Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره چهارم ـ شماره سوم ـ پاییز ۸۹
صفحات ۴۷ الی ۶۲

مقاله مروری
(Review Article)

پذیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلول کشنده و لیگاندهای آنها

فرهاد شاهسوار[۱]، نادر تاجیک[۲]، کبری انتظامی[۲]

[۱]استادیار ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.
[۲]دانشیار ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

چکیده

سلول‌های کشنده طبیعی (NK) زیرگروهی از لمفوسیت‌ها هستند که حدود ۱۰٪ از کل لمفوسیت‌های خون محیطی را شامل می‌شوند. سلول‌های NK به دلیل نقش در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، خط اول دفاع علیه عوامل عفونی و سرطان را فراهم می‌سازند. همچنین تصور می‌شود که این سلول‌ها در خودایمنی نیز نقش دارند. پذیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلول کشنده (KIR) مولکول‌های سطحی تنظیم‌کننده‌ای هستند که بر روی سلول‌های NK و برخی زیرگروه‌های لمفوسیت‌های T یافت می‌شوند. ژن‌های KIR بر روی کروموزوم شماره ۱۹ و در مجموعه پذیرنده لکوسیت (LRC) قرار دارند و اختلاف زیادی از لحاظ نوع و تعداد در میان نژادهای مختلف نشان می‌دهند. این پذیرنده‌ها بر مبنای تعداد دومن‌های ایمونوگلوبولینی خارج سلولی خود به دو گروه 2D یا 3D تقسیم شده‌اند. وجود یک دنباله سیتوپلاسمی بلند حاوی ۲ موتیف مهاری با ساختار تیروزین، در پذیرنده ایمنی (ITIM) که سیگنال‌های مهاری را انتقال می‌دهد، مشخصه KIRهای مهاری (2DL و 3DL) می‌باشد؛ در حالی‌که وجود دنباله‌های سیتوپلاسمی کوتاه مربوط به KIRهای فعال‌کنندگی(2DS و 3DS) است. این پذیرنده‌های پلی‌مورفیک با موتیف‌های خاصی از مولکول‌های آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA) کلاس I برهمکنش داده و موجب تعدیل فعالیت لیزکنندگی سلول‌های NK می‌گردند. برخی KIRها با مولکول‌های HLA-C، HLA-Bw4 و HLA-A3/11 سلول‌های هدف برهمکنش می‌دهند. برای برخی KIRها هنوز لیگاندهای مربوطه شناسایی نشده‌اند.

کلید واژه‌ها: ایمنی ذاتی؛ سلول‌های کشنده طبیعی؛ پذیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلول کشنده؛ آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسان.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران؛
تلفن: ۰۶۶۱-۶۲۰۰۱۳۳ آدرس پست الکترونیکی: shahsavarfarhad@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۲/۴ تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۲۲

مقدمه

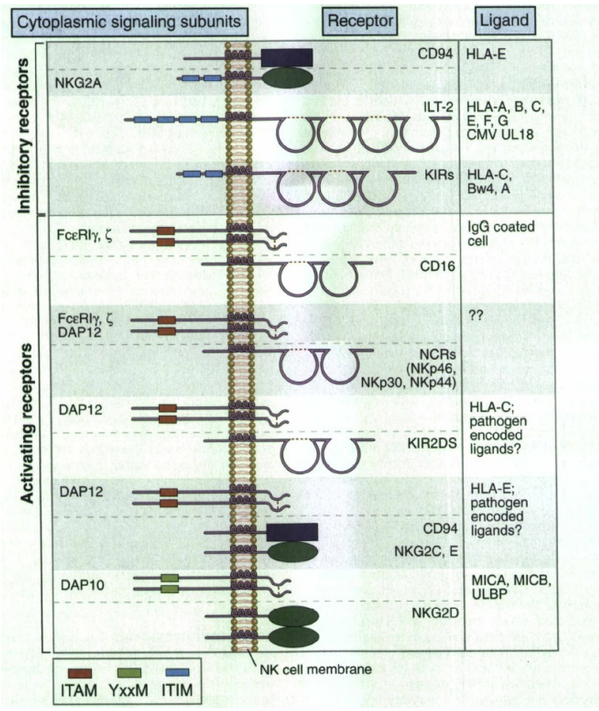
سلول‌های کشنده طبیعی (Natural Killer Cells, NK) در ابتدا به‌عنوان لمفوسیت‌های بزرگ گرانول‌دار، که سلول‌های توموری را بدون حساسیت قبلی می‌کشند، تعریف شده‌اند (۱). سلول‌های NK، با استفاده از سیتوتوکسیسیتی طبیعی و بدون محدودیت به کمپلکس اصلی سازگاری نسجی (Major Histocompatibility Complex, MHC) اولین خط دفاعی را در مقابل تهاجم پاتوژن‌ها و رشد تومور تشکیل می‌دهند (۴-۲). اینک، سلول‌های NK به‌عنوان زیرمجموعه $CD3^-$ و $CD56^+$ از لمفوسیت‌ها تعریف می‌شوند و تقریباً ۲۰-۱۰٪ سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی طبیعی را تشکیل می‌دهند. سلول‌های NK ویژگی‌های مشترکی با لمفوسیت‌های T سیتوتوکسیک از نظر تکامل، مورفولوژی و فنوتیپ‌های سطح سلول، مکانیسم کشتن (به‌عنوان مثال، با استفاده از پرفورین و گرانزیم‌ها) و تولید سایتوکاین‌هایی مثل IFN-γ و TNF-α دارند (۶،۵). با وجود برخی شباهت‌ها، لمفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های NK در زمان‌بندی و دوام پاسخ ایمنی متفاوت می‌باشند. سلول‌های NK ظرف چند ساعت پس از عفونت عمل می‌کنند، اما فاقد دوام لازم هستند؛ در حالی‌که لمفوسیت‌های T سیتوتوکسیک چند روز پس از عفونت به‌وجود می‌آیند و دوام لازم را دارند. تفاوت مهم دیگر این است که سلول‌های NK قادر به تولید IL-2 نیستند. علاوه بر این، لمفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های NK در پذیرنده‌های

www.SID.ir

Archive of SID

استفاده شده جهت شناسایی سلول‌های هدف ناسالم متفاوت می‌باشند. لمفوسیت‌های T سیتوتوکسیک از پذیرنده‌های سلول T (T Cell Receptor, TCR) با محدودیت کلونال استفاده می‌کنند که از طریق بازآرایی ژنی ایجاد می‌شوند. TCR پپتیدهای بیگانه بارگذاری شده در زمینه آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسان (Human Leukocyte Antigen, HLA) کلاس I خودی را شناسایی می‌کند و با راه‌اندازی سیگنال‌های مثبت، سلول‌های T را در برابر سلول‌های ناسالم فعال می‌نماید. در مقابل، سلول‌های NK از انواع پذیرنده‌های کد شده توسط ژن‌های فاقد نوترکیبی با عملکردهای مهاری یا فعال‌کنندگی استفاده می‌کنند (شکل شماره ۱) (۱۰-۷). پذیرنده‌های مهاری مولکول‌های HLA کلاس I خودی را شناسایی می‌کنند؛ در حالی‌که پذیرنده‌های فعال‌کنندگی، مولکول‌های غیرخودی مرتبط با عفونت و تغییر شکل تومور را شناسایی می‌نمایند. برآیند سیگنال‌های حاصل از پذیرنده‌های مهاری و فعال‌کنندگی، تعیین‌کننده عملکرد اجرایی سلول‌های NK می‌باشد (۷).

به‌طورکلی، پذیرنده‌های سلول NK به دو خانواده شامل خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین و لکتین نوع C تقسیم می‌شوند. اعضای متعدد خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین از قبیل پذیرنده شبه ایمونوگلوبولینی سلول کشنده (Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor, KIR)، پذیرنده شبه ایمونوگلوبولینی لکوسیت (Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor, LILR) [قبلاً تحت عنوان نسخه شبه ایمونوگلوبولینی (Immunoglobulin-Like Transcript, ILT) یا پذیرنده مهاری لکوسیت (Leukocyte Inhibitory Receptor, LIR) شناخته می‌شد]، پذیرنده مهاری مرتبط با لکوسیت (Leukocyte-Associated Immunoglobulin-Like Receptor, LAIR) پذیرنده IgA (FcαR) و پذیرنده سیتوتوکسیسیتی طبیعی (Natural Cytotoxicity Receptor, NCR) در کمپلکس پذیرنده لکوسیت (Leukocyte Receptor Complex, LRC) بر روی کروموزوم ۱۹ قرار دارند. دومین خانواده یعنی پذیرنده شبه لکتینی سلول کشنده (Killer Cell Lectin-Like Receptor, KLR)، شامل هترودایمر CD94/NKG2 و همودایمر NKG2D/NKG2D، در کمپلکس کشنده طبیعی (Natural Killer Complex, NKC) بر روی کروموزوم ۱۲ قرار دارند (۱۲،۱۱). از میان این خانواده‌ها، تمرکز این مقاله مروری بر روی خانواده KIR است. این خانواده از پذیرنده‌های پلی‌مورفیک کلیدی می‌باشد که عملکرد سلول‌های NK انسان را در افتراق اهداف ناسالم از سالم خودی تنظیم می‌کند (۱۶-۱۲).



شکل شماره ۱: پذیرنده‌های مهاری و فعال‌کنندگی سلول‌های NK (۷).

