

نقش ترکیب KIR-HLA در پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز

فرهاد شاهسوار¹، کبری انتظامی²، کامران علی مقدم³

1- گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

2- گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، پردیس همت دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

3- مرکز تحقیقات هماتولوژی - انکولوژی و پیوند سلول‌های بنیادی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

یافته / دوره سیزدهم / شماره 4 / زمستان 90 / مسلسل 50

چکیده

دریافت مقاله: 90/4/25، پذیرش مقاله: 90/6/16

Ø مقدمه: پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT) آلونژنیک درمان با ارزشی برای لوسمی‌های حاد مقاوم به درمان، لوسمی‌های با خطر بالای عود، سندرم‌های میلودیس‌پلاستیک (MDS) و لوسمی میلوئیدی مزمن است. نتیجه HSCT به عوامل متعددی از جمله مرحله بیماری، میزان تشابه آنتی ژن لکوسیتی انسان (HLA) بین دهنده و گیرنده، رژیم آماده‌سازی و وقوع بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) بستگی دارد. مطالعات اخیر نشان داده است که یکی دیگر از عوامل بالقوه تاثیرگذار بر نتیجه پیوند حضور سلول‌های کشنده طبیعی (NK) آلوری‌کتیو مشتق از دهنده است. آلوری‌کتیویته سلول NK به عنوان ناسازگاری بین لیگاندهای پذیرنده شبه ایمنوگلوبولینی سلول کشنده (KIR) دهنده و گیرنده (مدل لیگاند - لیگاند)، یا به عنوان فقدان لیگاندهای KIR گیرنده برای KIR مهاری دهنده (مدل پذیرنده - لیگاند)، یا به عنوان ناسازگاری ژن‌های KIR بین دهنده و گیرنده (مدل ژن - ژن) تعریف شده است. اثرات ضد لوسمی آلوری‌کتیویته سلول NK، شامل میزان کمتر عود، رد پیوند و GVHD است که در نهایت به بقا کلی (OS) بیشتر منجر می‌گردد. با این وجود، اثرات آلوری‌کتیویته سلول NK بر روی نتیجه HSCT در بیماری‌های خونی بدخیم یک عنوان قابل بحث است.

Ø واژه‌های کلیدی: آلوری‌کتیویته سلول NK، ترکیب KIR-HLA، پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز.

آدرس مکاتبه: خرم‌آباد، کیلومتر 3 جاده خرم‌آباد - بروجرد، پردیس دانشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

پست الکترونیک: shahsavarfarhad@yahoo.com

مقدمه

پذیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلول کشنده (KIR)¹ مولکول‌های سطحی تنظیم کننده‌ای هستند که بر روی سلول‌های کشنده طبیعی (NK)² و برخی زیرگروه‌های لنفوسیت‌های T یافت می‌شوند (2,1). ژن‌های KIR بر روی کروموزوم شماره 19 و در مجموعه پذیرنده لکوسیت (LRC)³ قرار دارند و اختلاف زیادی از لحاظ نوع و تعداد در میان نژادهای مختلف نشان می‌دهند (4,3). چهارده پذیرنده KIR مختلف در انسان‌ها شناخته شده‌اند. این پذیرنده‌های پلی‌مورفیک با موتیف‌های خاصی از مولکول‌های آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA)⁴ کلاس یک واکنش متقابل داده و موجب تعدیل فعالیت لیزکنندگی سلول‌های NK می‌گردند. برخی KIR ها با مولکول‌های HLA-C, HLA-Bw4 و HLA-A3/11 هدف واکنش متقابل دارند ولی برای برخی دیگر هنوز لیگاندهای مربوطه شناسایی نشده‌اند (5-8).

انواع ترکیب‌های KIR-HLA در پاتوژن‌ز بیماری‌ها و مقاومت در مقابل عفونت‌های ویروسی، بیماری‌های خود ایمنی (9-11)، اختلالات التهابی، سرطان‌ها (12) و اختلالات تولیدمثلی دخیل دانسته شده‌اند. اثرات اختصاصی این ترکیبات در طیف وسیعی از بیماری‌ها مطرح کننده این مطلب است که آنها توانایی قرار گرفتن به عنوان اهداف مناسب درمانی را دارند. تاکنون، استفاده از KIR به عنوان یک هدف مداخله‌ای از مطالعات پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT)⁵ حاصل شده است.

HSCT آلونژیک یک درمان مؤثر برای بیماری‌های خونی، بدخیم، ارثی و ایمونولوژیک تهدیدکننده زندگی می‌باشد (13). در جریان HSCT، سیستم خون‌سازی بیمار با استفاده از رژیم‌های آماده‌سازی شدید به طور کامل تخریب می‌شود و به وسیله تلقیح سلول‌های بنیادی یک دهنده جایگزین می‌گردد (14,15). HSCT با واکنش‌های ایمونولوژیک متقابل پیوند علیه میزبان (GVH)⁶ و میزبان علیه پیوند (HVG)⁷ همراه است. سلول‌های

صلاحیت‌دار ایمنی پیوند شده با سلول‌های بنیادی یا مشتق از آنها اثر پیوند علیه تومور (GVT)⁸ را اعمال می‌کنند، که یک واکنش آلونژیک قابل ملاحظه علیه بافت بدخیم میزبان است. متأسفانه، سلول‌های آلوری‌اکتیو دهنده نیز واسطه بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)⁹ می‌شوند، که به طور کشنده به بافت‌های میزبان (از قبیل پوست، کبد و روده) آسیب می‌رسانند. باقی مانده سلول‌های صلاحیت‌دار ایمنی میزبان که پس از رژیم آماده سازی زنده مانده‌اند ممکن است سبب حمله ایمونولوژیک به پیوند شوند، که منجر به رد پیوند می‌گردد (اثر میزبان علیه پیوند) (2).

سلول‌های T مشتق از دهنده سلول‌های صلاحیت‌دار ایمنی بالقوه‌ای هستند که با مولکول‌های HLA ناسازگار گیرنده واکنش می‌دهند و به شدت سبب GVHD و GVT می‌گردند. سازگاری HLA بین دهنده و گیرنده واکنش‌های آلونژیک سلول‌های T را کاهش می‌دهد (16-18). در پیوندها بین خواهر و برادر با HLA یکسان، شیوع GVHD و نیز GVT کاهش می‌یابد. با این حال، تنها کمتر از یک سوم بیماران یک دهنده خواهر یا برادر با HLA یکسان دارند. برای فائق آمدن بر این محدودیت، پیوند از دهندگان غیرخویشاوند سازگار با استفاده از ثبت نام افراد و تعیین HLA آنها صورت می‌گیرد (19,20).

