

Doğal Öldürücü Hücre İmmunglobulin-Benzeri Reseptör Genleri

*Uzm.Dr. Özlem GÖRÜROĞLU ÖZTÜRK**

Giriş

Doğal öldürücü hücreler (Natural Killer, NK) kemik iliğinden kaynaklanan büyük granüllü lenfositler olup doğal immünitenin en önemli hücreleridir. Yabancı antijenlere karşı ilk basamak savunmada görev alırlar. NK hücreleri, enfekte olmuş ya da malign transformasyona uğramış hücreleri, hücre aracılı sitotoksikite ve antikor aracılı hücrel sitotoksikite ile lizise uğratabilirler. NK hücre reseptörleri, hedef hücre ligandları ile etkileşerek kendinden olmayanı tanırlar. NK hücrelerinin verecekleri sitotoksik yanıt, yüzeylerinde bulunan aktivatör veya inhibitör reseptörlerden kaynaklanan sinyaller arasındaki denge ile kontrol edilir. Bu reseptör gruplarından biri de doğal öldürücü hücre immunglobulin-benzeri reseptörlerdir (Killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR). KIR'lar immün yanıt oluşumunda, NK hücrelerinde ve CD8 sitotoksik T lenfositlerde bulunan ve bu hücrelerin fonksiyonlarını "reseptör-ligand" ilişkisiyle düzenleyen moleküllerdir. KIR reseptörleri kendinden olan hücreleri insan lökosit antijenleri (human leukocyte antigens, HLA) sınıf I molekülleri ile tanırlarken yabancı hücreleri bu moleküllerin olmaması ile ayırt eder^{1,2}.

KIR'ların Yapısı

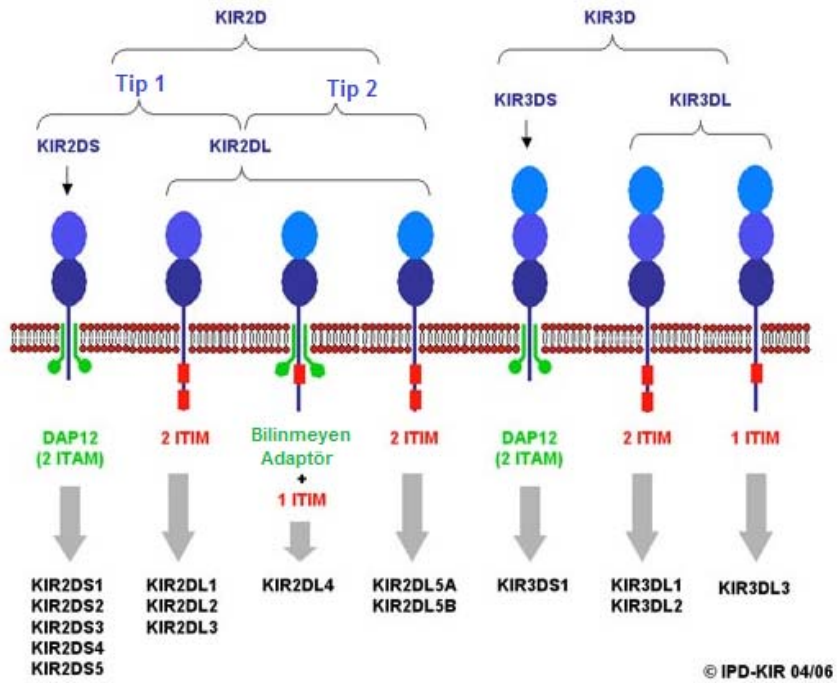
KIR reseptörü, T hücrelerinin alt grupları ve NK hücrelerinin üzerlerinde eksprese olan hücre yüzey reseptörüdür. Bu reseptörler hedef hücreler üzerindeki HLA sınıf I ligandını tanıyarak NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini düzenlerler³.

KIR2D iki adet, KIR3D ise üç adet immünoglobulin benzeri domaine

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ADANA

sahiptir. KIR'ların üyesi olan bu alt ailelerin inhibitör ve stimülatör işlevleri bulunmaktadır⁴. KIR allellerinin (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2) inhibitör sinyal iletimine yol açan, inhibitör motif (ITIM) taşıyan uzun sitoplazmik kuyrukları bulunmaktadır. Kısa sitoplazmik kuyruk (S) varlığı reseptörün stimülatör karakterli olduğunu göstermektedir (2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5 ve 3DS1) (şekil 1)^{5,6,7}.

