

پذیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلول کشنده و لیگندهای آنها

فرهاد شاهسوار^۱، نادر تاجیک^۲، کبری انتظامی^۲

^۱استادیار ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

^۲دانشیار ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

چکیده

سلول‌های کشته 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 تنظیم کننده‌ای 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 مهاري با ساختار تیروزین، در پذیرنده ایمنی (ITIM) که سیگنال‌های مهاري را انتقال می‌دهد، مشخصه KIRهای مهاري (2DL و 3DL) می‌باشد؛ در حالی که وجود دنباله‌های سیتوپلاسمی کوتاه مربوط به KIRهای فعال کننده‌ای (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 لیگندهای مربوطه شناسایی نشده‌اند.

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

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: shahsavarfarhad@yahoo.com

تلفن: ۰۶۶۱-۶۲۰۰۱۳۳

تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۲۲

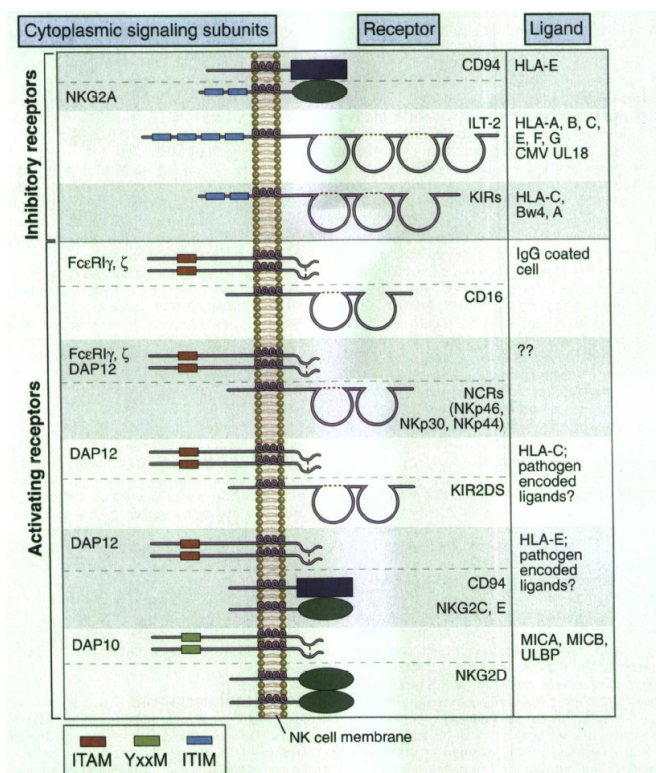
تاریخ دریافت: ۸۸/۱۲/۴

مقدمه

لمفوسیت‌های T سیتوتوکسیک از نظر تکامل، مورفولوژی و فنوتیپ‌های سطح سلول، مکانیسم کشتن (به عنوان مثال، با استفاده از پرفورین و گرانزیم‌ها) و تولید سایتوکاین‌هایی مثل IFN- γ و TNF- α دارند (۵، ۶). 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 حالی که لمفوسیت‌های T سیتوتوکسیک چند روز پس از عفونت به وجود 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

سلول‌های کشته طبیعی (Natural Killer Cells, NK) در ابتدا به عنوان لمفوسیت‌های بزرگ گرانول‌دار، که سلول‌های توموری را بدون حساسیت قبلی می‌کشند، تعریف شده‌اند (۱). سلول‌های NK، با استفاده از سیتوتوکسیسیته 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 به عنوان 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

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 سلول‌کشنده

مجموعه ژنی KIR بر روی کروموزوم ۱۹q13.4 در LRC شامل یک ناحیه سنترومریک و یک ناحیه تلومریک می‌باشد که این دو ناحیه به وسیله 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 به نام 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 پرمات‌ها، بیان‌کننده آن است که این ژن یک ژن اجدادی می‌باشد و همه KIRهای دیگر از آن مشتق شده‌اند (۱۸). به‌طور جالب توجه، در حالی که این ژن به‌صورت تک‌نسخه در پرمات‌ها نگهداری شده، در گاوها گسترش یافته است (۱۹).

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 حالی که 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).

