

ارتباط برهمکنش‌های KIR-HLA با بیماری‌ها

فرهاد شاهسوار¹، طاهره موسوی²، کبری انتظامی³، علیرضا آذرگون⁴

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

2- گروه ایمنولوژی و مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

3- گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

4- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

یافته / دوره سیزدهم / شماره 3 / پاییز 90 / مسلسل 49

چکیده

دریافت مقاله: 89/11/16، پذیرش مقاله: 90/1/21

پذیرنده‌های شبه ایمنوگلوبولینی سلول کشنده (KIR) یک خانواده تازه کشف شده از پذیرنده‌های فعال‌کنندگی و مهارتی است که عملکرد سلول کشنده طبیعی (NK) را کنترل می‌کند. KIR به عنوان یک خانواده متنوع از پذیرنده‌هایی است که به سرعت به وسیله دوپلیکاسیون ژنی و وقایع نوترکیبی تکامل یافته است. در ابتدا این یافته‌ها برای یک خانواده ژنی درگیر در پاسخ ایمنی ذاتی غیرمنتظره بود. مولکول‌های آنتی‌ژن لکوسیت انسان (HLA) کلاس I به عنوان لیگندهایی برای KIR عمل می‌کنند. برخی مطالعات ارتباط با بیماری نقش برهمکنش‌های این لوکوس‌ها را در بیماری‌های عفونی، اختلالات خودایمنی/التهابی، سرطان و تولیدمثل نشان داده است. نتایج عملکردی حاصله از مکانیسمی بر اساس یک طیف از مهار تا فعالیت از طریق ژنوتیپ‌های مختلف ترکیب KIR-HLA در بیماری‌ها حمایت می‌کند. این مقاله مروری خصوصیات اصلی این ژن‌ها را خلاصه کرده و بحث می‌کند که چگونه ممکن است آنها هم در پاتوژنز بیماری و هم در بهبود آن درگیر باشند.

واژه‌های کلیدی: ایمنی ذاتی، سلول‌های NK، KIR، HLA، بیماری.

آدرس مکاتبه: تهران، بزرگراه همت، پردیس همت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

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

مقدمه

سلول‌های کشنده طبیعی (Natural Killer, NK) زیرگروهی از لنفوسیت‌ها هستند که حدود 10 درصد از کل لنفوسیت‌های خون محیطی را شامل می‌شوند. سلول‌های NK به دلیل نقش در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، اولین خط دفاعی علیه عوامل عفونی و سرطان را فراهم می‌سازند (2,1). همچنین تصور می‌شود که این سلول‌ها در خود ایمنی نیز نقش دارند (4,3). پذیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلول کشنده (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor, KIR) هستند که بر روی سلول‌های NK و برخی زیر گروه‌های لنفوسیت‌های T یافت می‌شوند.

این پذیرنده‌های پلی‌مورفیک با موتیف‌های خاصی از مولکول‌های آنتی‌ژن لکوسیت انسان (Human Leukocyte Antigen, HLA) کلاس یک برهمکنش کرده و موجب تعدیل فعالیت لیزکنندگی سلول‌های NK می‌گردند. برخی KIR ها با مولکول‌های HLA-C, HLA-Bw4 و HLA-A3/11 سلول‌های هدف برهمکنش دارند (جدول 1) ولی برای برخی دیگر هنوز لیگاند‌های مربوطه شناسایی نشده‌اند (5-8).

ژن‌های KIR بر روی کروموزوم شماره 19 و در مجموعه پذیرنده لکوسیت قرار دارند و اختلاف زیادی از لحاظ نوع و تعداد در میان نژادهای مختلف نشان می‌دهند. چهارده پذیرنده KIR مختلف در انسان‌ها شناخته شده است. این پذیرنده‌ها بر مبنای تعداد دومن‌ها (Domain, D) ایمونوگلوبولینی خارج سلولی خود به دو گروه 2D یا 3D تقسیم شده‌اند.

جدول شماره 1- KIR ها و لیگاند‌های شناخته شده آنها.

Receptors	Ligands	Group
2DL2,2DL3,2DS2,2DS3	HLA-Cw*01/03/07/08/12/13/14/1507/1601	C1(Ser77,Asn80)
2DL1,2DS1	HLA-Cw*02/04/05/06/1242/15/1602/17	C2(Asn77,Lys80)
3DL1	HLA-Bw4	-
3DL2	HLA-A3/11	-

وجود یک دنباله سیتوپلاسمی بلند (Long,L) حاوی دو موتیف مهاری با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif, ITIM) سیگنال‌های مهاری را انتقال می‌دهد از مشخصات KIR های مهاری (2DL و 3DL) می‌باشد، در حالی که وجود دنباله‌های سیتوپلاسمی کوتاه (Short,S) مربوط به KIR های فعال‌کنندگی (2DS و 3DS) است.

هشت ژن KIR3DL1-3, KIR2DL1-3 و KIR2DL5A/B (inhibitory KIR, KIR های مهاری iKIR) و شش ژن KIR3DS1 و KIR2DS1-5 (activating KIR, aKIR) فعال‌کنندگی (KIR های فعال‌کننده KIR2DL4 با هر دو عملکرد مهاری و فعال‌کنندگی را کد می‌کنند. دو ژن مجموعه KIR (KIR3DP1 و KIR2DP1) ژن‌های کاذب (Pseudogenes) هستند که هیچ مولکول KIR عملکردی را کد نمی‌کنند (9-11). دو نوع هاپلوتیپ KIR (گروه‌های A و B) براساس محتوای ژنی شرح داده شده است. هاپلوتیپ‌های گروه B با حضور یک یا تعداد بیشتری از ژن‌های KIR2DS1-KIR2DL5 3 و KIR2DS5 و KIR3DS1 مشخص می‌گردند، در حالی که هاپلوتیپ‌های گروه A به وسیله عدم حضور این ژن‌ها مشخص می‌شوند (12-14).

