

مقایسه آنالیز ژنوتیپی KIR/HLA در جمعیت‌های لر و ایرانی

فرهاد شاهسوار^۱، توماج سابوته^۲، شهاب فروتنی^۲، مهرزاد جعفرزاده^۳، بهنام اسدی فر^۴

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

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

۳- کارشناس ارشد گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- کارشناس گروه نانوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

یافته / دوره پانزدهم / شماره ۳ / تابستان ۹۲ / مسلسل ۵۶

چکیده

دریافت مقاله: ۹۲/۱/۱۵، پذیرش مقاله: ۹۲/۳/۲۵

*** مقدمه:** پذیرنده‌های شبه ایمنوگلوبولینی سلول کشنده (KIR) یک خانواده از پذیرنده‌های مهارکنندگی و فعال‌کنندگی هستند که به طور عمده توسط سلول‌های کشنده طبیعی (NK) بیان می‌شوند. پروتئین‌های KIR به عنوان پذیرنده‌هایی عمل می‌کنند که مولکول‌های آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA) کلاس I را شناسایی می‌کنند. KIRها و لیگاندهای HLA کلاس I آنها در پاتوژنز انواع مختلف بیماری‌ها مشارکت دارند. هدف این مطالعه آنالیز ژنوتیپی KIR/HLA در قوم لر برای اولین بار بود.

*** مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ۱۰۰ فرد سالم غیرخویشاوند لر از نظر ژن‌های KIR و لیگاندهای HLA به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز با استفاده از پرایمرهای اختصاصی توالی تایپ گردیدند. در نهایت، فراوانی ژن‌ها و ژنوتیپ‌های KIR و لیگاندهای HLA و ترکیبات KIR-HLA در جمعیت لر با جمعیت ایرانی مقایسه شد.

*** یافته‌ها:** در جمعیت لر ۲۲ ژنوتیپ KIR پیدا شدند و تمام ژن‌های KIR نیز مشاهده گردیدند. شایع‌ترین ژن‌های غیر چارچوبی در جمعیت لر KIR2DL1 و KIR2DP1 با ۹۸ و KIR3DL1 و KIR2DS4 با ۹۶ بودند. شایع‌ترین ژنوتیپ KIR مشاهده شده در جمعیت لر، ژنوتیپ AA با فراوانی ۲۹ بود. از میان ژنوتیپ‌های لیگاند HLA، ژنوتیپ شماره ۱ با فراوانی ۳۵ بیشترین فراوانی را در جمعیت لر داشت. شایع‌ترین ترکیبات KIR-HLA مهارتی و فعال‌کنندگی در جمعیت لر به ترتیب KIR2DL2/3+HLA-C1 با فراوانی ۷۵ و KIR2DS2+HLA-C1 با فراوانی ۴۷ بودند.

*** بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج نشان می‌دهد که فراوانی ژن‌ها و ژنوتیپ‌های KIR و لیگاندهای HLA و ترکیبات KIR-HLA در جمعیت لر دارای ویژگی‌های کلی گزارش شده در جمعیت ایرانی می‌باشد، ولی با کاهش یا افزایش برخی فراوانی‌های هنوز هم منحصر به فرد است.

*** واژه‌های کلیدی:** سلول‌های NK، ترکیبات KIR-HLA، قوم لر، واکنش زنجیره‌ای پلیمرز.

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی

پست الکترونیک: mehrzadjafarzadeh@yahoo.com

مقدمه

پذیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلول کشنده (KIR)^۱ مولکول‌های سطحی تنظیم کننده‌ای هستند که بر روی سلول‌های کشنده طبیعی (NK)^۲ و برخی زیر گروه‌های لنفوسیت‌های T یافت می‌شوند. این پذیرنده‌های پلی‌مورفیک با موتیف‌های خاصی از مولکول‌های آنتی‌ژن لکوسیتی انسان (HLA)^۳ کلاس یک برهمکنش داده و موجب تعدیل فعالیت لیز کنندگی سلول‌های NK می‌گردند. برخی KIRها با مولکول‌های HLA-C، HLA-Bw4 و HLA-A3/11 سلول‌های هدف برهمکنش دارند ولی برای برخی دیگر هنوز لیگاندهای مربوطه شناسایی نشده‌اند (۱-۳).