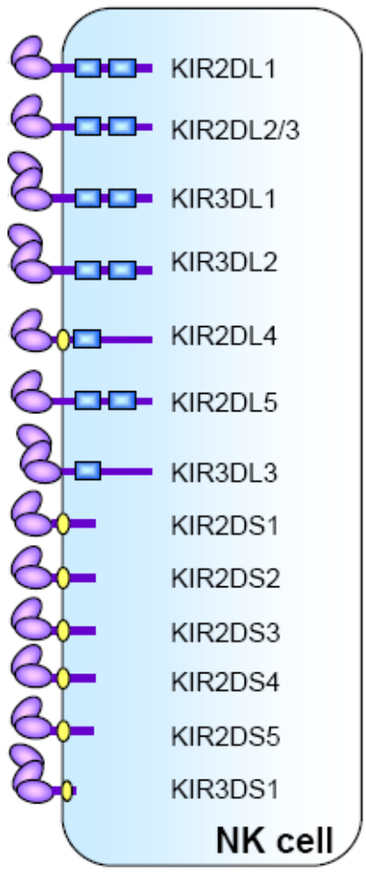
پذیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلول کشنده

مجموعه ژنی KIR بر روی کروموزوم ۱۹q13.4 در LRC شامل یک ناحیه سنترومریک و یک ناحیه تلومریک می‌باشد که این دو ناحیه به‌وسیله KIR2DL4 حاضر در تمامی هاپلوتیپ‌ها، جدا شده‌اند. مجموعه ژنی KIR توسط KIR3DL3 در انتهای سنترومریک و KIR3DL2 در انتهای تلومریک احاطه شده است، که هر دو تقریباً در تمامی هاپلوتیپ‌ها وجود دارند (۱۷). اخیراً، یک ژن KIR جدید و متفاوت به‌نام KIR3DX1 با عملکرد ناشناخته در حدود ۱۸۰ کیلوباز ناحیه سنترومریک مجموعه ژنی KIR و بین دو مجموعه LILR شناسایی شده است. حفظ این ژن در تمامی پریمات‌ها، بیان‌کننده آن است که این ژن یک ژن اجدادی می‌باشد و همه KIRهای دیگر از آن مشتق شده‌اند (۱۸). به‌طور جالب توجه، در حالی‌که این ژن به‌صورت تک‌نسخه در پریمات‌ها نگهداری شده، در گاوها گسترش یافته است (۱۹).

www.SID.ir

Archive of SID

به‌نظر می‌رسد تنوع در محتوای ژنی لوکوس KIR، تا حد زیادی به دلیل دوپلیکاسیون ژنی (۲۰) و نوترکیبی همولوگ غیرآللی (۲۱) می‌باشد.



شکل شماره ۲: پذیرنده‌های KIR (۲٤).

۱۴ پذیرنده KIR مختلف در انسان‌ها شناخته شده است. هرکدام از آنها ۲ یا ۳ دومن ایمونوگلوبولینی خارج سلولی درگیر در اتصال به لیگاند و یک دنباله سیتوپلاسمی بلند یا کوتاه درگیر در انتقال سیگنال دارند. اسامی اطلاق شده به ژن‌های KIR براساس ساختار مولکول‌های کدشونده توسط آنها می‌باشند. اولین رقم به دنبال نام KIR، مربوط به تعداد دومن‌های شبه ایمونوگلوبولینی در مولکول و D نشان‌دهنده دومن (Domain) است. حرف D توسط L دنباله سیتوپلاسمی بلند (Long)، S دنباله سیتوپلاسمی کوتاه (Short) و یا P ژن‌های کاذب (Pesudogenes) دنبال می‌شود. رقم آخر نشان‌دهنده شماره ژن کدکننده یک پروتئین با این ساختار می‌باشد (۲۲). بنابراین KIR2DL1، KIR2DL2 و KIR2DL3 پذیرنده‌هایی را با ۲ دومن شبه ایمونوگلوبولینی خارج سلولی و یک دنباله سیتوپلاسمی بلند، کد می‌کنند. دنباله‌های بلندKIRهای مهاری (Inhibitory KIR, iKIR) شامل ۱ یا ۲ موتیف مهاری با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی (Immune Receptor Tyrosine Based Inhibitory Motif, ITIM) هستند که راه‌اندازی سیگنال‌های مهاری را به عهده دارند. دنباله‌های کوتاه KIRهای فعال‌کنندگی (Activating KIR, aKIR) هیچ موتیف سیگنالی را حمل نمی‌کنند. پذیرنده‌های دارای دنباله کوتاه سیتوپلاسمی با حمل یک اسید آمینه باردار در ناحیه عبور از غشا، اجازه اتصال این پذیرنده‌ها به مولکول‌های آداپتور مانند DAP10 و DAP12 را می‌دهند (۲۳). این پروتئین‌های آداپتور شامل موتیف فعال‌سازی با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی (Immune-Receptor Tyrosine Based Activation Motif, ITAM) می‌باشند که سیگنال‌های فعال‌کنندگی را پس از اتصال پذیرنده به لیگاند مربوطه راه‌اندازی می‌کنند (شکل شماره ۲) (۲۴).

بیان گنجینه متغیر KIRها توسط سلول‌های NK

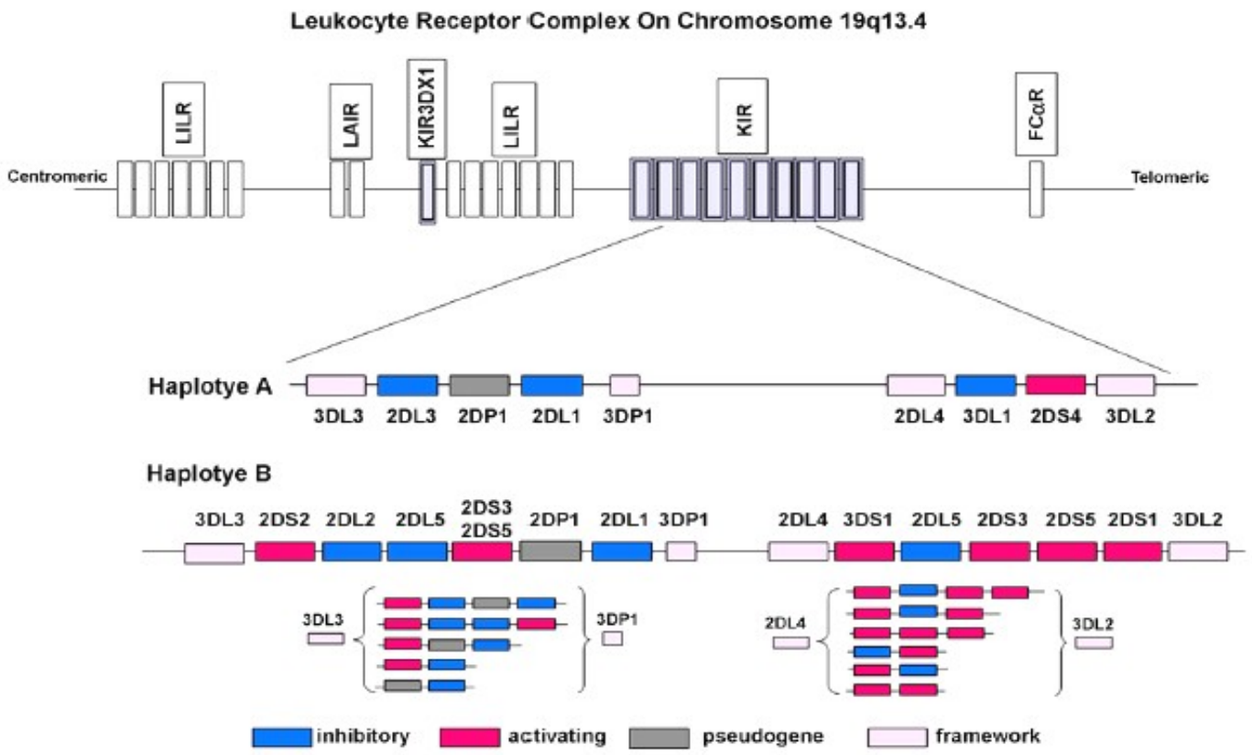
تعداد و نوع KIRها به‌طور قابل ملاحظه‌ای بین افراد متغیر هستند. به‌علاوه، سلول‌های NK در یک فرد می‌توانند تعداد و انواع متغیری از KIRها را بیان کنند. در این مرور عوامل ژنتیکی و نسخه‌برداری مشارکت‌کننده در تنوع گنجینه KIRها مورد بحث قرار گرفته است.

۱- محتوای ژنی متغیر هاپلوتیپ‌های KIR: تعداد و نوع ژن‌های KIR مرتب شده بر روی هاپلوتیپ‌ها، به‌طور قابل ملاحظه‌ای در جمعیت متفاوت می‌باشند. البته این ویژگی قبلاً برای هاپلوتیپ‌های HLA-DRB توصیف شده است. به‌همین دلیل لوکوس KIR انسان بسته به نوع هاپلوتیپ حدود ۲۰۰-۱۰۰ کیلوباز طول دارد (۱۷). شایع‌ترین هاپلوتیپ KIR در انسان، نسبتاً ساده و حامل ۹ ژن ثابت (۶ ژن iKIR، ۱ ژن aKIR و ۲ ژن کاذب) است. این هاپلوتیپ معمولاً به‌عنوان گروه A هاپلوتیپ KIR شناخته می‌شود (۲۵). به‌طور جالب توجه، بسیاری از هاپلوتیپ‌های A دارای واریانت پوچ KIR2DS4 (Nu11) هستند که در سطح سلول بیان نمی‌گردد. بنابراین، این هاپلوتیپ‌ها از لحاظ فنی دارای هیچ KIR فعال‌کنندگی عملکردی نیستند (۲۶). سایر هاپلوتیپ‌های KIR شامل بیش از یک ژن aKIR می‌باشند و به‌عنوان گروه B هاپلوتیپ KIR شناخته می‌شوند. محتوای ژنی

www.SID.ir

Archive of SID

هاپلوتیپ‌های گروه B به‌طرز چشمگیری متفاوت است (۲۸،۲۷)؛ حتی هاپلوتیپ‌های پیچیده‌تر با ۲ نسخه از یک ژن در همان هاپلوتیپ قابل شناسایی است (۳۲-۲۹). فقط ۳ ژن KIR2DL4 ,KIR3DL2 و KIR3DL3 همواره در تمام هاپلوتیپ‌های KIR حاضر می‌باشند و به‌عنوان ژن‌های چارچوبی شناخته می‌شوند (۳۳). تفکیک متفاوت هاپلوتیپ‌های گروه A و گروه B، تنوع نژادی را در تعداد و انواع ژن‌های KIR به ارث رسیده، ایجاد می‌کنند (ژنوتیپ‌ها). به‌عنوان مثال، هاپلوتیپ‌های هموزیگوت گروه A تنها ۷ ژن KIR عملکردی دارند؛ در حالی که هاپلوتیپ‌های هتروزیگوت گروه A و گروه B ممکن است هر ۱۵ ژن KIR عملکردی را داشته باشند (شکل شماره ۳) (۳۲).



