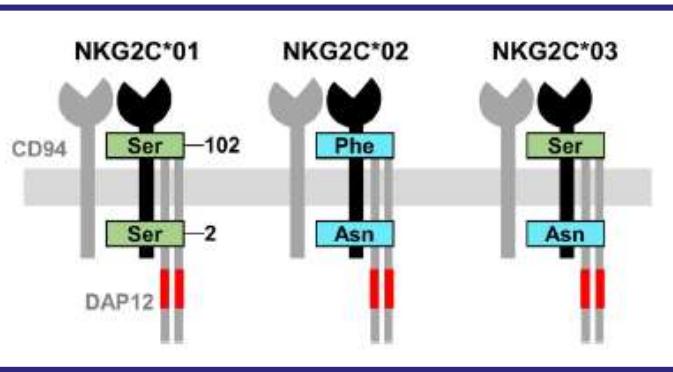
Diversity of NKG2C genotypes in a European population: Conserved and recombinant haplotypes in the coding, promoter, and 3'-untranslated regions

Judit Asenjo ¹, Manuela Moraru ¹, Karima Al-Akioui-Sanz ¹, Mireia Altadill ², Aura Muntasell ^{3, 4}, Miguel López-Botet ^{2, 3}, Carlos Vilches ¹



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

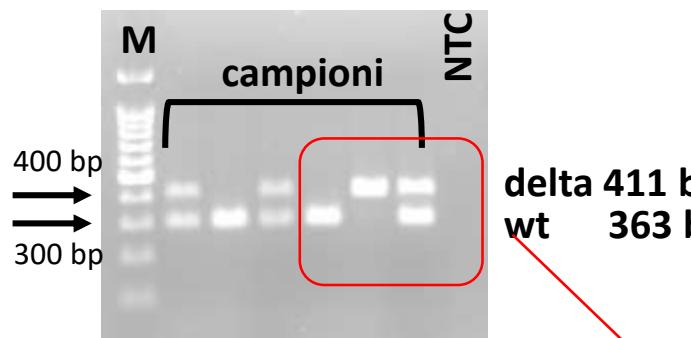
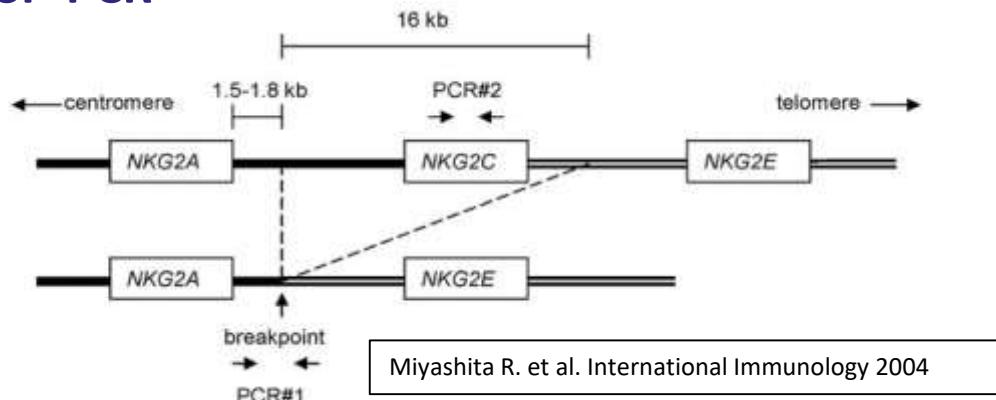
Analizzare se