ژن‌های KIR بر روی کروموزوم شماره ۱۹ و در مجموعه پذیرنده لکوسیت قرار دارند. این پذیرنده‌ها بر مبنای تعداد دومن‌های (D) ایمونوگلوبولینی خارج سلولی خود به دو گروه (2D یا 3D) تقسیم شده‌اند. وجود یک دنباله سیتوپلاسمی بلند (L) حاوی دو موتیف مهارکنندگی با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی که سیگنال‌های مهاری را انتقال می‌دهد مشخصه KIRهای مهاری (2DL و 3DL) می‌باشد، در حالی که وجود دنباله‌های سیتوپلاسمی کوتاه (S) مربوط به KIRهای فعال‌کنندگی (2DS و 3DS) است. هشت ژن KIR3DL1-3، KIR2DL1-3 و KIR2DL5A/B، KIR3DL1-3 و KIR2DS1-5 و KIR3DS1 مهاری و شش ژن KIR2DL4 با هر KIRهای فعال‌کنندگی و یک ژن پذیرنده KIR2DL4 با هر دو عملکرد مهاری و فعال‌کنندگی را کد می‌کنند. دو ژن مجموعه KIR (KIR2DP1 و KIR3DP1) ژن‌های کاذب هستند که هیچ مولکول KIR عملکردی را کد نمی‌کنند (۷-۴). دو نوع هاپلوتیپ KIR (گروه‌های A و B) براساس محتوای ژنی شرح داده شده‌اند (۸-۱۲).

در این مطالعه با توجه به تفاوت‌های نژادی (۳۱-۱۳) و قومی (۳۲،۳۳) معنادار در توزیع ژن‌های KIR از یک سو و ارتباط ترکیبات KIR-HLA با بیماری‌ها (۳۴) از سوی دیگر، به عنوان یک مطالعه مقدماتی فراوانی ژن‌ها و ژنوتیپ‌های KIR و لیگاندهای HLA و ترکیبات KIR-HLA را در جمعیت لر ساکن استان لرستان تعیین و با نتایج مطالعه در جمعیت ایرانی (۳۵) مقایسه نمودیم.

مواد و روش‌ها

افراد مورد مطالعه

جهت این مطالعه ۱۰۰ فرد سالم غیرخویشاوند لر ساکن استان لرستان شامل ۵۰ مرد و ۵۰ زن با رده سنی ۲۵-۱۸ سال به صورت تصادفی انتخاب شدند. اطلاعات نژادی از محل تولد افراد و محل تولد والدین و اجداد آنها گرفته شد. نمونه‌های خون با رضایت کتبی آگاهانه از افراد جمع‌آوری شدند. همچنین تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان گرفته شده بود.

تعیین ژنوتیپ KIR و لیگاندها

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 لیگاندها HLA با کیت HLA EPITOP TYPE (BAG)، آلمان به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز با استفاده از پرایمرهای اختصاصی توالی (PCR-SSP) مشخص گردید. واکنش PCR در حجم کلی ۱۰ میکرولیتر و در محیط بافری PCR انجام شد. واکنش PCR با استفاده از دستگاه (BioRad) MyCycler، آمریکا و

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

کاذب KIR3DP1 در قوم لر با فراوانی ۱۰۰ یافت شدند. شایع‌ترین ژن‌های غیر چارچوبی KIR2DL1 و KIR2DP1 با ۹۸ و KIR3DL1 و KIR2DS4 با ۹۶ بودند. ژن‌های KIR فعال کنندگی KIR2DS3 و KIR2DS5 به ترتیب با ۳۴ و ۴۰ کمترین فراوانی را در جمعیت لر داشتند. شایع‌ترین ژن لیگاند HLA در جمعیت لر، HLA-C1 با فراوانی ۷۵ بود.

