ارتباط KIRهای فعال‌کنندگی با استعداد ابتلا به سل در جمعیت لر

فرهاد شاهسوار[1]، علیرضا آذرگون[2]، توماج سابوته[3]

۱- استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.

۲- دانشیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.

۳- دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.

یافته / دوره پانزدهم / شماره ۴ / پاییز ۹۲ / مسلسل ۵۷

چکیده

دریافت مقاله: ۹۲/۵/۵ ، پذیرش مقاله: ۹۲/۷/۱۸

مقدمه: سلول‌های کشنده طبیعی (NK)،از طریق مکانیسم‌هایی همچون سایتوتوکسیسیتی و تولید سایتوکاین، اولین خط دفاعی علیه عفونت‌ها بشمار می‌آیند. توانایی سایتوتوکسیسیتی سلول‌های NK با پذیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلول‌های کشنده (KIR) موجود در سطح سلول ارتباط دارد. برهمکنش میان KIRها و مولکول‌های آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA) کلاس I، پاسخ‌های سلول‌های NK را در حذف سلول‌های عفونی تنظیم می‌کند. بنابراین، در ادامه یک مطالعه مقدماتی،هدف این مطالعه تکمیلی بررسی تأثیر ژن‌های KIR، ژن‌های لیگاند HLA و ترکیب KIR-HLA در استعداد ابتلا به سل (TB) در جمعیت لر بود.

مواد و روش‌ها: DNA ژنومی ۵۰ بیمار سلی از استان لرستان برای ۱۶ ژن KIR و ۵ لیگاند HLA کلاس I اصلی آنها، به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز با استفاده از پرایمرهای اختصاصی توالی (PCR-SSP) ژنوتایپ شدند. درنهایت، این نتایج با نتایج ۱۰۰ فرد لر سالم مقایسه شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه، فراوانی KIR3DS1 به طور معنی‌داری در گروه کنترل از گروه بیمار بالاتر بود(۴۵٪ در مقابل ۲۴٪، Pc=۰/۰۲۰۴). همچنین، ترکیب KIR3DS1+HLA-B $Bw4^{Ile80}$ در افراد کنترل در مقایسه با بیماران سلی فراوان‌تر بود(۲۵٪ در مقابل ۴٪، Pc=۰/۰۰۳۴).

بحث و نتیجه‌گیری: این یافته‌ها دلالت بر عدم توازن ژنتیکی بین ژن‌های KIR مهاری و فعال‌کنندگی و ترکیبات KIR-HLA در بیماران سلی جمعیت لر دارند. سطح پایین KIRهای فعال‌کنندگی و به ویژه KIR3DS1 و ترکیب آن با HLA-B Bw4Ile80 ممکن است در استعداد ابتلا به سل در جمعیت لر تأثیر داشته باشد. در واقع، این یافته‌ها نتایج مطالعه مقدماتی ما را تأیید کرد.

واژه‌های کلیدی: توبرکلوزیس، سلول‌های NK، KIR، HLA.

آدرس مکاتبه: خرم‌آباد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی

پست الکترونیک: tsabooteh @yahoo.com

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-10-15]

مقدمه

سل (TB)[1] با بیش از ۹ میلیون مورد ابتلای جدید و تقریباً دو میلیون مرگ‌ومیر در هر سال، مسئله مهمی در سلامت عمومی جهانی به حساب می‌آید. معمولاً پاسخ‌های سیستم ایمنی انسان در دوره‌ی کمون، از گسترش مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و بقای عفونت جلوگیری می‌کنند (۱). ایمنی ذاتی و اکتسابی، هر دو بر علیه سل فعالیت می‌کنند، اگرچه تاکنون نقش ایمنی ذاتی به خوبی مشخص نشده است (۲). اما مطالعات دیگر نشان داده‌اند که ایمنی ذاتی در پاسخ ایمنی به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نقش مهمی دارد زیرا دوسوم مبتلایان به سل، سالم باقی می‌مانند و تست پوستی توبرکولین منفی دارند (۳).