Şekil 1: KIR'ların yapısı⁷.



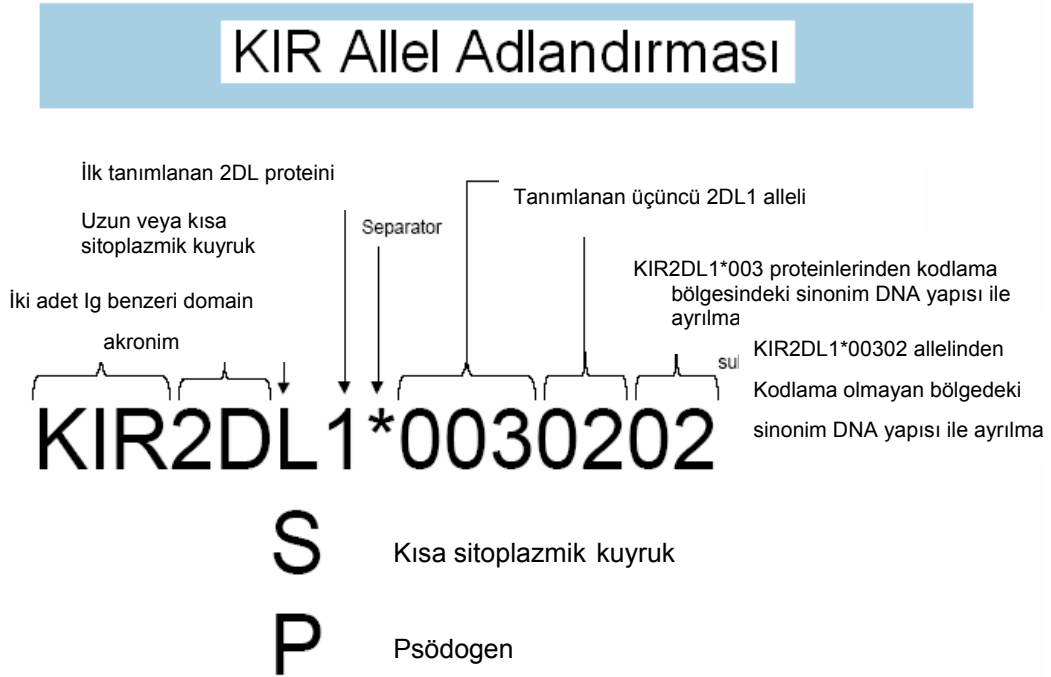
KIR'ların Adlandırılması:

KIR genlerinin adlandırılması için iki ayrı sistem kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılanı İnsan Genom Organizasyonu'nun (Human Genome Organization, HUGO) önerdiği protein yapısını, ekstrasellüler Ig domainlerini ve stoplazmik kuyruklarını karakterize eden adlandırma

sistemidir. Diğeri ise kromozom 19'daki genlerin sentromerik-telomerik sıralarına göre CD158a, CD158b gibi CD adlandırma sistemidir⁸. CD adlandırması yapıyı, işlevi, ekspresyonu veya yerleşimi göstermediği için bu sistem rutinde kullanılmamaktadır.

KIR molekülleri için yapılan sınıflama bu moleküllerin sahip olduğu immünoglobulin domainlerinin sayısına göre yapılmaktadır. Örneğin iki domainli KIR'lar KIR2D, üç domainli KIR'lar ise KIR3D olarak adlandırılır. KIR'ların alt gruplarının inhibitör sinyal iletimine yol açan ITIM taşıyan uzun sitoplazmik kuyrukları bulunmaktadır ve bunlar domain sayısının yanına eklenen "L" harfi ile gösterilir (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2). Kısa sitoplazmik kuyruk ise stimülatör fonksiyonlara sahiptir ve "S" harfi ile gösterilir (2DS1-2DS5 ve 3DS1). KIR3DL3 ise yukarıda belirtilen bir gruba dahil edilmeyip, psödogen olarak kabul görmektedir. Psödogenler ise, domain sayısının yanına eklenen "P" harfi ile gösterilir (şekil 2)⁹. KIR'ların yapısal ve işlevsel farklılıklarıyla sınıflandırılması çok önemlidir. Bunun yanı sıra lokuslara ait diziler ve alelik varyantların çözümlenebilmesi yönünde çalışmalar da devam etmektedir.