ژنوتیپ‌های KIR در ۱۰۰ فرد لر غیرخویشاوند در شکل ۱ نشان داده شده‌اند. ما در کل ۲۲ ژنوتیپ KIR مختلف را در جمعیت لر شناسایی کردیم. همه ژنوتیپ‌ها بین ۹ تا ۱۶ ژن KIR داشتند. ساده‌ترین ژنوتیپ (شماره ۱) ۹ ژن KIR را داشت. پیچیده‌ترین ژنوتیپ (شماره ۵) ۱۶ ژن KIR را داشت. شایع‌ترین ژنوتیپ‌ها (شماره‌های ۵-۱) در جمعیت لر ۶۵ افراد را شامل می‌شدند (شکل ۱).

فراوان‌ترین ژنوتیپ (شماره ۱) که تا کنون در تمام جمعیت‌ها مشاهده شده است در ۲۹ افراد لر مشاهده شد. این ژنوتیپ با ۶ ژن مهاری، ۱ ژن فعال کنندگی و ۲ ژن کاذب مطابق با ژنوتیپ AA بود. سایر افراد آنالیز شده (۷۱) دارای بیش از یک ژن فعال کنندگی بودند و از اینرو به عنوان ژنوتیپ Bx در نظر گرفته شدند (شکل ۱).

۱۷ ژنوتیپ، شامل ۵ ژنوتیپ شایع، حامل هر ۴ ژن KIR مهار کنندگی اختصاصی برای HLA کلاس یک (KIR2DL1، KIR2DL2/3، KIR3DL1 و KIR3DL2) بودند و ۹۴ افراد را شامل می‌شدند. ۱۱ ژنوتیپ در جمعیت لر فراوانی مساوی ۱ داشتند.

شکل ۲ فراوانی ۶ ژنوتیپ لیگاندهای HLA در ۱۰۰ فرد لر غیرخویشاوند را نشان می‌دهد. از میان این ژنوتیپ‌ها، ژنوتیپ شماره ۱ با فراوانی ۳۵ بیشترین فراوانی را در جمعیت لر داشت.

به‌طور همزمان برای تمامی ژن‌های KIR و لیگاندهای KIR و تحت شرایط دمایی و زمانی یکسان به ترتیب زیر انجام شد: ۲ دقیقه در 94°C برای باز شدن اولیه زنجیره‌های DNA؛ ۱۰ سیکل ۱۵ ثانیه‌ای در 94°C ، ۵۰ ثانیه‌ای در 65°C و ۴۵ ثانیه‌ای در 72°C ؛ ۲۰ سیکل ۱۵ ثانیه‌ای در 94°C ، ۵۰ ثانیه‌ای در 61°C و ۳۰ ثانیه‌ای در 72°C .

بعد از انجام PCR محصولات واکنش در ژل آگارز ۲ درصد حاوی رنگ اتیدیوم بروماید الکتروفورز شد و پس از عکسبرداری، ژنوتیپ افراد مشخص گردید. نمونه‌هایی که حداقل یک لوکوس B شامل KIR2DL2، KIR2DL5، KIR2DS1، KIR2DS2، KIR2DS3 یا KIR2DS5 یا KIR3DS1 در آن‌ها یافت گردید به عنوان ژنوتیپ Bx قلمداد شدند. نمونه‌هایی فاقد تمام لوکوس‌های B به عنوان ژنوتیپ AA در نظر گرفته شدند (۳۶).