سلول‌های کشنده طبیعی (NK)[2] از طریق مکانیسم‌هایی همچون سایتوتوکسیسیتی و تولید سایتوکاین، اولین خط دفاعی علیه عفونت‌های مایکوباکتریومی بشمار می‌آیند (۴). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که در ایمنی ذاتی، سلول‌های NK $CD3^{-}CD56^{+}$ جداشده از افراد سالم، مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای ریوی آلوده به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را لیز می‌کنند (۵). همچنین در ایمنی اکتسابی، سلول‌های NK با افزایش عملکرد سلول‌های T اجرایی $CD8^{+}$ و مهار کردن سلول‌های T تنظیمی در مهار عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نقش دارند (۶،۷). توانایی سایتوتوکسیسیتی سلول‌های NK با پذیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلول‌های کشنده (KIR)[3] که در سطح سلول NK قرار دارند، مرتبط است (۸). این پذیرنده‌ها، مولکول‌های سطحی تنظیم‌کننده‌ای هستند که علاوه بر سطح سلول‌های NK، در برخی از زیرگروه‌های لنفوسیت‌های T نیز حضور دارند (۹). تاکنون ۱۴ ژن KIR و ۲ ژن کاذب توصیف شده‌اند. هاپلوتیپ‌های A و B دو هاپلوتیپ اصلی هستند، که بر اساس محتوای ژنتیکی‌شان تعریف شده‌اند(۱۲-۱۰). هاپلوتیپ A در محتوای ژنتیکی یکنواخت است و ترکیبی از ژن‌های 2DL1، 2DL3، 2DL4، 3DL1، 3DL2، 3DL3، 2DS4، 2DP1 و 3DP1 می‌باشد. هاپلوتیپ‌های B حاوی تعداد متنوعی از پذیرنده‌های مهاری و فعال‌کنندگی می‌باشند و نیز عامل اولیه اختلاف چشمگیر در پروفایل‌های ژنتیکی جمعیت‌های مختلف جهان بشمار می‌آیند (۱۵-۱۳). تفاوت در هاپلوتیپ‌های مختلف A و B منجر به ایجاد تنوع در نوع و تعداد ژنوتیپ‌های KIR می‌شود (۱۶).

فعالیت سلول‌های NK توسط سیستم‌های پذیرنده‌ی متعددی تنظیم می‌شوند (۱۷). KIRها و لیگاندهای آنان، همچون مولکول‌های آنتی‌ژن لکوسیتی انسانی (HLA)[4] کلاس I، نقش مهمی در تنظیم فعالیت سلول‌های NK دارند (۱۸). پذیرنده KIR2DL1 به گروه HLA-C2 متصل می‌شود و پذیرنده KIR2DL2/3 به گروه HLA-C1 متصل می‌شود (۱۹،۲۰) که هر دو سیگنال‌های مهاری تولید می‌کنند (۲۱). پذیرنده KIR3DL1 با اتصال به آلوتیپ‌های HLA-Bw4 که بر روی ۴۰٪ از آلوتیپ‌های HLA-B (۲۲) و به ویژه مولکول‌های HLA-A (۲۳،۲۴) تظاهر می‌یابند، شناخته می‌شود. پذیرنده KIR2DS1 با اتصال ضعیف به آلوتیپ‌های HLA-C2 نشان داده می‌شود و KIR2DS2 ممکن است اتصال ضعیفی با HLA-C1 داشته باشد. پذیرنده KIR3DS1 با آلوتیپ‌های HLA-Bw4 در ارتباط است (۲۵).

وراثت مستقل ژن‌های KIR و HLA منجر به ایجاد تنوع در ترکیبات KIR-HLA در افراد می‌شود. یکی از نتایج این تنوع که می‌تواند سبب راه‌اندازی و یا توقف فعالیت

1 . Tuberculosis
2. Natural Killer
3. Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor
4. Human Leukocyte Antigen

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-10-15]

سلول‌های NK شود، این است که پاسخ ایمنی ذاتی در برابر عفونت‌ها ممکن است در افراد مختلف متفاوت باشد (۲۶). بنابراین عدم کنترل موفق عفونت در افراد ممکن است نتیجه تأثیر محتوای ژنتیکی KIR و لیگاندهای HLA باشد. این امر ممکن است منجر به غلبه نمودن مهار در سلول‌های NK شود.