Şekil 2: KIR allel adlandırılması⁹.



Hedef hücreler üzerinde bu reseptörlerin bağlandığı ligandların genellikle HLA Sınıf I molekülleri olduğu bildirilmektedir. Üç domainli KIR'ların insan lökosit antijenlerinden özgül olarak HLA A ve HLA B antijenlerine bağlanabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte iki domainli KIR'ların farklı olarak HLA C antijenleriyle de ilişkide olabilecekleri gösterilmiştir¹⁰. KIR'lar için ligand olması olası moleküller üzerine çalışmalar devam etmektedir. Populasyonda birçok birey; her üç major HLA sınıf I epitopu için reseptörleri kodlayan inhibitör KIR genlerine sahiptir. KIR 2DL1, 2DL2 ve 2DL3 HLA C antijenlerine bağlanırken, KIR 3DL1'in HLA B antijenleriyle bağlandığı bilinmektedir¹¹. Bilinen stimülatör KIR'lar (2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DS1) kısa sitoplazmik kuyruğa sahip olup ITIM motifini taşımazlar. Ayrıca transmembran domainlerinde yüklü bir aminoasit rezidüsüne sahiptirler ve inhibitör sinyal taşıma özellikleri de yoktur. Aktivatör KIR'lar için özgül bir ligand net olarak bulunamamıştır. Ancak deneysel çalışmalar KIR 2DS1 ve KIR 2DS2'nin zayıf da olsa HLA antijenlerine bağlandığını göstermektedir. KIR 2DL4 hem inhibitör hem stimülatör özelliği ile ön plana çıkmaktadır ve işlevi bugün için belirsizdir¹².

KIR Genleri

Polimorfik ve yüksek homoloji gösteren KIR lokusları kromozomun 19q13.4 bölgesinde, 1 Megabaz'lık lökosit reseptör kompleksinde (LRC) bulunmaktadır. LRC hızla evrimleşen immün genlerin yoğun kümeler halinde bulunduğu bir bölgedir^{13, 14}. KIR genlerini kodlayan LRC bölgesi aynı HLA bölgesi gibi polimorfik, poligenik ve kompleks bir yapıdadır. LRC; KIR reseptör ailesinin yanı sıra sentromerden telomere doğru siyalik asit bağlayan immunoglobulin-benzeri lektinler (SIGLEC), lökosit immünglobulin-benzeri reseptör ailesi (LILR), lökosit-ilişkili inhibitör reseptör (LAIR) ailesi ve doğal sitotoksikite-tetikleyici reseptör 1 (NCR1) olarak bilinen FcGamma reseptörlerini kodlar¹⁵. Gen içeriği haplotipler arasında değişiklik göstermektedir¹³. KIR gen ailesi LRC'nin 100-200 Kilobaz'lık bölgesinde yer alır ve 15 KIR geni ile 15 yüzey proteini (KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3,

KIR2DL4, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DL1, KIR3DL2, KIR3DL3 ve KIR3DS1) kodlarken, 2 adet psödogen (KIR2DP1 ve KIR3DP1) içerir¹⁶.

NK hücrelerindeki KIR reseptörlerinin gen içeriği kişiden kişiye farklılık gösterir. Bir haploidde 8-14 gen veya yalancı gen olabilir. Bunun yanı sıra KIR genlerinin kopya sayısı da farklılık gösterebilir. Bu farklılıkları arttıran önemli bir etken KIR genlerindeki polimorfizmdir.

