نقش تعادل میان KIR های مهاری و فعال کنندگی در تعیین استعداد ابتلا به اسپوندیلیت انکیلوزان

فرهاد شاهسوار[1]، طاهره موسوی[2]، توماج سابوته[1]
۱- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۲- گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی تهران. تهران، ایران

یافته / دوره چهاردهم / شماره ۳ / تابستان ۹۱ / مسلسل ۵۲

چکیده

دریافت مقاله: ۹۰/۹/۲۰ ، پذیرش مقاله: ۹۰/۱۱/۱۸

مقدمه: اسپوندیلیت انکیلوزان (AS) یک بیماری پیشرونده و ناتوان‌کننده است که تقریباً ۰/۹٪ افراد را در سراسر دنیا مبتلا می‌سازد. تاکنون مکانیسم دقیق شروع و پیشرفت AS شناخته نشده است. ارتباط میان HLA-B27 و AS به‌عنوان قوی‌ترین ارتباط بین یک مولکول آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA) کلاس I و بیماری باقی است. علی‌رغم تحقیقات وسیع، نقش پاتوژنیک این ژن و محصول آن هنوز حل نشده است. همچنین ژن‌هایی غیر از HLA-B27 وجود دارند که به‌نظر می‌رسد در اتیولوژی بیماری دخیل باشند.

مجموعه ژنی پذیرنده شبه ایمونوگلبولینی سلول کشنده (KIR) بر روی کروموزوم ۱۹q13.4 در کمپلکس پذیرنده لکوسیت قرار گرفته است. ژن‌های KIR گروهی از مولکول‌ها را کد می‌کنند که بر روی سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و در برخی سلول‌های T بیان می‌شوند. پروتئین‌های KIR به‌عنوان پذیرنده‌هایی عمل می‌کنند که مولکول‌های HLA کلاس I را شناسایی می‌کنند و به‌طور مستقیم در فعالیت و مهار سلول‌های NK دخیل می‌باشند. KIR ها و لیگاندهای HLA کلاس I آنها در پاتوژنز انواع مختلف بیماری‌های خودایمنی مشارکت دارند.

عدم تعادل KIR های مهاری و فعال‌کنندگی، عامل کلیدی است که می‌تواند پاتوژنز AS را تحت تأثیر قرار دهد. با این وجود نقش تعادل میان KIR های مهاری و فعال کنندگی در تعیین استعداد ابتلا به AS 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 AS درگیر باشند.

واژه‌های کلیدی: پذیرنده‌های شبه ایمونوگلبولینی سلول کشنده، آنتی‌ژن لکوسیتی انسان، اسپوندیلیت انکیلوزان.

آدرس مکاتبه: تهران، پردیس همت،دانشگاه علوم پزشکی تهران
پست الکترونیک: tshabestari@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

مقدمه

اسپوندیلیت انکیلوزان (AS)[1] یک بیماری پیشرونده و ناتوان‌کننده است که تقریباً ۰/۹٪ از افراد در سراسر دنیا دچار آن می‌باشند (۱). تظاهرات بالینی AS می‌تواند از بیماری تا بیمار دیگر بسیار متنوع و شامل التهاب ستون فقرات و مفاصل ساکروایلیاک، به همراه درد و خشکی و در نهایت تغییر شکل استخوان و خشکی پیشرونده مفاصل، آرتریت مفاصل اطراف استخوان لگن باشد. همچنین التهاب خارج مفصلی مانند التهاب در ریه، کلیه، شبکیه چشم، تاندون‌ها و آئورت نیز ممکن است دیده شود (۲).

علی‌رغم تحقیقات وسیع، تاکنون مکانیسم دقیق شروع و پیشرفت AS مشخص نشده است (۳). به‌عنوان قوی‌ترین ارتباط بین یک مولکول آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA)[2] کلاس I و بیماری، می‌توان به ارتباط میان HLA-B27 و AS اشاره کرد (۴). ولی مکانیسم اصلی تأثیر HLA-B27 بر روی استعداد ابتلا به AS نیز به‌خوبی مشخص نشده است (۷-۵). با این حال، مطالعات نشان داده است که HLA-B27 تنها ۱۶٪ از کل خطر ژنتیکی برای بیماری را تشکیل می‌دهد (۸). بررسی‌های ژنومی گسترده، نواحی متعددی را بر روی کروموزوم‌های 1p، 2q، 6p، 6q، 10q، 11q، 16q، 17q، 19q و 21q در ارتباط با بیماری AS مطرح کرده‌اند (۱۲-۹). به عنوان مثال می توان به ژن پذیرنده IL-23[3] بر روی کروموزوم 1p (۱۳)، ژن‌های TNF-α[4] (۴) و TAP-1[5] (۱۴) بر روی کروموزوم 6p، ژن TGF-β1[6] بر روی کروموزوم 19q (۱۵) و ژن پذیرنده IL-1 بر روی کروموزوم 21q (۲) اشاره کرد.