به‌طور کلی، پذیرنده‌های سلول NK به دو خانواده شامل خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین و لکترین نوع C تقسیم می‌شوند. اعضای متعدد خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین از قبیل پذیرنده شبه ایمونوگلوبولینی سلول‌کشنده (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 سیتوتوکسیسیته طبیعی (Natural Cytotoxicity Receptor, NCR) در کمپلکس پذیرنده لکوسیت (Leukocyte Receptor Complex, LRC) بر روی کروموزوم ۱۹ قرار دارند. دومین خانواده یعنی پذیرنده شبه لکترینی سلول‌کشنده (Killer Cell Lectin-Like Receptor, KLR)، شامل هترودایمر CD94/NKG2 و همودایمر NKG2D/NKG2D، در کمپلکس‌کشنده طبیعی (Natural Killer Complex, NKC) بر روی کروموزوم ۱۲ قرار دارند (۱۱، ۱۲). از میان این خانواده‌ها، تمرکز این مقاله مروری بر روی خانواده KIR است. این خانواده

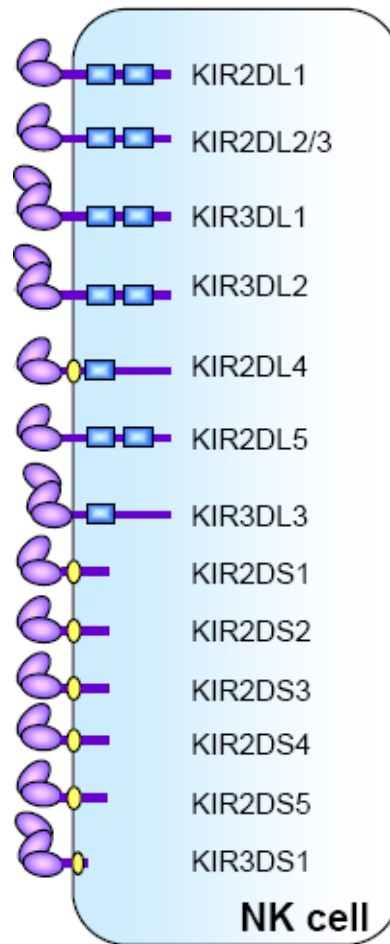
به نظر می‌رسد تنوع در محتوای ژنی لوکوس KIR، تا حد زیادی به دلیل دوپلیکاسیون ژنی (۲۰) و نوترکیبی همولوگ غیرآلی (۲۱) می‌باشد.

KIR2DL3 پذیرنده‌هایی را با ۲ دومن شبه ایمونوگلوبولینی خارج سلولی و یک دنباله سیتوپلاسمی بلند، کد می‌کنند. دنباله‌های بلند KIRهای 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 aKIR، ۱ ژن iKIR 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

