Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 13:28 +0330 on Sunday March 18th 2018

ترکیبات KIR-HLA و استعداد ابتلا به سل

فرهاد شاهسوار[1]، علیرضا آذرگون[2]، طاهره موسوی[3]، سهیلا اکبری[2]

۱-گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۲-دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۳-گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، پردیس همت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

یافته / دوره چهاردهم / شماره ۵ / زمستان ۹۱ / مسلسل ۵۴

چکیده

دریافت مقاله: ۹۱/۶/۲۰ ، پذیرش مقاله: ۹۱/۹/۱۵

*** مقدمه:** سل (TB) که به وسیله مایکوباکتریوم توبرکلوزیس(Mtb) ایجاد می‌گردد، با حدود ۹ میلیون مورد جدید و تقریباً ۲ میلیون مرگ در هر سال، یک معضل مهم سلامتی عمومی در سراسر دنیا است. عموماً پاسخ‌های ایمنی انسان از گسترش Mtb جلوگیری می‌کند و عفونت در یک حالت نهفته باقی می‌ماند. هر دو پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی علیه TB درگیر می‌باشند. با این وجود نقش ایمنی ذاتی هنوز به خوبی مشخص نشده است. سلول‌های کشنده طبیعی (NK) از طریق مکانیسم‌هایی از قبیل سایتوتوکسیسیتی و تولید سایتوکاین، در میان اولین خط دفاع علیه عفونت‌ها می‌باشند. توانایی سایتوتوکسیسیتی NK به پذیرنده‌های شبه ایمونوگلبولینی سلول کشنده (KIR) موجود بر روی سطح سلول مربوط می‌شود.

مجموعه ژنی KIR بر روی کروموزوم ۱۹ در کمپلکس پذیرنده لکوسیت قرار دارد. پروتئین‌های KIR به‌عنوان پذیرنده‌هایی عمل می‌کنند که مولکول‌های آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA) کلاس I را شناسایی می‌کنند و به طور مستقیم در فعالیت و مهار سلول‌های NK درگیر می‌باشند. KIRها و لیگاندهای HLA کلاس I آنها در پاتوژنز انواع مختلف بیماری‌ها مشارکت دارند. عدم تعادل KIRهای مهاری و فعال‌کنندگی، عامل کلیدی است که می‌تواند پاتوژنز TB را تحت تأثیر قرار دهد. با این وجود نقش ترکیبات KIR-HLA در تعیین استعداد ابتلا به TB یک موضوع قابل بحث است. این مقاله مروری خصوصیات اصلی این ژن ها را خلاصه کرده و بحث می کند که چگونه ممکن است آنها در پاتوژنز TB درگیر باشند.

*** واژه‌های کلیدی:** پذیرنده‌های شبه ایمونوگلبولینی سلول کشنده، آنتی‌ژن لکوسیتی انسان، سل.

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، پردیس همت، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی

پست الکترونیک: tshabestari@sina.tums.ac.ir

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 13:28 +0330 on Sunday March 18th 2018

مقدمه

سل (TB)[1] که عامل آن باسیلی اسید فاست به نام مایکوباکتریوم توبرکلوزیس(Mtb) می‌باشد، با حدود ۹ میلیون مورد جدید ابتلا و تقریباً ۲ میلیون مرگ و میر سالانه، یک بیماری عفونی شایع مهم در سراسر دنیا می‌باشد (۱). پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی علیه TB درگیر می‌باشند (۲). با این وجود نقش ایمنی ذاتی که در محدود کردن عفونت‌ها قابل توجه می‌باشد، در بیماری سل همواره مورد بحث بوده است (۳). در حدود یک‌سوم جمعیت جهان به این باکتری آلوده‌اند، در حالی که تنها ۱۰-۵ درصد از آنها به سل فعال مبتلا می‌شوند. بررسی‌ها نشان می‌دهند که حساسیت افراد مختلف به این بیماری و همچنین تفاوت دوره و سیر بیماری در افراد مختلف می‌تواند ناشی از فاکتورهای میزبان و حساسیت ژنتیکی افراد مختلف به این بیماری باشد (۴). از فاکتورهای ژنتیکی متعددی که در استعداد ابتلا به سل نقش دارند می‌توان به SLC11A1، NOS2A، TLRها، IFNGR1، IL-10، TNF-α، NRAMP1 و KIRها اشاره کرد (۱۶-۵).