از این میان مجموعه ژنی KIR[7] با طول حدود ۲۰۰Kb-۱۰۰ بر روی کروموزوم ۱۹ جدیدترین آنها می‌باشد (۱۲-۹). KIRها با موتیف‌های خاصی از مولکول‌های HLA کلاس I برهمکنش داده و موجب تعدیل فعالیت لیزکنندگی سلول‌های NK[8] می‌شوند (۱۶). ژنوتیپ‌های KIR-HLA با مهار کمتر و فعالیت بیشتر در مقاومت به عفونت‌ها (۱۷)، سرطان‌ها (۲۱-۱۸) و برخی بیماری‌های (۲۲) سودمند به‌نظر می‌رسند.

اگرچه این ژنوتیپ‌ها احتمالاً با خطر ابتلا به اختلالات التهابی و خودایمنی مانند IBD[9] (۲۳)، پسوریازیس (۲۴) و اختلالات تولیدمثلی (۲۵) همراه هستند. 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 (۲۶،۲۷). با توجه به مطالب فوق در این مقاله مروری به بررسی نقش KIR در استعداد ابتلا به بیماری AS به عنوان یک بیماری خودایمنی می‌پردازیم. قابل ذکر است که جهت نگارش این مقاله مروری، ۷۰ مقاله مناسب با استفاده از کلمات کلیدی KIR، HLA و AS انتخاب شدند که از بین آنها ۱۲ مقاله مربوط به خود ما بود.

پذیرنده‌های شبه ایمونوگلبولینی سلول کشنده

پذیرنده‌های شبه ایمونوگلبولینی سلول کشنده (KIR) مولکول‌های سطحی تنظیم‌کننده‌ای هستند که بر روی سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و برخی زیرگروه‌های لنفوسیت‌های T یافت می‌شوند (۲۸،۲۹). مجموعه ژنی KIR بر روی کروموزوم 19q13.4 در LRC شامل یک ناحیه سنترومریک و یک ناحیه تلومریک می‌باشد که این دو ناحیه به‌وسیله KIR2DL4 حاضر در تمامی هاپلوتیپ ها، 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 (۳۰).

1. Ankylosing Spondylitis
2. Human Leukocyte Antigen
3. Interleukin-23
4. Tumor Necrosis Factor-α
5. Transporter-Associated Protein-1
6. Transforming Growth Factor-beta 1
7. Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor
8. Natural Killer cells
9. Inflammatory Bowel Disease

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

تاکنون، ۱۶ ژن KIR شرح داده شده است (۱۶،۳۱). هر کدام از آنها دو یا سه دومن ایمونوگلوبولینی خارج سلولی درگیر در اتصال به لیگاند و یک دنباله سیتوپلاسمی بلند یا کوتاه درگیر در انتقال سیگنال دارند. نام‌های اطلاق شده به ژن‌های KIR بر اساس ساختار مولکول‌های کد شونده توسط آنها هستند. اولین رقم به دنبال نام KIR مربوط به تعداد دومن های شبه ایمونوگلوبولینی در مولکول و D نشان دهنده دومن[1] است. حرف D توسط L نشان دهنده دنباله سیتوپلاسمی بلند[2]، S نشان دهنده دنباله سیتوپلاسمی کوتاه[3] و یا P نشان دهنده ژن های کاذب[4] دنبال شده است. رقم آخر نشان دهنده شماره ژن کد کننده یک پروتئین با این ساختار می‌باشد(۳۲). بنابراین KIR2DL1، KIR2DL2 و KIR2DL3 پذیرنده‌هایی با دو دومن شبه ایمونوگلوبولینی خارج سلولی و یک دنباله سیتوپلاسمی بلند کد می‌کنند. دنباله‌های بلند KIR های مهاری (iKIR) شامل یک یا دو موتیف مهاری با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی می‌باشند، که سیگنال‌های مهاری را راه‌اندازی می‌نمایند. دنباله‌های کوتاه KIR های فعال کنندگی (aKIR) هیچ موتیف سیگنالی را حمل نمی کنند (۳۳).

لیگاندهای KIR

پروتئین‌های HLA توسط یک منطقه ژنتیکی به نام MHC کد می‌شوند (۳۴). تفاوت‌های میان پروتئین‌های HLA در درجه اول در ناحیه انتهای آمینی این مولکول‌ها واقع شده‌اند که به پپتیدها اتصال می‌یابند و با پذیرنده‌های سلول T یا مولکول‌های پذیرنده KIR برهمکنش دارند. KIR های مهاری موتیف مجزایی از مولکول‌های پلی‌مورفیک HLA کلاس I را شناسایی می‌کنند و سیگنال‌هایی را راه‌اندازی می‌کنند که از فعالیت سلول NK جلوگیری می‌نمایند.