شکل شماره ۳: سازمان‌یابی ژنومی مجموعه ژنی KIR (۳۲).

در مطالعات تعیین ژنوتیپ، تفاوت‌های نژادی معنی‌داری در توزیع ژنوتیپ‌های KIR مشاهده شده است (۵۰–۳۴). برای نخستین بار تعیین ژنوتیپ‌های KIR در جمعیت ایرانی نیز توسط شاهسوار و همکارانش در سال ۱۳۸۸ صورت گرفت (شکل شماره ۴) (۵۱). بیش از ۵۰٪ سفیدپوستان دارای هاپلوتیپ‌های هموزیگوت گروه A هستند (شکل شماره ۴، ژنوتیپ ۱)، که شامل تنها یک ژن فعال‌کنندگی KIR2DS4 می‌باشد (۴۰،۳۸،۳۴،۲۸،۲۵،۱۱). در مقابل، در جمعیت‌های شبه قاره هند و بومیان استرالیا هاپلوتیپ‌های گروه B غالب هستند (۴۵،۴۴،۳۷). سلول‌های NK افراد با هاپلوتیپ‌های گروه B، پذیرنده‌های فعال‌کنندگی بیشتری را بیان می‌کنند و پاسخ شدیدتری را به عوامل بیماریزا می‌دهند. به‌نظر می‌رسد که هاپلوتیپ‌های گروه B در برخی جمعیت‌های آسیایی جهت بقا در برابر عوامل بیماریزای محیطی، به‌وسیله طبیعت در طول زمان گزینش مثبت شده‌اند (۲۴).

www.SID.ir

Archive of SID

KIR شماره ژنوتیپ	ژن های								KIR								تعداد افراد	درصد افراد
	مهاری								فعال کنندگی						کاذب		KIR تعداد ژن های			
	KIR2DL1	KIR2DL2	KIR2DL3	KIR2DL4	KIR2DL5	KIR3DL1	KIR3DL2	KIR3DL3	KIR2DS1	KIR2DS2	KIR2DS3	KIR2DS4	KIR2DS5	KIR3DS1	KIR2DP1	KIR3DP1	مهاری	فعال	کاذب	کل		
۱	■	□	■	■	□	■	■	■	□	□	□	■	□	□	■	■	۶	۱	۲	۹	۵۵	۲۷/۵
۲	■	□	■	■	■	■	■	■	■	□	□	■	■	■	■	■	۷	۴	۲	۱۳	۲۰	۱۰
۳	■	■	■	■	□	■	■	■	□	■	□	■	□	□	■	■	۷	۲	۲	۱۱	۲۰	۱۰
۴	■	■	■	■	■	■	■	■	□	■	■	■	□	□	■	■	۸	۳	۲	۱۳	۲۰	۱۰
۵	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	۸	۶	۲	۱۶	۱۵	۷/۵
۶	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	□	■	■	■	■	■	۸	۵	۲	۱۵	۱۱	۵/۵
۷	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	□	■	■	■	۸	۵	۲	۱۵	۸	۴
۸	■	■	□	■	■	■	■	■	□	■	■	■	□	□	■	■	۷	۳	۲	۱۲	۷	۳/۵
۹	■	■	□	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	۷	۶	۲	۱۵	۶	۳
۱۰	■	■	■	■	■	□	■	■	■	■	■	□	■	■	■	■	۷	۵	۲	۱۴	۴	۲
۱۱	■	■	□	■	■	□	■	■	■	■	■	□	■	■	■	■	۶	۵	۲	۱۳	۴	۲
۱۲	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	□	■	■	□	■	■	۸	۴	۲	۱۴	۳	۱/۵
۱۳	■	□	■	■	■	□	■	■	■	□	□	□	■	■	■	■	۶	۳	۲	۱۱	۳	۱/۵
۱۴	□	■	□	■	■	■	■	■	■	■	□	■	■	□	□	■	۶	۴	۱	۱۱	۳	۱/۵
۱۵	■	■	■	■	■	□	■	■	■	■	□	□	■	■	■	■	۷	۴	۲	۱۳	۳	۱/۵
۱۶	■	■	■	■	■	■	■	■	□	■	■	■	□	■	■	■	۸	۴	۲	۱۴	۲	۱
۱۷	□	■	□	■	□	■	■	■	□	■	□	■	□	□	□	■	۵	۲	۱	۸	۲	۱
۱۸	■	□	■	■	■	■	■	■	■	□	■	■	□	■	■	■	۷	۴	۲	۱۳	۲	۱
۱۹	■	□	■	■	■	■	■	■	■	■	□	■	■	■	■	■	۷	۵	۲	۱۴	۲	۱
۲۰	■	□	■	■	■	■	■	■	■	□	■	■	■	■	■	■	۷	۵	۲	۱۴	۲	۱
۲۱	■	□	■	■	■	■	■	■	□	□	■	■	□	■	■	■	۷	۳	۲	۱۲	۲	۱
۲۲	■	■	□	■	■	■	■	■	■	■	■	■	□	■	■	■	۷	۵	۲	۱۴	۲	۱
۲۳	■	■	□	■	■	■	■	■	■	■	□	■	■	□	■	■	۷	۴	۲	۱۳	۱	۰/۵
۲۴	□	■	□	■	■	□	■	■	□	■	■	□	■	■	□	■	۵	۴	۱	۱۰	۱	۰/۵
۲۵	■	□	■	■	■	□	■	■	■	□	■	□	■	■	■	■	۶	۴	۲	۱۲	۱	۰/۵
۲۶	□	■	□	■	■	□	■	■	■	■	□	□	■	■	□	■	۵	۴	۱	۱۰	۱	۰/۵

شکل شماره ٤: فراوانی ژنوتیپ‌های KIR در جمعیت ایرانی (۵۱).

www.SID.ir

Archive of SID

۲- پلی‌مورفیسم نوکلئوتیدی ژن‌های KIR: علاوه بر تنوع هاپلوتیپی، هریک از ژن‌های KIR تنوع آللی قابل توجهی را نشان می‌دهند (۴۹،۲۲) (۵۴-۵۲). بالاترین پلی‌مورفیسم آللی با بیش از ۴۰ واریانت در KIR3DL1 مشاهده شده است. ژن‌های چارچوبی KIR3DL2, KIR2DL4 و KIR3DL3 هرکدام شامل بیش از ۲۰ آلل می‌باشند؛ در حالی‌که سایر ژن‌های KIR نسبتاً ثابت هستند. بررسی‌ها نشان داده است که تعویض اسید آمینه‌هایی که تنوع آللی KIR3DL1 را موجب می‌شوند، عمدتاً در ناحیه تماس پذیرنده با لیگاندهای پلی‌مورفیک HLA-Bw4 صورت می‌گیرد (۵۵). همچنین پلی‌مورفیسم توالی KIR3DL1 علاوه بر اتصال به لیگاند، بر بیان و عملکردهای سلول‌کشی و ترشح سایتوکاین‌های سلول‌های NK نیز تأثیر می‌گذارد (۶۰-۵۵). برخی از جهش‌های نوکلئوتیدی، بیان پذیرنده‌های KIR را در سطح سلول تحت تأثیر قرار می‌دهند. به‌عنوان مثال، حذف‌های خارج از چارچوب و خاتمه‌دهنده زنجیره برای KIR2DS4 (۶۱،۲۷) و KIR2DL4 (۶۴-۶۲) گزارش شده است. به‌طور مشابه، تغییر توالی در ناحیه پروموتر نیز با فقدان بیان KIR2DL5 در ارتباط است (۶۵). علاوه بر این، پلی‌مورفیسم اسید آمینه تا حد زیادی مسئول نگهداری داخل سلولی KIR3DL1*004 (۶۶) و KIR2DL2*004 (۵۸) می‌باشد. ترکیب هم‌افزایی محتوای ژنی متغیر و پلی‌مورفیسم آللی، ژنوتیپ‌های KIR را به‌حدی مجزا می‌کند که در آن افراد غیرخویشاوند تقریباً همیشه دارای انواع مختلفی از KIR هستند (۵۲). احتمالاً این سطح از تنوع، بازتاب یک فشار قوی از سوی عوامل بیماریزا بر پاسخ سلول NK انسان می‌باشد (۲۴).