آنالیز آماری

فراوانی ژن‌ها و ژنوتیپ‌های KIR و لیگاندهای HLA و ترکیبات KIR-HLA در جمعیت لر از طریق شمارش مستقیم تعیین گردیدند. اختلافات بین جمعیت لر با جمعیت ایرانی (۳۵) در توزیع ژن‌ها و ژنوتیپ‌های KIR و لیگاندهای HLA و ترکیبات KIR-HLA به وسیله آزمون χ^2 تخمین زده شدند. با توجه به چندگانه بودن مقایسات، برای تصحیح معناداری تصادفی از روش تصحیح Yates استفاده گردید. در نهایت، پس از تصحیح $P < 0.05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

فراوانی ژن‌های KIR و لیگاندهای HLA در ۱۰۰ فرد لر غیرخویشاوند در جدول ۱ نشان داده شده است. ژن‌های چارچوبی KIR2DL4، KIR3DL2 و KIR3DL3 و ژن

فراوانی ترکیبات KIR-HLA در ۱۰۰ فرد لر غیرخویشاوند در جدول ۲ نشان داده شده است. شایع‌ترین ترکیبات KIR-HLA با فراوانی ۴۷ بودند. و ۷۵ فراوانی با KIR2DL2/3+HLA-C1 و KIR2DS2+HLA-C1 با فراوانی ۴۷ بودند. مهاری و فعال کنندگی در جمعیت لر به ترتیب

جدول ۱. فراوانی ژن‌های KIR و لیگاندهای HLA در جمعیت‌های لر و ایرانی.

ژن‌ها	فراوانی در جمعیت لر (n=۱۰۰)	فراوانی در جمعیت ایرانی* (n=۲۰۰)
ژن‌های KIR مهاری		
KIR2DL1	۹۸	۹۶/۵
KIR2DL2	۵۴	۵۶/۵
KIR2DL3	۸۸	۸۶/۵
KIR2DL4	۱۰۰	۱۰۰
KIR2DL5	۶۱	۶۱/۵
KIR3DL1	۹۶	۹۱/۵
KIR3DL2	۱۰۰	۱۰۰
KIR3DL3	۱۰۰	۱۰۰
ژن‌های KIR فعال کنندگی		
KIR2DS1	۴۸	۴۵/۵
KIR2DS2	۵۵	۵۷/۵
KIR2DS3	۳۴	۳۸
KIR2DS4	۹۶	۹۱/۵
KIR2DS5	۴۰	۴۰
KIR3DS1	۴۵	۴۴/۵
ژن‌های KIR کاذب		
KIR2DP1	۹۸	۹۶/۵
KIR3DP1	۱۰۰	۱۰۰
ژن‌های لیگاند HLA		
HLA-C1	۷۵	۷۶
HLA-C2	۷۰	۷۲
HLA-B Bw4 I80	۵۸	۵۶/۵
HLA-B Bw4 T80	۹	۱۰
HLA-A Bw4	۳۸	۳۶

* مطالعه تاجیک و همکاران ۲۰۱۰

فرآوانی در جمعیت n(ایرانی)* (n=200)	فرآوانی در جمعیت n(لر) (n=100)	ژن‌های KIR																	KIR شماره ژنوتیپ	KIR گروه ژنوتیپ				
		تعداد ژن‌ها				ژن‌های کاذب		فعال‌کنندگی KIR						مهاری KIR										
		کل	ژن‌های کاذب	فعال‌کنندگی	مهاری	KIR 3DP1	KIR 2DP1	KIR 3DS1	KIR 2DS5	KIR 2DS4	KIR 2DS3	KIR 2DS2	KIR 2DS1	KIR 3DL3	KIR 3DL2	KIR 3DL1	KIR 2DL5	KIR 2DL4			KIR 2DL3	KIR 2DL2	KIR 2DL1	
27/5	29	9	2	1	6																	1	AA	
10	12	13	2	4	7																		2	Bx
10	10	11	2	2	7																		3	
10	7	13	2	3	8																		4	
7/5	7	16	2	6	8																		5	
5/5	7	15	2	5	8																		6	
4	6	15	2	5	8																		7	
3/5	4	12	2	3	7																		8	
3	3	15	2	6	7																		9	
2	1	14	2	5	7																		10	
2	1	13	2	5	6																		11	
1/5	2	14	2	4	8																		12	
1/5	1	11	2	3	6																		13	
1/5	2	11	1	4	6																		14	
1/5	1	13	2	4	7																		15	
1	1	14	2	4	8																		16	
1	-	8	1	2	5																		17	
1	1	13	2	4	7																		18	
1	1	14	2	5	7																		19	
1	1	14	2	5	7																		20	
1	1	12	2	3	7																		21	
1	1	14	2	5	7																		22	
0/5	1	13	2	4	7																		23	
0/5	-	10	1	4	5																		24	
0/5	-	12	2	4	6																		25	
0/5	-	10	1	4	5																		26	