از این میان جدیدترین آنها، مجموعه ژنی پذیرنده‌های شبه ایمونوگلبولینی سلول کشنده (KIR)[2] بر روی کروموزوم ۱۹ می‌باشد (۱۶). KIRها با موتیف‌های خاصی از مولکول‌های آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA)[3] کلاس I برهمکنش داده و فعالیت لیزکنندگی سلول‌های کشنده طبیعی (NK)[4] را تعدیل می‌کنند (۱۷). اگرچه ژنوتیپ‌های KIR-HLA با مهار بیشتر و فعالیت کمتر در استعداد ابتلا به عفونت‌ها، سرطان‌ها و برخی بیماری‌ها نقش دارند (۲۲-۱۸)، ولی احتمالاً در اختلالات التهابی و خودایمنی مانند بیماری التهابی روده، پسوریازیس، اسپوندیلیت انکیلوزان و اختلالات تولیدمثلی سودمند به نظر می‌رسند (۲۶-۲۳). در واقع، نتایج حاصله از یک مکانیسم براساس طیفی از مهار تا فعالیت سلول NK از طریق ژنوتیپ‌های مختلف KIR-HLA در شرایط بیماری حمایت می‌کنند (۲۸،۲۷). با توجه به مطالب فوق در این مقاله مروری به بررسی نقش KIR و ترکیب آن با HLA در استعداد ابتلا به بیماری سل می‌پردازیم.

KIR

KIRها مولکول‌های سطحی تنظیم‌کننده‌ای هستند که بر روی سلول‌های NK و برخی زیرگروه‌های لنفوسیت‌های T یافت می‌شوند (۳۰،۲۹). مجموعه ژنی KIR بر روی کروموزوم 19q13.4 در کمپلکس پذیرنده لکوسیت قرار دارد. تاکنون، ۱۶ ژن KIR شامل ۸ ژن مهاری، ۶ ژن فعال کنندگی و ۲ ژن کاذب شرح داده شده است (۳۲،۳۱). KIRهای مهاری (iKIR)[5] شامل یک یا دو موتیف مهاری با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی (ITIM)[6] می‌باشند، که سیگنال‌های مهاری را راه‌اندازی می‌نمایند. KIRهای فعال کنندگی (aKIR)[7] هیچ موتیف سیگنالی را حمل نمی‌کنند (۳۳).

بیان گنجینه متغیر KIRها توسط سلول‌های NK

تعداد و نوع KIRها به طور قابل ملاحظه‌ای بین افراد متغیر هستند. به علاوه، سلول‌های NK در یک فرد می‌توانند تعداد و انواع متغیری از KIR ها را بیان کنند. در این قسمت به عوامل ژنتیکی و نسخه برداری مشارکت کننده در تنوع گنجینه KIRها اشاره می‌گردد.

۱- محتوای ژنی متغیر هاپلوتیپ‌های KIR

تعداد و نوع ژن‌های KIR مرتب شده بر روی هاپلوتیپ‌ها به طور قابل ملاحظه‌ای در جمعیت متفاوت می‌باشند. البته این

1.Tuberculosis
2. Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor
3. Human Leukocyte Antigen
4. Natural Killer
5. inhibitory KIR
6. Immune-receptor Tyrosine-based Inhibitory Motif
7. activating KIR

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 13:28 +0330 on Sunday March 18th 2018

ویژگی قبلاً برای هاپلوتیپ‌های HLA-DRB توصیف شده‌اند. به همین دلیل لوکوس KIR انسان بسته به نوع هاپلوتیپ حدود ۲۰۰-۱۰۰ Kb طول دارد. 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 به عنوان گروه A هاپلوتیپ KIR شناخته می‌شود (۳۴). سایر هاپلوتیپ‌های KIR شامل بیش از یک ژن aKIR هستند و به عنوان گروه B هاپلوتیپ KIR شناخته می‌شوند. محتوای ژنی هاپلوتیپ‌های گروه B به طرز چشمگیری متفاوت است (۳۶،۳۵). فقط سه ژن KIR2DL4، KIR3DL2 و KIR3DL3 همواره در تمام هاپلوتیپ‌های KIR حاضر هستند و به عنوان ژن‌های چارچوبی شناخته می‌شوند. تفکیک متفاوت هاپلوتیپ‌های گروه A و گروه B تنوع نژادی را در تعداد و انواع ژن های KIR به ارث رسیده ایجاد می‌کنند (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 (۳۹-۳۷).