برهمکنش‌های iKIR-HLA به‌خوبی تعریف شده‌اند. KIR2DL1 به آلوتیپ‌های Cw*02، Cw*04، Cw*05، Cw*06، Cw*15 و Cw*17 حاوی لیزین در اسید آمینه موقعیت ۸۰ واقع شیار اتصال به پپتید ($HLA\text{-}C^{K80}$ گروه C2 نامیده می شود) متصل می‌شود (۳۵). KIR2DL2 و KIR2DL3 به آلوتیپ‌های Cw*01، Cw*03، Cw*07، Cw*08، Cw*12، Cw*13 و Cw*14 حاوی آسپارژین در اسید آمینه موقعیت ۸۰ ($HLA\text{-}C^{N80}$ گروه C1 نامیده می شود) اتصال می‌یابد (۳۶). KIR3DL1 نیز به آلوتیپ‌های HLA-B و برخی مولکول‌های HLA-A با موتیف Bw4 متصل می‌شود (۳۷). دو شکلی موقعیت ۸۰ در میان آلوتیپ‌های Bw4 برهمکنش آن را با زیرگروه‌های KIR3DL1 تحت تأثیر قرار می‌دهد، به‌طوری که آلوتیپ‌های HLA-B حاوی Bw4 با ایزولوسین در موقعیت ۸۰ (Bw4-I80) عموماً مهار قوی‌تری را از طریق KIR3DL1 اعمال می‌کنند (۳۸). با این حال، آلوتیپ‌های Bw4 حاوی ترئونین در موقعیت ۸۰ (Bw4-T80)، از قبیل HLA-B*2705، به‌نظر می‌رسد که لیگاندهای بهتری برای برخی زیرگروه‌های KIR3DL1 باشند (۳۹).

پذیرنده‌های فعال کنندگی KIR2DS1، KIR2DS2 و KIR3DS1 با همتایان مهاری خود (به‌ترتیب KIR2DL1، KIR2DL2/KIR2DL3 و KIR3DL1) در دومن‌های خارج سلولی تشابه توالی دارند و تصور می‌شود که ویژگی‌های اتصال به همان لیگاندهای HLA را نیز دارند. اتصال ضعیف KIR2DS1 به آلوتیپ‌های HLA-C2 نشان داده شده است، که به‌نظر می‌رسد اهمیت عملکردی داشته باشد (۴۰). KIR2DS2 نیز به‌طور ضعیف به HLA-C1 متصل می شود، اگرچه این باور به‌طور قطعی ثابت نشده است (۴۱). تا همین اواخر، بیان KIR3DS1 در پرده ابهام بود، اما در حال حاضر شواهد قانع کننده‌ای وجود دارد که KIR3DS1 به وضوح بیان می‌شود (۴۲). KIR3DS1 در دومن خارج سلولی خود بیش از ۹۵ درصد با KIR3DL1 تشابه دارد، اما هیچ مدرکی

1. Domain
2. Long
3. Short
4. Pesudogenes

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

مستدلی از برهمکنش میان KIR3DS1 و آلوتیپ‌های Bw4 وجود ندارد. با این حال، اطلاعات ژنتیک اپیدمیولوژیکی (۴۳)، عملکردی (۴۴) و ژنتیک جمعیتی (۴۵) به‌شدت از چنین برهمکنشی حمایت می‌کنند. لیگاندها برای KIR2DL5، KIR2DS3 و KIR2DS5 تاکنون شناسایی نشده‌اند (۳۶).

تنوع کلونال بیان سطح سلولی KIR

تعداد و نوع KIR ها به‌طور قابل ملاحظه‌ای بین افراد متغیر هستند. به‌علاوه، سلول‌های NK در یک فرد می‌توانند تعداد و انواع متغیری از KIRها 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 (۴۶). علاوه بر این، زیرجمعیتی از سلول‌های NK نابالغ ازنظر تکاملی وجود دارد که فاقد پذیرنده‌های مهاری برای MHC کلاس I خودی است و عموماً به سلول‌های هدفی که فاقد بیان MHC کلاس I هستند پاسخ ضعیفی می‌دهد (۴۷). در این راستا، به تازگی نشان داده شده است که دستیابی به صلاحیت عملکردی تحت فرایندی به نام مجوزگرفتن می‌باشد که از طریق برهمکنش پذیرنده‌های مهاری سلول NK با لیگاندهای کلاس I مربوطه صورت می‌گیرد (۴۸). بنابراین، به نظر می رسد که حداقل یک برهمکنش iKIR-HLA برای تکامل عملکردی سلول‌های NK بسیار مهم است.

دو زیرمجموعه از سلول‌های NK در خون محیطی شناخته شده‌اند (۴۹). 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 و از نظر بیان پذیرنده‌های KLR هتروژن هستند. زیر مجموعه 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 و KLR را بیان می‌کنند و تمایل به عدم بیان CD16 و KIR دارند. دو زیرمجموعه سلول‌های NK همچنین بر حسب بیان پذیرنده‌های کموکاین و مولکول‌های چسبان با یکدیگر اختلاف دارند که پیشنهاد می‌کند آنها خصوصیات لانه گزینی متفاوتی دارند (۵۰). در واقع، سلول‌های $CD56^{bright}$ به‌عنوان زیرمجموعه غالب سلول‌های NK در گره‌های لنفاوی انسان یافت شده‌اند (۵۱). علاوه بر این، آنها تفاوت‌های عملکردی مهمی را نشان می‌دهند. زیرمجموعه $CD56^{dim}$ ظرفیت سیتوتوکسیک بیشتری دارد، در حالی که زیرمجموعه $CD56^{bright}$ دارای توانایی بیشتری برای تولید سایتوکاین‌های التهابی در مجاورت با غلظت پایین منوکاین‌ها است (۵۲). اخیراً، افزایش شدید زیرمجموعه $CD56^{bright}$ سلول‌های NK در مایع مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت نشان داده شده است (۵۳).