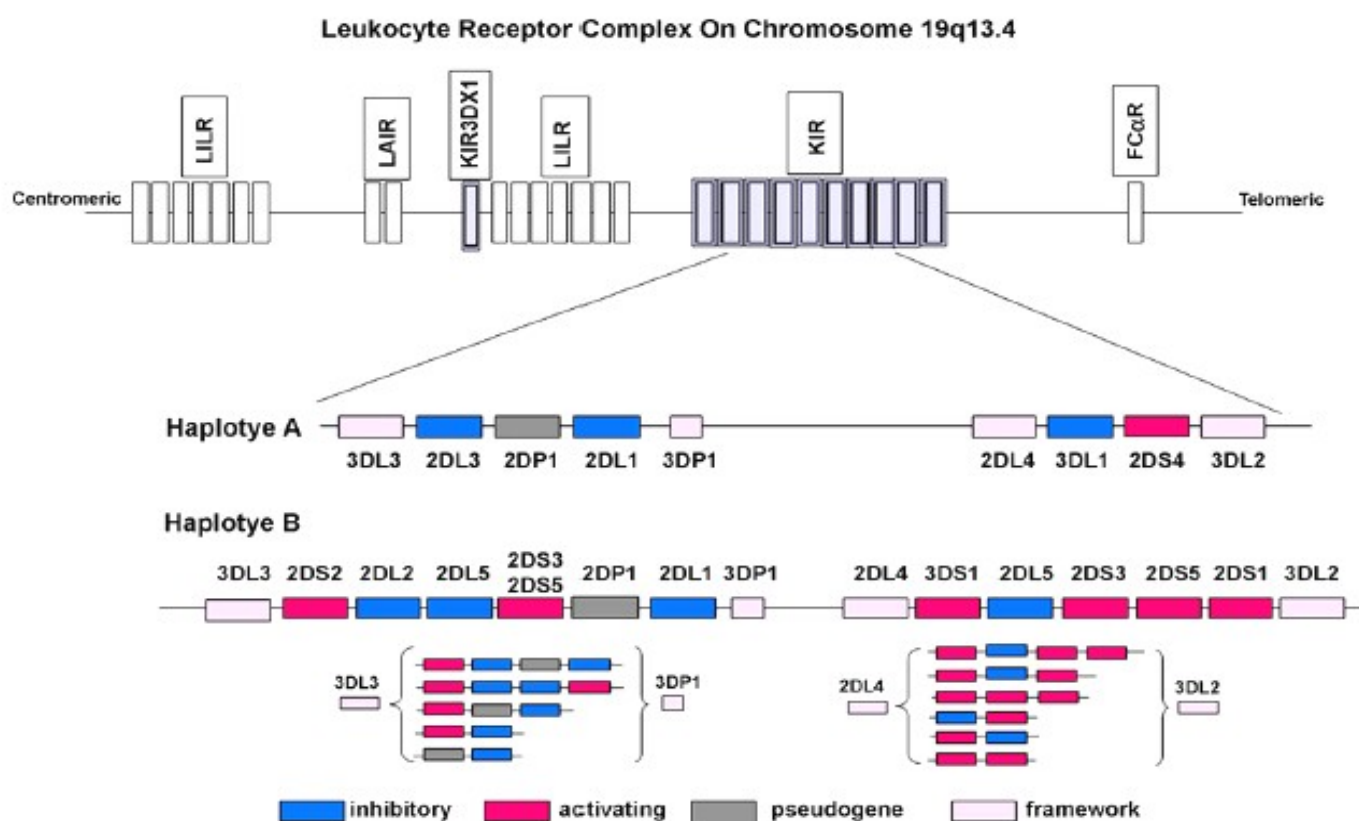


شکل شماره ۲: پذیرنده‌های KIR (۲۴).

۱۴ پذیرنده KIR مختلف در انسان‌ها شناخته شده است. هر کدام 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 (Pseudogenes) دنبال می‌شود. رقم آخر نشان‌دهنده شماره ژن کدکننده یک پروتئین با این ساختار می‌باشد (۲۲). بنابراین KIR2DL1، KIR2DL2 و

نژادی را در تعداد و انواع ژن‌های KIR به ارث رسیده، ایجاد می‌کند (ژنوتیپ‌ها). به عنوان 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).

هاپلوتیپ‌های گروه B به طرز چشمگیری متفاوت است (۲۸، ۲۷)؛ حتی هاپلوتیپ‌های پیچیده‌تر با ۲ نسخه از یک ژن در همان هاپلوتیپ قابل شناسایی است (۲۹-۳۲). فقط ۳ ژن KIR2DL4، KIR3DL2 و KIR3DL3 همواره در تمام هاپلوتیپ‌های KIR حاضر می‌باشند و به عنوان ژن‌های چارچوبی شناخته می‌شوند (۳۳). تفکیک متفاوت هاپلوتیپ‌های گروه A و گروه B، تنوع



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

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. به نظر می‌رسد که هاپلوتیپ‌های گروه B در برخی جمعیت‌های آسیایی جهت بقا در برابر عوامل بیماری‌زای محیطی، به وسیله طبیعت در طول زمان گزینش مثبت شده‌اند (۲۴).

در مطالعات تعیین ژنوتیپ، تفاوت‌های نژادی معنی‌داری در توزیع ژنوتیپ‌های KIR مشاهده شده است (۳۴-۵۰). 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

شماره ژنوتیپ KIR	زن های																KIR				تعداد افراد	درصد افراد
	مهارى								فعال کنندگی						کاذب		KIR تعداد ژن های					
	KIR2DL1	KIR2DL2	KIR2DL3	KIR2DL4	KIR2DL5	KIR3DL1	KIR3DL2	KIR3DL3	KIR2DS1	KIR2DS2	KIR2DS3	KIR2DS4	KIR2DS5	KIR3DS1	KIR2DP1	KIR3DP1	مهارى	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 ۴: فراوانی ژنوتیپ‌های KIR در جمعیت ایرانی (۵۱).