مطالعه مقدماتی ما در سال ۲۰۱۲ بر روی بیماران مبتلا به سل جمعیت لر نشان داد که ترکیب KIR3DS1+HLA-B $Bw4^{Ile80}$ با استعداد ابتلا به سل در جمعیت لر ارتباط دارد (۲۷). با توجه به این که در آن مطالعه به دلیل عدم وجود نتایج جمعیت لر سالم، نتایج بیماران مبتلا به سل در جمعیت لر با نتایج جمعیت ایرانی مطالعه تاجیک و همکاران (۲۸،۲۹) مقایسه شده بود، ابهاماتی در مورد نتایج حاصل از آن مطالعه وجود داشت. حال با توجه به مشخص شدن نتایج KIR/HLA در جمعیت لر سالم (۳۰،۳۱)، مطالعه تکمیلی حاضر با مقایسه نتایج بیماران مبتلا به سل در جمعیت لر با نتایج جمعیت لر سالم به حل ابهامات نتایج حاصل از مطالعه قبلی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

گروه بیمار شامل ۵۰ فرد مبتلا به سل غیرخویشاوند لر ساکن استان لرستان بود. بیماران بر اساس اسمیر و کشت نمونه خلط در مرکز بهداشت شهر خرم‌آباد تشخیص داده شدند. نمونه‌های خون با رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از افراد بیمار و یا والدین قانونی آنها و با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان جمع‌آوری شدند. گروه کنترل شامل ۱۰۰ فرد سالم غیرخویشاوند لر ساکن استان لرستان بود که نتایج آن در جایی دیگر منتشر شده است(۳۰،۳۱).

DNA با استفاده از کیت EXTRA GENE I (BAG،آلمان) از لکوسیت‌های خون محیطی استخراج شد. ژنوتیپ نمونه‌های DNA جهت بررسی وجود یا عدم وجود ۱۶ ژن KIR با کیت KIR TYPE (BAG،آلمان) و ۵ ژن لیگاند HLA کلاس I آنها (HLA-C1، C2، $B\ Bw4^{Ile80}$، $B\ Bw4^{Thr80}$ و A Bw4) با کیت EPITOP TYPE (BAG،آلمان) به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز با استفاده از پرایمرهای اختصاصی توالی (PCR-SSP) مشخص گردید (۲۷).

فراوانی ژن‌های KIR و لیگاندهای HLA به روش شمارش مستقیم محاسبه شدند. علاوه بر این، فراوانی ژنوتیپ‌های KIR، ژنوتیپ‌های لیگاند HLA و ترکیبات KIR-HLA مهاری و فعال‌کنندگی نیز تعیین شدند. جهت بررسی معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه بیمار و کنترل از آزمون χ^2 استفاده شد. برای تصحیح معنی‌داری تصادفی از روش تصحیح Yates استفاده گردید. در نهایت، پس از تصحیح Pc<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

فراوانی ژن‌های KIR و لیگاند HLA در گروه کنترل و گروه بیماران مبتلا به سل جمعیت لر در جدول ۱ نشان داده شده است. فقط فراوانی KIR3DS1 در بیماران مبتلا به سل در مقایسه با گروه کنترل (۲۴٪ در مقابل ۴۵٪، Pc=۰/۰۲۰۴) به طور معنی‌داری کمتر بود. البته KIR2DS1 و KIR2DS5 نیز در بیماران سلی در مقایسه با افراد کنترل فراوانی کمتری داشتند (به ترتیب ۳۰٪ در مقابل ۴۸٪ و ۲۶٪ در مقابل ۴۰٪، P<۰/۰۵)ولی این نتایج معنی‌داری خود را پس از تصحیح از دست دادند (جدول ۱). در مجموع ۱۳ ژنوتیپ KIR مختلف در گروه بیماران مبتلا به سل و ۲۲ ژنوتیپ در گروه کنترل شناسایی شدند. همچنین ۶ ژنوتیپ لیگاند HLA در گروه‌های مورد مطالعه شناسایی شدند. تفاوت معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ‌های KIR و لیگاند HLA میان دو گروه وجود نداشت.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-10-15]