- il **numero di copie** del gene *KLRC2*
- il **polimorfismo** presente nella regione **3'UTR**

influiscono sulla percentuale delle cellule NK NKG2C positive

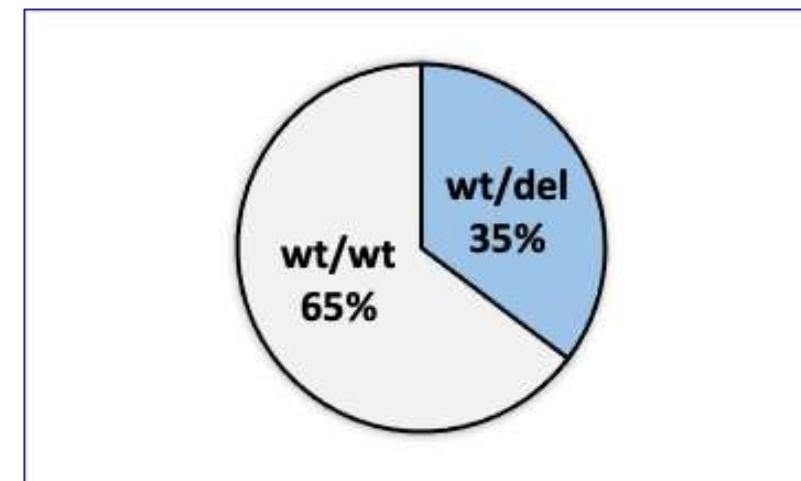
DETERMINAZIONE DEL MUMERO DI COPIE DEL GENE *KLRC2*