مطالعات انجام شده در جمعیت‌های غیر ایرانی

مطالعه لوپزلارا[1] و همکاران در سال ۲۰۰۶ به منظور بررسی نقش ژن‌های KIR3DL1 و KIR3DS1 در استعداد ابتلا به AS، در دو جمعیت سفیدپوست HLA-B27 مثبت (یکی از اسپانیا با ۷۱ بیمار و ۱۰۵ کنترل و دیگری از پرتقال ۵۵ بیمار و ۷۵ کنترل) انجام شد. بر اساس این مطالعه، ارتباط ژن KIR3DS1 و همچنین ارتباط ترکیب KIR3DS1 و HLA-B Bw4I80، در استعداد ابتلا به AS در این دو جمعیت، معنی‌دار گزارش شد. آنها همچنین مشاهده کردند که ژن KIR3DL1 در بیماران مبتلا به AS نسبت به گروه کنترل، از فراوانی کمتری برخوردار است. به‌علاوه، در جمعیت اسپانیایی ترکیب KIR3DL1 و HLA-B $Bw4^{I80}$ در گسترش As نقش محافظتی داشت. این محققین در نهایت بیان داشتند که حضور KIR3DS1 یا KIR3DL1 در ترکیب با HLA-B27/HLA-B $Bw4^{I80}$ گسترش AS را تعدیل می‌کند. به بیان

1. Lopez-Larrea

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

دیگـر میـزان اسـتعداد ابـتلا بـه AS بـا تعـادل میـان ترکیبـات KIR/HLA مهاری و فعال‌کنندگی تعیین می‌گردد (۷).

بر اساس مطالعه دیازپنا[1] و همکاران در سال ۲۰۰۸ بـر روی دو جمعیت آسیایی (یک جمعیت چینی با ۴۲ بیمار و ۳۰ کنترل و یـک جمعیـت تایلنـدی بـا ۳۰ بیمـار و ۱۶ کنتـرل) فراوانـی ژن‌هـای KIR3DS1، KIR2DS5 و KIR2DL5 در هـر دو جمعیـت گزارش شد. بـر اسـاس ایـن مطالعـه در بیمـاران مبـتلا بـه AS ژن KIR3DL1 از فراوانی کمتری برخوردار بود (۵).

مطالعه جیائو[2] و همکـاران در سـال ۲۰۰۸ بـه منظـور بررسـی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن KIR و آلل‌های HLA-C در اسـتعداد ابـتلا بـه AS، بـه روش واکـنش زنجیـره‌ای پلیمـراز بـا اسـتفاده از پرایمرهای اختصاصی توالی (PCR-SSP)[3] بر روی DNA ژنـومی ۱۱۹ بیمار مبتلا به AS و ۱۲۸ فرد سـالم بـه عنـوان کنتـرل انجـام گرفـت. بـر اسـاس ایـن مطالعـه فراوانـی ژن‌هـای KIR3DS1 و KIR2DL5 در مبتلایان به AS به‌طور چشمگیری بیـشتر از افـراد گروه کنترل گزارش شد و درصد زیادی از مبتلایان به AS نسبت بـه گروه کنترل، دارای ۲ یا چند ژن فعـال کننـدگی KIR بودنـد. آنهـا همچنین دریافتند که افراد بیمار، آلل هـای HLA-C از جملـه آلـل HLA-Cw*02 را به‌طور چشمگیری نسبت به گروه کنترل بیـشتر دارند. در نهایت این مطالعه نشان داد که وجـود $HLA\text{-}C^{K80}$ و نیـز ترکیب $KIR2DS1/HLA\text{-}C^{K80}$ در مبتلایان به AS نـسبت بـه گروه کنترل شایع‌تر است. عدم تعادل میان KIR های مهاری و فعال کننـدگی و عـدم تعـادل میـان $HLA\text{-}C^{K80}$ و $HLA\text{-}C^{N80}$ نیـز به‌عنوان فاکتوری مؤثر در پاتوژنز بیمـاری AS گـزارش شـد. آنهـا از مطالعه خود نتیجه گرفتند که ترکیب KIR2DS1 و $HLA\text{-}C^{K80}$ احتمالاً از طریق تأثیر بر فعالیت سلول‌های NK در استعداد ابـتلا بـه AS مؤثر است (۳).