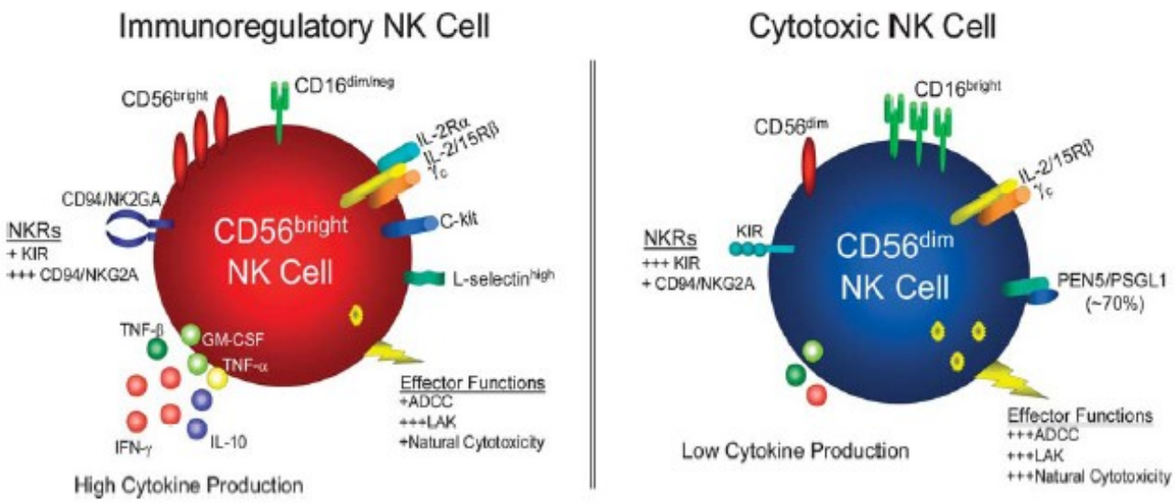
۳- نسخه‌برداری متفاوت ژن‌های KIR: سطح بیان mRNA در بین ژن‌های KIR مختلف است. به‌عنوان مثال، نسخه‌های KIR3DL3 در خون محیطی در مقایسه با سایر ژن‌های KIR، در سطوح پایین‌تری قرار دارند (۱۴). فرضیه‌های رایج در مورد علت بیان متفاوت ژن‌های KIR، مبتنی بر وضعیت متیلاسیون آلل‌های KIR هستند (۶۹-۶۷). علاوه بر این، برش و وصل‌های متناوب RNA (Alternative RNA Splicing) برای اکثر ژن‌های KIR گزارش شده‌اند و چنین ایزوفرم‌هایی می‌توانند بیان در سطح سلول و اتصال به لیگاند را تحت تأثیر قرار دهند (۷۰).

٤- تنوع کلونال بیان سطح سلولی KIR: پذیرنده‌های KIR به‌صورت کلونال بیان می‌شوند. سلول‌های NK در هر فرد می‌توانند تعداد و ترکیب‌های مختلفی از پذیرنده‌های KIR را بیان کنند. اکثر سلول‌های NK در خون محیطی حداقل یک پذیرنده مهاری را برای MHC کلاس I خودی بیان می‌کنند و از لحاظ عملکردی صلاحیت شناسایی و از بین بردن سلول‌های هدف فاقد لیگاندهای MHC کلاس I مربوطه را دارند (۷۱،۱۰). علاوه بر این، زیرجمعیتی از سلول‌های NK نابالغ از نظر تکاملی وجود دارد که فاقد پذیرنده‌های مهاری برای MHC کلاس I خودی است و عموماً به سلول‌های هدفی که فاقد بیان MHC کلاس I هستند، پاسخ ضعیفی می‌دهد (۷۴-۷۲). در این راستا، به تازگی نشان داده شده است که دستیابی به صلاحیت عملکردی، تحت فرآیندی به‌نام مجوز گرفتن (Licensing) می‌باشد که از طریق برهمکنش پذیرنده‌های مهاری سلول NK با لیگاندهای کلاس I مربوطه صورت می‌گیرد (۷۶،۷۵). بنابراین به‌نظر می‌رسد که حداقل یک برهمکنش iKIR-HLA برای تکامل عملکردی سلول‌های NK بسیار مهم است. همگام با این موضوع، مشخص شده است که سلول‌های NK موش‌ها و انسان‌های فاقد MHC در کشتن هدف ناتوان هستند (۷۸،۷۷). گنجینه پذیرنده سلول NK با گنجینه پذیرنده سلول T بسیار متفاوت است. سلول‌های NK پذیرنده‌های KIR مهاری و فعال‌کنندگی متعددی را برای لیگاندهای مختلف بیان می‌کنند و عمل آنها به تعادل بین این سیگنال‌های مختلف بستگی دارد، ولی TCR که برای یک مولکول HLA خاص و پپتید متصل به آن اختصاصی است؛ تنها دارای عملکرد فعال‌کنندگی می‌باشد (۲۴). دو زیرمجموعه از سلول‌های NK در خون محیطی شناخته شده‌اند (شکل شماره ۵) (۷۹). اکثریت آنها به زیرمجموعه $CD56^{dim}$ تعلق دارند، که سطوح متوسطی از CD56 و سطوح بالایی از CD16 را بیان می‌کنند. سلول‌های NK $CD56^{dim}$ معمولاً بیان‌کننده KIR هستند و از نظر بیان پذیرنده‌های KLR هتروژن می‌باشند. فنوتیپ $CD56^{bright}$ زیرمجموعه کوچکی از سلول‌های NK می‌باشد که تنها ۱۰٪ از سلول‌های NK در گردش را تشکیل می‌دهد. این سلول‌ها سطوح بالایی از CD56 و KLR را بیان می‌کنند، و تمایل به عدم بیان CD16 و KIR دارند. دو زیرمجموعه سلول‌های NK همچنین برحسب بیان پذیرنده کموکاین و مولکول چسبان با یکدیگر اختلاف دارند که مطرح‌کننده خصوصیات لانه‌گزینی متفاوت آنها می‌باشد (۸۰). در واقع سلول‌های $CD56^{bright}$ به‌عنوان زیرمجموعه غالب سلول‌های NK در گره‌های لنفاوی انسان یافت شده‌اند (۸۱). به‌علاوه، آنها تفاوت‌های عملکردی مهمی را نشان می‌دهند. زیرمجموعه $CD56^{dim}$ ظرفیت سیتوتوکسیک بیشتری دارد؛ در حالی‌که زیرمجموعه $CD56^{bright}$ دارای توانایی بیشتری برای

www.SID.ir

Archive of SID

تولید سایتوکاین‌های التهابی در مجاورت با غلظت پایین منوکاین‌ها می‌باشد (۸۲). اخیراً، افزایش شدید زیرمجموعه $CD56^{bright}$ سلول‌های NK، در مایع مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نشان داده شده است (۸۳). این سلول‌های NK زیرمجموعه‌ای از سیستم ایمنی ذاتی هستند، بنابراین موقعیت خوبی برای ایجاد بازخورد مثبت در شبکه سایتوکاینی و کمک به تداوم التهاب در بیماری خودایمنی مفاصل دارند (۲۴).



شکل شماره ۵: زیرگروه‌های سلول NK (۷۹).

بیان KIRها توسط زیرگروه‌هایی از سلول‌های T

علاوه بر سلول‌های NK، KIRها بر روی زیرمجموعه‌ای از سلول‌های $CD8^+$ T با فنوتیپ خاطره‌ای نیز بیان می‌شوند. بنابراین پذیرنده‌های KIR می‌توانند پاسخ ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن سلول T را تنظیم کنند، که تأییدکننده نقش آنها در ایمنی اختصاصی است (۸۶-۸۴). مشابه سلول‌های NK، پذیرنده‌های مهاری اختصاصی HLA کلاس I ممکن است کنترل منفی مهمی را بر سلول‌های T اعمال کنند که در پیشگیری از آسیب‌های اتولوگ مؤثر می‌باشد. شناسایی غالب مولکول‌های HLA کلاس I توسط پذیرنده‌های iKIR سلول‌های T، مرگ سلولی ناشی از فعال شدن را کاهش و بقای سلول‌های $CD8^+$ T خاطره‌ای را افزایش می‌دهد (۸۷).

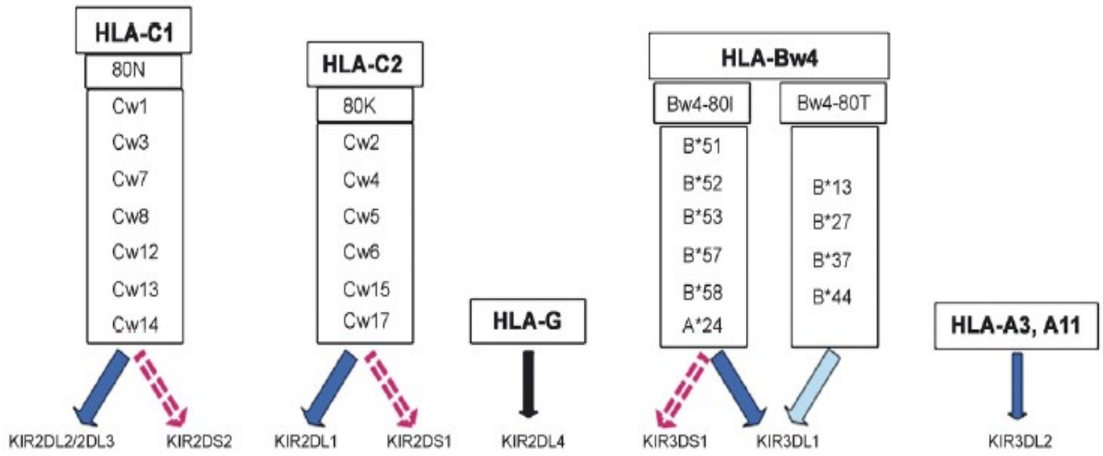
اکثر سلول‌های $CD4^+$ T به‌طور ذاتی مولکول CD28 را بیان می‌کنند، که در فراهم کردن سیگنال‌های کمک تحریکی برای القای فعالیت سلول T و جلوگیری از آپوپتوز آن نقش کلیدی دارد (۸۸). سلول‌های $CD4^+$ T فاقد مولکول CD28 در اکثر افراد سالم به‌وضوح شیوع کمی دارند (شامل ۲/۵-۰/۱٪ از سلول‌های T)، (۸۹). با این حال سلول‌های $CD4^+CD28^{null}$ که بیان‌کننده پذیرنده‌های متغیر KIR هستند، در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید گسترش می‌یابند (۹۰). به‌ویژه فزونی پذیرنده‌های aKIR در سلول‌های $CD4^+CD28^{null}$ T و عملکرد کمک تحریکی آنها در این سلول‌ها این فرضیه را مطرح می‌کند که پذیرنده‌های aKIR ممکن است شخص را مستعد بروز خودایمنی کند (۹۳-۹۱).