سلول‌های NK در خون محیطی حداقل یک پذیرنده مهارى 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 مهارى 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 مهارى سلول NK با لیگاندهای کلاس I مربوطه صورت می‌گیرد (۷۵،۷۶). 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 (۷۷،۷۸). گنجینه پذیرنده سلول NK با گنجینه پذیرنده سلول T بسیار متفاوت است. سلول‌های NK پذیرنده‌های KIR مهارى 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 حالی که زیرمجموعه CD56^{bright} دارای توانایی بیشتری برای

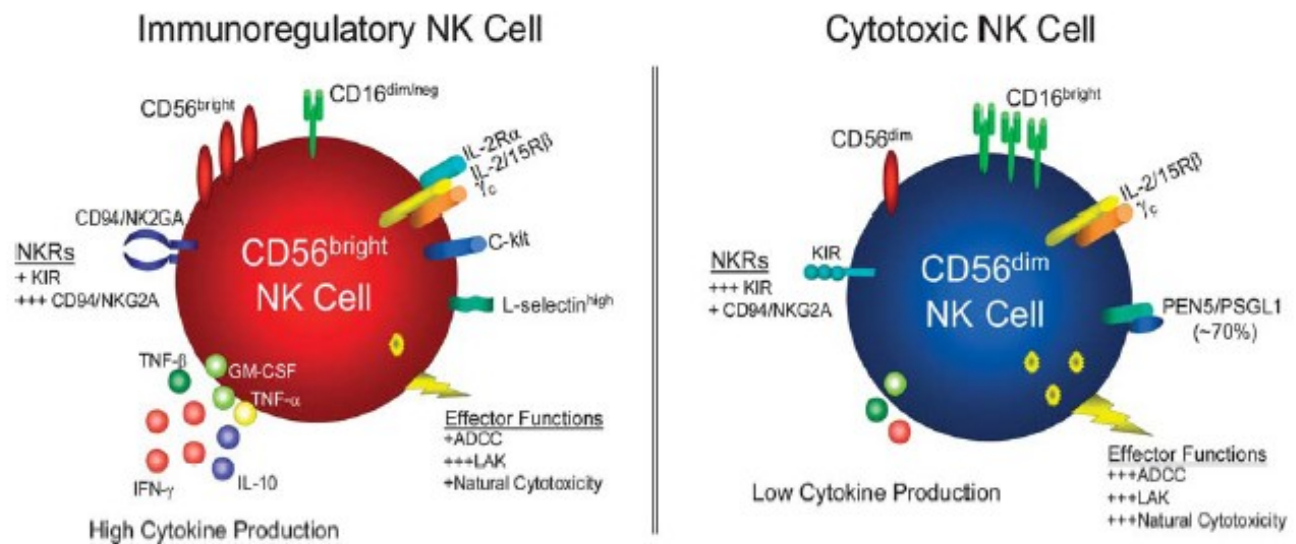
۲- پلی مورفیسم نوکلئوتیدی ژن‌های KIR: علاوه بر تنوع هاپلو تیپی، هریک از ژن‌های KIR تنوع آللی قابل توجهی را نشان می‌دهند (۴۹،۲۲) (۵۲-۵۴). بالاترین پلی مورفیسم آللی با بیش از ۴۰ واریانت در KIR3DL1 مشاهده شده است. ژن‌های چارچوبی KIR3DL2، KIR2DL4 و KIR3DL3 هر کدام شامل بیش از ۲۰ آلل می‌باشند؛ در حالی که 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 پلی مورفیک HLA-Bw4 صورت می‌گیرد (۵۵). همچنین پلی مورفیسم توالی KIR3DL1 علاوه بر اتصال به لیگاند، بر بیان و عملکردهای سلول کشی 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 (۲۷،۶۱) و KIR2DL4 (۶۴-۶۲) گزارش شده است. به‌طور مشابه، تغییر توالی در ناحیه پروموتور نیز با فقدان بیان KIR2DL5 در ارتباط است (۶۵). علاوه بر این، پلی مورفیسم اسید آمینه تا حد زیادی مسئول نگهداری داخل سلولی KIR3DL1*004 (۶۶) و KIR2DL2*004 (۵۸) می‌باشد. ترکیب هم‌افزایی محتوای ژنی متغیر و پلی مورفیسم 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 (۶۷-۶۹). 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).

۴- 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

سیستم ایمنی ذاتی هستند، بنابراین موقعیت خوبی برای ایجاد بازخورد مثبت در شبکه سائتوکایینی و کمک به تداوم التهاب در بیماری خودایمنی مفاصل دارند (۲۴).