۲- پلی‌مورفیسم نوکلئوتیدی ژن‌های KIR

علاوه بر تنوع هاپلوتیپی، هر یک از ژن‌های KIR تنوع آللی قابل توجهی را نشان می‌دهند. بالاترین پلی‌مورفیسم آللی با بیش از ۴۰ واریانت در KIR3DL1 مشاهده شده است. ژن‌های چارچوبی KIR2DL4، KIR3DL2 و KIR3DL3نیز هر کدام شامل بیش از ۲۰ آلل می‌باشند، در حالی که سایر ژن‌های KIR نسبتاً ثابت هستند (۴۱،۴۰). ترکیب هم‌افزایی محتوای ژنی متغیر و پلی‌مورفیسم آللی، ژنوتیپ‌های KIR را به حدی مجزا می‌کند که در آن افراد غیر خویشاوند تقریباً همیشه انواع مختلفی از KIR را دارند.

احتمالاً این سطح از تنوع بازتاب یک فشار قوی از سوی عوامل بیماریزا بر پاسخ سلول NK انسان می باشد (۳۳).

۳- نسخه برداری متفاوت ژن های KIR

سطح بیان mRNA در بین ژن‌های KIR مختلف است. به عنوان مثال، نسخه‌های KIR3DL3 در خون محیطی در سطوح پایین‌تری در مقایسه با سایر ژن‌های KIR وجود دارند. فرضیه‌های رایج در مورد علت بیان متفاوت ژن‌های KIR مبتنی بر وضعیت متیلاسیون آلل‌های KIR هستند (۴۲،۴۳). علاوه بر این، برش و وصل‌های متناوب RNA برای اکثر ژن-های KIR گزارش شده‌اند و چنین ایزوفرم‌هایی می‌توانند بیان درسطح سلول و اتصال به لیگاند را تحت تأثیر قرار دهند (۴۴).

۴- تنوع کلونال بیان سطح سلولی KIR

پذیرنده‌های KIR به صورت 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 هدفی که لیگاندهای MHC کلاس مربوطه را کاهش داده‌اند را دارند (۴۵). دو زیرمجموعه از سلول‌های NK در خون محیطی شناخته شده‌اند (۴۶). 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 KIR را بیان می‌کنند. زیرمجموعه کوچکی از سلول‌های NK فنوتیپ $CD56^{bright}$ هستند که تنها ۱۰ درصد از سلول‌های NK در گردش را تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها سطوح بالایی از CD56 را بیان می‌کنند و تمایل به عدم بیان CD16 و KIR دارند. دو زیرمجموعه سلول‌های NK همچنین بر حسب

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 13:28 +0330 on Sunday March 18th 2018

بیان پذیرنده کموکاین و مولکول چسبان با یکدیگر اختلاف دارند که پیشنهاد می‌کند آنها خصوصیات لانه گزینی متفاوتی دارند (۴۷). در واقع، سلول‌های $CD56^{bright}$ به عنوان زیرمجموعه غالب سلول‌های NK در گره‌های لنفاوی انسان یافت شده‌اند (۴۸). علاوه بر این، آنها تفاوت‌های عملکردی مهمی را نشان می‌دهند. زیرمجموعه $CD56^{dim}$ ظرفیت سیتوتوکسیک بیشتری دارد، در حالی که زیر مجموعه $CD56^{bright}$ دارای توانایی بیشتری برای تولید سایتوکاین‌های التهابی در مجاورت با غلظت پایین منوکاین‌ها است (۴۹).

لیگاندهای KIR

مولکول‌های HLA در ناحیه انتهای آمینی به پپتیدها اتصال می‌یابند و با پذیرنده‌های سلول T یا مولکول‌های KIR برهمکنش دارند. KIRهای مهاری موتیف مجزایی از مولکول-های پلی مورفیک HLA کلاس I را شناسایی می کنند و سیگنال هایی را راه اندازی می‌کنند که از فعالیت سلول NK جلوگیری می‌نمایند (۵۰). KIR2DL1 به گروه HLA-C2 و KIR2DL2/3 به گروه HLA-C1 متصل می‌شود (۵۳-۵۱). KIR3DL1 با اتصال به آلوتیپ‌های HLA-BW4 که بر روی ۴۰ درصد از آلوتیپ‌های HLA-B (۵۶-۵۴) و به ویژه مولکول‌های HLA-A (۵۸،۵۷) بروز می‌یابند، شناخته می‌شود. همچنین، اتصال ضعیف KIR2DS1 به آلوتیپ‌های HLA-C2 و KIR2DS2 به آلوتیپ‌های HLA-C1 نشان داده شده است. KIR3DS1 نیز با آلوتیپ‌های HLA-BW4 در تعامل است (۶۰،۵۹). تاکنون لیگاندها برای KIR2DL5، KIR2DS3و KIR2DS5 شناسایی نشده‌اند (۳۷).