تنوع نژادی در ژنوتیپ‌های ترکیب KIR-HLA

با توجه به این که ژن‌های KIR بر روی کروموزوم 19 و ژن‌های HLA بر روی کروموزوم 6 قرار دارند و تنوع قابل توجهی را نشان می‌دهند، تفکیک مستقل این خانواده‌های ژنی غیرمرتبط در حین تولید گامت‌ها، تعداد و نوع ترکیب‌های KIR-HLA به ارث رسیده در افراد را متغیر می‌کند (15). افراد حامل ژنوتیپ‌های هموزیگوت گروه KIR A (ژنوتیپ‌های AA) در اکثر جمعیت‌های نژادی شایع هستند (16). هندیان و بومیان استرالیا

3DL1، 3DL2 و 3DL3) و دو تا شش پذیرنده aKIR را بیان کنند. عملکرد پذیرنده‌های iKIR به در دسترس بودن لیگاندهای HLA کلاس I اختصاصی مربوطه بستگی دارد (17).



بیش از حد سیگنال‌های مهاری توسط برهمکنش‌های iKIR-HLA متعدد ممکن است از طریق مسدود کردن عملکرد اجرایی سلول‌های NK در برابر عوامل بیماری‌زا و بافت‌های بدخیم اثرات زیان‌آوری داشته باشد (17).

اگرچه بیان سطح سلولی و لیگاند‌های پذیرنده‌های aKIR مشخص نشده‌اند، ولی مجموعه‌ای از اطلاعات ژنتیک اپیدمیولوژیکی ارتباط مشخص aKIR را در ایمنی ضدویروسی (23،22)، بیماری‌های خودایمنی (24-27) و سرطان (29،28) نشان داده‌اند. در این مدل‌ها، تصور می‌شود که سیگنال‌های فعال‌سازی بر مهار وابسته به HLA غلبه می‌کنند (30).

ژنوتیپ‌های ترکیبی KIR-HLA با غلبه مهاری ($iKIR+HLA > aKIR$) احتمالاً در برابر خودایمنی محافظ ولی به عفونت و تومور مستعدکننده هستند (شکل 1، ژنوتیپ 2 ترکیب KIR-HLA). در مقابل، ژنوتیپ‌های ترکیبی KIR-HLA با غلبه فعال‌کنندگی ($iKIR+HLA < aKIR$) احتمالاً تسهیل‌کننده خودایمنی ولی در دفاع ضدویروسی و ضدتوموری کاربردی می‌باشند (شکل 1، ژنوتیپ 3 ترکیب KIR-HLA) (17).

انواع ژنوتیپ‌های ترکیبی KIR-HLA در پاتوژن بیماری‌ها و مقاومت در مقابل عفونت‌های ویروسی، بیماری‌های خودایمنی، اختلالات التهابی و سرطان‌ها دخیل دانسته شده‌اند (جدول 2) (31). به طور کلی، ژنوتیپ‌های فعال‌کنندگی به نظر می‌رسد که در عفونت‌های ویروسی از قبیل ویروس نقص ایمنی انسان و ویروس هپاتیت C مفید باشند، در حالی که این ژنوتیپ‌ها خطر ابتلا به خود ایمنی و شاید سرطان‌هایی که یک مؤلفه التهابی در پاتوژن خود دارند را افزایش می‌دهند.

تنها برخی افراد حامل لیگاند‌های HLA کلاس I مربوطه برای همه پذیرنده‌های iKIR هستند، ولی اکثر افراد حامل لیگاند‌ها برای دو تا سه پذیرنده iKIR می‌باشند (15،18). در حدود 20 درصد از مردم تنها حامل یک جفت iKIR-HLA هستند (شکل 1، ژنوتیپ‌های 1 و 3 ترکیب KIR-HLA). از آنجایی که پذیرنده‌های KIR در سلول‌های NK به صورت کلونال در یک روش تصادفی بیان می‌شوند هر کلون سلول NK تنها بخشی از ژن‌های موجود در مجموعه ژنی را بیان می‌کند (17).

بنابراین بخش قابل‌توجهی از سلول‌های NK در گردش افراد با یک جفت iKIR-HLA ممکن است iKIR برای مولکول‌های HLA کلاس I خودی را بیان نکنند (19،20)، و سلول‌های NK فاقد بیان iKIR ممکن است خودواکنشی را در بافت‌های خودی تحت استرس با توسعه هرچه بیشتر شرایط خودایمنی سیستمیک راه‌اندازی نمایند. علاوه بر این، عوامل محیطی مؤثر بر بیان مولکول‌های HLA کلاس I می‌توانند سبب شکسته شدن تحمل به خود شوند و شروع خودایمنی را در افراد حامل تنها یک ترکیب iKIR-HLA القا کنند (17).

حضور لیگاند HLA کلاس I مربوطه فراوانی سلول‌های NK بیان‌کننده پذیرنده iKIR اختصاصی را افزایش می‌دهد (21). بنابراین پیش‌بینی می‌شود که اکثر سلول‌های NK فردی که حامل بیش از یک جفت iKIR-HLA است پذیرنده‌های iKIR متعددی را بیان می‌کنند که سبب مهار قوی و در نتیجه استعداد ابتلا کمتر به خودایمنی می‌شوند (شکل 1، ژنوتیپ‌های 2 و 4 ترکیب KIR-HLA). از طرف دیگر، ایجاد

جدول 2. ارتباط بین ترکیب های KIR-HLA و بیماری ها (31).