بر خلاف مطالعات فوق، مطالعـه هـاروی[4] و همکـاران در سـال ۲۰۰۸ به منظور تعیین نقش ژن‌های KIR3DL1، KIR3DS1 و KIR3DL2 در استعداد ابتلا به AS در جمعیت بریتانیایی بـر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به AS و ۴۰۵ فرد سالم به عنوان کنتـرل بـه روش مـالتیپلکس PCR نـشان داد کـه فراوانـی ژن‌هـای KIR3DL1 و KIR3DS1 بین گروه AS و کنترل بسیار شبیه هم است. درضمن تفاوت در فراوانی آلل‌های ژن KIR3DL2 بین گروه AS و کنتـرل معنی‌دار گزارش نشد (۵۴). [1]

مطالعات انجام شده در جمعیت ایرانی

موسوی و همکاران در سـال ۲۰۰۹ بـه منظـور بررسـی نقـش سلول‌های NK در استعداد ابتلا به AS مطالعه‌ای را بر روی ۳۰ فرد مبتلا به AS و ۳۳ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام دادند. آنها در این مطالعه که با روش فلوسیتومتری به‌منظـور تعیـین مولکـول‌هـای CD16 و CD56 سـطحی سـلول‌هـای NK بـر روی سـلول‌هـای تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMC)[5] انجام گردید مشاهده کردند که در بیماران AS نسبت به گروه کنترل، فراوانـی سـلول‌هـای NK $CD56^{+}CD16^{+}$ و $CD56^{dim}CD16^{+}$ افزایش معنی‌داری دارند. آنها این امر را بیانگر دخالـت سـلول‌هـای NK و مارکرهـای آنهـا در پاتوژنز بیماری AS دانستند (۵۵).

با توجه به این که سلول های NK $CD56^{dim}$ معمولاً KIR را بیشتر بیان می‌کنند و از طرف دیگر این سلول‌ها در مبتلایان بـه AS فراوانی بالایی دارند، موسوی و همکاران در سال ۲۰۱۰ در مطالعه‌ای دیگر بر روی ۴۰ فرد مبتلا به AS و ۴۰ فرد سـالم بـه عنـوان گـروه کنتـرل (بـا روش فلوسـیتومتری جهـت بررسـی بیـان KIR هـای KIR2DL1/2DS1، KIR2DL2/2DL3، KIR3DL1 و KIR2DS4 و روش مولکـولی PCR-SSP بـرای لیگانـدهای HLA) نشان داد کـه فراوانـی ترکیـبKIR3DL1 و HLA-B

1.Díaz-Peña

2. Jiao

3. Polymerase Chain Reaction- Sequence Specific Primers

4. Harvey

5. Peripheral Blood Mononuclear Cells

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

$Bw4^{I80}$، به‌طور معنی‌داری در بیماران AS در مقایسه با گروه کنترل کاهش دارد. البته در این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین فراوانی ژن‌های گروه‌های HLA-C و نیز بروز پذیرنده‌های KIR در بین مبتلایان به AS و کنترل مشاهده نشد(۵۶).

در ادامه تحقیقات فوق، تاجیک و همکاران در سال ۲۰۱۱ مطالعه‌ای ژنتیکی به منظور بررسی نقش KIR در استعداد ابتلا به AS انجام دادند. آنها در این مطالعه که بر روی جمعیت ایرانی با ۳۵ فرد مبتلا به AS و ۲۰۰ فرد سالم به عنوان کنترل، انجام شد دریافتند که فراوانی ژن‌های KIR2DL5A، KIR2DS1، KIR3DS1 در مبتلایان به AS به‌طور معنی‌داری افزایش دارد. همچنین انواع لیگاندهای HLA Bw4 (HLA-B $Bw4^{I80}$ و HLA-B $Bw4^{T80}$ و HLA-A Bw4) در این بیماران کاهش نشان داد. مطالعه ترکیبات KIR/HLA حکایت از کاهش فراوانی ترکیب KIR3DL1+HLA-B $Bw4^{I80}$ و افزایش فراوانی ترکیب KIR2DS1+HLA-C2 در مبتلایان به AS نسبت به گروه کنترل داشت. بر اساس این یافته‌ها آنها دریافتند که احتمالاً فعالیت نامناسب و یا بیش از حد سلول‌های NK از طریق سیستم KIR/HLA در استعداد ابتلا به بیماری AS مؤثر است (۵۷). در واقع نتایج حاصل از این مطالعه تأییدی بر نتایج حاصل از مطالعه فنوتیپی موسوی و همکاران (۵۶) بر روی نقش KIR در استعداد ابتلا به AS بود.