مطالعات انجام شده در جمعیت‌های غیر ایرانی

مطالعه مندز[1] و همکاران در سال ۲۰۰۶ بر روی ۹۷ بیمار مبتلا به TB و ۵۱ فرد سالم از شهرهای خالاپا، وراکروز و مکزیکو به منظور بررسی ژن‌های KIR در بیماران مبتلا به سل انجام شد. تعداد بیماران دارای KIR2DL1 و یا KIR2DL3 در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری داشتند. اگر چه پس از تصحیح، این تفاوت تنها برای KIR2DL3 معنی دار باقی ماند. آنها همچنین دریافتند که در بیماران TB شیوع ترکیب KIR2DS2 با لیگاند گروه HLA-C1 نسبت به گروه کنترل کمتر است، اما این نتیجه نیز پس از تصحیح، معنی‌داری کمتری داشت (۶۱).

این نتایج در مطالعه مهفوز[2] و همکاران که به منظور بررسی ژن‌های KIR در جمعیت لبنانی مبتلا به TB انجام گرفت نیز تأیید شد. در این مطالعه که در سال ۲۰۱۱ بر روی ۱۰۳ بیمار مبتلا به TB لبنانی و ۳۸ فرد سالم لبنانی به منظور تعیین پروفایل ژنوتیپی KIR به روش PCR-SSP انجام گرفت، گروه بیمار و کنترل بر اساس ساختار هاپلوتیپ‌های A و B به دسته‌های ژنوتیپی AA، AB و BB تقسیم شدند. سپس فراوانی ژن‌های KIR در آنها مقایسه گردید. آنها دریافتند که هاپلوتیپ A در مبتلایان به TB نسبت به گروه کنترل، افزایش معنی‌داری دارد و نیز KIR2DL3 به طور معنی‌داری در مبتلایان به TB شایع‌تر است (۶۲).

مطالعه کوربل[3] و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان داد که در تحریک درون آزمایشگاهی سلول‌های NK خون محیطی انسان با لیگاندهای میکروبی مختلف، پاسخ نسبی سلول‌های NK $CD56^{dim}$ و $CD56^{bright}$ به شدت وابستگی معنی داری با ژنوتیپ KIR دارد. آنها در این مطالعه دریافتند که ژنوتیپ KIR احتمالاً در پرورش توانایی سلول‌های NK در پاسخ به عفونت‌های غیر ویروسی و در نتیجه در تنظیم ژنتیکی استعداد ابتلا به این عفونت‌ها نقش دارد (۶۳).

1.Mendez
2. Mahfouz
3. Korbel

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 13:28 +0330 on Sunday March 18th 2018

مطالعات انجام شده در جمعیت ایرانی

مطالعه موسوی و همکاران در سال ۲۰۱۰ به منظور تعیین مولکول‌های CD16 و CD56 سطحی سلول‌های NK به روش فلوسیتومتری بر روی سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی ۱۳ بیمار مبتلا به سل مقاوم به درمان (MDR-TB)، ۲۰ بیمار مبتلا به سل غیرمقاوم به درمان (NR-TB) و ۴۰ فرد سالم نشان داد که در دو گروه MDR-TB و NR-TB در مقایسه با گروه سالم، علاوه بر این که درصد لنفوسیت‌های $CD56^{+}CD16^{+}$ کاهش معنی‌داری دارند، درصد لنفوسیت‌های $CD56^{dim}CD16^{+}$ نیز به طور معنی‌داری کمتر از درصد لنفوسیت‌های $CD56^{bright}CD16^{-}$ می‌باشند. همچنین آنها نشان دادند که میزان لنفوسیت‌های $CD56^{bright}CD16^{-}$ در افراد MDR-TB در مقایسه با دو گروه دیگر افزایش معنی‌داری دارد. آنها این امر را بیانگر دخالت سلول‌های NK و مارکرهای آنها در پاتوژنز بیماری سل دانستند (۶۴).