بیماران متحمل HSCT از دهندگان غیرخویشاوند سازگار معمولاً در مقایسه با بیمارانی که HSCT از خواهر یا برادر با HLA یکسان دریافت می‌کنند شیوع GVHD بالاتری دارند. این موضوع مطرح می‌کند که مکانیسم‌های واسطه سلول‌های

1. Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor

2. Natural Killer

3. Leukocyte Receptor Complex

4. Human Leukocyte Antigen

5. Hematopoietic Stem Cells Transplantation

6. Graft Versus Host

7. Host Versus Graft

8. Graft Versus Tumor

9. Graft Versus Host Disease

خودی را حس کرده و واسطه واکنش‌های آلوژنیک شوند (فقدان شناسایی خودی) (35,36).

سلول‌های NK با پتانسیل ایجاد واکنش‌های آلوژنیک از KIR های مهارتی برای شناسایی HLA کلاس I خودی استفاده می‌کنند. از آنجایی که KIR ها لیگاند‌های HLA کلاس I یعنی آل‌های گروه HLA-C1، گروه HLA-C2 و گروه HLA-Bw4 را شناسایی می‌کنند، ناسازگاری‌های HLA شامل سوئیچ این گروه‌های آلی به کشتن هدف با واسطه سلول NK آلوژنیک منجر می‌گردد. به عبارت دیگر، واکنش‌های آلوژنیک سلول NK بین افرادی که دارای ناسازگاری لیگاند KIR های مهارتی هستند ایجاد می‌شوند. در پیوند سلول‌های خونساز که لیگاند‌های KIR مسیر GVH ناسازگار هستند، سلول‌های NK دهنده یک HLA کلاس I خودی که در گیرنده غایب است بیان می‌کنند، به طوری که این پذیرنده مهارتی، فقدان بیان لیگاند HLA کلاس I خودی را بر روی اهداف آلوژنیک حس می‌کند و واسطه واکنش‌های آلوژنیک می‌شود (35,36).

به عنوان مثال، افرادی که آل‌های گروه HLA-C2 را بیان می‌کنند و دارای KIR اختصاصی برای این لیگاند (KIR2DL1) هستند واکنش‌های آلوژنیک سلول‌های NK را علیه سلول‌های افرادی که آل‌های گروه HLA-C2 را بیان نمی‌کنند (برای آل‌های گروه HLA-C1 هموزیگوت هستند) اعمال می‌نمایند (شکل 1). افرادی که آل‌های گروه HLA-C1 را بیان می‌کنند و دارای KIR اختصاصی برای این لیگاند (KIR2DL2/3) هستند علیه سلول‌های افرادی که آل‌های گروه HLA-C1 را بیان نمی‌کنند (برای آل‌های گروه HLA-C2 هموزیگوت هستند) آلوژنیک هستند. به همین ترتیب، افراد HLA-Bw4 مثبت

غیر T نیز در GVHD و GVT نقش دارند (21-23). مطالعات در مدل‌های موشی نقش واکنش‌های آلوژنیک سلول‌های NK را در رد پیوند مغز استخوان مطرح کرده‌اند (24-26). مطالعات اخیر بر روی HSCT با HLA نیمه متشابه نقش بالقوه سلول‌های NK آلوژنیک را در کاهش GVHD و افزایش اثر پیوند علیه لوسمی (GVL)¹ و بقا کلی (OS)² مشخص کرده‌اند (27,28).

سلول‌های NK آلوژنیک

در یک محیط خودی، حمله به سلول‌ها با واسطه سلول‌های NK تنها هنگامی که آنها مولکول‌های HLA کلاس یک را بیان نکنند یا در سطح پایینی بیان نمایند رخ می‌دهد. در مقابل، در یک مدل آلوژنیک، سلول‌های NK ممکن است سلول‌های غیرخودی را بکشند. وجود سلول‌های NK آلوژنیک انسان توسط مورتا³ و همکاران در حدود دو دهه پیش کشف شدند (31-29). بعدها مشخص گردید سلول‌های NK می‌توانند سلول‌های آلوژنیک که آل‌هایی از HLA کلاس I را بیان می‌کنند ولی به وسیله پذیرنده‌های مهارتی سلول‌های NK شناسایی نمی‌شوند را لیز کنند (30-32). بنابراین سلول‌های NK آلوژنیک باید KIRهایی را بیان کنند که توسط هیچ یک از آل‌های HLA کلاس I موجود بر روی سلول‌های هدف آلوژنیک اشغال نگردند (33). کشتن سلول‌های آلوژنیک همچنین به تراکم سطحی پذیرنده‌های فعال کنندگی در سلول‌های NK و به بیان لیگاند‌های آنها بر روی سلول‌های هدف بستگی دارد (34).

ناسازگاری لیگاند KIR در HSCT با HLA نیمه متشابه

برای ایجاد واکنش آلوژنیک، هنگامی که سلول‌های NK اهداف سالم را از نظر بیان مولکول‌های HLA کلاس I بررسی می‌کنند ممکن است فقدان بیان مولکول‌های HLA کلاس I

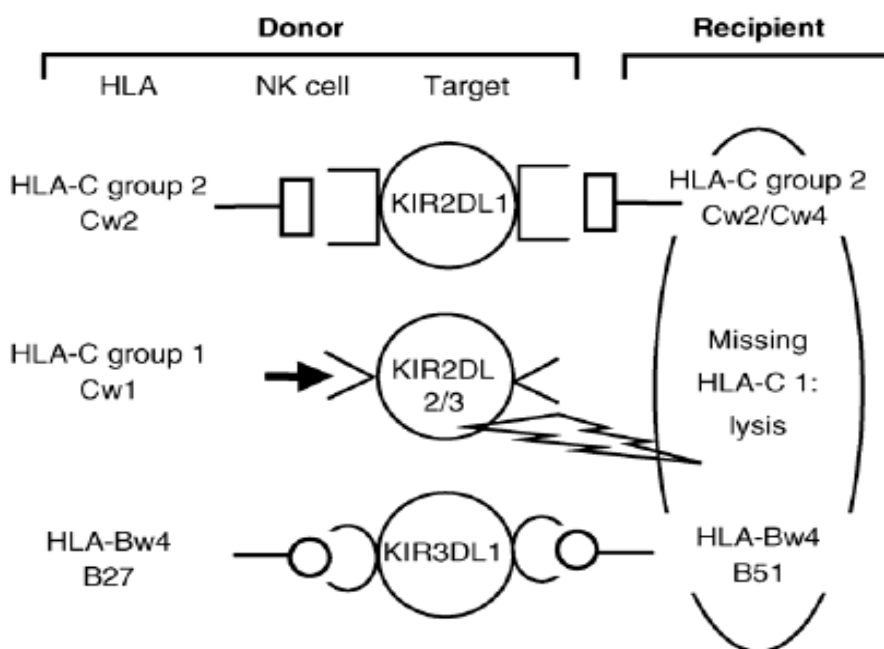
1. Graft Versus Leukemia

2. Overall Survival

3. Moretta

دارند، پذیرنده KIR2DL1 برای آلل‌های گروه HLA-C2 در 97 درصد افراد و پذیرنده KIR3DL1 برای آلل‌های HLA-Bw4 در تقریباً 90 درصد افراد یافت شده است (39). بنابراین، درصد کمی از جمعیت گنجینه سلول‌های NK دارند که نمی‌توانند واکنش‌های آلوژنیک را ایجاد کنند.