Disease	KIR-HLA ligand pair	Effect
Infectious diseases		
HIV	KIR3DS1/Bw4-80I KIR3DL1*004/Bw4 KIR3DL1*hy/Bw4 80I KIR3DS1	Slower progression Slower progression Reduced risk of infection
HCV	KIR2DL3/HLA-C1 homozygosity	Resolution of infection
Human cytomegalovirus (HCMV)	KIR2DL1 expression on all NK cells > 1 activating KIR in donor in bone marrow transplantation	Recurrent CMV infection Protection from CMV reactivation in the recipient
Herpes simplex virus (HSV)	KIR3DS1 in absence of Bw4	Reactivation of HSV during IRD in HIV
<i>M. tuberculosis</i>	KIR2DL1; KIR2DL3	Susceptibility
<i>P. falciparum</i>	KIR3DL2*002	High response to infected RBCs
Autoimmune and inflammatory conditions		
Psoriatic arthritis	KIR2DS1/2DS2; HLA-Cw group homozygosity	Susceptibility
Psoriasis	KIR2DS1/HLA-Cw06 KIR2DS1; KIR2DL5; KIR haplotype B	Susceptibility Susceptibility
Rheumatoid vasculitis	KIR2DS2/HLA-Cw03	Susceptibility
Scleroderma	KIR2DS2+2DL2-	Susceptibility
Acute coronary syndrome	De novo expression of KIR2DS2 on CD4+CD28 ^{neg} cells	Susceptibility
IDDM	KIR2DS2/HLA-C1	Susceptibility
Endometriosis	KIR3DS1/Bw4	Protection
Birdshot chorioretinopathy	Weak inhibitory KIR/HLA combinations and activating KIR in HLA-A*29+ individuals	Susceptibility
Idiopathic bronchiectasis	HLA-C1/C1 and 2DS1/2DS2	Susceptibility
Primary sclerosing cholangitis	KIR3DL1/Bw4; KIR2DL1/HLA-C2	Protection
Cancer		
Malignant melanoma	KIR2DL2/2DL3; HLA-C1	Susceptibility
Leukemia	KIR2DL1; KIR2DL2; KIR2DL3	Susceptibility
Hodgkin's lymphoma	KIR2DS1; KIR3DS1	Protection
Nasopharyngeal carcinoma	≥ 5 activating KIR	Susceptibility
Cervical cancer	KIR3DS1 and absence of HLA-C2 and/or HLA-Bw4	Susceptibility
T-LGL	Expression of inhibitory KIR in absence of ligands	More severe disease
NK-LGL	Expression of activating KIR	May contribute to disease pathogenesis
Sezary syndrome	Expression of KIR3DL2	Useful diagnostic marker
Reproduction		
Preeclampsia	Mothers with AAKIR genotype; fetus with HLA-C2	Susceptibility
Recurrent miscarriages/spontaneous abortions	Lack of KIR2DS1 in mothers and increased frequency of HLA-C2 in both mother and male partner Increased KIR2DS2 and decreased HLA-C2 frequency, overall increased frequency of activating KIR Higher cell surface expression of KIR2DL4	Susceptibility Susceptibility Susceptibility

بیماری های عفونی

1- عفونت ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)

جدایی KIR3DL1 و KIR3DS1 به عنوان آللهایی از یک لوکوس و حدود 97 درصد تشابه توالی در دومنهای خارج سلولی، پیشنهاد می کند که آنها ممکن است به لیگندهای مشابهی اتصال یابند. مولکول های HLA-Bw4، به ویژه Bw4-

80I، لیگندهایی برای KIR3DL1 هستند (32-34). در افراد مبتلا به HIV مشاهده شده است که ترکیب KIR3DS1 با لیگاند HLA-B Bw4-80I با پیشرفت آهسته تر به سمت ایدز، کاهش متوسط بار ویروسی و حفاظت در برابر عفونت های فرصت طلب ارتباط دارد (22، 35). به طور کلی، مطالعات گزارش شده تا این تاریخ نشان می دهند که ترکیب KIR-HLA با پتانسیل

KIR در برابر عفونت CMV از گزارشی مشتق می‌شود که نشان می‌دهد KIRهای فعال‌کنندگی در مقابل فعال شدن مجدد CMV در طول پیوند سلول‌های بنیادی با تخلیه سلول‌های T محافظت‌کننده هستند (42). بنابراین، همانند دیگر عفونت‌های ویروسی، فعال شدن سلول NK به نظر می‌رسد که در برابر عفونت CMV محافظت‌کننده باشد.

4- سل

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به شدت در برخی از نقاط جهان آندمیک است. در یک مطالعه اخیر، فراوانی KIR2DL1 و KIR2DL3 به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا بالاتر بوده، اگر چه بعد از تصحیح برای مقایسه‌های چندگانه، تنها تفاوت KIR2DL3 به طور ضعیف معنی‌دار باقی مانده است (43).

5- مالاریا

اطلاعات کمی در مورد پاسخ سلول‌های NK به تک یاخته‌ها وجود دارد. حامل‌های KIR3DL2*002 سطوح بالاتری از IFN- γ را در پاسخ به فعال شدن توسط گلبول‌های قرمز آلوده به پلاسمودیوم فالسیپاروم تولید می‌کنند (44). سلول‌های NK منبع عمده IFN- γ در اوایل عفونت انگل مالاریا هستند و فعال شدن سلول NK ممکن است توسط ارتباط با اجزا میلوئید سیستم ایمنی بدن تنظیم شود (45).