SSP-PCR



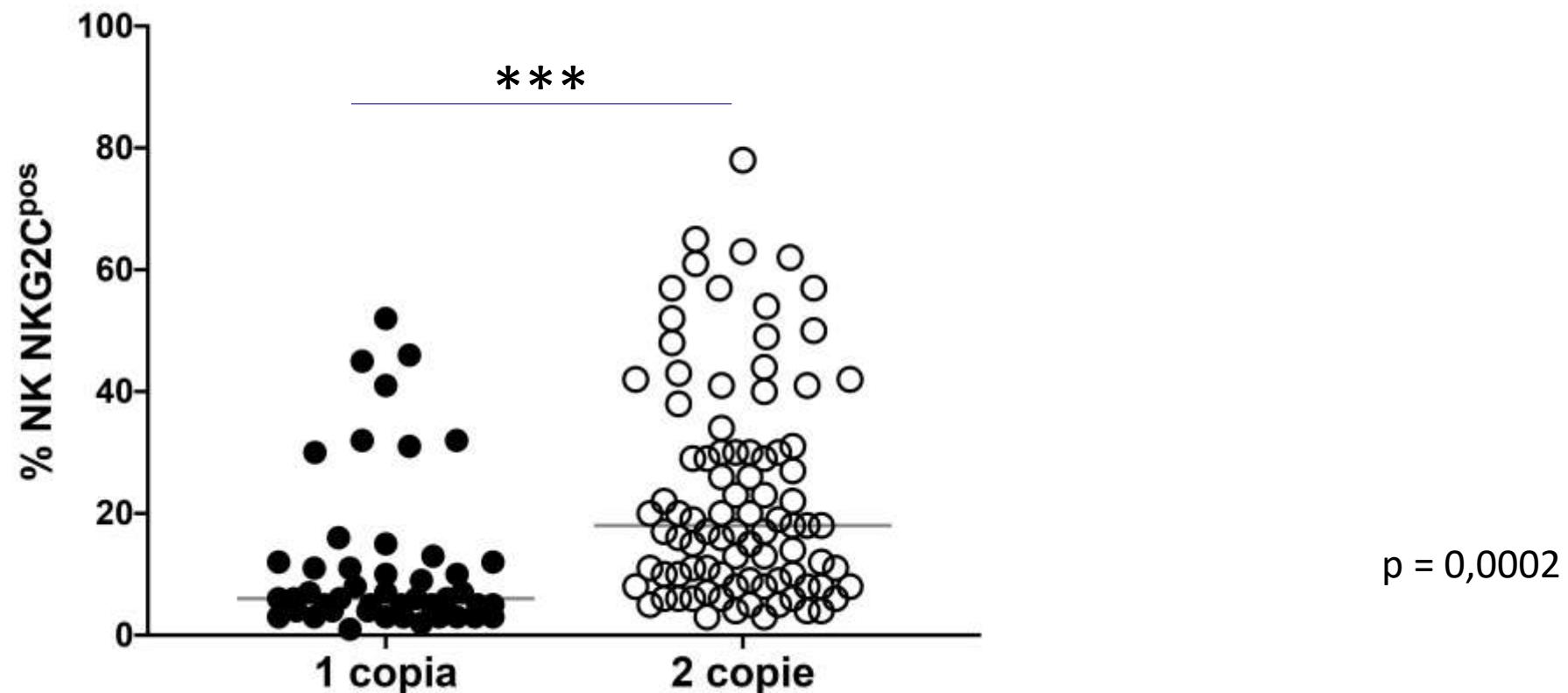
CTR: wt/wt, del/del, wt/del, NTC

Coorte: 153 individui sani, non consanguinei *KLRC2*^{pos}



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*



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

c*20

18

A

c*105

99 100

A

c*285

279 280

G

c*401

395

A

c*419

420

T

N. = 30