که پذیرنده KIR3DL1 اختصاصی Bw4 را بیان می‌کنند علیه سلول‌های افراد HLA-Bw4 منفی آلوری‌اکتیو هستند (38). قابل توجه است که اکثر افراد دارای مجموعه کاملی از ژن‌های KIR مهاری هستند. پذیرنده‌های KIR2DL2 و/یا KIR2DL3 برای آلل‌های گروه HLA-C1 در تمام افراد وجود



شکل 1. انتخاب زوج‌های دهنده و گیرنده با واکنش آلوژنیک سلول NK دهنده علیه گیرنده (37).

اثرات واکنش آلوژنیک سلول NK در محیط طبیعی در مسیر پیوند علیه میزبان نیز موثر است (27,42,41). شکل 2 اثرات اعمال شده به وسیله تلقیح سلول‌های NK آلوری‌اکتیو دهنده علیه گیرنده را در مدل‌های موشی نشان می‌دهد. پس از سرکوب ایمنی خفیف میزبان، تلقیح سلول‌های NK آلوری‌اکتیو به شدت سلول‌های خون‌ساز لنفوئیدی گیرنده را ریشه کن می‌کند. بنابراین، کشتن لنفوسیت‌های T گیرنده با جلوگیری از رد پیوند مغز استخوان با ناسازگاری MHC ارتباط دارد. از آن جایی که سلول‌های دندریتیک به وسیله عرضه آلوآنتی ژن‌های میزبان به

مدل‌های موشی ناسازگاری لیگاند KIR در HSCT با HLA نیمه متشابه

مدل پیوندی مقاومت هیبرید نشان داده که واکنش‌های آلوژنیک سلول NK در مسیر میزبان علیه پیوند واسطه رد پیوندهای مغز استخوان می‌باشند و نقش اصلی را در شناسایی در محیط طبیعی¹ سلول‌های خون‌ساز لنفوئیدی آلوژنیک بازی می‌کنند (24,40). با توجه به این که موش‌های گیرنده هیبرید، آلوگرافت‌های پوست و سایر اعضا را به خوبی تحمل می‌کنند، به نظر می‌رسد که واکنش آلوژنیک سلول NK به اهداف خون‌ساز لنفوئیدی محدود شود (38).

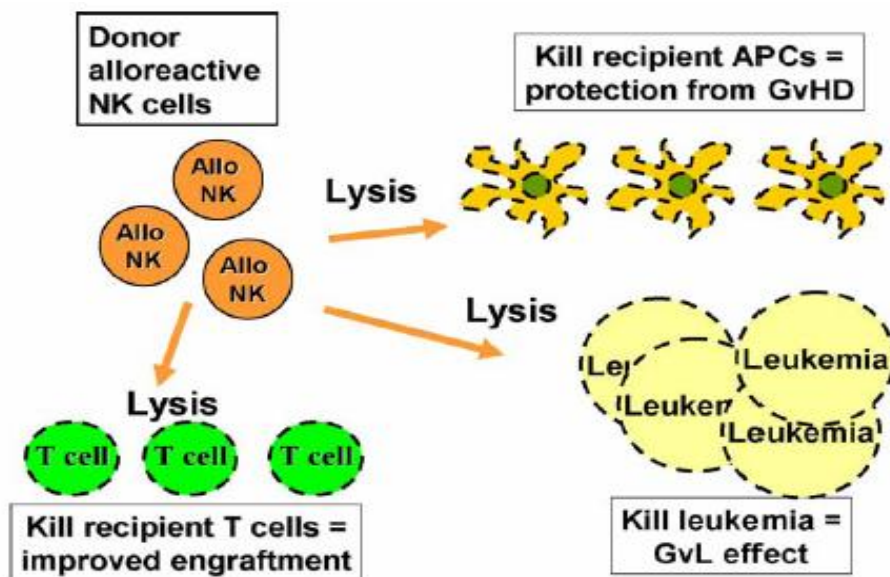
1. In vivo

محیط آزمایشگاه و طبیعی می‌کشند مشخص می‌کند که آنها لیگاندهای شناسایی شده توسط پذیرنده‌های فعال کنندگی سلول‌های NK را بیان می‌نمایند (44). تصور می‌شود که مقاومت سلول‌های لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) به لیز، علاوه بر داشتن سطوح بالاتر مولکول‌های HLA کلاس I، ممکن است در نتیجه فقدان بیان لیگاندهای پذیرنده‌های فعال کنندگی باشد (45).

مطالعات بالینی ناسازگاری لیگاند KIR در HSCT با HLA

نیمه متشابه

در پیوند نیمه متشابه سلول‌های بنیادی که زوج‌های دهنده و گیرنده در یک هاپلوتیپ HLA یکسان و در هاپلوتیپ دیگر غیریکسان هستند، تمام بیماران در معرض خطر بالای واکنش‌های آلونیک با واسطه سلول T در مسیر پیوند علیه میزبان می‌باشند.



شکل 2. عملکرد سلول‌های NK آلوری‌اکتیو دهنده علیه گیرنده در پیوندهای خونساز (38).

GVHD کنترل شوند. پیوندهای نیمه متشابه واکنش‌های آلونیک سودمندی را نیز با واسطه سلول NK دهنده علیه گیرنده راه اندازی می‌کنند. در پیوندهای نیمه متشابه با ناسازگاری لیگاندهای KIR در مسیر GVH، سلول‌های NK دهنده که یک KIR مهارتی

سلول‌های T دهنده آغازگر GVHD می‌باشند (43)، کشتن سلول‌های دندریتیک گیرنده از GVHD با واسطه سلول T جلوگیری می‌کند. موش‌هایی که سلول‌های NK آلوری‌اکتیو را به عنوان بخشی از رژیم درمانی خود دریافت کرده بودند قادر به دریافت پیوند‌های مغز استخوان ناسازگار حاوی بیش از 30 برابر دوز کشتندگی سلول‌های T آلونیک بدون ایجاد GVHD بودند (27). در نهایت، سلول‌های NK آلوری‌اکتیو خود سبب GVHD نمی‌شوند.