بیماری‌های خودایمنی و اختلالات التهابی

ارتباط‌های KIR با حساسیت به شرایط خود ایمنی/التهابی همواره به KIRهای با دنباله کوتاه (فعال‌کنندگی) اشاره دارند. KIRهای فعال‌کنندگی از نظر تکاملی جوان‌تر هستند و احتمالاً از KIRهای مهاری مشابه منشا گرفته‌اند (46). تنوع در فراوانی KIRهای فعال‌کنندگی در همه جمعیت‌های نژادی گسترده است (47)، اما تنوع آلی آنها در مقایسه با پذیرنده‌های مهاری بسیار محدود می‌باشد (48).

قوی فعال‌سازی در مقابل HIV محافظت‌کننده هستند، به ویژه این که لوکوس KIR3DL1/S1 مهمترین نقش را در این خصوص دارد.

2- عفونت ویروس هپاتیت C (HCV)

مشابه عفونت HIV، ژنوتیپ‌های فعال‌کنندگی ترکیب KIR-HLA در نتیجه عفونت HCV نیز دخیل دانسته شده‌اند. همان طور که در بالا ذکر شد، داده‌های قبلی نشان داده‌اند که پاسخ مهاری KIR2DL1+HLA-C2 از پاسخ مهاری KIR2DL3+HLA-C1 قوی‌تر می‌باشد (37,36). در افراد آلوده با ماده تلقیحی با دوز کم ویروسی، ترکیب ژنوتیپی KIR2DL3+HLA-C1 که به لحاظ نظری سیگنال‌های مهاری ضعیف‌تر و در نتیجه پتانسیل فعال‌سازی بیشتری دارد، در پاکسازی خود به خودی ویروس محافظت‌کننده است (23). مطالعه دیگری نیز KIR2DL3 را در پاکسازی HCV دخیل دانسته است (38).

3- عفونت سایتومگالوویروس (CMV)

سلول‌های NK در عفونت‌های ویروس هرپس مهم هستند زیرا افراد دچار نقص در سلول‌های NK به طور ویژه مستعد ابتلا به این عفونت‌ها هستند (39). سایتومگالوویروس‌ها به منظور فرار از سیستم ایمنی پروتئین‌های متعددی را کد می‌کنند که با بیان MHC کلاس I تداخل دارند (40) و در نتیجه سلول‌های آلوده را بیشتر مستعد حمله توسط سلول‌های NK می‌نمایند. مطالعه موردی یک کودک با یک سندرم نقص ایمنی جدید و عفونت راجعه CMV (41)، که کل جمعیت سلول‌های NK وی KIR2DL1 را بیان می‌کردند و خود کودک نیز دارای لیگاند HLA-C2 بود، این امکان را قوت بخشید که ترکیب به شدت مهاری KIR2DL1+HLA-C2 فعالیت سلول NK را فلج می‌کند و سلول‌ها را از استقرار یک پاسخ محافظتی در برابر CMV محروم می‌نماید. شواهد بیشتر برای محافظت با واسطه

افزایش KIR2DS2 در غیاب KIR2DL2 در بیماران مبتلا به اسکرودرمی مشاهده شده است (53).

ژن‌های فعال‌کنندگی KIR با شرایط التهابی دیگر از قبیل آندومتريوز (54)، برونشکنازی ایدیوپاتیک (55)، اسپوندیلیت انکیلوزان (56) و دیابت ملیتوس (24، 57) نیز ارتباط داشته‌اند. جهت حمایت از مدل‌های مختلف مستعدکننده به شرایط خود ایمنی، شاهد عملکردی برای برهمکنش بین KIR ها با زنجیره کوتاه و لیگاندهای مربوطه آنها لازم است.

سرطان‌ها

1- تومورهای جامد

از دست دادن مولکول‌های MHC کلاس I تومورها نقشی را برای سلول‌های NK در تخریب سلول‌های تغییر شکل یافته به وجود می‌آورد. سطوح بالاتر مهار با واسطه KIR همچنین ممکن است فرار تومور را تسهیل نماید. همانطور که برای ملانوم نشان داده شده است، ترکیب ژنوتیپی KIR2DL2/3+HLA-C1 در بیماران در مقایسه با کنترل‌ها فراوان‌تر (29) و KIR3DL1+Bw4-80I در بیماران مبتلا به ملانوم متاستاتیک بالاتر بوده است (58).

نقشی برای KIR2DS4 در ملانوم از طریق اتصال آن به لیگاندهای غیر HLA بیان شده بر روی رده‌های سلولی ملانوم و ملانوم اولیه مطرح شده بود (59)، ولی این اطلاعات با مطالعه‌ای که تفاوتی در فراوانی KIR2DS4 در بیماران در مقابل کنترل‌ها نشان نمی‌داد (29) مغایر بود. همچنین پیشنهاد شده است که KIRهای مهاری ممکن است به فقدان پاسخ‌های ضدتوموری NK یا CTL در سرطان سلول کلیوی کمک کنند (60).