شکل ۱. فراوانی ژنوتیپ‌های KIR در جمعیت‌های لر و ایرانی. * مطالعه تاجیک و همکاران ۲۰۱۰

فرآوانی در جمعیت n(ایرانی)* (n=200)	فرآوانی در جمعیت n(لر) (n=100)	HLA-Bw4	HLA-C2	HLA-C1	شماره ژنوتیپ لیگاندهای HLA
27/5	35				1
23	25				2
16	19				3
10/5	10				4
8	6				5
5	5				6

شکل ۲. فراوانی ژنوتیپ‌های لیگاندهای KIR در جمعیت‌های لر و ایرانی. * مطالعه تاجیک و همکاران ۲۰۱۰

جدول ۲. فراوانی ترکیبات KIR-HLA مهارتی و فعال‌کنندگی در جمعیت‌های لر و ایرانی.

ترکیب‌های KIR-HLA	فراوانی در جمعیت لر (n=100)	فراوانی در جمعیت ایرانی* (n=200)
ترکیب‌های مهارتی		
2DL2/3+C1	۷۵	۷۶
2DL1+C2	۶۸	۶۹/۵
3DL1+B Bw4 I80	۵۶	۵۲/۵
3DL1+B Bw4 T80	۹	۸/۵
3DL1+A Bw4	۳۶	۳۱
ترکیب‌های فعال‌کنندگی		
2DS2+C1	۴۷	۴۴
2DS1+C2	۲۹	۳۱
3DS1+B Bw4 I80	۲۵	۲۳
3DS1+B Bw4 T80	۶	۶/۵
3DS1+A Bw4	۲۱	۱۹/۵

*مطالعه تاجیک و همکاران ۲۰۱۰

میان جمعیت‌های همسایه قوم لر بیشترین تشابه از نظر توزیع ژن‌های KIR مربوط به جمعیت بختیاری است که می‌تواند تأییدی بر ریشه اجدادی مشترک آنها باشد. علاوه بر این، تفاوت‌های عمده بین جمعیت لر و جمعیت‌های فارس و آذری مشاهده شدند (۳۷).

در مطالعه حاضر، ۲۲ ژنوتیپ KIR مختلف در جمعیت لر مشاهده گردید (شکل ۱). همه ژنوتیپ‌های مشاهده شده در این مطالعه یک ژن کد کننده KIR مهارتی اختصاصی HLA-C1 را داشتند که KIR2DL2 یا KIR2DL3 بود. با این حال، ۴۲ افراد لر دارای هر دو ژن KIR2DL2 و KIR2DL3 بودند. ۶ از افراد لر نیز فاقد ژن‌های KIR2DL1 یا KIR3DL1 بودند که به ترتیب پذیرنده‌های اختصاصی HLA-C2 و HLA-Bw4 را کد می‌کنند. پنج ژنوتیپ شایع (شماره‌های ۵-۱) که در جمعیت لر ۶۵ افراد را شامل می‌شدند، در جمعیت ایرانی نیز شایع بودند. البته چهار