جدول ۱. مقایسه فراوانی ژن‌های KIR، ژن‌های لیگاند HLA و ژنوتیپ‌های KIR در گروه‌های کنترل و مبتلا به سل جمعیت لر

ژن‌هاو ژنوتیپ‌ها	فراوانی در گروه کنترل* (n=۱۰۰)	فراوانی در گروه بیمار (n=۵۰)
ژن‌های KIR		
مهاری		
2DL1	۹۸	۹۶
2DL2	۵۴	۵۸
2DL3	۸۸	۸۴
2DL4	۱۰۰	۱۰۰
2DL5	۶۱	۵۰
3DL1	۹۶	۱۰۰
3DL2	۱۰۰	۱۰۰
3DL3	۱۰۰	۱۰۰
فعال‌کنندگی		
2DS1	۴۸	۳۰(ب)
2DS2	۵۵	۵۸
2DS3	۳۴	۳۲
2DS4	۹۶	۱۰۰
2DS5	۴۰	۲۶(ب)
3DS1	۴۵	۲۴ (الف)
ژن‌های کاذب		
2DP1	۹۸	۹۶
3DP1	۱۰۰	۱۰۰
ژن‌های لیگاند HLA		
C1	۷۵	۸۴
C2	۷۰	۶۰
B Bw4 Ile80	۵۸	۴۶
B Bw4 Thr80	۹	۴
A Bw4	۳۸	۴۰
ژنوتیپ‌های KIR		
AA	۲۹	۳۴
Bx	۷۱	۶۶

(الف) تفاوت معنی‌دار پس از تصحیح(Pc<۰/۰۵)

(ب) تفاوت معنی‌دار پیش از تصحیح(P<۰/۰۵)

* شاهسوار و همکاران ۲۰۱۳

با توجه به این که توانایی KIRها در ایجاد پاسخ‌های مهاری و فعال‌کنندگی بستگی به در دسترس بودن لیگاندهای HLA کلاس I مربوطه دارد، ترکیبات KIR-HLA نیز در این مطالعه بررسی شدند. فراوانی ترکیبات KIR-HLA مهاری (2DL2/3+HLA-C1، 2DL1+HLA-C2، 3DL1+HLA-B $Bw4^{Ile80}$، 3DL1+HLA-B $Bw4^{Thr80}$ و 3DL1+HLA-A Bw4) و ترکیبات KIR-HLA فعال‌کنندگی (2DS2+HLA-C1، 2DS1+HLA-C2، 3DS1+HLA-B $Bw4^{Ile80}$، 3DS1+HLA-B $Bw4^{Thr80}$ و 3DS1+HLA-A Bw4) در گروه کنترل و گروه مبتلا به سل جمعیت لر در جدول ۲ نشان داده شده است. فقط فراوانی KIR3DS1+HLA-B $Bw4^{Ile80}$ به طور معنی‌داری در گروه مبتلا به سل نسبت به گروه کنترل (۴٪ در مقابل ۲۵٪، Pc=۰/۰۰۳۴) کمتر بود (جدول ۲).

جدول ۲. فراوانی ترکیبات KIR-HLA مهاری و فعال‌کنندگی در گروه‌های کنترل و مبتلا به سل جمعیت لر

	ترکیبات KIR-HLA	فراوانی در گروه کنترل* (n=۱۰۰)	فراوانی در گروه بیمار (n=۵۰)
مهاری			
	2DL2/3+C1	۷۵	۸۴
	2DL1+C2	۶۸	۵۶
	3DL1+B Bw4Ile80	۵۶	۴۶
	3DL1+B Bw4Thr80	۹	۴
	3DL1+A Bw4	۳۶	۴۰
فعال‌کنندگی			
	2DS2+C1	۴۷	۴۸
	2DS1+C2	۲۹	۲۴
	3DS1+B Bw4Ile80	۲۵	۴ (الف)
	3DS1+B Bw4Thr80	۶	۲
	3DS1+A Bw4	۲۱	۸

(الف) تفاوت معنی‌دار پس از تصحیح(Pc<۰/۰۵)

* شاهسوار و همکاران ۲۰۱۳

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-10-15]

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 بشمار می‌آیند. این سلول‌ها در کنترل آزادسازی سایتوکاین‌هایی همچون فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF)[1] که سایتوکاینی مهم بر علیه بقا عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌باشد، نقش دارند (۳۲).