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات نشان داده است که تغییرات در بیان گنجینه KIR بر روی سلول‌های NK و نیز لیگاند مربوط به آن با بیماری‌های خودایمنی ارتباط دارند (۵۸،۵۹). با این وجود، تنوع ژنتیکی KIR ها یا لیگاندهای HLA به‌ندرت در AS مطالعه شده است. بنابراین، تا این تاریخ درباره مکانیسم دقیق عمل KIR ها در AS اطلاع کمی وجود دارد. تصور می‌شود که تنوع ژن‌های KIR، لیگاند HLA و به‌ویژه ترکیبات KIR-HLA ممکن است در استعداد ابتلا به AS مؤثر باشند (۶۰). در مطالعه تاجیک و همکاران (۵۷) که در آن از نتایج مطالعات قبلی در جمعیت سالم ایرانی (۶۱،۶۲) به‌عنوان نتایج گروه کنترل استفاده گردیده است، فراوانی KIR2DL5،KIR2DS1 و KIR3DS1 در بیماران مبتلا به AS در مقایسه با گروه کنترل افزایش و فراوانی KIR3DL1 کاهش نشان داد. در واقع نتایج این مطالعه در مورد نقش KIR در استعداد ابتلا به بیماری AS مشابه مطالعات قبلی انجام شده در سفیدپوستان (۷) ، آسیایی‌ها (۵) و چینی‌ها (۳) بود که از نقش آنها در گسترش AS حمایت کرد. اگرچه لیگاندهای KIR2DL5 هنوز شناسایی نشده‌اند، ولی تأثیر این پذیرنده در پسوریازیس ولگاریس (۶۳) و بیماری سلیاک (۶۴) شرح داده شده است. نتایج این مطالعه مطرح کرد که KIR2DL5 به دلیل نقش اختصاصی در ایمنی ذاتی ممکن است در پاتوژنز AS نیز دخیل باشد. همچنین این یافته‌ها، با نشان دادن KIR3DS1 به‌عنوان یک ژن مستعدکننده AS، این واقعیت را که HLA-B27 در پاتوژنز AS دخیل است، تأیید کرد (۷). به‌طور کلی این نتایج تأییدکننده افزایش فعالیت سلول NK با واسطه پذیرنده‌های فعال‌کنندگی KIR2DS1 و KIR3DS1 در بیماران AS می‌باشد. این موضوع نشان داد که عدم تعادل ژنتیکی میان ژن‌های KIR مهاری و فعال‌کنندگی ممکن است با مکانیسمی مشابه دیابت نوع I (۶۵) در ابتلا به AS نیز نقش اساسی داشته باشد.

نقش ژن‌های HLA در افزایش استعداد ابتلا به AS تأیید شده است و از طرفی، عملکرد KIR ها بر روی سلول‌های اجرایی به‌شدت به مولکول‌های HLA بیان شده بر روی سلول‌های هدف بستگی دارد (۶۶). مطالعه تاجیک و همکاران (۵۷) نشان داده است که HLA-Bw4 و به‌ویژه HLA-B $Bw4^{I80}$ از نظر آماری کاهش معنی‌داری در بیماران AS در مقایسه با افراد کنترل دارند. تصور می‌شود کاهش شیوع HLA-Bw4 و به‌ویژه HLA-B $Bw4^{I80}$ در AS می‌تواند به افزایش احتمال ناسازگاری میان KIR ها و

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

لیگاندهای HLA آنها منجر شود که توانایی تغییر عملکرد سلول NK را دارد.

اختلافات افراد در فعالیت سلول NK، به ترکیبات KIR-HLA آنها نیز مربوط می‌شود (۶۷). از آنجایی که برهمکنش‌های KIR-HLA مختلف می‌تواند به تغییر ایمنی با واسطه سلول NK علیه عوامل بیماریزا منجر گردد (۶۸)، لذا قابل تصور است که ژن‌های HLA و ارتباط میان KIR و HLA ممکن است در بیماری AS مهم باشند. تا جایی‌که آرتروز و آسیب مفاصل می‌تواند در نتیجه پاسخ ایمنی تنظیم نشده به عوامل بیماریزای عفونی و یا آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد شود. در این زمینه، در مطالعه تاجیک و همکاران (۵۷) ترکیب KIR3DL1+HLA-Bw4 و به‌ویژه ترکیب KIR3DL1+HLA-B $Bw4^{I80}$ در بیماران AS در مقایسه با افراد کنترل از نظر آماری کاهش معنی‌داری داشت. بنابراین، اثر محافظتی KIR3DL1 در استعداد ابتلا به AS ممکن است هنگامی‌که لیگاند HLA-B $Bw4^{I80}$ وجود دارد، مؤثرتر باشد. به علاوه، این اثر می‌تواند در حضور HLA-B27 نیز اعمال گردد. به عبارت دیگر، وجود یک آلل HLA-B حامل اپی‌توپ Bw4-I80 اضافی در افراد HLA-B27 مثبت می‌تواند وضعیت فعالیت سلول‌های NK را در ترکیب با KIR مهاری مربوطه تعدیل نماید. به‌علاوه، در این بررسی هیچکس فاقد هر ۳ ترکیب KIR-HLA مهاری نبود و همه حداقل دارای یک ترکیب KIR-HLA مهاری بودند. این نتایج به‌شدت از مطالعه دوو[1] و همکاران (۶۹) در سال ۲۰۰۷ که نشان داد حداقل یک ترکیب KIR-HLA مهاری برای عملکرد سلول NK انسان ضروری است حمایت کرد. همچنین، در این مطالعه فراوانی یک ترکیب تکی KIR-HLA مهاری در بیماران AS در مقایسه با افراد کنترل بیشتر بود. بنابراین تصور می‌شود در افراد حامل یک ترکیب تکی KIR-HLA مهاری، سلول‌های NK تحت مهار ضعیف‌تری هستند و در نتیجه این افراد استعداد ابتلا بیشتری به AS دارند.