18

GCTTTGCACTGC

99 100

TGCTCTAATACAA

279 280

ACCCATGGAGACA

395

TCACTAGTGCTGA

420

GTAACCTTGGCAA

G

A

A

G

T

N. = 16

18

GCTTTGCACTGC

100

TGCTCTAATACAA

280

ACCCATGGAGACA

395 400

TCACTAGTGCTGA

410

GTAACCTTGGCAA

G

G

G

G

C

N. = 8

18

GCTTTGCACTGC

100

TGCTCTAATACAA

280

ACCCATGGAGACA

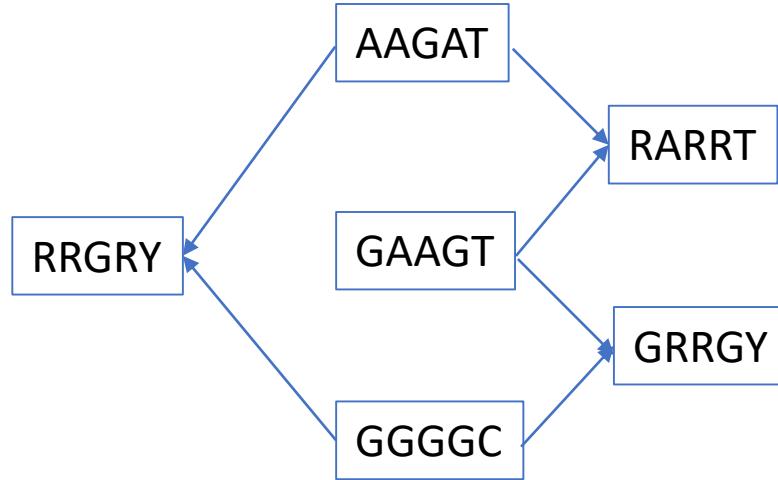