عدم حمله سلول‌های NK به بافت‌های طبیعی نشان می‌دهد که، برخلاف سلول‌های خون‌ساز لنفوئیدی، سایر بافت‌ها فاقد لیگاندها برای پذیرنده‌های فعال کنندگی سلول‌های NK می‌باشند (38). یافتن این موضوع که سلول‌های NK آلوری‌اکتیو به طور مؤثر سلول‌های لوسمی میلوئیدی حاد (AML) را در

پاسخ‌های با واسطه سلول T می‌توانند تا حد زیادی توسط (الف) شدت مناسب سرکوب ایمنی در رژیم آماده‌سازی و به دنبال آن پیوند با دوز بالای سلول‌های بنیادی خونساز برای جلوگیری از رد پیوند و (ب) تخلیه وسیع سلول‌های T پیوند برای جلوگیری از

یکی از پیامدهای خوب این مطالعات، بهره برداری سریع از نتایج آنها در انتخاب دهندگان با HLA نیمه متشابه توسط تعیین و ترکیب ژن‌های HLA و KIR با ارزیابی عملکردی واکنش آلوژنیک سلول NK است (47). برای جستجوی دهندگان با واکنش آلوژنیک سلول NK ممکن است به بررسی در سطح فراتر از خانواده، برای مثال عموها، عمه‌ها، پسرعموها و غیره نیاز باشد، که احتمال تصادفی یافتن چنین دهندگانی را از 30 درصد به بیش از 60 درصد افزایش می‌دهد. این میزان نزدیک به حداکثر است، زیرا تقریباً یک سوم افراد، هر سه گروه HLA کلاس I شناسایی شده توسط KIRها را بیان می‌کنند و بنابراین تمام سلول‌های NK هر دهنده‌ای را بلوک می‌کنند. گیرندگانی که آل‌های متعلق به تنها یک یا دو گروه HLA کلاس I را بیان می‌کنند شانس پیدا کردن دهندگان با واکنش آلوژنیک سلول NK را دارند.

تعیین HLA دهنده، عضوی از خانواده که پتانسیل برای واکنش آلوژنیک سلول NK دارد را شناسایی می‌کند (38). یکی از مطالعات اخیر ناسازگاری لیگاند KIR، میزان کمتر عود لوسمی پس از پیوندهای با HLA نیمه متشابه را گزارش کرده است (48). نتایج این مفهوم را می‌رساند که چنین دهندگانی به طور بالقوه دارای سلول‌های NK حامل KIR خود واکنشگر آنرژیک هستند که احتمالاً پس از انتقال به گیرنده فعال شده و اثر GVL را اعمال می‌کنند. اگرچه سلول‌های NK آنرژیک دارای تحمل به خود شرح داده شده‌اند (49-52)، ولی فعالیت مجدد آنها پس از پیوند به عنوان سلول‌های اجرایی هنوز شرح داده نشده است.

با توجه به ناسازگاری لیگاند KIR دهنده و گیرنده به عنوان مبنایی برای واکنش‌های آلوژنیک سلول‌های NK در پیوندها با HLA نیمه متشابه، مطالعات متعددی از کاربرد انتخاب دهندگان برای برخی از بدخیمی‌های میلوئیدی بر اساس ناسازگاری

برای HLA کلاس I خودی غایب در گیرنده بیان می‌کنند، فقدان بیان HLA کلاس I خودی را بر روی اهداف آلوژنیک حس کرده و واسطه واکنش‌های آلوژنیک می‌شوند. واکنش آلوژنیک سلول NK دهنده علیه گیرنده خطر عود را در بالغین مبتلا به AML کاهش می‌دهد، در حالی که موفقیت پیوند را بهبود بخشیده و در مقابل GVHD محافظت می‌کند (27).

آنالیز بیش از 100 پیوند با HLA نیمه متشابه در بیماران مبتلا به AML با خطر بالا به طور قطع نشان داده است که پیوند از دهندگان دارای واکنش آلوژنیک سلول NK پیش‌بینی کننده مستقل بهبود بقا در بیماران مبتلا به AML با خطر بالا می‌باشد. پیوند از دهندگان با HLA نیمه متشابه قادر به افزایش واکنش‌های آلوژنیک سلول NK دهنده علیه گیرنده می‌باشد که با کنترل عود لوسمی و بهبود بقا بدون بیماری (DFS)¹ در بیماران مبتلا به AML همراه است. آنالیزهای چندمتغیره نشان می‌دهند که پیوند از یک دهنده دارای واکنش آلوژنیک سلول NK یک عامل قوی و مستقل پیش‌بینی بقا است، اگر چه دیگر عامل مهم در پیش‌آگهی وضعیت بیماری در هنگام پیوند (خاموشی در مقابل عود) می‌باشد (46).

با وجود فقدان شواهد مستقیم، برخی مشاهدات از نقش سلول‌های NK آلوری‌کتیو در نتایج پیوند حمایت می‌کنند. اول، انتقال سلول‌های NK آلوری‌کتیو انسان به موش‌های مبتلا به نقص ایمنی سلول‌های AML انسانی پیوند شده را ریشه‌کن می‌کند. دوم، در محیط آزمایشگاه ناسازگاری‌های HLA (لیگندهای KIR) به شدت با ایجاد سلول‌های NK آلوری‌کتیو دهنده که سلول‌های خون‌ساز گیرنده از جمله سلول‌های سرطانی را می‌کشند ارتباط دارد. سوم، پس از پیوند از دهندگان با لیگاند KIR ناسازگار، سلول‌های بنیادی پیوند شده موجی از سلول‌های NK آلوری‌کتیو را ایجاد می‌کنند (28).

1. Disease-Free Survival

همکاران اثر جالب ناسازگاری ژن KIR دهنده و گیرنده را بر روی خطر GVHD حاد، به طور عمده در HSCT غیرخویشاوندی نشان دادند (60).