برخلاف سلول‌های B و T، سلول‌های NK از چندین پذیرنده با عملکردهای مهاری یا فعال‌کنندگی استفاده می‌کنند. معمولاً پذیرنده‌های مهاری مولکول‌های HLA کلاس I خودی را در سطح سلول هدف شناسایی می‌کنند، درحالی‌که پذیرنده‌های فعال‌کنندگی، مولکول‌های غیرخودی عرضه شده توسط سلول هدف را شناسایی می‌کنند (۷۰). اگر یک سلول NK از هر دو این پذیرنده‌ها برای شناسایی هدف استفاده کند، برآیند سیگنال‌های حاصل از این پذیرنده‌ها عملکرد اجرایی سلول NK را تعیین می‌کند (۲۹). بنابراین، در مطالعه تاجیک و همکاران (۵۷) حضور ۶ ژن KIR فعال‌کنندگی در زمینه ترکیبات KIR-HLA مهاری نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد تنها تعداد کمی از افراد در دو گروه دارای تعداد مساوی ترکیبات KIR-HLA مهاری و KIRهای فعال‌کنندگی (iKIR+HLA=aKIR) می‌باشند. در واقع در بیماران AS در مقایسه با افراد کنترل فراوانی ژنوتیپ KIR با غلبه مهاری کمتر و فراوانی ژنوتیپ KIR با غلبه فعال‌کنندگی بیشتر بود. اگرچه دارا بودن ژن‌های KIR فعال‌کنندگی بیشتر در ایجاد پاسخ ایمنی موفق علیه عفونت‌ها، یک مزیت برای میزبان محسوب می‌شود، ولی در استعداد ابتلا به AS یک فاکتور خطر می‌باشد.

در مجموع، بیماران AS در مقایسه با افراد کنترل دارای ژن‌های KIR فعال‌کنندگی بیشتر و مهاری کمتر هستند. بنابراین، عدم تعادل میان ژن‌های KIR مهاری و فعال‌کنندگی می‌تواند در پاتوژنز AS از طریق افزایش فعالیت یا کاهش مهار یا ترکیبی از هر دو مؤثر باشد. علاوه بر این، ترکیب KIR3DL1+HLA-Bw4 و به‌ویژه ترکیب KIR3DL1+HLA-B $Bw4^{I80}$ ممکن است با استعداد ابتلا به AS از طریق تأثیر بر فعالیت سلول NK مرتبط باشد.

1.Du

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

References

1. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of Spondylarthropathies in HLA-B27 Positive and Negative Blood Donors. Arthritis Rheum.1998;41:58-67.
2. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. Nat Genet.2010;42(2): 123-127.
3. Jiao YL, Ma CY, Wang LC, Cui B, Zhang J, You L, et al. Polymorphisms of KIRs Gene and HLA-C Alleles in Patients with Ankylosing Spondylitis: Possible Association with Susceptibility to the Disease. J Clin Immunol.2008;28:343-349.
4. Brown MA, Wordsworth BP, Reveille JD. Genetics of ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol.2002;6 Suppl 28:S43-49.
5. Díaz-Peña R, Blanco-Gelaz MA, Suarez-Alvarez B, Martínez-Borra J, Lopez-Vazquez A, Alonso-Arias R, et al. Activating KIR Genes are Associated with Ankylosing Spondylitis in Asian Populations. Human Immunology.2008; 69:437-442.
6. Stewart-Jones GB, di Gleria K, Kollnberger S, McMichael AJ, Jones EY, Bowness P. Crystal Structures and KIR3DL1 Recognition of Three Immunodominant Viral Peptides Complexed to HLA-B*2705. Eur J Immunol.2005;35:341-351.
7. Lopez-Larrea C, Blanco-Gelaz MA, Torre-Alonso JC, Bruges Armas J, Suarez-Alvarez B, Pruneda L, et al. Contribution of KIR3DL1/3DS1 to Ankylosing Spondylitis in Human Leukocyte Antigen-B27 Caucasian Populations. Arthritis Res Ther.2006;8:R101.
8. Sims AM, Wordsworth BP, Brown MA. Genetic Susceptibility to Ankylosing Spondylitis. Curr Mol Med.2004;4:13-20.
9. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis.2000; 59:883-886.
10. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Ankylosing Spondylitis Susceptibility Loci Defined by Genome-Search Metaanalysis. J Hum Genet.2005; 50:453-459.
11. Zhang G, Luo J, Bruckel J, Weisman MA, Schumacher HR, Khan MA, et al. Genetic Studies in Familial Ankylosing Spondylitis Susceptibility. Arthritis Rheum.2004;50:2246-2254.
12. Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A, et al. Whole Genome Screening in Ankylosing Spondylitis: Eevidence of non MHC Genetic-Susceptibility Loci. Am J Hum Genet.2001;68:918-926.
13. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of Interleukin-23 Receptor Variants With Ankylosing Spondylitis. Arthritis Rheum.2008;58(4):1020-5.
14. Fraile A, Collado MD, Mataran L, Martin J, Nieto A. TAP1 and TAP2 polymorphism in Spanish patients with