با توجه به این که سلول های $CD56^{dim}$ NK معمولاً KIR را بیشتر بیان می کنند و از طرف دیگر این سلول‌ها در مبتلایان به سل فراوانی کمتری دارند، موسوی و همکاران در سال ۲۰۱۱ در مطالعه‌ای دیگر بر روی ۳۲ بیمار MDR-TB و ۶۸ بیمار NR-TB با روش فلوسیتومتری جهت بررسی بیان KIRهای KIR2DL1/2DS1، KIR2DL2/2DL3، KIR3DL1 و KIR2DS4 و روش مولکولی PCR-SSP برای تعیین لیگاندهای HLA نشان داند که در بیماران MDR-TB در مقایسه با بیماران NR-TB تفاوت معنی‌داری بین KIRهای مهاری یا فعال کنندگی به خوبی لیگاندهای HLA وجود ندارد. همچنین آنها دریافتند که اگرچه ترکیبات KIR-HLA مهاری در بیماران MDR-TB نسبت به بیماران NR-TB بسیار بیشتر است ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. برعکس، درصد بیماران MDR-TB که فقط دارای یک نوع ژن HLA بودند به طور معنی‌داری کمتر از بیماران NR-TB بود (۶۵).

در ادامه تحقیقات فوق، شاهسوار و همکاران در سال ۲۰۱۲ مطالعه‌ای ژنتیکی به منظور بررسی نقش KIR و ترکیب آن با HLA در استعداد ابتلا به سل بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به TB از قوم لر استان لرستان و ۲۰۰ فرد ایرانی سالم غیر خویشاوند انجام دادند. در این مطالعه، ۱۶ ژن KIR و ۵ لیگاند HLA کلاس I مربوطه به روش PCR-SSP مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌های آنها نشان داد که در مبتلایان به TB در مقایسه با گروه کنترل، علاوه بر این که کاهش معنی‌داری در فراوانی KIR3DS1 مشاهده می‌شود، کاهش معنی‌داری نیز در فراوانی ترکیب KIR3DS1+HLA-B Bw4Ile80 وجود دارد. بر اساس این یافته‌ها آنها دریافتند که احتمالاً کاهش فعالیت سلول‌های NK از طریق کاهش KIR3DS1 و KIR3DS1+HLA-B Bw4Ile80 در استعداد ابتلا به بیماری سل مؤثر است (۶۶). نتایج این مطالعه در واقع تکمیل کننده نتایج مطالعه فنوتیپی قبلی بود، زیرا در مطالعه فنوتیپی موسوی و همکاران (۶۵) به دلیل این که تنها چهار آنتی‌بادی برای بررسی KIRها به روش فلوسیتومتری وجود داشت، به طور دقیق و معنی‌دار نتوانسته بود ارتباط میان KIR و استعداد ابتلا به سل یا مقاومت به درمان را نشان دهد.

بحث و نتیجه‌گیری

سلول‌های NK به علت توانایی در محدود کردن انتشار عفونت در غیاب پاسخ‌های ایمنی اکتسابی، یکی از مهم‌ترین اجزاء سیستم ایمنی ذاتی هستند. این سلول‌ها در کنترل آزادسازی سایتوکاین‌هایی همچون TNF-α که سایتوکاینی

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 13:28 +0330 on Sunday March 18th 2018

مهم بر علیه استقرار عفونت Mtb می‌باشد، فعالیت دارند (۱۵). بر اساس مقاله مروری اخیر توسط ابی-راشد و پرهام[1]، پذیرنده-های KIR فعال کنندگی در مقاومت به عفونت، تولیدمثل ناموفق و خطر ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون درگیر هستند (۶۷). از طرف دیگر، اکثر بیماران مبتلا به Mtb، علائم بالینی از خود نشان نمی‌دهند که این امر ممکن است به علت تفاوت در فاکتورهای ژنتیکی همچون KIR که در مقاومت به سل نقش دارند، باشد. (۶۱،۶۲).

در مطالعه ژنوتیپی شاهسوار و همکاران (۶۶) در فراوانی ژن‌های KIR مهاری، ژن‌های لیگاند HLA، ژنوتیپ‌های KIR، و ژنوتیپ‌های لیگاند HLA در میان بیماران مبتلا به سل و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری یافت نشد. برخلاف مطالعات مندز و همکاران (۶۱) و مهفوز و همکاران (۶۲) که افزایش معنی دار KIR مهاری 2DL3 را در بیماران مبتلا به سل گزارش کردند، در مطالعه ژنوتیپی شاهسوار و همکاران (۶۶) نه تنها فراوانی ژن‌های KIR مهاری در بیماران مبتلا به سل و گروه کنترل مشابه بودند، بلکه بر عکس، فراوانی KIRفعال کنندگی 3DS1 در بیماران مبتلا به سل کاهش معنی داری داشت. دلیل این نتایج متضاد ممکن است به تنوع ژنتیکی در دو جمعیت وابسته باشد و مطالعات بیشتری را در این زمینه می‌طلبد. البته علی‌رغم تضاد ظاهری در نتایج این مطالعات، همه آنها در واقع به کاهش فعالیت سلول‌های NK در بیماران مبتلا به سل اشاره دارند که از طریق مکانیسم‌های متفاوتی اعمال می‌گردد.