در یک مطالعه شامل گیرندگان پیوند از دهندگان غیرخویشاوند هتروژن، هیچ اثر سودمندی روی GVHD حاد، رد پیوند و یا عود مشاهده نشده و نویسندگان به این نتیجه رسیدند که ناسازگاری لیگاند KIR هیچ مزیتی را اعطا نمی‌کند (54). در مقابل، در یک مطالعه مشابه شامل 130 مورد HSCT غیرخویشاوند، جایی که تمام بیماران گلوبولین ضد تیموسیت (ATG)⁴ دریافت کرده بودند، در گیرندگان با ناسازگاری لیگاند KIR احتمال OS و DFS در مقایسه با گیرندگان بدون ناسازگاری لیگاند KIR بالاتر بوده است (53). بورن‌هاوزر⁵ و همکاران (55) و بیشارا⁶ و همکاران (56) نیز موفق به تأیید اثرات سودمند مربوط به ناسازگاری لیگاند KIR نشدند.

دو مطالعه دیگر حتی اثرات زیان آور ناسازگاری لیگاند KIR را گزارش کردند (62،63). با این وجود، در یک مطالعه بسیار مستند، حسو⁷ و همکاران بهبود نتیجه بیماران مبتلا به سندرم‌های میلودیس‌پلاستیک (MDS)⁸ دریافت کننده HSCT با تخلیه سلول T از دهنده برادر یا خواهر با HLA یکسان، هنگامی که هم ژنوتیپ‌های KIR و هم ژنوتیپ‌های HLA در نظر گرفته شده بودند، را گزارش کردند (58). علاوه بر این، هنگام آنالیز HSCT آلونژیک بدون تخلیه سلول T، بلن⁹ و همکاران

لیگاند KIR در جهت GVH حمایت کرده‌اند (27،28،53). ولی سایر مطالعات بررسی ارزش ناسازگاری لیگاند KIR در پیوند، نتایج متناقضی را نشان داده‌اند (54-57).

ناسازگاری لیگاند KIR در HSCT با HLA متشابه

همان طور که گفته شد، واکنش آلونژیک سلول‌های NK در ابتدا به عنوان ناسازگاری لیگاند‌های KIR بین دهنده و گیرنده (مدل لیگاند- لیگاند) تعریف شد (28)، ولی از آنجا که ژن‌های KIR و HLA بر روی کروموزوم‌های مختلف قرار گرفته‌اند و به طور جداگانه به ارث می‌رسند، واکنش آلونژیک سلول‌های NK می‌تواند در زوج‌های برادر و خواهر با HLA یکسان نیز مشاهده شود. بنابراین یافته منطقی این است که در پیش‌بینی واکنش آلونژیک سلول‌های NK نیاز به تکیه بر ناسازگاری HLA بین دهنده و گیرنده نیست، بلکه به جای آن فقدان لیگاند در گیرنده می‌تواند به آسانی حتی در پیوندهای آلونژیک با HLA یکسان یافت شود (مدل پذیرنده - لیگاند) (57-59). البته واکنش آلونژیک سلول‌های NK به عنوان ناسازگاری ژن‌های KIR بین دهنده و گیرنده (مدل ژن-ژن) نیز تعریف شده است (60). در مطالعات اندک بررسی مفهوم ناسازگاری لیگاند KIR در پیوندها بین خواهر و برادر با HLA یکسان نیز مانند پیوندهای نیمه متشابه نتایج متضادی حاصل شده است (61).

تأثیر ناسازگاری لیگاند KIR بر نتیجه HSCT

در برخی موارد، ناسازگاری HLA، که می‌تواند ناسازگاری لیگاند KIR باشد و توسط کاره¹ به عنوان ناسازگاری کامل شرح داده شده است (41)، به طور بالقوه می‌تواند به واکنش‌های آلونژیک سودمند سلول‌های NK منجر گردد. چنین اثری از نظر آماری در ارتباط با HSCT با HLA نیمه متشابه همراه با تخلیه سلول T معنی‌دار بود که در ابتدا توسط روژری² و همکاران گزارش شده است. نتیجه مثبت شامل افزایش OS و کاهش GVHD حاد، رد پیوند و عود بود (27). همزمان گاگنه³ و

1. Karre

2. Ruggeri

3. Gagne

4. Anti-Thymocyte Globulin

5. Bornhauser

6. Bishara

7. Hsu

8. Myelodysplastic Syndromes

9. Beelen

نشان دادند که میزان رد پیوند اولیه در هنگام استفاده از دهنندگان با ناسازگاری لیگاند KIR در مقایسه با دهنندگان با HLA کلاس I یکسان به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد، با این حال آنها همچنین مشخص کردند که استفاده از دهنندگان با ناسازگاری لیگاند KIR به یک اثر ضد لوسمی دراز مدت و شدید در بیماران مبتلا به بدخیمی میلوئیدی منجر می‌گردد که به شکل میزان پایین عود در این زیرگروه خود را نشان می‌دهد (57). بر خلاف مطالعه حسو و همکاران، در مطالعه شاهسوار و همکاران ناسازگاری لیگاند KIR تأثیری بر نتایج پیوند شامل OS، DFS و عود در بیماران AML تحت HSCT از خواهر یا برادر با HLA مشابه بدون تخلیه سلول T نداشت (64).

نقش KIRهای فعال‌کنندگی در نتیجه HSCT

نقش KIRهای فعال‌کنندگی در نتیجه HSCT موضوع مطالعات گذشته‌نگر متعددی بوده است (65-75). اگرچه در اغلب موارد KIRهای فعال‌کنندگی روی نتیجه HSCT تأثیر داشته‌اند ولی نتایج متغیر بوده‌اند. وجود برخی KIRهای فعال‌کنندگی در دهنندگان با افزایش (65) یا کاهش (66,67) میزان عود و نیز افزایش (68,69) یا کاهش (70-72) خطر GVHD همراه بوده است. در نتیجه وجود KIRهای فعال‌کنندگی به افزایش (72-74) یا کاهش (68,71,75) بقا منجر شده است. در مطالعه در دست چاپ شاهسوار و همکاران افزایش بقا در بیماران AML تحت HSCT از خواهر یا برادر با HLA مشابه بدون تخلیه سلول T با وجود KIRهای فعال‌کنندگی KIR2DS3 و یا KIR3DS1 در دهنده ارتباط دارد. نتایج این مطالعه تأییدی بر نتایج مطالعه قبلی ما می‌باشد که نشان می‌دهد این KIRها به ویژه KIR2DS3 با محافظت در مقابل AML ارتباط دارند (12).

