

## **Role of Polymorphisms of NKG2D Receptor and Its Ligands in Acute Myeloid Leukemia and Human Stem Cell Transplantation**

**Alena Machuldova<sup>1\*</sup>, Monika Holubova<sup>1,2</sup>, Valentina S. Caputo<sup>3,4</sup>, Miroslava Cedikova<sup>1</sup>, Pavel Jindra<sup>2</sup>, Lucie Houdova<sup>5</sup> and Pavel Pitule<sup>1,6</sup>**

<sup>1</sup>Laboratory of Tumor Biology and Immunotherapy, Biomedical Center, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen, Czechia

<sup>2</sup>Department of Haematology and Oncology, University Hospital Pilsen, Pilsen, Czechia

<sup>3</sup>Hugh & Josseline Langmuir Center for Myeloma Research, Center for Hematology, Department of Immunology and Inflammation, Imperial College London, London, United Kingdom

<sup>4</sup>Cancer Biology and Therapy Laboratory, School of Applied Sciences, London South Bank University, London, United Kingdom

<sup>5</sup>NTIS, Faculty of Applied Sciences, University of West Bohemia, Pilsen, Czechia

<sup>6</sup>Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen, Czechia

Natural killer cells possess key regulatory function in various malignant diseases, including acute myeloid leukemia. NK cell activity is driven by signals received through ligands binding activating or inhibitory receptors. Their activity towards elimination of transformed or virally infected cells can be mediated through MICA, MICB and ULBP ligands binding the activating receptor NKG2D. Given the efficiency of NK cells, potential target cells developed multiple protecting mechanisms to overcome NK cells killing on various levels of biogenesis of NKG2D ligands. Targeted cells can degrade ligand transcripts via microRNAs or modify them at protein level to prevent their presence at cell surface via shedding, with added benefit of shed ligands to desensitize NKG2D receptor and avert the threat of destruction via NK cells.

NK cells and their activity are also indispensable during hematopoietic stem cell transplantation, crucial treatment option for patients with malignant disease, including acute myeloid leukemia. Function of both NKG2D and its ligands is strongly affected by polymorphisms and particular allelic variants, as different alleles can play variable roles in ligand-receptor interaction, influencing NK cell function and HSCT outcome differently. For example, role of amino acid exchange at position 129 in MICA or at position 98 in MICB, as well as the role of other polymorphisms leading to different shedding of ligands, was described.

Finally, match or mismatch between patient and donor in NKG2D ligands affect HSCT outcome. Having the information beyond standard HLA typing prior HSCT could be instrumental to find the best donor for the patient and to optimize effects of treatment by more precise patient-donor match. Here, we review recent research on the NKG2D/NKG2D ligand biology, their regulation, description of their polymorphisms across the populations of patients with AML and the influence of particular polymorphisms on HSCT outcome.

### **Polymorfismy receptoru NKG2D a jeho ligandů u pacientů s akutní myeloidní leukémií a jejich role v transplantaci hematopoetických buněk**

NK buňky hrají klíčovou roli u mnoha nádorových onemocnění, včetně akutní myeloidní leukémie. Aktivita těchto buněk je řízena signály, které jsou přenášeny po navázání specifických ligandů na aktivační nebo inhibiční receptory. Hlavními ligandy zodpovědnými za aktivaci vedoucí k eliminaci nádorových nebo virem napadených buněk jsou MICA, MICB a ULBP, které se vážou na aktivační receptor NKG2D. S ohledem na efektivitu NK buněk si cílové buňky vyvinuly několik protektivních mechanismů, jak ovlivnit biogenezi NKG2D ligandů tak, aby nedošlo k likvidaci těchto buněk NK buňkami. Cílové buňky mohou rozkládat transkripty ligandů pomocí microRNA nebo je upravit na proteinové úrovni tak, aby nedošlo k jejich vystavení na povrchu. Pro tyto buňky je výhodou takto "odhozených" ligandů

i jejich schopnost snížit citlivost NKG2D receptoru a tím ještě více snížit riziko reakce ze strany NK buněk.

NK buňky hrají také podstatnou roli při transplantaci hematopoetických buněk, která je mnohdy jedinou léčebnou možností pro pacienty s akutní myeloidní leukémií. I zde se uplatňuje interakce NKG2D a jeho ligandů. Funkce jak receptoru NKG2D, tak jeho ligandů, je silně ovlivněna polymorfismy a různé alely hrají různou roli u interakce ligand-receptor, čímž ovlivňují výsledek transplantace hematopoetických buněk. Pro příklad lze zmínit roli výměny aminokyseliny na pozici 129 u MICA nebo na pozici 98 u MICB. Jsou popsány ale i další polymorfismy, které vedou k různým mechanismům odhazování ligandů.

V neposlední řadě byl také popsán vliv (ne)shody mezi dárce a pacientem a výsledkem transplantace. Mít další informaci mimo standardní HLA typizaci ještě před transplantací by mohlo vést k nalezení ideálního dárce a k optimálnímu léčebnému efektu.

Toto review je zaměřené na biologii receptoru NKG2D, jeho ligandů, jejich regulaci, popis známých polymorfismů s ohledem na akutní myeloidní leukémii a jaký vliv mají na výsledek transplantace hematopoetických buněk.