KIR Genlerinin Allelik Polimorfizmi:

KIR genomik bölgesindeki farklılıklara allelik polimorfizmler önemli bir katkıda bulunur. Tüm KIR lokuslarında nokta mutasyonları veya homolog rekombinasyonlarla oluşan allelik polimorfizmler saptanmıştır. KIR polimorfizminin işlevsel anlamı bazı polimorfizmler dışında halen tam olarak çözülememiştir¹⁶. Örneğin KIR2DS4*001 alleli normal aktive edici KIR2DS4 yüzey molekülünü kodlamaktayken KIR2DS4*003, KIR2DS4*004 ve KIR2DS4*006 delesyona uğramış variant allellerdir ve eksprese edilmeyen allelik formlardır. Bu variant allellerin homozigot olduğu ve aktive edici reseptör olarak sadece 2DS4 taşıyan bireylerin bu moleküllerinin işlevsiz olduğu ve bu kişilerde immün cevabın devamlılığında KIR2DL4 molekülünün hem inhibe hem aktive edici özelliği rol oynamaktadır^{17, 18}.

KIR Genlerinin Dizilimi ve Haplotipik Değişkenlik

KIR genlerinin DNA segmentindeki yerleşimi sürekli genişleyen ve kontraksiyon yapan bir bölgededir. KIR haplotiplerinin evrimsel geçmişini gen duplikasyonları ve eşit olmayan crossing over bölgeleri oluşturmuştur. KIR lokuslarının sayısının bireyden bireye değişkenlik göstermesi nedeniyle farklı KIR haplotipleri oluşmaktadır¹⁹. Kromozom üzerindeki KIR gen diziliminin farklılığı ile birbirinden farklı iki haplotip yapısı oluşturulmaktadır¹⁵. Her gen yaklaşık olarak 10-16 kb uzunluğundadır ve her gen çifti 2 kb'lık aralıklarla birbirinden ayrılmaktadır. KIR gen kompleksindeki varyasyon hem bazı KIR genlerindeki allelik polimorfizmlerle hem de haplotipler üzerinde bulunan genlerin sayısı ve tiplerindeki farklılıklarıyla ortaya çıkmaktadır^{13,20}.

Haplotiplerin her iki grubu da şimdiye kadar analiz edilen bütün populasyonlarda görülmüş olmakla beraber, oranları farklı ırk ve etnik gruplarda değişmektedir²¹. Ancak KIR gen lokusunun geniş genomik dizilemesi sonuçları ve populasyon çalışmalarının sonuçları 4 KIR geninin hem A grubu, hem de B grubu haplotiplerde ortak olduğu izlenimini vermektedir. Bunlar sentromerik sınırdaki yer alan KIR3DL3 geni, telomerik uçta yer alan KIR3DL2 geni, KIR gen kümesinin ortasında yer alan KIR2DL4 ve KIR3DP1 genidir¹². KIR haplotiplerindeki gen sayılarının ve tiplerinin değişik olmasına rağmen, 2DL4, 3DP1, 3DL2 ve 3DL3 genleri hemen hemen her haplotipte bulunmakta ve çerçeve genleri (framework lokus) olarak adlandırılmaktadırlar¹⁵. Diğer genlerin tamamı total haplotipik havuzun bir parçası olarak bulunmaktadır. Tek bir haplotipte eksprese olan KIR sayısının, temel olarak aktive edici KIR lokusunun olmasına veya olmamasına dayanarak, 8 ile 14 arasında olduğu varsayılmaktadır^{13,15,22}. Haplotipler gen içeriğine dayalı olarak A ve B olarak iki gruba ayrılmışlardır. Bu ayırımı southern blot analizi ile belirlenen 24kb'lık HindIII fragmanının varlığına dayanarak yapılmıştır¹³.