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، ۱۶ ژن KIR و ۵ ژن لیگاند HLA در ۱۰۰ فرد لر غیرخویشاوند مورد آزمایش قرار گرفتند. فراوانی ژن‌های KIR در جمعیت لر و جمعیت ایرانی (۳۵) در جدول ۱ نشان داده شده‌اند، که تفاوت قابل ملاحظه‌ای را نشان نمی‌دهند. فراوانی ژن‌های KIR مهارتی 2DL1، 2DL2، 2DL3 و 2DL4، ژن‌های کاذب 3DL1، 3DL2، 3DL3 و 3DL4، ژن‌های فعال‌کنندگی KIR2DP1 و KIR3DP1، ژن فعال‌کنندگی KIR2DS4 و ژن‌های لیگاند HLA-C1 و HLA-C2 در هر دو جمعیت لر و ایرانی بالا بودند.

در مقاله‌ای که توسط شاهسوار و همکاران در سال ۲۰۱۳ منتشر شد، مقایسه نتایج مطالعه حاضر با مطالعات عاشوری و همکاران (۳۲) و هایبی و همکاران (۳۳) در برخی جمعیت‌های ایرانی نشان داد که فراوانی ژن‌های KIR در جمعیت لر با جمعیت‌های بختیاری و جنوبی مشابه هستند. از

ژنوتیپ شامل ژنوتیپ‌های شماره ۱۷، ۲۴، ۲۵ و ۲۶ نیز تنها در جمعیت ایرانی (۳۵) مشاهده گردیدند.

در این مطالعه، ژنوتیپ AA با فراوانی ۲۹ شایع‌ترین ژنوتیپ در جمعیت لر بود. در ضمن فراوانی ژنوتیپ AA در جمعیت لر در مقایسه با جمعیت ایرانی (۳۵) بالاتر بود (شکل ۱). البته در این زمینه ما در مقاله منتشر شده قبلی (۳۷) نشان دادیم که تفاوت‌های عمده بین جمعیت لر و جمعیت‌های عرب و آذری است.

از میان ۶ ژنوتیپ لیگاند HLA، ژنوتیپ‌های شماره ۲ و ۳ در جمعیت لر فراوانی بیشتری در مقایسه با جمعیت ایرانی (۳۵) داشتند که البته این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود (شکل ۲).

فراوانی ترکیبات KIR-HLA مهاری و فعال‌کنندگی در جمعیت لر و جمعیت ایرانی (۳۵) در جدول ۲ نشان داده شده‌اند، که تفاوت قابل ملاحظه‌ای را نشان نمی‌دهند. البته فراوانی ترکیبات KIR3DL1+HLA-B Bw4 I80 و KIR2DS2+HLA- و KIR3DL1+HLA-A Bw4 C1 فراوانی بیشتری در مقایسه با جمعیت ایرانی داشتند.

آنالیز فراوانی ژن‌ها و ژنوتیپ‌های KIR و لیگاندهای HLA و ترکیبات KIR-HLA می‌تواند برای ارزیابی ارتباط

ژنتیکی در میان جمعیت‌ها از مناطق جغرافیایی مختلف مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر این، تعیین این فراوانی‌ها در یک جمعیت ممکن است به عنوان یک مرجع خوب برای مطالعات ژنتیکی ارتباط بین ترکیبات KIR-HLA و بیماری‌های خاص از قبیل بیماری‌های عفونی (۳۸)، اختلالات خودایمنی/التهابی (۴۰، ۳۹)، سرطان (۴۱) و تولیدمثل (۴۲) در آن جمعیت بکار رود.