از طرف دیگر، پاسخ تنظیمی سلول‌های NK اساساً به ترکیبات KIR-HLA در ژنوم افراد وابسته است که نشان می‌دهد این ترکیبات ممکن است در استعداد ابتلا به بیماری‌ها اهمیت داشته باشند. در مطالعه مندز و همکاران (۶۱) کاهش معنی‌دار فراوانی KIR2DS2+HLA-C1 در بیماران مبتلا به سل گزارش شد، اما این نتیجه نیز پس از تصحیح، معنی-داری کمتری داشت. در تأیید مطالعه مندز و همکاران (۶۱)، مطالعه ژنوتیپی شاهسوار و همکاران (۶۶) نیز کاهش فراوانی ترکیبات KIR-HLA فعال کنندگی را در بیماران مبتلا به سل گزارش کرد که البته این کاهش مربوط به ترکیب KIR3DS1+HLA-B Bw4Ile80 بود. این امر ممکن است بیانگر این باشد که کاهش فراوانی ترکیبات KIR-HLA فعال کنندگی ممکن است پاسخ سلول‌های NK را از وضعیت فعالیت به وضعیت مهار تغییر دهد. این وضعیت برای مبتلایان به عفونت مایکوباکتریایی خطرناک است و ممکن است به بیماری سل منجر گردد.

در مجموع، عدم تعادل میان ژن‌های KIR مهاری و فعال‌کنندگی می‌تواند در پاتوژنز TB از طریق کاهش فعالیت یا افزایش مهار یا ترکیبی از هر دو مؤثر باشد. علاوه بر این، ترکیبات KIR-HLA فعال کنندگی ممکن است با استعداد ابتلا به TB از طریق کاهش فعالیت سلول‌های NK مرتبط باشند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از راهنمایی‌های با ارزش جناب آقای دکتر نادر تاجیک دانشیار گروه ایمونولوژی پردیس همت دانشگاه علوم پزشکی تهران تقدیر و تشکر می‌گردد.

1. Abi-Rached & Parham

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 13:28 +0330 on Sunday March 18th 2018

References

1. Rylance J, Pai M, Lienhardt C, Garner P. Priorities for tuberculosis research: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2010;10:886-892.
2. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumor necrosis factor and more. Ann Rheum Dis. 2005;64:iv24-28.
3. Korbel DS, Schneider BE, Schaible UE. Innate immunity in tuberculosis: myths and truth. Microbes Infect. 2008;10:995-1004.
4. Newport MJ, Nejentsev S. Genetics of susceptibility to tuberculosis in humans. Monaldi Arch Chest Dis. 2004;61:102-111.
5. Velez DR, Hulme WF, Myers JL, Stryjewski ME, Abbate E, et al. Association of SLC11A1 with tuberculosis and interactions with NOS2A and TLR2 in African-Americans and Caucasians. Int J Tuberc Lung Dis. 2009a;13(9):1068-1076.
6. Velez DR, Hulme WF, Myers JL, Weinberg JB, Levesque MC, et al. NOS2A, TLR4, and IFNGR1 interactions influence pulmonary tuberculosis susceptibility in African-Americans. Hum Genet. 2009b;126(5):643-653.
7. Reiling N, Hölscher C, Fehrenbach A, Kröger S, Kirschning CJ, Goyert S, et al. Cutting edge: toll-like receptor (TLR)2- and TLR4-mediated pathogen recognition in resistance to airborne infection with Mycobacterium tuberculosis. J Immunol. 2002;169:3480-3484.
8. Yim JJ, Lee HW, Lee HS, Kim YW, Han SK, Shim YS, et al. The association between microsatellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and tuberculosis among Koreans. Genes Immun. 2006;7:150-155.
9. Scola L, Crivello A, Marino V, Gioia V, Serauto A, Candore G, et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in a sample of Sicilian patients affected by tuberculosis: implication for ageing and life span expectancy. Mech Ageing Dev. 2003;124:569-572.
10. Oh JH, Yang CS, Noh YK, Kweon YM, Jung SS, Son JW, et al. Polymorphisms of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha genes are associated with newly diagnosed and recurrent pulmonary tuberculosis. Respirology. 2007;12:594-598.
11. Ates O, Musellim B, Ongen G, Topal-Sarikaya A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in tuberculosis. J Clin Immunol. 2008;28:232-236.
12. Shilpy Sharma, Jaishriram Rathored, Balaram Ghosh, Surendra K Sharma. Genetic polymorphisms in TNF genes and tuberculosis in North Indians. BMC Infectious Diseases. 2010;10:165-173.
13. Bellofiore B, Matarese A, Balato N, Gaudiello F, Scarpa R, Atteno M, Bocchino M, Sanduzzi A. Prevention of tuberculosis in patients taking tumor necrosis factor-alpha blockers. J Rheumatol Suppl. 2009;83:76-77.
14. Correa PA, Gomez LM, Anaya JM. Polymorphism of TNF-alpha in autoimmunity and tuberculosis. Biomedica. 2004;24(Supp 1):43-51.
15. Vejbaesya S, Chierakul N, Luangtrakool P, Sermduangprateep C. NRAMP1 and TNF-alpha polymorphisms and susceptibility to