395

TCACTAGTGCTGA

410

GTAACCTTGGCAA

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



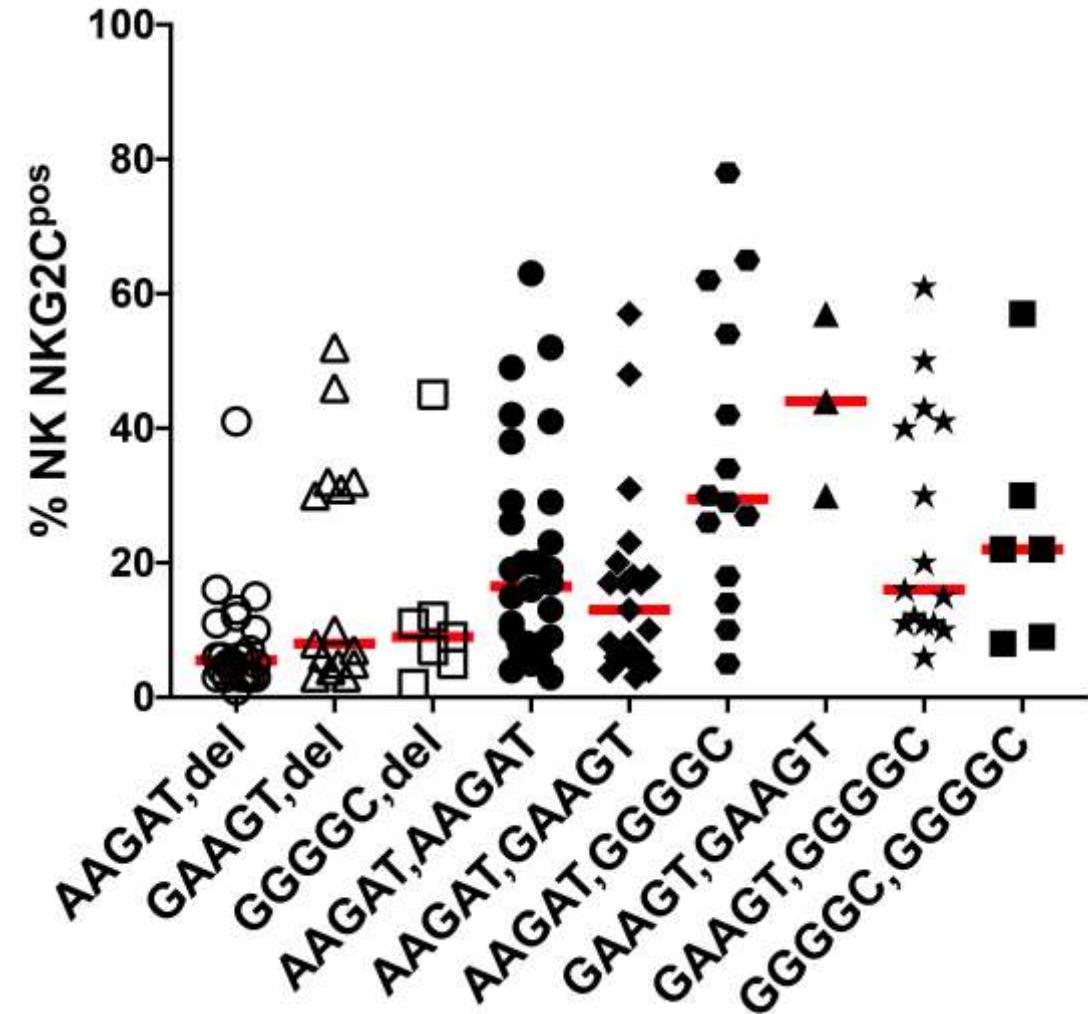
SEQUENZE TROVATE NELLA COORTE

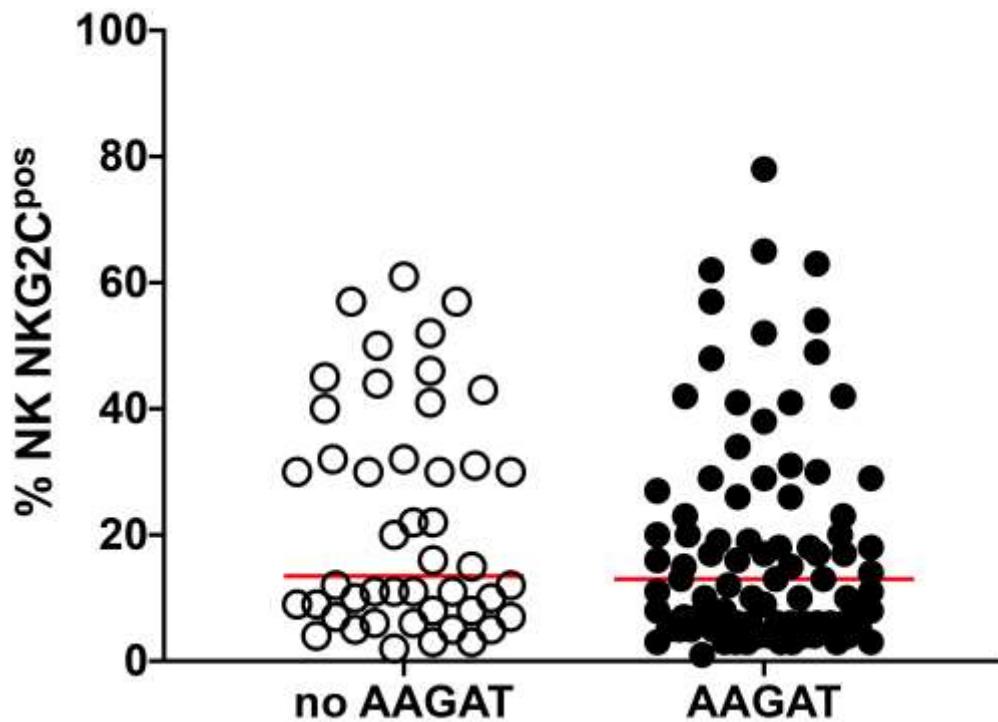
SEQUENZA	N.
AAGAT,del	30
GAAGT,del	16
GGGG,del	8
AAGAT,AAGAT	34
AAGAT,GAAGT	25
AAGAT,GGGC	16
GAAGT,GGGC	15
GGGC,GGGC	6
GAAGT,GAAGT	3