لیگاندهای KIR

پروتئین‌های HLA توسط یک منطقه جالب ژنتیکی به‌نام MHC کد می‌شوند (۹۴). MHC انسان حدود ۳۶۰۰ کیلوباز طول دارد و در بازوی کوتاه کروموزوم ۶ (6p21.3) واقع شده است. تفاوت‌های میان پروتئین‌های HLA در درجه اول در ناحیه انتهای آمینی این مولکول‌ها واقع شده‌اند که به پپتیدها متصل می‌شوند و با پذیرنده‌های سلول T یا مولکول‌های KIR برهمکنش دارند. KIRهای مهاری، موتیف مجزایی از مولکول‌های پلی‌مورفیک HLA کلاس I را شناسایی کرده و با راه‌اندازی سیگنال‌هایی از فعالیت سلول NK جلوگیری می‌کنند (شکل شماره ۶).

www.SID.ir

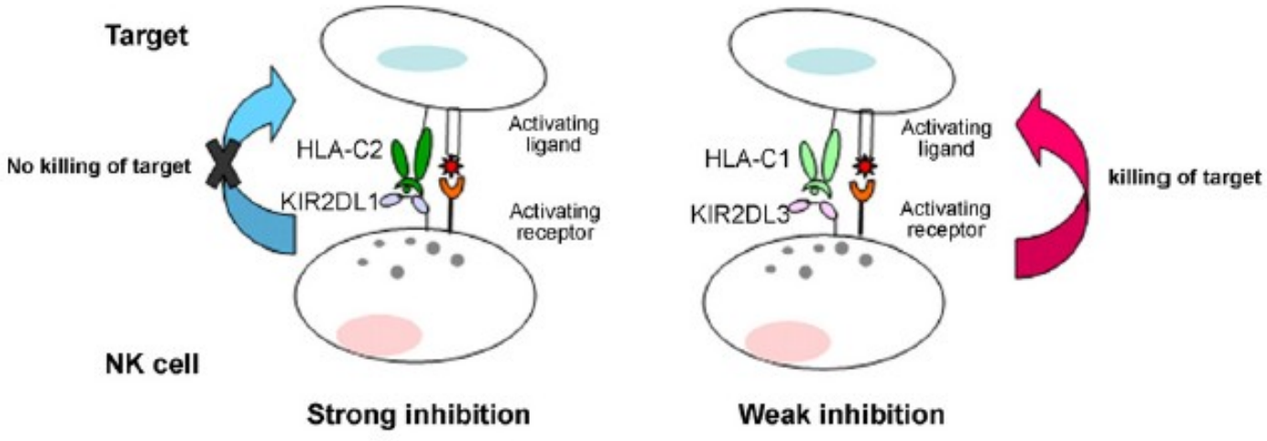
Archive of SID



شکل شماره ٦: ویژگی‌های اتصال لیگاند HLA برای KIR (۳۲).

لذا با بیان مولکول‌های HLA کلاس I (A, B, C)، سلول‌های سالم به مراقبت ایمنی (Immune Surveillance) سلول NK مقاوم می‌شوند. کاهش تنظیمی بیان HLA کلاس I به دلیل تغییر شکل توموری یا عفونت ویروسی اثر مهاری بر روی سلول‌های NK را کاهش و اجازه نابودسازی این سلول‌های ناسالم را به سلول‌های NK می‌دهد. این پدیده در ابتدا تحت عنوان فرضیه فقدان خودی (Missing Self Hypothesis) شرح داده شد (۹۶،۹۵).

برهمکنش‌های iKIR-HLA به‌خوبی تعریف شده‌اند. KIR2DL1 به آلوتیپ‌های Cw*02, Cw*04, Cw*05, Cw*06, Cw*15 و Cw*17 حاوی لیزین در اسید آمینه موقعیت ۸۰ واقع در شیار اتصال به پپتید ($HLA\text{-}C^{K80}$ گروه C2 نامیده می‌شود) متصل می‌شود (۹۹-۹۷). KIR2DL2 و KIR2DL3 به آلوتیپ‌های Cw*01, Cw*03, Cw*07, Cw*08, Cw*12, Cw*13 و Cw*14 حاوی آسپارژین در اسید آمینه موقعیت ۸۰ ($HLA\text{-}C^{N80}$ گروه C1 نامیده می‌شود) اتصال می‌یابد. سیگنال‌های مهاری راه‌اندازی شده توسط برهمکنش KIR2DL2/3+HLA-C1، در مقایسه با سیگنال‌های مهاری راه‌اندازی شده به‌وسیله برهمکنش KIR2DL1+HLA-C2، نسبتاً ضعیف‌تر هستند (شکل شماره ۷) (۵۲،۳۶).



شکل شماره ۷: مدل عملکردی برای مراتب مهار با واسطه KIR-HLA (۳۲).

www.SID.ir

Archive of SID

اخیراً، مشخص شده است که آلوتیپ‌های KIR2DL2*001 و KIR2DL3*001 با همه آلوتیپ‌های C1 برهمکنش دارند. این آلوتیپ‌ها با برخی آلوتیپ‌های C2 (به‌ویژه Cw*0501 و Cw*0202) و ۲ آلوتیپ HLA-B (B*4601 و B*7301) که پلی‌مورفیسم‌های مشترک با HLA-C دارند نیز برهمکنش نشان می‌دهند. اگرچه ویژگی‌های واکنش متقاطع برای آلوتیپ‌های KIR2DL2*001 و KIR2DL3*001 مشابه می‌باشند، ولی این واکنش‌ها برای آلوتیپ KIR2DL2*001 قوی‌تر هستند؛ همان‌طورکه برای واکنش با آلوتیپ‌های C1 قوی‌تر بودند. بنابراین KIR2DL2 نسبت به KIR2DL3 پذیرنده قوی‌تری برای HLA-C می‌باشد (۱۰۰). اتصال KIR3DL1 به آلوتیپ‌های HLA-B و برخی مولکول‌های HLA-A از قبیل HLA-A23-25,32 دارای موتیف Bw4 شناخته شده است (۱۰۲،۱۰۱)، اگرچه برخی اتصال‌ها با میل پیوندی پایین با Bw6 نیز گزارش شده است (۶۰). دو شکلی موقعیت ۸۰ در میان آلوتیپ‌های Bw4 برهمکنش آن را با زیرگروه‌های KIR3DL1 تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ به‌طوری‌که آلوتیپ‌های HLA-B حاوی Bw4 با ایزولوسین در موقعیت ۸۰ (Bw4-80I) عموماً مهار قوی‌تری را از طریق KIR3DL1 اعمال می‌کنند (۱۰۳،۱۰۱،۶۰). با این حال، به‌نظر می‌رسد آلوتیپ‌های Bw4 حاوی ترئونین در موقعیت ۸۰ (Bw4-80T)، از قبیل HLA-B*2705، لیگاندهای بهتری برای برخی زیرگروه‌های KIR3DL1 می‌باشند (۱۰۴). سایر روابط پذیرنده لیگاند میان KIRهای مهاری و HLA شامل ویژگی KIR2DL4 برای HLA-G که عمدتاً بر روی تروفوبلاست‌های جنینی، سلول‌های آندوتلیال تیموس و قرنیه بیان می‌شود (۱۰۵)، و ویژگی KIR3DL2 برای HLA-A3/11 است (۱۰۶).

پذیرنده‌های فعال‌کنندگی KIR2DS2, KIR2DS1 و KIR3DS1 با همتایان مهاری خود (به ترتیب KIR2DL1، KIR2DL2/KIR2DL3 و KIR3DL1) در دومن‌های خارج سلولی تشابه توالی دارند و تصور می‌شود که دارای ویژگی‌های اتصال به همان لیگاندهای HLA هستند. در بررسی‌ها اتصال ضعیف KIR2DS1 به آلوتیپ‌های HLA-C2 مشخص شده است (۱۰۷)، که به‌نظر می‌رسد اهمیت عملکردی داشته باشد (۱۱۰-۱۰۸). KIR2DS2 نیز به‌طور ضعیف به HLA-C1 متصل می‌شود؛ اگرچه این باور به‌طور قطعی ثابت نشده است (۱۰۸). تا همین اواخر، بیان KIR3DS1 در پرده ابهام بود، اما اینک شواهد قانع‌کننده‌ای وجود دارد که KIR3DS1 به‌وضوح بیان می‌شود (۵۹) (۱۱۳-۱۱۱). KIR3DS1 در دومن خارج سلولی خود بیش از ۹۵٪ با KIR3DL1 تشابه دارد، اما هیچ مدرکی مستدلی از برهمکنش میان KIR3DS1 و آلوتیپ‌های Bw4 وجود ندارد. با این حال، اطلاعات ژنتیک اپیدمیولوژیکی (۱۱۵،۱۱۴)، عملکردی (۱۱۶) و ژنتیک جمعیتی (۱۱۷) به‌شدت از چنین برهمکنشی حمایت می‌کنند. تصور می‌شود که KIR2DS4 با آلل‌های HLA-Cw4 (۱۱۸) و احتمالاً با یک لیگاند غیرHLA بیان شده بر روی سلول‌های ملانوم (۱۱۹) برهمکنش دارد. لیگاندها برای KIR2DS3, KIR2DL5 و KIR2DS5 تاکنون شناسایی نشده‌اند (۳۲). آنالیزهای مختلف ترکیب KIR-HLA در جمعیت ایرانی نیز برای نخستین بار توسط شاهسوار و همکارانش در سال ۱۳۸۹ صورت گرفت (۱۲۰).

