



## Bestimmung des **Killerzell-Immunglobulin-like Rezeptor-Genotyps (KIR)**

Da der Embryo/Fetus allogene gegenüber seiner Mutter ist, beeinflussen auch immunologische Mechanismen den Eintritt und Verlauf einer Schwangerschaft. Im Endometrium siedeln sich eine ganze Reihe immunkompetenter Zellen an, die dadurch in engen Kontakt mit dem Trophoblasten kommen. Die Trophoblastzellen wachsen in die Dezidua (Gebärmutter Schleimhaut) und in die Wand der Spiralarterien ein. Die Trophoblastzellen tragen HLA-Antigene (HLA-G, -E und -C). Auch väterliches HLA-C wird auf der Oberfläche des Trophoblasten exprimiert. HLA-C ist polymorph (verschieden) und spielt somit in der Wahrnehmung fremder Antigenität und in der Auswirkung auf die Plazentabildung und -reifung eine wichtige Rolle.

NK-Zellen sind eine Lymphozytenpopulation des angeborenen unspezifischen Immunsystems. Uterin NK-Zellen (CD56<sup>bright</sup>) exprimieren auf ihrer Oberfläche verschiedene Rezeptoren, so auch die Gruppe der Killerzell-Immunglobulin-like-Rezeptoren (KIR). Hiervon gibt es Rezeptoren, die aktivierende Signale in die Zelle senden und andere, die inhibierenden Signale weiterleiten. KIR reagieren spezifisch mit den HLA-C-Antigenen, die in die Epitopgruppen C1 und C2 eingeteilt werden. Das Repertoire dieser KIR ist genetisch festgelegt und recht variant. Es werden zwei verschiedene genetische Haplotypen unterschieden (A und B). Jeder Mensch hat zwei dieser Haplotypen (1 väterlicher und 1 mütterlicher), es sind über 350 verschiedene KIR-Genotypen bekannt bislang. Der Haplotyp A ist dadurch gekennzeichnet, dass nur 1 aktivierender Rezeptor (2DS4) vorhanden ist. Beim Haplotyp B ist das Vorhandensein aktivierender KIR sehr viel variabler. Die jeweiligen Rezeptoren korrespondieren spezifisch mit den HLA-C Antigenen. So korrespondiert KIR-2DS1 und KIR-2DL1 spezifisch mit dem Epitop C2. Frauen, die den KIR-Genotyp AA haben und deren Fetus bzw. Kind den Epitop-C2 hat, haben signifikant häufiger eine Präeklampsie. Es entscheiden also auch die väterlichen HLA-C-Antigene hier mit.

Verschiedene Schwangerschaftskomplikationen sind auf eine unzureichende Invasion (Einwachsen) des Trophoblasten in die mütterlichen Gewebe gekennzeichnet. Dabei unterbleibt dann die Umwandlung der Spiralarterien in sog. Niederdruckgefäße, die einen ausreichenden Blutfluss zur feto-maternalen Einheit gewährleisten.

Unter den verschiedenen aktivierenden Rezeptoren (2DS1-5 und 3DS1) kommt dem KIR-2DS1 die vermutlich größte Bedeutung zu. KIR-2DS1, d.h. ist 2DS1 nicht vorhanden, dann nimmt das Risiko zu. Nochmals größer ist das Risiko für Komplikationen, wenn der Fetus positiv für den Epitoptyp C2 ist (weil die Kombination KIR-2DS1 mit HLA-C2 dann nicht möglich ist). Dies ist nochmals stärker risikobehaftet, wenn es sich um väterliches HLA-C2 handelt. Einfacher gesagt: wenn die Frau nur inhibierende Rezeptoren hat (wie beim KIR-Genotyp AA) dann steigt die Komplikationsrate.

Als Erklärungsmodell dient die Vorstellung, dass die inhibierenden (hemmenden) Signale die NK-Zell-Stimulation auf dem extravillösen Trophoblasten (außerhalb der Plazentazotten liegend) vermindern und damit die Einnistungstiefe vermindern. Diese Zusammenhänge wurden bislang nachgewiesen für Frauen mit habituellen Aborten, Präeklampsie, ungeklärte Totgeburt, Wachstumsretardierung. Gerade auch unter dem Aspekt der habituellen Aborte muss man davon ausgehen, dass auch die frühe Einnistung und das Ausbleiben einer klinischen Schwangerschaft nach Embryotransfer durch die frühe Interaktion der KIR mit HLA-C beeinflusst wird.

Abgesehen, dass es für betroffene Paar oft sehr wichtig zu wissen ist, warum es zu verschiedenen und teils schweren Komplikationen gekommen ist und kommen kann, gibt es mittlerweile verschiedene therapeutische Ansätze mit denen die immunologische Funktionalität moduliert werden kann. Über diese Behandlungsmöglichkeiten klären wird Sie gern auf, falls bei Ihnen eine Risikokonstellation nachgewiesen werden kann.

Die Bestimmung des KIR-Genotyps der Frau und des Epitoptyps beider Partner bieten wir Ihnen als private molekularbiologische Laborleistung gern an!