به طور خلاصه، در این مطالعه برای اولین بار فراوانی ژن‌ها و ژنوتیپ‌های KIR و لیگاندهای HLA و ترکیبات KIR-HLA در ۱۰۰ فرد لر غیرخویشاوند تعیین گردید. نتایج ما نشان داد که فراوانی ژن‌ها و ژنوتیپ‌های KIR و لیگاندهای HLA و ترکیبات KIR-HLA در جمعیت لر دارای ویژگی‌های کلی گزارش شده در جمعیت ایرانی، با برخی اختلافات اضافی جالب توجه می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه شرکت‌کنندگان در این مطالعه تشکر می‌گردد. این مطالعه به وسیله معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی لرستان تحت گرنت به شماره ۱۱۹۹ حمایت گردید.

References

1. 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.
2. 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.
3. Dohring C, Scheidegger D, Samaridis J, Cella M, Colonna M. A human killer inhibitory receptor specific for HLA-A1, 2. *J Immunol.*1996; 156: 3098-3101.
4. Martin AM, Freitas EM, Witt CS, Christiansen FT. The genomic organization and evolution of the natural killer immunoglobulin-like receptor (KIR) gene cluster. *Immunogenetics.*2000; 51: 268-280.
5. Shahsavar F, Tajik N, Entezami K. Killer cell immunoglobulin-like receptors and their ligands. *Qom University of Medical Sciences Journal.*2010; 15: 47-62. (In Persian)
6. Trowsdale J. Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes. *Immunity.*2001; 15: 363-374.
7. 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: 4778-4783.
8. Hsu KC, Chida S, Geraghty DE, Dupont B. The killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: gene-order, haplotypes and allelic polymorphism. *Immunol Rev.*2002; 190: 40-52.
9. Martin AM, Kulski JK, Gaudieri S, Witt CS, Freitas EM, Trowsdale J, et al. Comparative genomic analysis, diversity and evolution of two KIR haplotypes A and B. *Gene.*2004; 335: 121-131.
10. Shilling HG, Guethlein LA, Cheng NW, Gardiner CM, Rodriguez R, Tyman D, et al. Allelic polymorphism synergizes with variable gene content to individualize human KIR genotype. *J Immunol.*2002; 168: 2307-2315.
11. Vilches C, Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu Rev Immunol.*2002; 20: 217-251.
12. Uhrberg M. The KIR gene family: life in the fast lane of evolution. *Eur J Immunol.*2005; 35: 10-15.
13. Flores AC, Marcos CY, Paladino N, Capucchio M, Theiler G, Arruvito L, et al. KIR genes polymorphism in Argentinean Caucoid and Amerindian populations. *Tissue Antigens.*2007; 69: 568-576.
14. Whang DH, Park H, Yoon JA, Park MH. Haplotype analysis of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in 77 Korean families. *Hum Immunol.*2005; 66: 146-154.
15. Jiang K, Zhu FM, Lv QF, Yan LX. Distribution of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in the Chinese Han population. *Tissue Antigens.*2005; 65: 556-563.
16. Toneva M, Lepage V, Lafay G, Dulphy N, Busson M, Lester S, et al. Genomic diversity