در نهایت، انواع ترکیب‌های KIR-HLA در پاتوژنز بیماری‌ها و مقاومت در مقابل عفونت‌های ویروسی، بیماری‌های خودایمنی، اختلالات التهابی، سرطان‌ها (۱۲۱) و اختلالات تولیدمثلی دخالت دارند که این مسئله می‌تواند زمینه‌ساز انجام مطالعات بیشتر در آینده باشد.

References:

1. Trinchieri G. Biology of Natural Killer Cells. Adv Immunol 1989;47:187-376.

2. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, Cousens LP, Salazar-Mather TP. Natural Killer Cells in Antiviral Defense: Function and Regulation by Innate Cytokines. Annu Rev Immunol 1999;17:189-220.

3. French AR, Yokoyama WM. Natural Killer Cells and Viral Infections. Curr Opin Immunol 2003;15:45-51.

4. Diefenbach A, Raulet DH. The Innate Immune Response to Tumors and Its Role in the Induction of T-Cell Immunity. Immunol Rev 2002;188:9-21.

www.SID.ir

Archive of SID

5. Spits H, Blom B, Jaleco AC, Weijer K, Verschuren MC, Van Dongen JJ, et al. Early Stages in the Development of Human T, Natural Killer and Thymic Dendritic Cells. Immunol Rev 1998;165:75-86.

6. Colucci F, Caligiuri MA, Di Santo JP. What Does It Take to Make a Natural Killer? Nat Rev Immunol 2003;3:413-25.

7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 38-42.

8. Lanier LL. On Guard-Activating NK Cell Receptors. Nat Immunol 2001;2:23-7.

9. Kumar V, McNerney ME. A New Self: MHC-Class-I-Independent Natural-Killer-Cell Self-Tolerance. Nat Rev Immunol 2005;5:363-74.

10. Raulet DH, Vance RE, McMahon CW. Regulation of the Natural Killer Cell Receptor Repertoire. Annu Rev Immunol 2001;19:291-330.

11. Shilling HG, Young N, Guethlein LA, Cheng NW, Gardiner CM, Tyan D, et al. Genetic Control of Human NK Cell Repertoire. J Immunol 2002;169:239-47.

12. McQueen KL, Parham P. Variable Receptors Controlling Activation and Inhibition of NK Cells. Curr Opin Immunol 2002;14:615-21.

13. Lanier LL. NK Cell Receptors. Annu Rev Immunol 1998;16:359-93.

14. Long EO, Barber DF, Burshtyn DN, Faure M, Peterson M, Rajagopalan S, et al. Inhibition of Natural Killer Cell Activation Signals by Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors (CD158). Immunol Rev 2001;181:223-33.

15. Moretta A, Bottino C, Vitale M, Pende D, Cantoni C, Mingari MC, et al. Activating Receptors and Coreceptors Involved in Human Natural Killer Cell-Mediated Cytolysis. Annu Rev Immunol 2001;19:197-23.

16. Vilches C, Parham P. KIR: Diverse, Rapidly Evolving Receptors of Innate and Adaptive Immunity. Annu Rev Immunol 2002;20:217-51.

17. Carrington M, Norman PJ. The KIR Gene Cluster. Bethesda, MD. US: National Library Med, National Centre for Biotechnology Information; 2003.

18. Sambrook JG, Bashirova A, Andersen H, Piatak M, Vernikos GS, Coggill P, et al. Identification of the Ancestral Killer Immunoglobulin-Like Receptor Gene in Primates. BMC Genomics 2006;7:209.

19. Guethlein LA, Abi-Rached L, Hammond JA, Parham P. The Expanded Cattle KIR Genes are Orthologous to the Conserved Single-Copy KIR3DX1 Gene of Primates. Immunogenetics 2007;59(6):517-22.

20. Martin AM, Kulski JK, Gaudieri S, Witt CS, Freitas EM, Trowsdale J, et al. Comparative Genomic Analysis, Diversity and Evolution of Two KIR Haplotypes A and B. Gene 2004;335:121-31.

21. Martin MP, Bashirova A, Traherne J, Trowsdale J, Carrington M. Cutting Edge: Expansion of the KIR Locus by Unequal Crossing Over. J Immunol 2003;171(5):2192-5.

22. Marsh SG, Parham P, Dupont B, Geraghty DE, Trowsdale J, Middleton D, et al. Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Nomenclature Report, 2002. Tissue Antigens 2003;62:79-86.

23. Lanier LL, Bakker AB. The ITAM-bearing Transmembrane Adaptor DAP12 in Lymphoid and Myeloid Cell Function. Immunol Today 2000;21:611-4.

24. Rajalingam R. Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors Influence the Innate and Adaptive Immune Responses. Iran J Immunol 2007;4:61-78.

25. Uhrberg M, Valiante NM, Shum BP, Shilling HG, Lienert-Weidenbach K, Corliss B, et al. Human Diversity in Killer Cell Inhibitory Receptor Genes. Immunity 1997;7:753-63.

26. Hsu KC, Liu XR, Selvakumar A, Mickelson E, O'Reilly RJ, Dupont B. Killer Ig-like Receptor Haplotype Analysis by Gene Content: Evidence for Genomic Diversity with a Minimum of Six Basic Framework Haplotypes, Each with Multiple Subsets. J Immunol 2002;169(9):5118-29.

27. Hsu KC, Chida S, Geraghty DE, Dupont B. The Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Genomic Region: Gene-Order, Haplotypes and Allelic Polymorphism. Immunol Rev 2002;190:40-52.

28. Uhrberg M, Parham P, Wernet P. Definition of Gene Content for Nine Common Group B Haplotypes of the Caucasoid Population: KIR Haplotypes Contain between Seven and Eleven KIR Genes. Immunogenetics 2002;54:221-9.

29. Williams F, Maxwell LD, Halfpenny IA, Meenagh A, Sleator C, Curran MD, et al. Multiple Copies of KIR 3DL/S1 and KIR 2DL4 Genes Identified in a Number of Individuals. Hum Immunol 2003;64:729-32.

www.SID.ir

Archive of SID

30. Gomez-Lozano N, Gardiner CM, Parham P, Vilches C. Some Human KIR Haplotypes Contain Two KIR2DL5 Genes: KIR2DL5A and KIR2DL5B. Immunogenetics 2002;54:314-9.

31. Vyas Y, Selvakumar A, Steffens U, Dupont B. Multiple Transcripts of the Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Family, KIR3DL1 (NKB1), are Expressed by Natural killer Cells of a Single Individual. Tissue Antigens 1998;52:510-9.

32. Kulkarni S, Martin MP, Carrington M. The Yin and Yang of HLA and KIR in Human Disease. Seminars in Immunology 2008;20:343-52.

33. Wilson MJ, Torkar M, Haude A, Milne S, Jones T, Sheer D, et al. Plasticity in the Organization and Sequences of Human KIR/ILT Gene Families. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:4778-83.

34. Yawata M, Yawata N, Abi-Rached L, Parham P. Variation Within the Human Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Gene Family. Crit Rev Immunol 2002;22:463-82.

35. Whang DH, Park H, Yoon JA, Park MH. Haplotype Analysis of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genes in 77 Korean Families. Hum Immunol 2005;66:146-54.

36. Jiang K, Zhu FM, Lv QF, Yan LX. Distribution of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genes in the Chinese Han Population. Tissue Antigens 2005;65:556-63.

37. Toneva M, Lepage V, Lafay G, Dulphy N, Busson M, Lester S, et al. Genomic Diversity of Natural Killer Cell Receptor Genes in Three Populations. Tissue Antigens 2001;57:358-62.

38. Norman PJ, Stephens HA, Verity DH, Chandanayingyong D, Vaughan RW. Distribution of Natural Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Sequences in Three Ethnic Groups. Immunogenetics 2001;52:195-205.

39. Gendzekhadze K, Norman PJ, Abi-Rached L, Layrisse Z, Parham P. High KIR Diversity in Amerindians Is Maintained Using Few Gene-Content Haplotypes. Immunogenetics 2006;58:474-80.

40. Witt CS, Dewing C, Sayer DC, Uhrberg M, Parham P, Christiansen FT. Population Frequencies and Putative Haplotypes of the Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Sequences and Evidence for Recombination. Transplantation 1999;68:1784-9.

41. Denis L, Sivula J, Gourraud PA, Kerdudou N, Chout R, Ricard C, et al. Genetic Diversity of KIR Natural Killer Cell Markers in Populations from France, Guadeloupe, Finland, Senegal and Reunion. Tissue Antigens 2005;66:267-76.

42. Du Z, Gjertson DW, Reed EF, Rajalingam R. Receptor-Ligand Analyses Define Minimal Killer Cell Ig-Like Receptor (KIR) in Humans. Immunogenetics 2007;59:1-15.

43. Niokou D, Spyropoulou-Vlachou M, Darlamitsou A, Stavropoulos-Giokas C. Distribution of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors in the Greek Population. Hum Immunol 2003;64:1167-76.