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 13:28 +0330 on Sunday March 18th 2018

interactions with diseases. Yafte. 2011;49:89-103. (In Persian)

23. Kugathasan S, Baldassano RN, Bradfield JP, Sleiman PM, Imielinski M, Guthery SL, et al. Loci on 20q13 and 21q22 are associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease. Nat Genet. 2008;40:1211-1215.
24. Lee YA, Rüschendorf F, Windemuth C, Schmitt-Egenolf M, Stadelmann A, Nürnberg G Genomewide scan in German families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. Am J Hum Genet. 2000;67:1020-1024.
25. Tajik N, Shahsavar F, Poormoghim H, Radjabzadeh MF, Mousavi T, Jalali A. KIR3DL1+HLA-B Bw4Ile80 and KIR2DS1+HLA-C2 combinations are both associated with ankylosing spondylitis in the Iranian population. Int J Immunogenet. 2011;38(5):403-409.
26. Wang S, Zhao YR, Jiao YL, Wang LC, Li JF, Cui B, et al. Increased Activating Killer Immunoglobulin-Like Receptor Genes and Decreased Specific HLA-C Alleles in Couples with Recurrent Spontaneous Abortion. Biochem Biophys Res Commun. 2007;360:696-701.
27. Trowsdale J. Genetic and Functional Relationships between MHC and NK Receptor Genes. Immunity. 2001;15:363-374.
28. 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;97:4778-4783.
29. Kumar V, McNerney ME. A New Self: MHC-Class-I-Independent Natural-Killer-

tuberculosis in Thais. Respirology. 2007;12:202-206.

16. Tajik N, Shah-Hosseini A, Mohammadi A, Jafari M, Nasiri M, Radjabzadeh MF, et al. Susceptibility to pulmonary tuberculosis in Iranian individuals is not affected by compound KIR/HLA genotype. Tissue Antigens. 2012;79:90-96.
17. Shahsavar F, Tajik N, Entezami K. Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors and Their Ligands. MUQ J. 2010;3:47-62. (In Persian)
18. 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.
19. Shahsavar F, Entezami K, Alimoghaddam K. Role of KIR-HLA combination in hematopoietic stem cells transplantation. Yafte. 2012;50:95-110. (In Persian)
20. Shahsavar F, Entezami K, Alimoghaddam K. Improved survival of acute lymphoblastic leukemia patients of HLA-A3/11 absent for donor KIR3DL2 after non-T-cell depleted HLA-identical sibling hematopoietic stem cells transplantation. Yafte. 2011;48:19-29. (In Persian)
21. Shahsavar F, Alimoghaddam K, Azargoon A, Sabooteh T, Nazarzadeh S. The impact of chronic GVHD on survival of Patients with acute myeloid leukemia after non-T-cell depleted HLA-identical sibling peripheral blood stem cells transplantation. Yafte. 2012;51:5-12. (In Persian)
22. Shahsavar F, Mousavi T, Entezami K, Azargoon A. Association of KIR-HL

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 13:28 +0330 on Sunday March 18th 2018

Cell Self-Tolerance. Nat Rev Immunol. 2005;5:363-374.