بر اساس مطالعه وانکایالاپاتی[2] و همکاران در سال ۲۰۰۴، سلول‌های NK فعال شده توسط مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، با تحریک مونوسیت‌ها به تولید IL-12[3]، IL-15 و IL-18، سبب تولید IFN-γ[4] از سلول‌های T $CD8^+$ می‌شود (۶). مطالعه بعدی این افراد در سال ۲۰۰۵ نیز نشان داد که در ایمنی ذاتی، سلول‌های NK $CD3^-$ $CD56^+$ جدا شده از افراد سالم، مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای ریوی آلوده به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را لیز می‌کنند (۵).

این حقیقت که تنها علائم بالینی تعداد کمی از بیماران مبتلا به سل گسترش می‌یابد ممکن است به علت وجود فاکتورهای ژنتیکی مختلفی همچون SLC11A1[5]، NOS2A[6]، TLRها[7]، IFNGR1[8] و KIRها که در مقاومت به سل نقش دارند، باشد (۳۵-۳۳). بر اساس مقاله مروری ابی‌راشد و پرهام[9]، پذیرنده‌های فعال‌کنندگی KIR در مواردی همچون مقاومت به عفونت، تولیدمثل موفق و استعداد ابتلا به بیماری‌های خودایمنی نقش دارند (۳۶).

مطالعه مقدماتی ما ارتباط بین KIRها و استعداد ابتلا به سل را در جمعیت لر نشان داد. در واقع، کاهش فراوانی یک ژن KIR فعال‌کنندگی، هم به‌تنهایی و هم در ترکیب با لیگاند HLA مربوطه، در بیماران مبتلا به سل جمعیت لر مشاهده شد (۲۷). همچنین، چندین مطالعه دیگر بر روی ارتباط سلول‌های NK و سل در جمعیت‌های ایرانی انجام شده است (۳۹-۳۷). مطالعه تاجیک و همکاران در سال ۲۰۱۲ بر روی ۱۰۷ بیمار مبتلا به سل ایرانی و ۱۰۰ فرد سالم ایرانی نشان داد که ترکیبات KIR-HLA مهاری و فعال‌کنندگی در گروه‌های سالم و بیمار تفاوت معنی‌داری ندارند. در نتیجه آنها نقش ترکیبات KIR-HLA را در محدودسازی عفونت سل، کم تأثیر بیان نمودند (۳۷). البته وجود چنین نتیجه متناقضی ممکن است مربوط ناهمگن بودن جمعیت مورد مطالعه توسط تاجیک و همکاران باشد. ولی برخی مطالعات دیگر دلالت بر نقش این مولکول‌ها در سل داشتند (۳۸،۳۹).

در این مطالعه، بر خلاف مطالعه مندز[10] و همکاران که افزایش معنی‌دار KIR2DL1 و KIR2DL3 در بیماران مبتلا به سل را گزارش کردند (۳۵)، فراوانی ژن‌های KIR مهاری در بیماران مبتلا به سل و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشتند. در واقع در جمعیت لر، تفاوت معنی‌داری در فراوانی ژن‌های KIR مهاری، ژن‌های لیگاند HLA، ژنوتیپ‌های KIR و ژنوتیپ‌های لیگاند HLA در بیماران مبتلا به سل و گروه کنترل یافت نشد. بر عکس، فراوانی ژن‌های KIR فعال‌کنندگی و به ویژه KIR3DS1 در بیماران مبتلا به سل کاهش معنی‌داری داشت.