Haplotip A da 7 lokus (2DL1, 2DL3, 2DL4, 2DS4, 3DL1, 3DL2 ve 3DL3) bulunmaktadır. Haplotip A ile B arasındaki en önemli fark içerdikleri stimülatör reseptörlerin sayısıdır. Haplotip A sadece bir stimülatör KIR geni içerirken (2DS4) Haplotip B 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS5, 3DS1 ve 2DS4'ün farklı bileşimlerini içerir. Ayrıca 2DS4 geninin populasyonun %84 ünde null alleli bulunmaktadır (allel frekansı olarak % 60)²³. Bundan dolayı, bazı bireyler stimülatör KIR geni içermeyen A haplotipi için homozigot olabilirler²⁴. Her iki haplotip grubu KIR2DL ailesinin karakteristik elemanlarını içermektedir²⁵. A haplotipi KIR3DL3, 2DL3, 2DL1, 2DL4, 3DL1, 2DS4 ve 3DL2'yi içerir. A grubu haplotipi hem KIR2DL1 hem de KIR2DL3'ün varlığı ve aynı anda KIR2DL2'nin yokluğu ile karakterizedir²⁶. B grubu haplotipleri için bunun tam tersi geçerlidir. Yani KIR2DL2'nin varlığı ve aynı zamanda KIR2DL1 ve KIR2DL3'ün olmaması ile belirlenen haplotip grubu B olarak isimlendirilir (şekil 3)²⁴.

Çerçeve genlerinin bulunmasına rağmen ortaya çıkan bu değişken poligeni

HLA DR de görülen poligeni ile analogtur. HLA DR lokusunda DRA genleri her zaman bulunmakla birlikte DRB genlerinin sayısı değişkendir. Beyaz ırkta haplotip A ve B frekansları yaklaşık olarak birbirine eşittir. Gen içeriğine bakıldığında ise haplotip B subtipleri açısından daha büyük bir varyasyon göstermektedir²⁷.

Şekil 3: KIR Haplotiplerinin gen dizisi.



Yapılan çalışmalarda akraba olmayan bireylerde 396 farklı KIR profili tanımlanmıştır. Bazı farklı gen içeren haplotipler ise segregasyon analizi ile gösterilmiştir. Daha fazla sayıda birey ve aile taranarak bu sayının artacağı tahmin edilmektedir.

KIR bölgesinde eşit olmayan crossing over sonucunda bu bölgenin genişlemesi ve kontraksiyonu gerçekleşebilir. Bu olay sonucunda iki veya daha çok gen kopyası içeren KIR haplotipleri tek haplotip üzerinde bulunabilir ve gen dizisinin rearanjmanını sağlayabilir. En son bulunan KIR geni 2DL5'tir²⁸. Segregasyon analizleri tek 2DL5 lokusundaki allellerin aslında tek bir haplotipte bulunan iki farklı lokustan oluştuğunu göstermektedir^{29, 30}. İlginç bir şekilde, 2DL5A ve 2DL5B olarak adlandırılan bu genler, haplotipler

üzerinde her iki geni de içeren, ardışık şekilde değil de nonresiprokal parça değişimi gerektiren bir mekanizma ile lokalize olmaktadır. Her iki genin ekzonlarında ve intronlarında %99'un üzerinde dizi benzerliği bulunmaktadır^{29, 30}. 2DL4 ve 3DL1'de olmak üzere bazı KIR'ların silinmiş olduğu en az bir haplotip bulunmaktadır³¹.

Bağlantı Dengesizliği

Aynı kromozom veya haplotipde bazı allellerin birbirleri ile birlikte görülme sıklıkları beklenenden daha yüksek saptanmıştır. Bu durum bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) olarak ifade edilir. Farklı toplumlarda bu beraberlikler değişiklikler gösterir. KIR lokusundaki polimorfik gen çiftlerinin arasındaki bağlantı dengesizliğine yönelik çalışmalar, 2DL4 ün telomerik ve sentromerik bölgelerine yerleşen bazı çiftleri arasında güçlü allelik dengesizliğin ortaya konmasıyla birlikte önem kazanmıştır^{20, 27}. Yapılan diğer çalışmalarda, her ne kadar zayıf olsa da lokusun karşılıklı bölgelerindeki gen çiftleri arasında anlamlı dengesizlik paternleri gözlenmiştir. Genel olarak bugüne kadar gözlenebilmiş bağlantı dengesizlikleri genler arasındaki fiziksel uzaklıklarla uyumlu olarak ortaya çıkmıştır.