تولید سائتوکاین‌های 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



شکل شماره ۵: زیرگروه‌های سلول NK (۷۹).

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 (۹۱-۹۳).

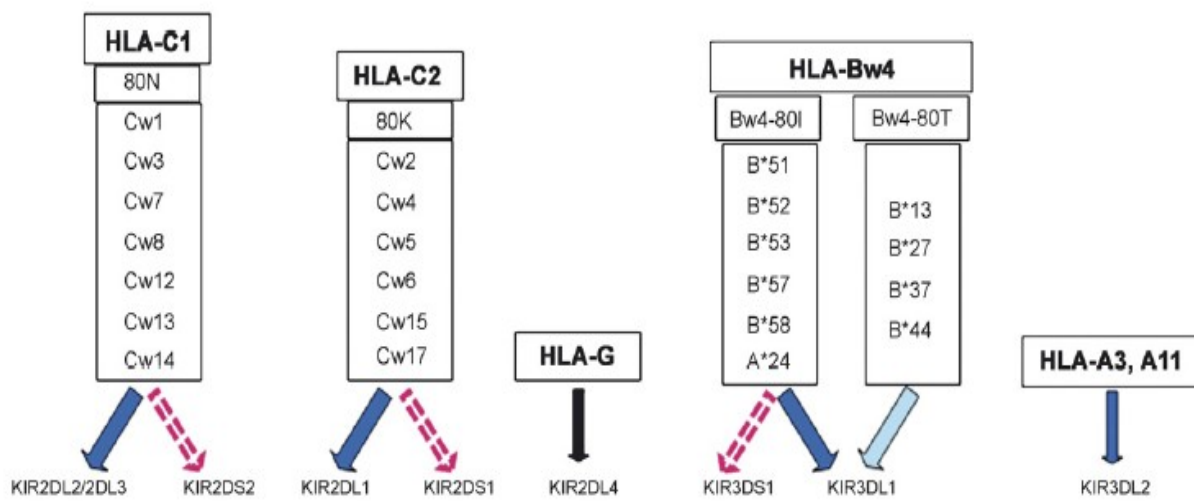
لیگندهای KIR

پروتئین‌های HLA توسط یک منطقه جالب ژنتیکی به نام MHC کد می‌شوند (۹۴). MHC انسان حدود ۳۶۰۰ کیلوباز طول دارد و در بازوی کوتاه کروموزوم ۶ (p21.3) 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).

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 (۸۴-۸۶). 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).

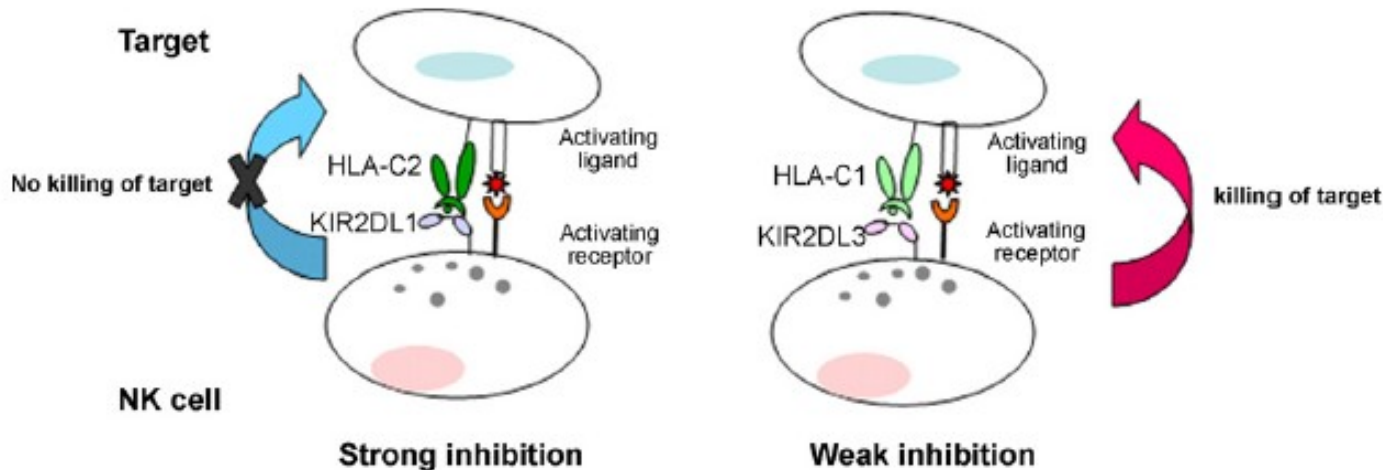
اکثر سلول‌های $CD4^+T$ به‌طور ذاتی مولکول $CD28$ را بیان می‌کنند، که در فراهم کردن سیگنال‌های کمک تحریکی برای القای فعالیت سلول T و جلوگیری از آپوپتوز آن نقش کلیدی دارد (۸۸). سلول‌های $CD4^+T$ فاقد مولکول $CD28$ در اکثر افراد سالم به‌وضوح شیوع کمی دارند (شامل ۲/۵-۱/۰٪ از سلول‌های