افزایش GVHD حاد با KIR2DS3 دهنده در پیوندهای غیرخویشاوند با HLA یکسان، و با دهنندگان دارای

بیش از چهار KIR فعال‌کنندگی در پیوندهای با HLA نیمه متشابه مرتبط بوده است (56,60). در مقابل، دی‌سانتیس¹ هنگامی که دهنده KIRهای بیشتری از گیرنده داشته افزایش OS و کاهش GVHD حاد را گزارش کرد. البته بسیاری از KIRهای اضافی از نوع فعال‌کنندگی بودند (72). اخیراً، سان² و همکاران، هنگامی که گیرنده KIRهای مهارتی بیشتری از دهنده داشته و یا هنگامی که دهنده دارای KIRهای فعال‌کنندگی بیشتری از گیرنده بود، افزایش GVHD حاد را در پیوندهای غیرخویشاوند با HLA یکسان برای AML گزارش کردند (69). در نهایت، در پیوندهای با HLA یکسان برای AML، CML و ALL کاهش عود با دهنندگان دارای KIR2DS1 و KIR2DS2 مرتبط بوده است (66). عدم یکنواختی در پروتکل‌های پیوند در مراکز درمانی مختلف شامل نوع و مرحله بیماری، منابع پیوند، استفاده از ATG قبل از پیوند و میزان تخلیه سلول T در ایجاد نتایج متناقض نقش داشته است (76).

بحث و نتیجه‌گیری

اگرچه "فرضیه فقدان خودی" مطرح شده توسط کاره و همکاران (77) بیش از دو دهه قبل تنظیم فعال شدن سلول NK از طریق پذیرنده‌های مهارتی آن را شرح داد، ولی آزمودن آن با نتایج مختلفی در بیماران تحت پیوند سلول‌های بنیادی آلونژیک همراه شده است (27,28,57). مدل ناسازگاری لیگاند KIR، واکنش آلونژیک سلول NK دهنده ناشی از KIRهای مهارتی را در وضعیتی پیش‌بینی می‌نماید که در آن اختلاف HLA بین دهنندگان و گیرندگان معیاری از "فقدان خودی" تلقی می‌گردد (27,28,78).

1. De Santis

2. Sun

بنابراین، یکنواختی در پروتکل‌های درمانی ممکن است تفاوت‌های ناشی از درمان را در مطالعات تأثیر فقدان لیگاند KIR بر نتیجه HSCT مرتفع سازد.

در مطالعاتی که HSCT بدون تخلیه سلول T صورت می‌گیرد جالب است که آلوری‌اکتیویته سلول‌های NK عمدتاً از طریق KIRهای فعال‌کنندگی دهنده اعمال می‌گردد. در این موارد، معمولاً بهبود بقا از طریق افزایش وقوع GVHD مزمن اعمال می‌شود، همان‌طور که KIRهای فعال‌کنندگی به‌طور مشابه با التهاب مزمن که از خصوصیات بیماری‌های خودایمنی است ارتباط دارند (80,81).

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.

از آنجایی که ژنوتیپ‌های KIR و HLA به‌طور مستقل از یکدیگر به ارث می‌رسند، این امکان وجود دارد که سلول‌های KIR NK‌هایی را بیان کنند که برای آنها لیگاند HLA ندارند و یا برعکس، لیگاندهایی از HLA را بیان کنند که برای آنها KIR ندارند. بنابراین یافته منطقی این است که در پیش‌بینی واکنش آلونژیک سلول NK نیاز به تکیه بر ناسازگاری HLA بین دهنده و گیرنده نیست، بلکه به جای آن فقدان لیگاند در گیرنده می‌تواند به آسانی حتی در پیوند‌های آلونژیک با HLA یکسان نیز یافت شود (79).

مسئله کلیدی در توضیح تفاوت‌های بین مطالعات ناسازگاری لیگاند KIR در HSCT می‌تواند تخلیه سلول‌های T پیوند یا استفاده از ATG در جریان رژیم آماده‌سازی یا پروفیلاکسی GVHD باشد. در واقع، تمام مطالعات گزارش شده که اثرات سودمند ناسازگاری لیگاند KIR را بر روی عود و بقا نشان داده‌اند آنهایی هستند که از تخلیه سلول‌های T دهنده به وسیله گزینش سلول‌های $CD34^+$ و حذف سلول‌های $CD3^+$ T با استفاده از آنتی‌بادی منوکلونال (28,48,58) یا ATG (53) سود برده‌اند.

References

1. Uhrberg M. The KIR gene family: life in the fast lane of evolution. *Eur J Immunol.*2005;35:10-15
2. Rajalingam R. Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors Influence the Innate and Adaptive Immune Responses. *Iran J Immunol.*2007;4:61-78
3. Tajik N, Shahsavar F, Mousavi T, Radjabzadeh MF. Distribution of KIR genes in the Iranian population. *Tissue Antigens.*2009;74:22-31
4. 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 Immunogenetics.*2010;37:159-168
5. Shahsavar F, Tajik N, Entezami K. [Killer cell immunoglobulin-like receptors and their ligands. *QUMS J.*2010;3(15):47-62] (In Persian)
6. 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
7. 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
8. Döhning 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
9. Mousavi T, Poormoghim H, Moradi M, Tajik N, Shahsavar F, Soofi M. Phenotypic Study of Natural Killer Cell Subsets in Ankylosing Spondylitis Patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol.*2009;8(4):193-198
10. Mousavi T, Poormoghim H, Moradi M, Tajik N, Shahsavar F, Asadifar B. Inhibitory Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor KIR3DL1 in Combination with HLA-B Bw4iso Protect against Ankylosing Spondylitis. *Iran J Immunol.*2010;7(2):88-95
11. Tajik N, Shahsavar F, Poormoghim H, Radjabzadeh MF, Mousavi T, Jalali A. KIR3DL1 + HLA-Bw4 and KIR2DS1 + HLA-C2 combinations are both associated with ankylosing spondylitis in the Iranian population. *Int J Immunogenetics.*2011;38(5):403-409
12. 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
13. Appelbaum FR. The current status of hematopoietic cell transplantation. *Annu Rev Med.*2003;54:491-512
14. Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.*1999;5:341-346
15. Little MT, Storb R. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat Rev Cancer.*2002;2:231-238

16. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, Woolfrey A, Malkki M, Gooley T, et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.*2001;345: 1794-1800
17. Petersdorf EW, Kollman C, Hurley CK, Dupont B, Nademane A, Begovich AB, et al. Effect of HLA class II gene disparity on clinical outcome in unrelated donor hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia: the US National Marrow Donor Program Experience. *Blood.*2001;98:2922-2929
18. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood.*2004;104: 1923-1930
19. Beatty PG, Dahlberg S, Mickelson EM, Nisperos B, Opelz G, Martin PJ, et al. Probability of finding HLA-matched unrelated marrow donors. *Transplantation.* 1988;45:714-718
20. Oudshoorn M, van Leeuwen A, vd Zanden HG, van Rood JJ. Bone Marrow Donors Worldwide: a successful exercise in international cooperation. *Bone Marrow Transplant.*1994;14:3-8
21. Reddy P, Ferrara JL. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Blood Rev.*2003;17:187-194
22. Hansen JA, Petersdorf E, Martin PJ, Anasetti C. Hematopoietic stem cell transplants from unrelated donors. *Immunol Rev.*1997;157:141-151
23. Madrigal JA, Scott I, Arguello R, Szydlo R, Little AM, Goldman JM. Factors influencing the outcome of bone marrow transplants using unrelated donors. *Immunol Rev.*1997;157:153-166
24. Cudkovicz G, Bennett M. Peculiar immunobiology of bone marrow allografts. II. Rejection of parental grafts by resistant F 1 hybrid mice. *J Exp Med.*1971;134: 1513-1528
25. Cudkovicz G, Bennett M. Peculiar immunobiology of bone marrow allografts. I. Graft rejection by irradiated responder mice. *J Exp Med.*1971;134:83-102
26. George T, Yu YY, Liu J, Davenport C, Lemieux S, Stoneman E, et al. Allorecognition by murine natural killer cells: lysis of T-lymphoblasts and rejection of bone-marrow grafts. *Immunol Rev.* 1997;155:29-40
27. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.*2002;295:2097-2100
28. Ruggeri L, Capanni M, Casucci M, Volpi I, Tosti A, Perruccio K, et al. Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.*1999;94:333-339
29. Moretta A, Bottino C, Pende D, Tripodi G, Tambussi G, Viale O, et al. Identification of four subset of human CD32CD16⁺ NK

- cells by the expression of clonally distributed functional surface molecules. Correlation between subset assignment of NK clones and ability to mediate specific alloantigen recognition. *J Exp Med.*1990; 172:1589-1598
30. Moretta A, Vitale M, Bottino C, Orengo AM, Morelli L, Augugliaro R, et al. p58 molecules as putative receptors for MHC class I molecules in human natural killer (NK) cells. Anti-p58 antibodies reconstitute lysis of MHC class I-protected cells in NK clones displaying different specificities. *J Exp Med.*1993;178:597-604
 31. Dohring C, Colonna M. Human natural killer cell inhibitory receptors bind to HLA class I molecules. *Eur J Immunol.*1996;26: 365-369
 32. Ciccone E, Pende D, Viale O, Di Donato C, Orengo AM, Biassoni R, et al. Involvement of HLA class I alleles in NK cell specific function: expression of HLA-Cw3 confers selective protection from lysis by alloreactive NK clones displaying a defined specificity (specificity 2). *J Exp Med.*1992;176:963-971
 33. Ciccone E, Pende D, Vitale M, Nanni L, Di Donato C, Bottino C, et al. Self class I molecules protect normal cells from lysis mediated by autologous natural killer cells. *Eur J Immunol.*1994;24:1003-1006
 34. Costello RJ, Sivori S, Marcenaro E, Lafage-Pochitaloff M, Mozziconacci MJ, Reviron D, et al. Defective expression and function of natural killer cell triggering receptors in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.*2002;99:3661-3667
 35. Velardi A, Ruggeri L, Moretta A, Moretta L. NK-cells: a lesson from mismatched haematopoietic transplantation. *Trends Immunol.*2002;23:438-444
 36. Farag SS, Fehniger TA, Ruggeri L, Velardi A, Caligiuri MA. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft versus leukemia effect. *Blood.* 2002;100:1935-1947
 37. Velardi A. Role of KIRs and KIR ligands in hematopoietic transplantation. *Curr Opin Immunol.*2008;20:581-587
 38. Ruggeri L, Mancusi A, Burchielli E, Perruccio K, Aversa F, Martelli MF, et al. Natural killer cell recognition of missing self and haploidentical hematopoietic transplantation. *Seminars in Cancer Biology.*2006;16:404-411
 39. Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. *Nat Rev Immunol.*2005;5:201-214
 40. Yu YY, George T, Dorfman JR, Roland J, Kumar V, Bennett M. The role of Ly49A and 5E6 (Ly49C) molecules in hybrid resistance mediated by murine natural killer cells against normal T cell blasts. *Immunity.*1996;4:67-76
 41. Karre K. A perfect mismatch. *Science.* 2002;295:2029-2031
 42. Caligiuri MA, Velardi A, Scheinberg DA, Borrello IM. Immunotherapeutic approaches for haematological malignancies. *ASH education program book.* Washington, WA: American Society of Hematology,2004

43. Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, McNiff J, Robert ME, Liu J, et al. Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen presenting cells. *Science*.1999;285:412-415
44. Pende D, Spaggiari GM, Marcenaro S, Martini S, Rivera P, Capobianco A, et al. Analysis of the receptor-ligand interactions in the NK-mediated lysis of freshly isolated myeloid or lymphoblastic leukemias. Evidence for the involvement of the poliovirus receptor (CD155) and Nectin-2 (CD112). *Blood*.2005;105:2066-2073
45. Moretta L, Locatelli F, Moretta A. Alloreactive natural killer cells in targeting high-risk Leukaemias. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(Suppl III):39-43
46. Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation. Malden, MA: Blackwell Science,2004
47. Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M, Martelli MF, Velardi A. Exploitation of alloreactive natural killer cells in adoptive immunotherapy of cancer. *Curr Opin Immunol*.2005;17:211-217
48. Leung W, Iyengar R, Turner V, Lang P, Bader P, Conn P, et al. Determinants of antileukemia effects of allogeneic NK cells. *J Immunol*.2004;172:644-650
49. Salcedo M, Andersson M, Lemieux S, Van Kaer L, Chambers BJ, Ljunggren HG. Fine tuning of natural killer cell specificity and maintenance of self-tolerance in MHC class I-deficient mice. *Eur J Immunol*. 1998;28:1315-1321
50. Johansson MH, Bieberich C, Jay G, Karre K, Hoglund P. Natural killer cell tolerance in mice with mosaic expression of histocompatibility complex class I transgene. *J Exp Med*.1997;186:353-364
51. Raulet DH, Vance RE, McMahon CW. Regulation of the natural killer cell receptor repertoire. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:291-330
52. Raulet DH. Interplay of natural killer cells and their receptors with the adaptive immune response. *Nat Immunol*.2004;5:996-1002
53. Giebel S, Locatelli F, Lamparelli T, Velardi A, Davies S, Frumento G, et al. Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem-cell transplantation from unrelated donors. *Blood*.2003;102:814-819
54. Davies SM, Ruggieri L, DeFor T, Wagner JE, Weisdorf DJ, Miller JS, et al. Evaluation of KIR ligand incompatibility in mismatched unrelated donor hematopoietic transplants: killer immunoglobulin like receptor. *Blood*.2002;100:3825-3827
55. Bornhauser M, Schwerdtfeger R, Martin H, Frank K, Theuser C, Ehninger G. Role of KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation using unrelated donors. *Blood*.2004;103:2860-2861
56. Bishara A, De Santis D, Witt CC, Brautbar C, Christiansen FT, Or R, et al. The beneficial role of inhibitory KIR genes of HLA class I NK epitopes in haploidentically mismatched stem cell