30. Lanier LL. NK Cell Recognition. Annu Rev Immunol. 2005;23:225-274.
31. 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;169:5118-5129.
32. 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.
33. Rajalingam R. Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors Influence the Innate and Adaptive Immune Responses. Iran J Immunol. 2007;4:61-78.
34. 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;7:753-763.
35. 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.
36. 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;54:221-229.
37. Kulkarni S, Martin MP, Carrington M. The Yin and Yang of HLA and KIR in human disease. Seminars in Immunology. 2008;20:343-352.
38. Tajik N, Shahsavar F, Mousavi T, Radjabzadeh MF. Distribution of KIR genes in the Iranian population. Tissue Antigens 2009;74: 22-31.
39. 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.
40. Middleton D, Meenagh A, Gourraud PA. KIR haplotype content at the allele level in 77 Northern Irish families. Immunogenetics 2007;59:145-58.
41. 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;60:121-129.
42. 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; 197:245-255.
43. 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;174:4135-4143.
44. Dohring C, Samaridis J, Colonna M. Alternatively spliced forms of human killer inhibitory receptors. Immunogenetics. 1996;44:227-230.

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 13:28 +0330 on Sunday March 18th 2018

45. 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;7:739-751.
46. Farag SS, Caligiuri MA. Human natural killer cell development and biology. Blood Reviews. 2006;20:123-137.
47. 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;166:6477-6482.
48. 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;101:3052-3057.
49. 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;31:3121-3127.
50. Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. Nat Rev Immunol. 2005;5:201-214.
51. 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;90:12000-12004.
52. 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;158:4026-4028.
53. 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;161:571-577.
54. 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;181:1133-1144.
55. 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;180:1235-1242.
56. Thananchai H, Gillespie G, Martin MP, Bashirova A, Yawata N, Yawata M, et al. Cutting Edge: Allele-specific and peptide-dependent interactions between KIR3DL1 and HLA-A and HLA-B. J Immunol. 2007;178:33-37.
57. Pende D, Biassoni R, Cantoni C, Verdiani S, Falco M, di Donato C, et al. The natural killer cell receptor specific for HLA-A allotypes: a novel member of the p58/p70 family of inhibitory receptors that is characterized by three immunoglobulin-like domains and is expressed as a 140-kD disulphide-linked dimer. J Exp Med. 1996;184:505-518.

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 13:28 +0330 on Sunday March 18th 2018

58. Dohring C, Scheidegger D, Samaridis J, Cella M, Colonna M. A human killer inhibitory receptor specific for HLA-A1,2. J Immunol. 1996;156:3098-3101.
59. Biassoni R, Pessino A, Malaspina A, Cantoni C, Bottino C, Sivori S, et al. Role of amino acid position 70 in the binding affin-ity of p50.1 and p58.1 receptors for HLA-Cw4 molecules. Eur J Immunol. 1997;27:3095-3099.
60. 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;102:13224-13229.
61. Mendez A, Granda H, Meenagh A, Contreras S, Zavaleta R, Mendoza MF, et al. Study of KIR genes in tuberculosis patients. Tissue Antigens. 2006;68:386-389.
62. Mahfouz R, Halas H, Hoteit R, Saadeh M, Shamseddeen W, Charafeddine K, et al. Study of KIR genes in Lebanese patients with tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(12):1688-1691.
63. Korbel DS, Norman PJ, Newman KC, Horowitz A, Gendzekhadze K, Parham P, et al. Killer Ig-Like Receptor (KIR) Genotype Predicts the Capacity of Human KIR-Positive CD56dim NK Cells to Respond to Pathogen-Associated Signals. The Journal of Immunology. 2009;182:6426-6434.
64. Mousavi T, Farnia P, Tajik N, Soofi M. Elevation of CD56brightCD16- lymphocytes in MDR pulmonary tuberculosis. Iran J Immunol. 2010;7:49-56.
65. Mousavi T, Shahsavar F, Farnia P, Tajik N, Soofi M. Study of KIR Expression and HLA Ligands in CD56+ Lymphocytes of Drug Resistant Tuberculosis Patients. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2011;10:189-194.
66. Shahsavar F, Mousavi T, Azargoon A, Entezami K. Association of KIR3DS1+HLA-B Bw4Ile80 Combination with Susceptibility to Tuberculosis in Lur Population of Iran. Iran J Immunol. 2012;9(1):39-47.
67. Abi-Rached L, Parham P. Natural selection drives recurrent formation of activating killer cell immunoglobulin-like receptor and Ly49 from inhibitory homologues. J Exp Med. 2005;201:1319-1332.