ژنوتیپ‌های فعال‌کنندگی KIR بسته به این که التهاب یک جز مهم پاتوژنز تومور باشد یا نباشد ممکن است اثرات متضادی در بدخیمی‌های مختلف ایجاد نمایند. برخلاف اثرات مستعدکنندگی ژنوتیپ‌های مهاری KIR-HLA در سرطان‌هایی که یک جز

فراوانی‌های فنوتیپی ارتباط منفی قوی را بین KIRهای فعال‌کنندگی و لیگاندهای آنها (یا لیگاندهای قلمداد شده) و برعکس ارتباط مثبت ضعیف را بین KIRهای مهاری و لیگاندهای آنها در همه جمعیت‌ها نشان می‌دهند. این اطلاعات نشان دهنده فشارهای گزینشی هستند که همواره فراوانی KIRهای فعال‌کنندگی و لیگاندهای آنها را پایین نگه می‌دارند، که البته شاید علت آن فشارهای گزینشی از جانب بیماری‌های خود ایمنی باشد (47).

1- آرتريت روماتويد (RA)

شرایط مختلف شامل صدمه به عروق و التهاب، ارتباط با KIR2DS2 را نشان داده‌اند. فراوانی KIR2DS2 در بیماران RA با واسکولیت در مقایسه با گروه کنترل سالم و بیماران RA بدون واسکولیت افزایش یافته است. همچنین آلل HLA-Cw*03، یک آلوتیپ HLA-C1 یعنی لیگاندی برای KIR2DS2، در افراد مبتلا به واسکولیت افزایش داشته است (27). سایر ارتباط‌های KIR-HLA با تظاهرات بالینی متفاوت RA عبارتند از: ژنوتیپ KIR2DL3⁺/2DS3⁻ که در بیماران با تشخیص زودرس حاضر می‌باشند و KIR2DS1 و KIR3DS1، که در بیماران مبتلا به تخریب استخوان بیشتر هستند (49).

2- پسوریازیس و سایر اختلالات

گروه B هاپلوتیپ‌های KIR (50) و KIR2DS1 به تنهایی (51) و یا در ترکیب با HLA-Cw6 (یک لیگاند برای KIR2DS1) در ارتباط با پسوریازیس گزارش شده‌اند (52). همچنین، اثر ژنوتیپ‌های ترکیب KIR-HLA در آرتريت پسوریاتیک توصیف شده‌اند. بدین ترتیب که، ژنوتیپ‌های اعطا کننده حداکثر فعالیت (KIR2DS1 و KIR2DS2 با هموزیگوت HLA-C2 یا HLA-C1) مستعدکننده و ژنوتیپ‌های اعطا کننده حداکثر مهار (فقدان پذیرنده‌های فعال‌کنندگی KIR2DS1 و KIR2DS2 و حضور هر دو لیگاند مهاری HLA-C1 و HLA-C2) محافظت‌کننده هستند (25).

مهارى همچنين بر روى سلول‌هاى لوسمى لنفوسيت‌هاى بزرگ گرانول‌دار T (T-LGL) بيان مى‌شوند (68) و افزايش شدت بيمارى با فقدان ليگاندهاى HLA براى KIR بيان شده مرتبط است (69). KIRها بر روى سلول‌هاى لوسمى لنفوسيت‌هاى بزرگ گرانول‌دار NK (NK-LGL) نيز بيان مى‌شوند (68) و KIRهاى فعال‌کنندگى در ميان آنها غالب مى‌باشند (70).

اختلالات توليد مثل

1- پره‌اکلامپسى

پره‌اکلامپسى شرايط ايجاد شده توسط تهاجم نامناسب تروفوبلاست خارج ويلوسى به سرخرگ‌هاى مارپيچى مادري است، كه به خون‌رسانى ضعيف جفت منجر مى‌گردد (71). سلول‌هاى NK رحمى (uNK)، كه 50-90 درصد لكوسيت‌هاى دسيدوا را تشكيل مى‌دهند، CD56^{bright} مى‌باشند و سايتوكاين‌ها، كموكاين‌ها و عوامل رگ‌سازى كه تصور مى‌شود در بازسازى سرخرگ‌هاى مارپيچى در طول باردارى دخیل هستند را توليد مى‌كنند (72).

آنها همچنين پذيرنده‌هاى KIR2D را بيان مى‌نمايند كه آلوتیپ‌هاى HLA-C را شناسايى مى‌کنند. تروفوبلاست‌هاى جنينى HLA-G، HLA-E و HLA-C را بيان مى‌کنند (73)، كه تنها HLA-C پلی‌مورفیک است. غالب بودن هموزیگوت هاپلوتیپ A در مادران مبتلا به پره‌اکلامپسى همراه با حضور HLA-C2 در جنين (74) مطرح مى‌کند كه مهار شديد سلول‌هاى NK دسيدوا از طريق KIR2DL1 و HLA-C2 به مهار شديد سلول‌هاى uNK منجر مى‌گردد، كه آن نيز به نوبه خود به بازسازى عروق خونی مادري آسیب مى‌رساند. در مقابل، KIRهاى فعال‌کنندگى به نظر مى‌رسد كه احتمال پره‌اکلامپسى را کاهش مى‌دهند. با توجه به عواقب شديد برهمکنش‌هاى نامناسب مادري - جنينى، بيشتر فشارهاى گزينشى بر لوکوس‌هاى

التهابى هيچ نقش آشكارى در پاتوژنز آنها ندارد، مشاهده شده كه ژنوتیپ‌هاى به شدت مهارى KIR-HLA در واقع در برابر سرطان گردن رحم محافظت كننده بودند (28). فعال شدن سلول NK ممكن است به ايجاد يك حالت التهابى مزمن در پاسخ به ويروس پاپيلوماى انساني، عامل سرطان گردن رحم، كه يك مرحله آغازين ايجاد سرطان مى‌باشد كمك كند. افزايش تعداد KIRهاى فعال‌کنندگى نيز در ارتباط با سرطان نازوفارنگس، سرطانى كه به شدت به عفونت EBV مرتبط مى‌شود، مشاهده شده است (61). البته تعيين اين موضوع مهم است كه آيا نتايج موافق در سرطان‌هاى ديگرى از قبيل سرطان معده و سرطان روده بزرگ كه به وضوح شامل التهاب در پاتوژنز خود هستند نيز مشاهده مى‌شوند. از طرف ديگر، KIR3DS1 با آلوتیپ‌هاى Bw4-80I در مقابل ايجاد كارسينوم سلول كبدى در بيماران مبتلا به عفونت مزمن ويروس هپاتيت C محافظت كننده بوده (62)، على‌رغم اين كه احتمالاً در برخى موارد التهاب در ايجاد كارسينوم سلول كبدى نقش دارد.