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

ankylosing spondylitis. Exp Clin Immunogenet.2000;17:199-204.
15. Jaakkola E, Crane AM, Laiho K, Herzberg I, Sims AM, Bradbury L, et al. The effect of transforming growth factor beta1 gene polymorphisms in ankylosing spondylitis. Rheumatology.2004;43:32-38
16. Shahsavar F, Tajik N, Entezami K. [Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors and Their Ligands. MUQ J.2010;3:47-62.] (In Persian)
17. 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.
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 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. 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.
26. Trowsdale J. Genetic and Functional Relationships between MHC and NK Receptor Genes. Immunity.2001;15:363-74.
27. Wilson MJ, Torkar M, Haude A, Milne S, Jones T, Sheer D, et al. Plasticity in the Organization and Sequences of Human

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

KIR/ILT Gene Families. Proc Natl Acad Sci U S A.2000;97:4778-4783.
28. Kumar V, McNerney ME. A New Self: MHC-Class-I-Independent Natural-Killer-Cell Self-Tolerance. Nat Rev Immunol. 2005;5:363-374.
29. Lanier LL. NK Cell Recognition. Annu Rev Immunol.2005;23:225-274.
30. Carrington M, Norman PJ. The KIR gene cluster. Bethesda, MD: U.S. National Library Med., National Centre for Biotechnology Information; 2003.
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. Klein J. Natural history of the major histocompatibility complex. New York: Wiley-Interscience; 1986.
35. 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.
36. Kulkarni S, Martin MP, Carrington M. The Yin and Yang of HLA and KIR in human disease. Seminars in Immunology. 2008;20:343-352.
37. 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):1133-1144.
38. Carr WH, Pando MJ, Parham P. KIR3DL1 polymorphisms that affect NK cell inhibition by HLA-Bw4 ligand. J Immunol.2005;175:5222-5229.
39. 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):1974-1977.
40. 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):854-868.
41. 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.
42. Pascal V, Yamada E, Martin MP, Alter G, Altfeld M, Metcalf JA, et al. Detection of

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

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):1625-1633.

43. 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.
44. 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):3027-3036.
45. 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.
46. Raulet DH, Vance RE, McMahon CW. Regulation of the natural killer cell receptor repertoire. Annu Rev Immunol. 2001;19:291-330.
47. 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;110(2):578-586.
48. Yokoyama WM, Kim S. How do natural killer cells find self to achieve tolerance? Immunity.2006;24:249-257.
49. Farag SS, Caligiuri MA. Human natural killer cell development and biology. Blood Reviews.2006;20:123-137.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Dalbeth N, Callan MF. A subset of natural killer cells is greatly expanded within inflamed joints. Arthritis Rheum.2002;46: 1763-1772.
54. Harvey D, Pointon JJ, Sleator C, Meenagh A, Farrar C, Sun JY, et al. Analysis of killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genes in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis.2009;68(4):595-598.
55. 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.
56. Mousavi T, Poormoghim H, Moradi M, Tajik N, Shahsavar F, Asadifar B. Inhibitory killer cell immunoglobulin-like

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

receptor KIR3DL1 in combination with HLA-B Bw4iso protect against ankylosing spondylitis. Iran J Immunol. 2010;7(2):88-95.

57. 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.
58. Karlsen TH, Boberg KM, Olsson M, Sun JY, Senitzer D, Bergquist A, et al. Particular Genetic Variants of Ligands for Natural Killer Cell Receptors May Contribute to the HLA Associated Risk of Primary Sclerosing Cholangitis. J Hepatol.2007;46:899-906.
59. Parham P. MHC Class I Molecules and KIRs in Human History, Health and Survival. Nat Rev Immunol.2005;5:201-214.
60. Naumova E, Mihaylova A, Ivanova M, Mihailova S. Impact of KIR/HLA Ligand Combinations on Immune Responses in Malignant Melanoma. Cancer Immunol Immunother.2007;56:95-100.
61. Tajik N, Shahsavar F, Mousavi T, Radjabzadeh MF. Distribution of KIR Genes in the Iranian Population. Tissue Antigens.2009;74:22-31.
62. 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.
63. Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y, Ishikawa K, Yoshikawa Y, Sasazuki T, et al. Genetic Polymorphisms of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors are Associated with Susceptibility to Psoriasis Vulgaris. J Invest Dermatol.2004;122: 1133-1136.
64. Santin I, Castellanos-Rubio A, Perez de Nanclares G, Vitoria JC, Castaño L, Bilbao JR. Association of KIR2DL5B Gene with Celiac Disease Supports the Susceptibility Locus on 19q13.4. Genes Immun.2007;8:171-176.
65. Van Der Slik AR, Koeleman PC, Verduijn W, Bruining GJ, Roep BO, Giphart MJ. KIR in Type 1 Diabetes Disparate Distribution of Activating and Inhibitory Natural Killer Cell Receptors in Patients Versus HLA-Matched Control Subjects. Diabetes.2003;52:2639-2642.
66. Fang M, Chen R, Cai Q, Duan S, Lv K, Cheng N, et al. Association of HLA Genes with Ankylosing Spondylitis in Han Population of Eastern China. Scand J Immunol.2007;65:559-566.
67. Boyton RJ, Smith J, Ward R, Jones M, Ozerovitch L, Wilson R, et al. HLA-C and Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genes in Idiopathic Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med.2006;173:327-333.
68. 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(3):633-645.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]

69. 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.
70. 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.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2024-03-29]