1. Tumor Necrosis Factor
2. Vankayalapati
3. Interleukin
4. Interferon Gamma
5. Solute Carrier family 11 member 1
6. Nitric-Oxide Synthase Activity
7. Toll-Like Receptor
8. Interferon Gamma Receptor 1
9. Abi-Rached & Parham
10. Mendez

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-10-15]

همچنین در مطالعه‌ای که توسط مندز و همکاران انجام شد، کاهش معنی‌دار فراوانی KIR2DS2 در ترکیب با لیگاند مربوطه (HLA-C1) در بیماران مبتلا به سل گزارش شد. البته این نتیجه معنی‌داری خود را پس از تصحیح، از دست داد. برعکس، در مطالعه حاضر در جمعیت لر، کاهش معنی‌دار فراوانی ترکیب KIR3DS1+HLA-B $Bw4^{Ile80}$ در بیماران مبتلا به سل نسبت به گروه کنترل وجود داشت. نکته قابل توجه در این دو مطالعه این بود که در هر دو مطالعه، کاهش فعالیت سلول‌های NK در بیماران مبتلا به سل، البته با دو مکانیسم متفاوت، وجود داشت. به نظر می‌رسد که این موضوع ممکن است وابسته به تنوع ژنتیکی در دو جمعیت باشد و مطالعات بیشتری را می‌طلبد.

این مطالعه تکمیلی، نتایج مطالعه مقدماتی ما (۲۷) درباره نقش KIRهای فعال‌کنندگی و لیگاندهای HLA آنها در بیماران مبتلا به سل جمعیت لر را تأیید کرد. از آنجایی که نقش سلول‌های NK در محدود نمودن عفونت سل با اهمیت بشمار می‌آید به نظر می‌رسد که در آینده مطالعات ژنتیکی بر روی سایر سیستم‌های پذیرنده-لیگاند سلول‌های NK ازجمله پذیرنده‌های شبه لکتین[1] (۴۰) و پذیرنده‌های سایتوتوکسیسیتی طبیعی[2] و لیگاندهای آندوژنیک آنها (۴۱) می‌تواند منجر به یافته‌های ارزشمندی گردد.

در مجموع، این مطالعه نشان داد که فراوانی ژن‌های KIR فعال‌کنندگی و به ویژه KIR3DS1 در بیماران مبتلا به سل نسبت به گروه کنترل سالم، کمتر است. بنابراین، عدم توازن ژنتیکی بین ژن‌های KIR مهاری و فعال‌کنندگی ممکن است بر استعداد ابتلا به سل در جمعیت لر تأثیر داشته باشد. علاوه بر این، استعداد ابتلا به سل، با توازن کلی ترکیبات KIR-HLA مهاری و فعال‌کنندگی نیز ارتباط دارد. بدین ترتیب که ترکیب KIR3DS1+HLA-B $Bw4^{Ile80}$ ممکن است با استعداد ابتلا به سل در جمعیت لر در ارتباط باشد و عدم حضور KIR3DS1+HLA-B $Bw4^{Ile80}$ ممکن است منجر به ایجاد زمینه ژنتیکی برای کاهش فعالیت سلول‌های NK شود. در واقع،این نتایج ممکن است بیانگر این باشد که فراوانی اندک KIRهای فعال‌کنندگی و به ویژه KIR3DS1 و ترکیب آن با HLA-B $Bw4^{Ile80}$ در مبتلایان به سل ممکن است پاسخ‌های سلول NK را از وضعیت فعالیت به وضعیت مهار شیفت دهد، که این امر برای مبتلایان به سل خطرناک است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پرسنل محترم مرکز بهداشت شهرستان خرم‌آباد و بیماران مبتلا به سل که در این مطالعه شرکت کردند تشکر می‌گردد. این مطالعه به وسیله معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی لرستان تحت گرنت به شماره ۱۱۲۹ حمایت گردید.

1. Lectin-like Receptors
2. Natural Cytotoxicity Receptors

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-10-15]