2- بدخيمى‌هاى خونى

بيان غيرطبيعى KIR با بدخيمى‌هاى خونى نيز ارتباط داشته است. KIRهاى مهارى 2DL1، 2DL2 و 2DL3 به طور قابل توجهى در ميان بيماران مبتلا به لوسمى فراوان‌تر بودند (63). فراوانى ژن‌هاى KIR2DL5A و KIR2DL5B نيز در بيماران مبتلا به بيمارى لنفوپروليفراتيو لنفوسيت‌هاى بزرگ گرانول‌دار نوع NK بيشتر بود (64). در همين راستا، پذيرنده‌هاى فعال‌کنندگى KIR3DS1 و KIR2DS1 با محافظت در يك مطالعه خانوادگى لنفوم هوچكين ارتباط داشته‌اند (65). در مطالعه شاهسوار و همكاران نيز پذيرنده فعال‌کنندگى KIR2DS3 با محافظت در مقابل لوسمى ميلوئيدى حاد ارتباط داشت (66). بيان KIR3DL2 بر روى سلول‌هاى T غيرطبيعى بيماران مبتلا به سندرم سزارى مشاهده شده است (67). KIRهاى

بحث و نتیجه گیری

انواع ژنوتیپ‌های ترکیبی KIR-HLA در پاتوژن بیماری‌ها و مقاومت در مقابل عفونت‌های ویروسی، بیماری‌های خودایمنی، اختلالات التهابی و سرطان‌ها دخیل دانسته شده‌اند. به‌طور کلی، ژنوتیپ‌های فعال‌کنندگی به نظر می‌رسد که در عفونت‌های ویروسی از قبیل ویروس نقص ایمنی انسان و ویروس هپاتیت C مفید باشند، در حالی که این ژنوتیپ‌ها خطر ابتلا به خود ایمنی و شاید سرطان‌هایی که یک مؤلفه التهابی در پاتوژن خود دارند را افزایش می‌دهند. بنابراین، تنوع ژنتیکی KIR و اثرات اختصاصی این تنوع در این طیف وسیع از بیماری‌ها مطرح‌کننده این مطلب است که آنها توانایی قرار گرفتن به عنوان اهداف مناسب درمانی را دارند. تا کنون، استفاده از KIR به عنوان یک هدف مداخله‌ای از مطالعات پیوند مغز استخوان حاصل شده است که در مروری دیگر به آن خواهیم پرداخت.

تشکر و قدردانی

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

KIR ممکن است از طریق اثر آن بر بیماری‌های تولیدمثلی تحمیل شده باشند (31).

2- سقط مکرر

تعادل در سطح فعال‌سازی مهار ممکن است در موفقیت تولیدمثل ضروری باشد زیرا فعال‌سازی بیش از حد سلول‌های NK، مانند مهار بیش از حد، می‌تواند در حفظ بارداری مضر باشد. لنفوسیت‌های بزرگ گرانول‌دار نوع NK در واکنش‌های ایمنی علیه جنین دخیل دانسته شده‌اند و تعداد آنها در رحم مادرانی که تمایل به سقط جنین دارند افزایش می‌یابد (75). کاهش فراوانی KIRهای مهاری یا افزایش تعداد ترکیب‌های فعال‌کنندگی-KIR HLA در ارتباط با حاملگی‌های ناموفق (76، 77) و سقط مکرر (78) مطرح هستند. البته این مطالعات کوچک بوده و نیاز به تأیید در مطالعات بزرگ‌تر دارند.

KIR2DL4 به ویژه برای نقش در برهمکنش‌های مادر و جنین مورد توجه واقع شده است زیرا به HLA-G، که بر روی تروفوبلاست‌ها بیان می‌شود، متصل می‌گردد. Yan و همکاران نشان داده‌اند که بیان سطح سلولی KIR2DL4 در کنترل‌های سالم در مقایسه با افراد مبتلا به سقط مکرر خود به خودی به طور قابل توجهی بالاتر بوده است (79). علی‌رغم این مطالعات، ضرورت مطلق KIR2DL4 بر روی سلول‌های uNK رد شده است، زیرا زنان فاقد ژن KIR2DL4 روی هم رفته حاملگی‌های موفق با کودکان به ظاهر سالم داشته‌اند (80، 81).