44. Norman PJ, Carrington CV, Byng M, Maxwell LD, Curran MD, Stephens HA, et al. Natural Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Locus Profiles in African and South Asian Populations. Genes Immun 2002;3:86-95.

45. Rajalingam R, Krausa P, Shilling HG, Stein JB, Balamurugan A, McGinnis MD, et al. Distinctive KIR and HLA Diversity in a Panel of North Indian Hindus. Immunogenetics 2002;53:1009-19.

46. Santin I, de Nanclares GP, Calvo B, Gaafar A, Castano L, Bilbao JR. Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Genes in the Basque Population: Association Study of KIR Gene Contents with Type 1 Diabetes Mellitus. Hum Immunol 2006;67:118-24.

47. Gutierrez-Rodriguez ME, Sandoval-Ramirez L, Diaz-Flores M, Marsh SG, Valladares-Salgado A, Madrigal JA, et al. KIR Gene in Ethnic and Mestizo Populations from Mexico. Hum Immunol 2006;67:85-93.

48. Velickovic M, Velickovic Z, Dunckley H. Diversity of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genes in Pacific Islands Populations. Immunogenetics 2006;58:523-32.

49. Middleton D, Meenagh A, Gourraud PA. KIR Haplotype Content at the Allele Level in 77 Northern Irish Families. Immunogenetics 2007;59:145-58.

50. Kulkarni S, Single RM, Martin MP, Rajalingam R, Badwe R, Joshi N, et al. Comparison of the Rapidly Evolving KIR Locus in Parsis and Natives of India. Immunogenetics 2008;60:121-9.

51. Tajik N, Shahsavar F, Mousavi T, Radjabzadeh MF. Distribution of KIR Genes in the Iranian Population. Tissue Antigens 2009;74:22-31.

52. Shilling HG, Guethlein LA, Cheng NW, Gardiner CM, Rodriguez R, Tyan D, et al. Allelic Polymorphism Synergizes with Variable Gene Content to Individualize Human KIR Genotype. J Immunol 2002;168:2307-15.

www.SID.ir

Archive of SID

53. Garcia CA, Robinson J, Guethlein LA, Parham P, Madrigal JA, Marsh SG. Human KIR Sequences 2003. Immunogenetics 2003;55:227-39.

54. Rajalingam R, Gardiner CM, Canavez F, Vilches C, Parham P. Identification of Seventeen Novel KIR Variants: Fourteen of Them from Two Non-Caucasian Donors. Tissue Antigens 2001;57:22-31.

55. Gardiner CM, Guethlein LA, Shilling HG, Pando M, Carr WH, Rajalingam R, et al. Different NK Cell Surface Phenotypes Defined by the DX9 Antibody are Due to KIR3DL1 Gene Polymorphism. J Immunol 2001;166:2992-3001.

56. Winter CC, Gumperz JE, Parham P, Long EO, Wagtmann N. Direct Binding and Functional Transfer of NK Cell Inhibitory Receptors Reveal Novel Patterns of HLA-C Allotype Recognition. J Immunol 1998;161:571-7.

57. Yawata M, Yawata N, Draghi M, Little AM, Partheniou F, Parham P. Roles for HLA and KIR Polymorphisms in Natural Killer Cell Repertoire Selection and Modulation of Effector Function. J Exp Med 2006;203:633-45.

58. VandenBussche CJ, Dakshanamurthy S, Posch PE, Hurley CK. A Single Polymorphism Disrupts the Killer Ig-Like Receptor 2DL2/2DL3 D1 Domain. J Immunol 2006;177:5347-57.

59. O'Connor GM, Guinan KJ, Cunningham RT, Middleton D, Parham P, Gardiner CM. Functional Polymorphism of the KIR3DL1/S1 Receptor on Human NK Cells. J Immunol 2007;178:235-41.

60. Carr WH, Pando MJ, Parham P. KIR3DL1 Polymorphisms that Affect NK Cell Inhibition by HLA-Bw4 Ligand. J Immunol 2005;175:5222-9.

61. Maxwell LD, Wallace A, Middleton D, Curran MD. A Common KIR2DS4 Deletion Variant in the Human that Predicts a Soluble KIR Molecule Analogous to the KIR1D Molecule Observed in the Rhesus Monkey. Tissue Antigens 2002;60:254-8.

62. Witt CS, Martin A, Christiansen FT. Detection of KIR2DL4 Alleles by Sequencing and SSCP Reveals a Common Allele with a Shortened Cytoplasmic Tail. Tissue Antigens 2000;56:248-57.

63. Goodridge JP, Lathbury LJ, Steiner NK, Shulse CN, Pullikotil P, Seidah NG, et al. Three Common Alleles of KIR2DL4 (CD158d) Encode Constitutively Expressed, Inducible and Secreted Receptors in NK Cells. Eur J Immunol 2007;37:199-211.

64. Goodridge JP, Witt CS, Christiansen FT, Warren HS. KIR2DL4 (CD158d) Genotype Influences Expression and Function in NK Cells. J Immunol 2003;171:1768-74.

65. Vilches C, Gardiner CM, Parham P. Gene Structure and Promoter Variation of Expressed and Nonexpressed Variants of the KIR2DL5 Gene. J Immunol 2000;165:6416-21.

66. Pando MJ, Gardiner CM, Gleimer M, McQueen KL, Parham P. The Protein Made from a Common Allele of KIR3DL1 (3DL1*004) Is Poorly Expressed at Cell Surfaces Due to Substitution at Positions 86 in Ig Domain 0 and 182 in Ig Domain 1. J Immunol 2003;171:6640-9.

67. Santourlidis S, Trompeter HI, Weinhold S, Eisermann B, Meyer KL, Wernet P, et al. Crucial Role of DNA Methylation in De-Termination of Clonally Distributed Killer Cell Ig-Like Receptor Expression Patterns in NK Cells. J Immunol 2002;169:4253-61.

68. Chan HW, Kurago ZB, Stewart CA, Wilson MJ, Martin MP, Mace BE, et al. DNA Methylation Maintains Allele-Specific KIR Gene Expression in Human Natural Killer cells. J Exp Med 2003;197:245-55.

69. Trompeter HI, Gomez-Lozano N, Santourlidis S, Eisermann B, Wernet P, Vilches C, et al. Three Structurally and Functionally Divergent Kinds of Promoters Regulate Expression of Clonally Distributed Killer Cell Ig-Like Receptors (KIR), of KIR2DL4, and of KIR3DL3. J Immunol 2005;174:4135-43.

70. Dohring C, Samaridis J, Colonna M. Alternatively spliced forms of human killer inhibitory receptors. Immunogenetics 1996;44:227-30.

71. Valiante NM, Uhrberg M, Shilling HG, Lienert-Weidenbach K, Arnett KL, D'Andrea A, et al. Functionally and Structurally Distinct NK Cell Receptor Repertoires in the Peripheral Blood of Two Human Donors. Immunity 1997;7:739-51.

72. Anfossi N, Andre P, Guia S, Falk CS, Roetynck S, Stewart CA, et al. Human NK Cell Education by Inhibitory Receptors for MHC Class I. Immunity 2006;25:331-42.

73. Kim S, Poursine-Laurent J, Truscott SM, Lybarger L, Song YJ, Yang L, et al. Licensing of Natural Killer Cells by Host Major Histocompatibility Complex Class I Molecules. Nature 2005;436:709-13.

74. Cooley S, Xiao F, Pitt M, Gleason M, McCullar V, Bergemann T, et al. A Subpopulation of Human Peripheral Blood NK Cells That Lacks Inhibitory Receptors for Self MHC Is Developmentally Immature. Blood 2007;[Epub Ahead of Print].

75. Yokoyama WM, Kim S. How Do Natural Killer Cells Find Self to Achieve Tolerance? Immunity 2006;24:249-57.

www.SID.ir

Archive of SID

76. Fernandez NC, Treiner E, Vance RE, Jamieson AM, Lemieux S, Raulet DH. A Subset of Natural Killer Cells Achieves Self-Tolerance without Expressing Inhibitory Receptors Specific for Self-MHC Molecules. Blood 2005;105:4416-23.

77. Bix M, Liao NS, Zijlstra M, Loring J, Jaenisch R, Raulet D. Rejection of Class I MHC-Deficient Haemopoietic Cells by Irradiated MHC-Matched Mice. Nature 1991;349:329-31.

78. Furukawa H, Yabe T, Watanabe K, Miyamoto R, Miki A, Akaza T, et al. Tolerance of NK and LAK Activity for HLA Class I-Deficient Targets in a TAP1-Deficient Patient (Bare Lymphocyte Syndrome Type I). Hum Immunol 1999;60:32-40.

79. Farag SS, Caligiuri MA. Human Natural Killer Cell Development and Biology. Blood Reviews 2006;20:123-37.

80. Campbell JJ, Qin S, Unutmaz D, Soler D, Murphy KE, Hodge MR, et al. Unique Subpopulations of CD56+ NK and NK-T Peripheral Blood Lymphocytes Identified by Chemokine Receptor Expression Repertoire. J Immunol 2001;166:6477-82.

81. Fehniger TA, Cooper MA, Nuovo GJ, Cella M, Facchetti F, Colonna M, et al. CD56bright Natural Killer Cells are Present in Human Lymph Nodes and are Activated by T cell-Derived IL-2: A Potential New Link between Adaptive and Innate Immunity. Blood 2003;101:3052-57.

82. Jacobs R, Hintzen G, Kemper A, Beul K, Kempf S, Behrens G, et al. CD56Bright Cells Differ in Their KIR Repertoire and Cytotoxic Features from CD56Dim NK Cells. Eur J Immunol 2001;31:3121-7.