- allografts may be masked by residual donor-alloreactive T cells causing GVHD. *Tissue Antigens*.2004;63:204-211
57. Beelen DW, Ottinger HD, Ferencik S, Elmaagacli AH, Peceny R, Trensche R, et al. Genotypic inhibitory killer immunoglobulin-like receptor ligand incompatibility enhances the long-term anti-leukemic effect of unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid leukemias. *Blood*.2005;105:2594-2600
58. Hsu KC, Keever-Taylor CA, Wilton A, Pinto C, Heller G, Arkun K, et al. Improved outcome in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia predicted by KIR and HLA genotypes. *Blood*.2005;105:4878-4884
59. Leung W, Iyengar R, Triplett B, Turner V, Behm FG, Holladay MS, et al. Comparison of killer Ig-like receptor genotyping and phenotyping for selection of allogeneic blood stem cell donors. *J Immunol*.2005;174:6540-6545
60. Gagne K, Brizard G, Gueglio B, Milpied N, Herry P, Bonneville F, et al. Relevance of KIR gene polymorphisms in bone marrow transplantation outcome. *Hum Immunol*.2002;63:271-280
61. Bignon JD, Gagne K. KIR matching in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Immunol*.2005;17:553-559
62. Cook MA, Milligan DW, Fegan CD, Darbyshire PJ, Mahendra P, Craddock CF, et al. The impact of donor KIR and patient HLA-C genotypes on outcome following HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for myeloid leukemia. *Blood*.2004;103:1521-1526
63. Schaffer M, Malmberg K, Ringden O, Ljunggren HG, Remberger M. Increased infection-related mortality in KIR-ligand-mismatched unrelated allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*.2004;78:1081-1085
64. Shahsavari 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;2(48):19-29] (In Persian)
65. Kroger N, Binder T, Zabelina T, Wolschke C, Schieder H, Renges H, et al. Low number of donor activating killer immunoglobulin-like receptors (KIR) genes but not KIR-ligand mismatch prevents relapse and improves disease-free survival in leukemia patients after in vivo T-cell depleted unrelated stem cell transplantation. *Transplantation*.2006;82:1024-1030
66. Verheyden S, Schots R, Duquet W, Demanet C. A defined donor activating natural killer cell receptor genotype protects against leukemic relapse after related HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*.2005;19:1446-1451
67. Schellekens J, Rozemuller EH, Petersen EJ, van den Tweel JG, Verdonck LF, Tilanus MG. Activating KIRs exert a crucial role on relapse and overall survival

- after HLA identical sibling transplantation. *Mol Immunol.*2008;45:2255-2261
68. Giebel S, Nowak I, Wojnar J, Markiewicz M, Dziaczkowska J, Wylezol I, et al. Impact of activating killer immunoglobulin-like receptor genotype on outcome of unrelated donor-hematopoietic cell transplantation. *Transplant Proc.*2006; 38:287-291
69. Sun JY, Gaidulis L, Dagens A, Palmer J, Rodriguez R, Miller MM, et al. Killer Ig-like receptor (KIR) compatibility plays a role in the prevalence of acute GVHD in unrelated hematopoietic cell transplants for AML. *Bone Marrow Transplant.*2005;36: 525-530
70. Kim SY, Choi HB, Yoon HY, Choi EJ, Cho B, Kim HK, et al. Influence of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes on acute graft-vs-host disease after unrelated hematopoietic stem cell transplantation in Koreans. *Tissue Antigens.*2007;69 Suppl 1:114-117
71. McQueen KL, Dorighi KM, Guethlein LA, Wong R, Sanjanwala B, Parham P. Donor recipient combinations of group A and B KIR haplotypes and HLA class I ligand affect the outcome of HLA-matched, sibling donor hematopoietic cell transplantation. *Hum Immunol.*2007;68: 309-323
72. De Santis D, Bishara A, Witt CS, Nagler A, Brautbar C, Slavin S, Christiansen FT. Natural killer cell HLA-C epitopes and killer cell immunoglobulin-like receptors both influence outcome of mismatched unrelated donor bone marrow transplants. *Tissue Antigens.*2005;65:519-528
73. Chen C, Busson M, Rocha V, Appert ML, Lepage V, Dulphy N, et al. Activating KIR genes are associated with CMV reactivation and survival after non-T-cell depleted HLA-identical sibling bone marrow transplantation for malignant disorders. *Bone Marrow Transplant.*2006; 38:437-444
74. Schellekens J, Rozemuller EH, Petersen EJ, van den Tweel JG, Verdonck LF, Tilanus MG. Patients benefit from the addition of KIR repertoire data to the donor selection procedure for unrelated haematopoietic stem cell transplantation. *Mol Immunol.*2008;45:981-989
75. Gagne K, Busson M, Balere-Appert ML, Absi L, Jollet I, Bignon JD, et al. Relevance of KIR gene matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantations. *Tissue Antigens.*2007;69 Suppl 1:118-122
76. Zhao XY, Huang XJ, Liu KY, Xu LP, Liu DH. Prognosis after unmanipulated HLA-haploidentical blood and marrow transplantation is correlated to the numbers of KIR ligands in recipients. *Eur J Haematol.*2007;78:338-346
77. Karre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature.*1986;319:675-678
78. Parham P, McQueen KL. Alloreactive killer cells: hindrance and help for

- haematopoietic transplants. *Nat Rev Immunol.*2003;3:108-122
79. Dupont B, Hsu KC. Inhibitory killer Ig-like receptor genes and human leukocyte antigen class I ligands in haematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Immunol.*2004;16:1-10
80. Johansson S, Hall H, Berg L, Hoglund P. NK cells in autoimmune disease. *Curr Top Microbiol Immunol.*2006;298:259-277
81. Williams F, Meenagh A, Sleator C, Cook D, Fernandez-Vina M, Bowcock AM, et al. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor gene KIR2DS1 is associated with psoriatic arthritis. *Hum Immunol.*2005;66:836-841