References

1. 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
2. Wu J, Lanier LL. Natural killer cells and cancer. *Adv Cancer Res*.2003;90:127-156
3. Singal DP, Li J, Zhang G. Role of NK cell receptors in susceptibility to rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*.2000;61(S2):67
4. Mousavi T, Poormoghimi 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
5. 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
6. 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
7. Dohring C, Scheidegger D, Samaridis J et al. A human killer inhibitory receptor specific for HLA-A1, 2. *J Immunol*.1996;156:3098-3101
8. Shahsavar F, Tajik N, Entezami K. Killer cell immunoglobulin-like receptors and their ligands. *Qom University of Medical Sciences Journal*.2010;15:47-62
9. 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
10. Selvakumar A, Steffens U, Dupont B. Polymorphism and domain variability of human killer cell inhibitory receptors. *Immunol Rev*.1997;155:183-196
11. Trowsdale J. Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes. *Immunity*.2001;15:363-374
12. 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
13. 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
14. Uhrberg M. The KIR gene family: life in the fast lane of evolution. *Eur J Immunol*.2005;35:10-15
15. 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
16. Tajik N, Shahsavar F, Mousavi T, Radjabzadeh MF. Distribution of KIR genes in the Iranian population. *Tissue Antigens*.2009;74:22-31
17. Rajalingam R. Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors Influence the Innate and Adaptive Immune Responses. *Iran J Immunol*.2007;4:61-78
18. 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
19. Raulet DH, Vance RE, McMahon CW. Regulation of the natural killer cell receptor repertoire. *Annu Rev Immunol*.2001;19:291-330
 20. Valiante NM, Uhrberg M, Shilling HG, Lienert-Weidenbach K, Arnett KL, D'Andrea A et al. Functionally and structurally distinct NK cell receptor repertoires in the peripheral blood of two human donors. *Immunity*.1997; 7:739-751
 21. 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;203:633-645
 22. Martin MP, Gao X, Lee JH, Nelson GW, Detels R, Goedert JJ et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet*.2002;31(4): 429-434
 23. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, Brooks CR, Gao X, Astemborski J et al. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science*.2004;305:872-874
 24. Van der Slik AR, Koeleman BP, 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
 25. Nelson GW, Martin MP, Gladman D, Wade J, Trowsdale J, Carrington M. Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis. *J Immunol*. 2004;173:4273-4276
 26. Nikitina-Zake L, Rajalingam R, Rumba I, Sanjeevi CB. Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor Genes in Latvian Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Healthy Controls. *Ann N Y Acad Sci*.2004;1037:161-169
 27. Yen JH, Moore BE, Nakajima T, Scholl D, Schaid DJ, Weyand CM et al. Major histocompatibility complex class I-recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis. *J Exp Med*.2001;193: 1159-1167
 28. Carrington M, Wang S, Martin MP, Gao X, Schiffman M, Cheng J, et al. Hierarchy of resistance to cervical neoplasia mediated by combinations of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen loci. *J Exp Med*.2005;201:1069-1075
 29. Naumova E, Mihaylova A, Stoitchkov K, Ivanova M, Quin L, Toneva M. Genetic polymorphism of NK receptors and their ligands in melanoma patients: prevalence of inhibitory over activating signals. *Cancer Immunol Immunother*.2005;54:172-178
 30. Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol*.2005;23:225-274
 31. Kulkarni S, Martin MP, Carrington M. The Yin and Yang of HLA and KIR in human disease. *Seminars in Immunol*.2008;20:343-352
 32. 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
33. 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
 34. Gumperz JE, Barber LD, Valiante NM, Percival L, Phillips JH, Lanier LL, et al. Conserved and variable residues within the Bw4 motif of HLA-B make separable contributions to recognition by the NKB1 killer cell-inhibitory receptor. *J Immunol*. 1997;158(11):5237-5241
 35. 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
 36. Winter CC, Gumperz JE, Parham P, Long EO, Wagtmann N. Direct binding and functional transfer of NK cell inhibitory receptors reveal novel patterns of HLA-C allotype recognition. *J Immunol*. 1998;161: 571-577
 37. Ahlenstiel G, Martin MP, Gao X, Carrington M, Rehermann B. Distinct KIR/HLA compound genotypes affect the kinetics of human antiviral natural killer cell responses. *J Clin Invest*. 2008;118(3):1017-1026
 38. Romero V, Azocar J, Zuniga J, Clavijo OP, Terreros D, Gu X, et al. Interaction of NK inhibitory receptor genes with HLA-C and MHC class II alleles in Hepatitis C virus infection outcome. *Mol Immunol*. 2008;45(9): 2429-2436
 39. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N Engl J Med*. 1989;320(26):1731-1735
 40. Lin A, Xu H, Yan W. Mutation of HLA expression in human cytomegalovirus immune evasion. *Cell Mol Immunol*. 2007; 4(2):91-98
 41. Gazit R, Garty BZ, Monselise Y, Hoffer V, Finkelstein Y, Markel G et al. Expression of KIR2DL1 on the entire NK cell population: a possible novel immunodeficiency syndrome. *Blood*. 2004;103(5):1965-1966
 42. Cook M, Briggs D, Craddock C, Mahendra P, Milligan D, Fegan C, et al. Donor KIR genotype has a major influence on the rate of cytomegalovirus reactivation following T-cell replete stem cell transplantation. *Blood*. 2006; 107(3):1230-1232
 43. 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
 44. Artavanis-Tsakonas K, Eleme K, Mc Queen KL, Cheng NW, Parham P, Davis DM, et al. Activation of a subset of human NK cells upon contact with *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Immunol*. 2003; 171(10):5396-5405
 45. Roetynck S, Baratin M, Johansson S, Lemmers C, Vivier E, Ugolini S. Natural killer cells and malaria. *Immunol Rev*. 2006; 214:251-263
 46. 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
47. 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
 48. Hou L, Steiner NK, Chen M, Belle I, Kubit AL, Ng J, et al. Limited allelic diversity of stimulatory two-domain killer cell immunoglobulin-like receptors. *Hum Immunol*.2008;69(3):174-178
 49. Majorczyk E, Pawlik A, Luszczek W, Nowak I, Wisniewski A, Jasek M, et al. Associations of killer cell immunoglobulin-like receptor genes with complications of rheumatoid arthritis. *Genes Immunol*.2007;8(8):678-683
 50. 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(5):1133-1136
 51. Luszczek W, Manczak M, Cislo M, Nockowski P, Wisniewski A, Jasek M, et al. Gene for the activating natural killer cell receptor, KIR2DS1, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *Hum Immunol*.2004;65(7):758-766
 52. Holm SJ, Sakuraba K, Mallbris L, Wolk K, Stahle M, Sanchez FO. Distinct HLA-C/KIR genotype profile associates with guttate psoriasis. *J Invest Dermatol*.2005;125(4):721-730
 53. Momot T, Koch S, Hunzelmann N, Krieg T, Ulbricht K, Schmidt RE, et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptors with scleroderma. *Arthritis Rheum*.2004;50(5):1561-1565
 54. Kitawaki J, Xu B, Ishihara H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes with susceptibility to endometriosis. *Am J Reprod Immunol*.2007; 58(6):481-486
 55. 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(3):327-333.
 56. 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 Immunogenetics*.2011;38(5):403-409
 57. Middleton D, Halfpenny I, Meenagh A, Williams F, Sivula J, Tuomilehto-Wolf E. Investigation of KIR gene frequencies in type 1 diabetes mellitus. *Hum Immunol*.2006; 67(12):986-990
 58. 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(1):95-100
 59. Katz G, Gazit R, Arnon TI, Gonen-Gross T, Tarcic G, Markel G, et al. MHC class I independent recognition of NK-activating receptor KIR2DS4. *J Immunol*.2004; 173(3):1819-1825
 60. Gati A, Da Rocha S, Guerra N, Escudier B, Moretta A, Chouaib S, et al. Analysis of the