83. Dalbeth N, Callan MF. A Subset of Natural Killer Cells is Greatly Expanded Within Inflamed Joints. Arthritis Rheum 2002;46:1763-72.

84. Phillips JH, Gumperz JE, Parham P, Lanier LL. Superantigen-Dependent, Cell-Mediated Cytotoxicity Inhibited by MHC Class I Receptors on T Lymphocytes. Science 1995;268:403-5.

85. Mingari MC, Schiavetti F, Ponte M, Vitale C, Maggi E, Romagnani S, et al. Human CD8+T Lymphocyte Subsets That Express HLA Class I-Specific Inhibitory Receptors Represent Oligoclonally or Monoclonally Expanded Cell Populations. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:12433-8.

86. Uhrberg M, Valiante NM, Young NT, Lanier LL, Phillips JH, Parham P. The Repertoire of Killer Cell Ig-Like Receptor and CD94:NKG2A Receptors in T Cells: Clones Sharing Identical alpha beta TCR Rearrangement Express Highly Diverse Killer Cell Ig-Like Receptor Patterns. J Immunol 2001;166:3923-32.

87. Ugolini S, Arpin C, Anfossi N, Walzer T, Cambiaggi A, Forster R, et al. Involvement of Inhibitory NKRs in the Survival of a Subset of Memory-Phenotype CD8+T Cells. Nat Immunol 2001;2:430-5.

88. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 Family Revisited. Annu Rev Immunol 2005;23:515-48.

89. Martens PB, Goronzy JJ, Schaid D, Weyand CM. Expansion of Unusual CD4+T Cells in Severe Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1997;40:1106-14.

90. Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. CD4+CD7-CD28-T Cells are Expanded in Rheumatoid Arthritis and are Characterized by Autoreactivity. J Clin Invest 1996;97:2027-37.

91. Namekawa T, Snyder MR, Yen JH, Goehring BE, Leibson PJ, Weyand CM, et al. Killer Cell Activating Receptors Function as Costimulatory Molecules on CD4+CD28null T Cells Clonally Expanded in Rheumatoid Arthritis. J Immunol 2000;165:1138-45.

92. Groh V, Bruhl A, El-Gabalawy H, Nelson JL, Spies T. Stimulation of T cell Autoreactivity by Anomalous Expression of NKG2D and Its MIC Ligands in Rheumatoid Arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:9452-7.

93. Snyder MR, Muegge LO, Offord C, O'Fallon WM, Bajzer Z, Weyand CM, et al. Formation of the Killer Ig-Like Receptor Repertoire on CD4+CD28null T Cells. J Immunol 2002;168:3839-46.

94. Klein J. Natural History of the MajorH Complex. New York: Wiley-Interscience; 1986.

95. Karre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R. Selective Rejection of H-2-Deficient Lymphoma Variants Suggests Alternative Immune Defence Strategy. Nature 1986;319:675-78.

96. Ljunggren HG, Karre K. In Search of the 'Missing Self': MHC Molecules and NK Cell Recognition. Immunol Today 1990;11:237-44.

97. Colonna M, Borsellino G, Falco M, Ferrara GB, Strominger JL. HLA-C is the Inhibitory Ligand that Determines Dominant Resistance to Lysis by NK1-and NK2-Specific Natural Killer Cells. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:12000-4.

98. Wagtmann N, Biassoni R, Cantoni C, Verdiani S, Malnati MS, Vitale M, et al. Molecular Clones of the p58 NK Cell Receptor Reveal Immunoglobulin-Related Molecules with Diversity in Both the Extra- and Intracellular Domains. Immunity 1995;2:439-49.

www.SID.ir

Archive of SID

99. Winter CC, Long EO. A Single Amino Acid in the p58 Killer Cell Inhibitory Receptor Controls the Ability of Natural Killer Cells to Discriminate between the Two Groups of HLA-C Allotypes. J Immunol 1997;158:4026-8.

100. Moesta AK, Norman PJ, Yawata M. Synergistic Polymorphism at Two Positions Distal to the Ligand-Binding Site Makes KIR2DL2 a Stronger Receptor for HLA-C Than KIR2DL3. J Immunol 2008;180:3969-79.

101. Cella M, Longo A, Ferrara GB, Strominger JL, Colonna M. NK3-Specific Natural Killer Cells are Selectively Inhibited by Bw4-Positive HLA Alleles with Isoleucine 80. J Exp Med 1994;180(4):1235-42.

102. Gumperz JE, Litwin V, Phillips JH, Lanier LL, Parham P. The Bw4 Public Epitope of HLA-B Molecules Confers Reactivity with Natural Killer Cell Clones that Express NKB1, a Putative HLA Receptor. J Exp Med 1995;181(3):1133-44.

103. Gumperz JE, Barber LD, Valiante NM, Percival L, Phillips JH, Lanier LL, et al. Conserved and Variable Residues Within the Bw4 Motif of HLA-B Make Separable Contributions to Recognition by the NKB1 Killer Cell-Inhibitory Receptor. J Immunol 1997;158(11):5237-41.

104. Luque I, Solana R, Galiani MD, Gonzalez R, Garcia F, Lopez de Castro JA, et al. Threonine 80 on HLA-B27 Confers Protection Against Lysis by a Group of Natural Killer Clones. Eur J Immunol 1996;26(8):1974-7.

105. Rajagopalan S, Long EO. A Human Histocompatibility Leukocyte Antigen (HLA)- G-Specific Receptor Expressedonall Natural Killer Cells. J ExpMed 1999;189(7):1093-100.

106. Dohring C, Scheidegger D, Samaridis J, Cella M, Colonna M. A Human Killer Inhibitory Receptor Specific for HLA-A1,2. J Immunol 1996;156(9):3098-101.

107. Biassoni R, Pessino A, Malaspina A, Cantoni C, Bottino C, Sivori S, et al. Role of Amino Acid Position 70 in the Binding Affinity of p50.1 and p58.1 Receptors for HLA-Cw4 Molecules. Eur J Immunol 1997;27(12):3095-9.

108. Stewart CA, Laugier-Anfossi F, Vely F, Saulquin X, Riedmuller J, Tisserant A, et al. Recognition of Peptide-MHC Class I Complexes by Activating Killer Immunoglobulin-Like Receptors. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102(37):13224-9.

109. Foley B, De Santis D, Lathbury L, Christiansen F, Witt C. KIR2DS1-Mediated Activation Overrides NKG2A-Mediated Inhibition in HLA-C C2-Negative Individuals. Int Immunol 2008;20(4):555-63.

110. Chewning JH, Gudme CN, Hsu KC, Selvakumar A, Dupont B. KIR2DS1-Positive NK Cells Mediate Alloresponse Against the C2 HLA–KIR Ligand Group in Vitro. J Immunol 2007;179(2):854-68.

111. Trundley A, Frebel H, Jones D, Chang C, Trowsdale J. Allelic Expression Patterns of KIR3DS1 and 3DL1 Using the Z27 and DX9 Antibodies. Eur J Immunol 2007;37(3):780-7.

112. Carr WH, Rosen DB, Arase H, Nixon DF, Michaelsson J, Lanier LL. Cutting Edge: KIR3DS1, a Gene Implicated in Resistance to Progression to AIDS, Encodes a DAP12-Associated Receptor Expressed on NK Cells that Triggers NK Cell Activation. J Immunol 2007;178(2):647-51.

113. Pascal V, Yamada E, Martin MP, Alter G, Altfeld M, Metcalf JA, et al. Detection of KIR3DS1 on the Cell Surface of Peripheral Blood NK Cells Facilitates Identification of a Novel Null Allele and Assessment of KIR3DS1 Expression during HIV-1 Infection. J Immunol 2007;179(3):1625-33.

114. Martin MP, Gao X, Lee JH, Nelson GW, Detels R, Goedert JJ, et al. Epistatic Interaction between KIR3DS1 and HLA-B Delays the Progression to AIDS. Nat Genet 2002;31(4):429-34.

115. Qi Y, Martin MP, Gao X, Jacobson L, Goedert JJ, Buchbinder S, et al. KIR/HLA Pleiotropism: Protection Against both HIV and Opportunistic Infections. Plos Pathog 2006;2(8):e79.

116. Alter G, Martin MP, Teigen N, Carr WH, Suscovich TJ, Schneidewind A, et al. Differential Natural Killer Cell-Mediated Inhibition of HIV-1 Replication Based on Distinct KIR/HLA Subtypes. J Exp Med 2007;204(12):3027-36.

117. Single RM, Martin MP, Gao X, Meyer D, Yeager M, Kidd JR, et al. Global Diversity and Evidence for Coevolution of KIR and HLA. Nat Genet 2007;39(9):1114-9.

118. Katz G, Markel G, Mizrahi S, Arnon TI, Mandelboim O. Recognition of HLA-Cw4 but not HLA-Cw6 by the NK Cell Receptor Killer Cell Ig-Like Receptor Two Domain Short Tail Number 4. J Immunol 2001;166(12):7260-7.

119. Katz G, Gazit R, Arnon TI, Gonen-Gross T, Tarcic G, Markel G, et al. MHC Class I Independent Recognition of NK-Activating Receptor KIR2DS4. J Immunol 2004;173(3):1819-25.

120. Tajik N, Shahsavar F, Nasiri MR, Radjabzadeh MF. Compound KIR-HLA Genotype Analyses in the Iranian Population by a Novel PCR-SSP Assay. Int J Immnogenetics 2010;37:159-168.

121. Shahsavar F, Tajik N, Entezami K, Radjabzadeh MF, Asadifar B, Alimoghaddam K, et al. KIR2DS3 Is Associated with Protection Against Acute Myeloid Leukemia. Iran J Immunol 2010;7(1):8-17.

www.SID.ir