1 copia

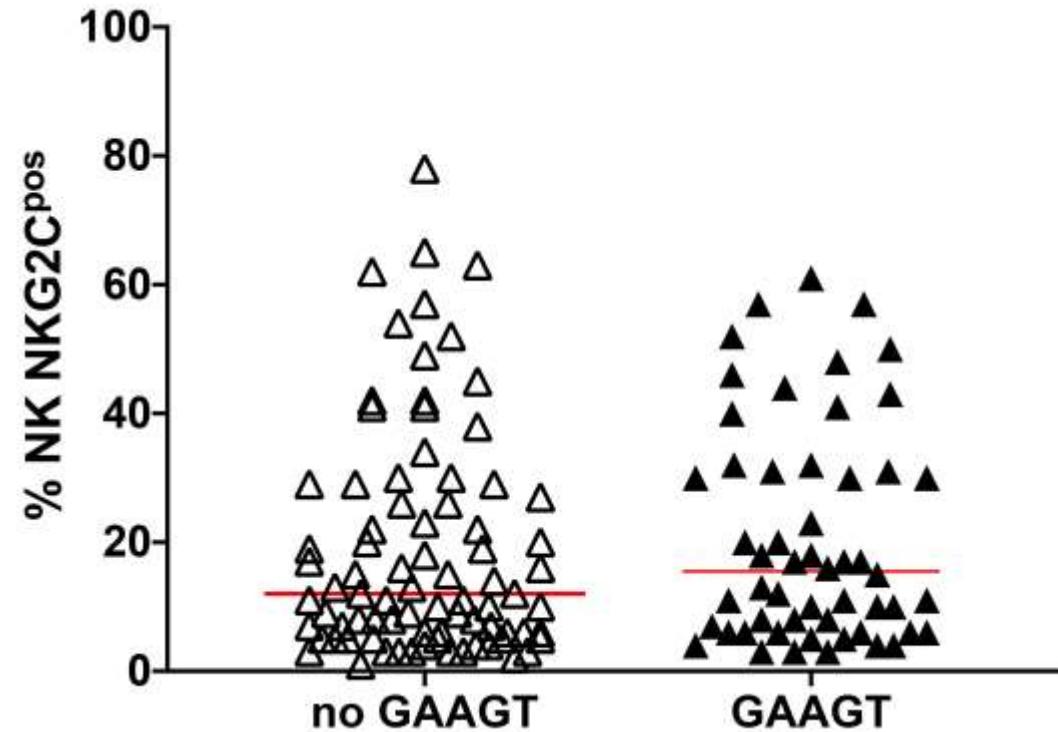
2 copie

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

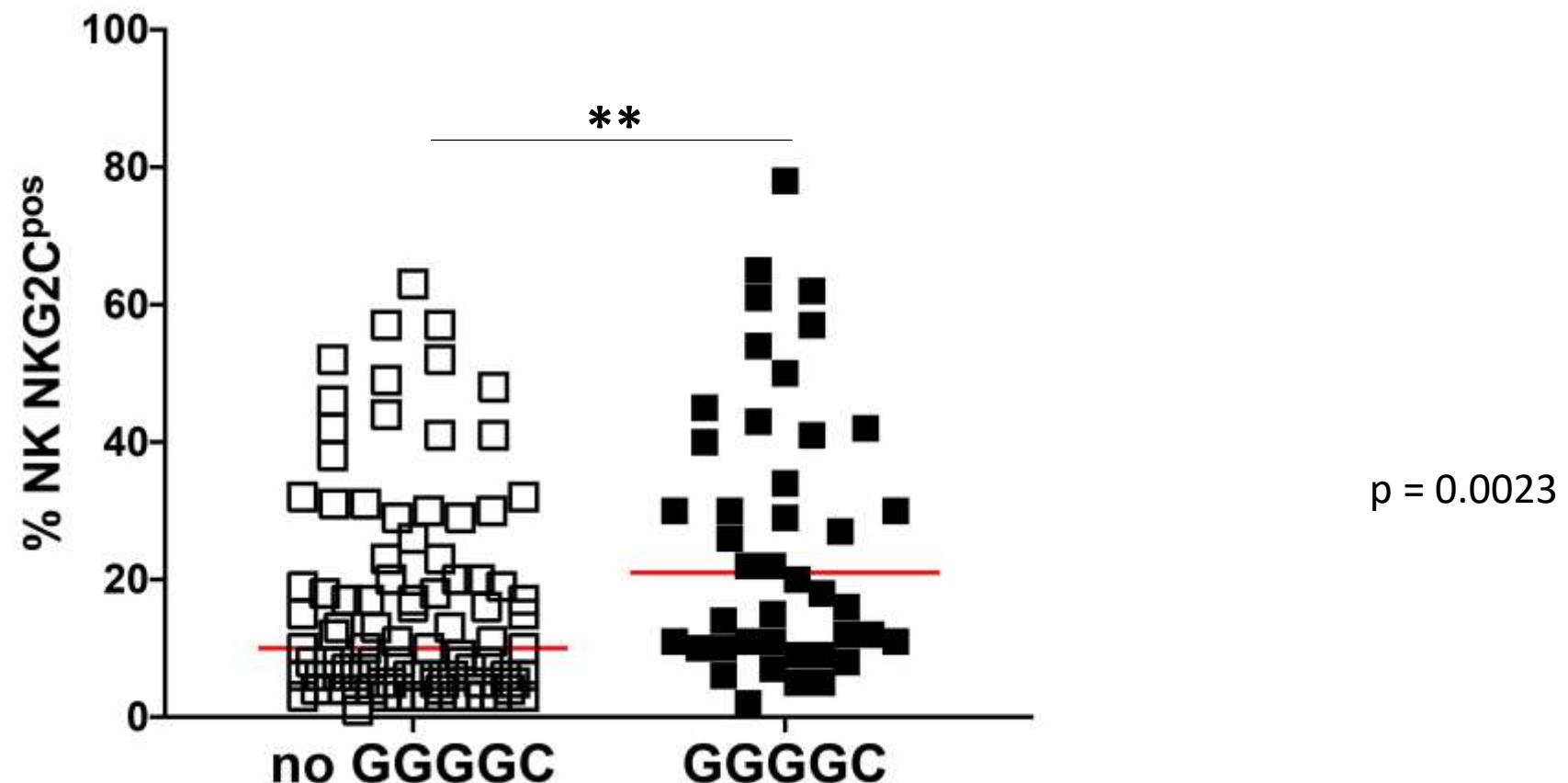




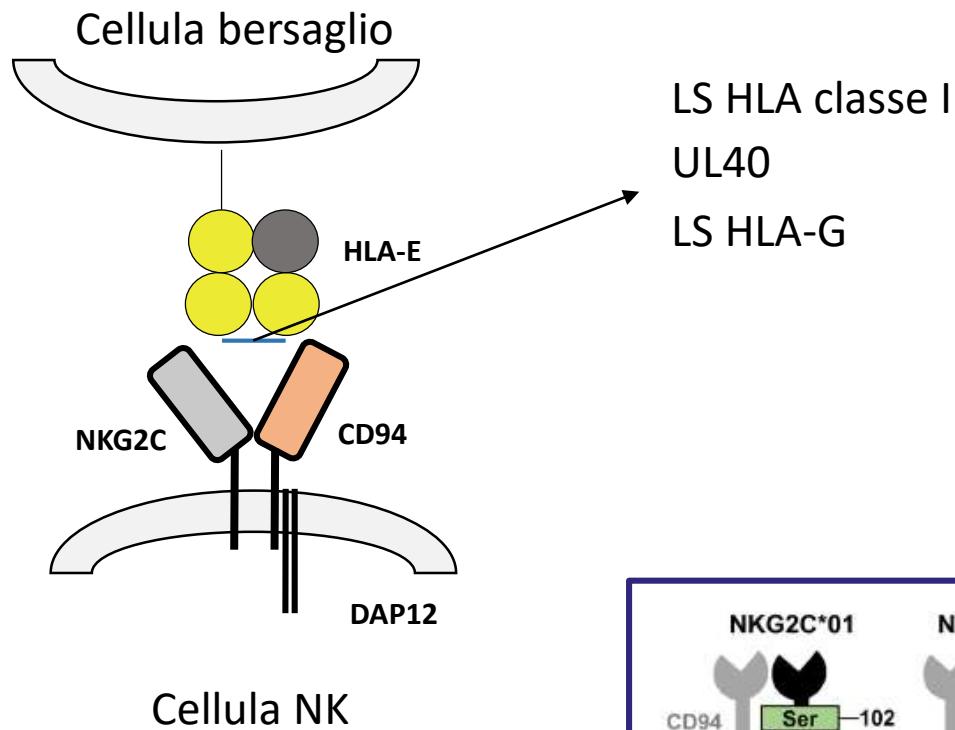
AAGAT/del
AAGAT/AAGAT
AAGAT/GAAGT
AAGAT/GGGGC



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



Perché studiare NKG2C?

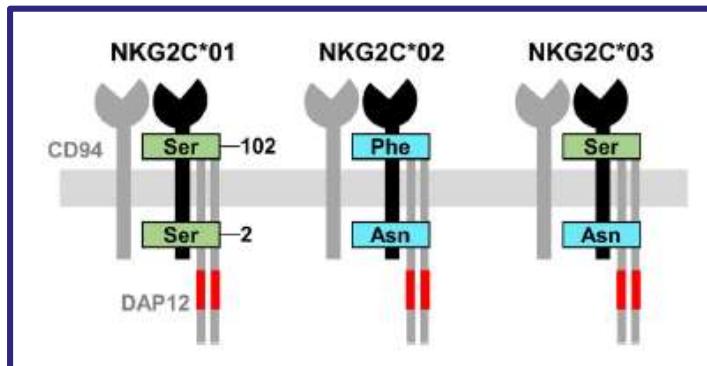


Trapianto CSE

- 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