- natural killer mediated immune response in metastatic renal cell carcinoma patients. *Int J Cancer*.2004;109(3):393-401
61. Butsch Kovacic M, Martin M, Gao X, Fuksenko T, Chen CJ, Cheng YJ, et al. Variation of the killer cell immunoglobulin-like receptors and HLA-C genes in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2005;14(11Pt 1):2673-2677
 62. Lopez-Vazquez A, Rodrigo L, Martinez-Borra J, Perez R, Rodriguez M, Fdez- Morera JL et al. Protective effect of the HLA-Bw4I80 epitope and the killer cell immunoglobulin-like receptor 3DS1 gene against the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*.2005;192(1):162-165
 63. Verheyden S, Bernier M, Demanet C. Identification of natural killer cell receptor phenotypes associated with leukaemia. *Leukemia*.2004;18(12):2002-2007
 64. Scquizzato E, Teramo A, Miorin M, Facco M, Piazza F, Noventa F, et al. Genotypic evaluation of killer immunoglobulin-like receptors in NK-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. *Leukemia*. 2007;21(5):1060-1069
 65. Besson C, Roetynck S, Williams F, Orsi L, Amiel C, Lependeven C, et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genes with Hodgkin's lymphoma in a familial study. *PLoS One*.2007;2(5):e406
 66. 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
 67. Bahler DW, Hartung L, Hill S, Bowen GM, Vonderheid EC. CD158k/KIR3DL2 is a useful marker for identifying neoplastic T-cells in Sezary syndrome by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*.2007;74B(3):156-162
 68. MoriceWG, Kurtin PJ, Leibson PJ, Tefferi A, Hanson CA. Demonstration of aberrant T-cell and natural killer-cell antigen expression in all cases of granular lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*.2003;120(6):1026-1036
 69. Nowakowski GS, Morice WG, Phyllyk RL, Li CY, Tefferi A. Human leucocyte antigen class I and killer immunoglobulin-like receptor expression patterns in T-cell large granular lymphocyte leukaemia. *Br J Haematol*.2005;128(4):490-492
 70. Zambello R, Falco M, Della Chiesa M, Trentin L, Carollo D, Castriconi R, et al. Expression and function of KIR and natural cytotoxicity receptors in NK-type lymphoproliferative diseases of granular lymphocytes. *Blood*.2003;102(5):1797-1805
 71. Moffett A, Hiby SE. How does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia? *Placenta*.2007;28(Suppl A):S51-S56
 72. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*.2006; 12(9):1065-1074

73. Trundley A, Moffett A. Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens*. 2004;63(1):1-12
74. Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med*. 2004;200(8):957-965
75. Paparistidis N, Papadopoulou C, Chioti A, Papaioannou D, Tsekoura C, Keramitsoglou T, et al. How valuable is measurement of peripheral blood natural killer cells at the time of abortion? *Am J Reprod Immunol*. 2008; 59(4):306-315
76. Varla-Leftherioti M, Spyropoulou-Vlachou M, Keramitsoglou T, Papadimitropoulos M, Tsekoura C, Graphou O, et al. Lack of the appropriate natural killer cell inhibitory receptors in women with spontaneous abortion. *Hum Immunol*. 2005;66(1):65-71
77. 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
78. 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(3):696-701
79. Yan WH, Lin A, Chen BG, Zhou MY, Dai MZ, Chen XJ, et al. Possible roles of KIR2DL4 expression on uNK cells in human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2007; 57(4):233-242
80. Witt CS, Whiteway JM, Warren HS, Barden A, Rogers M, Martin A, et al. Alleles of the KIR2DL4 receptor and their lack of association with preeclampsia. *Eur J Immunol*. 2002;32(1):18-29
81. Witt CS, Goodridge J, Gerbase-Delima MG, Daher S, Christiansen FT. Maternal KIR repertoire is not associated with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*. 2004; 19(11):2653-2657