References

1. Rylance J, Pai M, Lienhardt C, Garner P. Priorities for tuberculosis research: a systematic review. Lancet Infect Dis.2010;10(12):886-892.
2. Korbel DS, Schneider BE, Schaible UE. Innate immunity in tuberculosis: myths and truth. Microbes Infect.2008;10(9):995-1004.
3. Vankayalapati R, Barnes PF. Innate and adaptive immune responses to human Mycobacterium tuberculosis infection. Tuberculosis (Edinb).2009;89 Suppl 1:S77-80.
4. Culley FJ. Natural killer cells in infection and inflammation of the lung. Immunology.2009;128(2):151-163.
5. Vankayalapati R, Garg A, Porgador A, Griffith DE, Klucar P, Safi H, et al. Role of NK cell-activating receptors and their ligands in the lysis of mononuclear phagocytes infected with an intracellular bacterium. J Immunol.2005;175(7):4611-4617.
6. Vankayalapati R, Klucar P, Wizel B, Weis SE, Samten B, Safi H, et al. NK cells regulate CD8+ T cell effector function in response to an intracellular pathogen. Journal of immunology.2004;172(1):130-137.
7. Roy S, Barnes PF, Garg A, Wu S, Cosman D, Vankayalapati R. NK cells lyse T regulatory cells that expand in response to an intracellular pathogen. J Immunol.2008;180(3):1729-1736.
8. 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;19:197-223.
9. 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(1):33-37.
10. 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 U S A.2000;97(9):4778-4783.
11. Marsh SGE, 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(1):79-86.
12. Trowsdale J. Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes. Immunity.2001;15(3):363-374.
13. 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):1114-1119.
14. 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.
15. 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(4):221-229.
16. Rajalingam R. Killer cell immunoglobulin-like receptors influence the innate and

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-10-15]

adaptive immune responses. Iran J Immunol.2007;4(2):61-78.
17. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Nat Immunol.2008;9(5):503-510.
18. Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. Nat Rev Immunol.2005;5(3):201-214.
19. 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(9):4026-4028.
20. 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. Journal of immunology.1998;161(2):571-577.
21. 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(5):439-449.
22. 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):1235-1242.
23. 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(2):505-518.
24. Dohring C, Scheidegger D, Samaridis J, Cella M, Colonna M. A human killer inhibitory receptor specific for HLA-A1,2. Journal of immunology.1996;156(9):3098-3101.
25. 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):13224-13229.
26. 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):1-15.
27. 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.
28. Tajik N, Shahsavar F, Mousavi T, Radjabzadeh MF. Distribution of KIR genes in the Iranian population. Tissue Antigens.2009; 74: 22-31.
29. Tajik N, Shahsavar F, Nasiri M, Radjabzadeh MF. Compound KIR-HLA genotype analyses in the Iranian population by a novel PCR-SSP assay. Int J Immunogenet.2010;37(3):159-168.
30. Shahsavar F, Azargoon AR , Jafarzadeh M, Forutani S, Asadifar B. Distribution of KIR genes in the Lur population of Iran. Life Sci J.2013;10(6s):11-16.
31. Shahsavar F, Sabooteh T, Forutani S, Jafarzadeh M, Asadifar B. Comparision of

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-10-15]

KIR/HLA genotypic analysis in Lur and Iranian populations. Yafte. (In Persian)
32. Vejbaesya S, Chierakul N, Luangtrakool P, Sermduangprateep C. NRAMP1 and TNF-alpha polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Thais. Respirology.2007;12(2):202-206.
33. Velez DR, Hulme WF, Myers JL, Stryjewski ME, Abbate E, Estevan R, et al. Association of SLC11A1 with tuberculosis and interactions with NOS2A and TLR2 in African-Americans and Caucasians. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.2009;13(9):1068-1076.
34. Velez DR, Hulme WF, Myers JL, Weinberg JB, Levesque MC, Stryjewski ME, et al. NOS2A, TLR4, and IFNGR1 interactions influence pulmonary tuberculosis susceptibility in African-Americans. Hum Genet.2009;126(5):643-653.
35. 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(5):386-389.
36. 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(8):1319-1332.
37. 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(2):90-96.
38. Mousavi T, Farnia P, Tajik N, Soofi M. Elevation of CD56brightCD16- lymphocytes in MDR pulmonary tuberculosis. Iran J Immunol.2010;7(1):49-56.
39. 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(3):189-194.
40. Ma J, Guo X, Wu X, Li J, Zhu X, Li Z, et al. Association of NKG2D genetic polymorphism with susceptibility to chronic hepatitis B in a Han Chinese population. J Med Virol.2010;82(9):1501-1507.
41. Choy MK, Phipps ME. MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease. Trends Mol Med.2010;16(3):97-106.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2026-10-15]