- of natural killer cell receptor genes in three populations. *Tissue Antigens*.2001; 57: 358-362.
17. Norman PJ, Stephens HA, Verity DH, Chandanayingyong D, Vaughan RW. Distribution of natural killer cell immunoglobulin-like receptor sequences in three ethnic groups. *Immunogenetics*.2001; 52: 195-205.
 18. Gendzekhadze K, Norman PJ, Abi-Rached L, Layrisse Z, Parham P. High KIR diversity in Amerindians is maintained using few gene-content haplotypes. *Immunogenetics*.2006; 58: 474-480.
 19. Lee YC, Chan SH, Ren EC. Asian population frequencies and haplotype distribution of killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genes among Chinese, Malay, and Indian in Singapore. *Immunogenetics*.2008; 60: 645-654.
 20. Denis L, Sivula J, Gourraud PA, Kerdudou N, Chout R, Ricard C, et al. Genetic diversity of KIR natural killer cell markers in populations from France, Guadeloupe, Finland, Senegal and Reunion. *Tissue Antigens*.2005; 66: 267-276.
 21. 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.
 22. Niokou D, Spyropoulou-Vlachou M, Darlamitsou A, Stavropoulos-Giokas C. Distribution of killer cell immunoglobulin-like receptors in the Greek population. *Hum Immunol*.2003; 64: 1167-1176.
 23. Norman PJ, Carrington CV, Byng M, Maxwell LD, Curran MD, Stephens HA, et al. Natural killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) locus profiles in African and South Asian populations. *Genes Immun*.2002; 3: 86-95.
 24. Rajalingam R, Krausa P, Shilling HG, Stein JB, Balamurugan A, McGinnis MD, et al. Distinctive KIR and HLA diversity in a panel of north Indian Hindus. *Immunogenetics*.2002; 53: 1009-1019.
 25. Santin I, de Nancrales GP, Calvo B, Gaafar A, Castano L, Bilbao JR. Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genes in the Basque population: association study of KIR gene contents with type 1 diabetes mellitus. *Hum Immunol*.2006; 67: 118-124.
 26. Gutierrez-Rodriguez ME, Sandoval-Ramirez L, Diaz-Flores M, Marsh SG, Valladares-Salgado A, Madrigal JA, et al. KIR gene in ethnic and Mestizo populations from Mexico. *Hum Immunol*.2006; 67: 85-93.
 27. Velickovic M, Velickovic Z, Dunckley H. Diversity of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in Pacific Islands populations. *Immunogenetics*.2006; 58: 523-532.
 28. Middleton D, Meenagh A, Gourraud PA. KIR haplotype content at the allele level in 77 Northern Irish families. *Immunogenetics*.2007; 59: 145-158.
 29. Kulkarni S, Single RM, Martin MP, Rajalingam R, Badwe R, Joshi N, et al. Comparison of the rapidly evolving KIR locus in Parsis and natives of India. *Immunogenetics*.2008; 60: 121-9.
 30. Pavlova Y, Kolesar L, Striz I, Jabor A, Slavcev A. Distribution of KIR genes in the Czech population. *Int J Immunogenet*.2008; 35: 57-61.

31. Tajik N, Shahsavar F, Mousavi T, Radjabzadeh MF. Distribution of KIR genes in the Iranian population. *Tissue Antigens*.2009; 74: 22-31.
32. Ashouri E, Farjadian S, Reed EF, Ghaderi A, Rajalingam R. KIR gene content diversity in four Iranian populations. *Immunogenetics*.2009; 61: 483-492.
33. Hiby SE, Ashrafian-Bonab M, Farrell L, Single RM, Balloux F, Carrington M, et al. Distribution of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) and their HLA-C ligands in two Iranian populations. *Immunogenetics*.2010; 62: 65-73.
34. Shahsavar F, Mousavi T, Entezami K, Azargoon A. Association of KIR-HLA interactions with diseases. *Yafte*.2011; 49: 89-103. (In Persian)
35. 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: 159-168.
36. Cooley S, Trachtenberg E, Bergemann TL, Saeteurn K, Klein J, Le CT, et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*.2009; 113: 426-432.
37. Shahsavar F, Azargoon A, Jafarzadeh M, Forutani S, Asadifar B. Distribution of KIR genes in the Lur population of Iran. *Life Sci J*.2013;10(6s):11-16.
38. Shahsavar F, Azargoon A, Mousavi T, Akbari S. KIR-HLA combinations and susceptibility to tuberculosis. *Yafte*.2013; 54: 117-127. (In Persian)
39. 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.
40. Shahsavar F, Mousavi T, Sabooteh T. The role of balance between inhibitory and activating KIRs in determining susceptibility to Ankylosing Spondylitis. *Yafte*.2012; 52: 45-57. (In Persian)
41. 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.
42. Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*.2008; 23(4): 972-976.