شکل شماره ۶: ویژگی‌های اتصال لیگاند HLA برای KIR (۳۲).

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

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 مهارتی 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 به خوبی تعریف شده‌اند. KIR2DL1 به آلوتیپ‌های Cw*15, Cw*06, Cw*05, Cw*04, Cw*02 و Cw*17



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

و KIR3DL1 در دومن‌های خارج سلولی تشابه توالی دارند و تصور می‌شود که دارای ویژگی‌های اتصال به همان لیگندهای HLA هستند. در بررسی‌ها اتصال ضعیف KIR2DS1 به آلوטיפ‌های 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 آلوטיפ‌های Bw4 وجود ندارد. با این حال، اطلاعات ژنتیک اپیدمیولوژیکی (۱۱۴، ۱۱۵)، 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 غیر HLA 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 پاتوزن 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.

اخیراً، مشخص شده است که آلوטיפ‌های KIR2DL2*001 و KIR2DL3*001 با همه آلوטיפ‌های C1 برهمکنش دارند. این آلوטיפ‌ها با برخی آلوטיפ‌های C2 (به‌ویژه Cw*0501 و Cw*0202) و ۲ آلوטיפ HLA-B (B*4601 و B*7301) که پلی‌مورفیسم‌های مشترک با HLA-C دارند نیز برهمکنش نشان می‌دهند. اگرچه ویژگی‌های واکنش متقاطع برای آلوטיפ‌های KIR2DL2*001 و KIR2DL3*001 مشابه می‌باشند، ولی این واکنش‌ها برای آلوטיפ KIR2DL2*001 قوی‌تر هستند؛ همان‌طور که برای واکنش با آلوטיפ‌های C1 قوی‌تر بودند. بنابراین KIR2DL2 نسبت به KIR2DL3 پذیرنده قوی‌تری برای HLA-C می‌باشد (۱۰۰). اتصال KIR3DL1 به آلوטיפ‌های HLA-B و برخی مولکول‌های HLA-A از قبیل HLA-A23-25,32 دارای موتیف Bw4 شناخته شده است (۱۰۱، ۱۰۲)، اگرچه برخی اتصال‌ها با میل پیوندی پایین با Bw6 نیز گزارش شده است (۶۰). دو شکلی موقعیت ۸۰ در میان آلوטיפ‌های Bw4 برهمکنش آن را با زیرگروه‌های KIR3DL1 تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ به‌طوری‌که آلوטיפ‌های HLA-B حاوی Bw4 با ایزولوسین در موقعیت ۸۰ (Bw4-80I) عموماً مهار قوی‌تری را از طریق KIR3DL1 اعمال می‌کنند (۱۰۱، ۱۰۳). با این حال، به‌نظر می‌رسد آلوטיפ‌های Bw4 حاوی ترئونین در موقعیت ۸۰ (Bw4-80T)، از قبیل HLA-B*2705، لیگندهای 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 KIR2DS1، KIR2DS2 و KIR3DS1 با KIR2DL2/KIR2DL3، KIR2DL1 (به ترتیب

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.

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.

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, Shahsavari 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.

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.

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:NGK2A 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.

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 Expressed on all Natural Killer Cells. *J Exp Med* 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, Shahsavari F, Nasiri MR, Radjabzadeh MF. Compound KIR-HLA Genotype Analyses in the Iranian Population by a Novel PCR-SSP Assay. *Int J Immunogenetics* 2010;37:159-168.
121. Shahsavari 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.