KIR Gen Dizileri

EMBL ve Nükleotid Dizi Veritabanında (EMBL Nucleotide Sequence Database; EMBL-Bank) 100'ün üzerinde KIR dizisi bulunmaktadır. Bunların bir kısmı parsiyel cDNA veya genomik dizilere sahip olmakla birlikte, bir kısmı ise tam uzunluğa sahiptir. Gen bankasında tanımlanmış fakat yeri belirlenmemiş her KIR dizisi bilinen diziden % 2'den az farklılık gösteriyorsa özgül bir KIR geninin alleli olarak tanımlanır^{14,27}.

KIR Genlerinin Ekzon ve İtron Yapıları

Farklı KIR genlerinin ekzon ve intron yapılarının dizilimi temel düzenleme ile son derece uyumludur: sinyal dizisi ilk iki ekzon tarafından, her Ig bölgesi (N terminal uçtan başlayarak D0, D1 ve D2) uygun olan tek bir ekzon tarafından (sırasıyla ekzon 3-5), bağlantı ve transmembran bölgelerinin her

biri ise tek bir ekzon tarafından (ekzon 6 ve 7) ve sitoplazmik bölge ise son iki ekzon tarafından kodlanmaktadır²⁷.

KIR2DL1, 2DL2, 2DL3 ve tüm 2DS genleri (tip 1, iki- domainli KIR genleri) KIR moleküllerini üç Ig bölgesi ile kodlayan identik bir genomik dizilime sahiptirler. Bununla birlikte bu iki-domainli KIR genlerinde bulunan ekzon 3, üç baz çiftinin delesyonundan dolayı sıklıkla çerçevede kalsa bile, sonuç olarak kesilen bir psödo ekzondur. Tüm NK hücreleri en az bir tip 1 iki-domainli KIR eksprese etmektedir³². 2DL4, 2DL5A ve 2DL5B yi içeren tip 2, iki-domainli KIR'lar ise ekzon 4 ün olmaması ile karakterizedir ve bunların protein ürünlerinde D1 domaini bulunmamaktadır. 3DL3 geni, ekzon 6'nın olmaması dışında, diğer 3 domainli genler ile benzerlik göstermektedir. İki KIR psödogeni tanımlanmış ve adlandırılmıştır. Bu psödogenlerden KIR2DP1 (KIRZ), KIR 2DL2 ve 2DL1 genleri ile yakın ilişkilidir (nükleotid düzeyinde 97% nin üzerinde homoloji göstermektedir) ve iki psödoekzon (3. ve 4. psödoekzon) içermektedir. 2DP1'in psödoekzon 3'ü tip 1 iki-domainli KIR genleri ile aynı sapmayı göstermektedir. 2DP1'in psödoekzon 4'ü ise çerçeve kayması sonucu stop kodonunun ortaya çıkmasına yol açan tek baz çifti delesyonuna sahiptir²⁷. İkinci KIR psödogeni, 3DP1 (KIRX) in ise ucu kesilmiş olup, genin değişik formları ekzon 2'nin ortadan kalkmasına yol açan 1,5 kb'lık delesyon ile birbirlerinden farklılık göstermektedirler¹⁵.

KIR Ekspresyonu ve KIR Repertuarının Devamlılığı

NK hücrelerinin klonal olarak dağılmış KIR repertuarı ürettiği ve bunu değişik NK hücreleri üzerindeki yeniden düzenlenmesi olmayan değişik KIR gen grupları oluşturarak yaptığı gösterilmiştir. Genel olarak bireyin sahip olduğu tüm KIR genleri rastgele oluşmaktadır¹¹. İki ya da daha fazla KIR geninin olası tüm kombinasyonları farklı NK hücrelerinde eksprese edilebilir. KIR kombinasyonlarındaki farklılık 2 faktörle sınırlanabilmektedir¹⁹. Bunlardan birincisi bütün NK hücrelerinde KIR2DL4'ün ekspresyonudur, diğeri de bütün NK hücrelerinde (self) HLA Sınıf I antijenine özgül en az bir adet inhibitör NK hücre reseptörü olmasıdır. Self HLA Sınıf I ligandlarıyla NK hücrelerinin

inhibisyonu uygun inhibitör KIR eksprese edilmediğinde lektin benzeri inhibitör reseptör olan CD94: NKG2A ile gerçekleştirebilir²⁷.

Farklı KIR ekspresyon paternlerinin oluşmasında KIR genlerinin promotor bölgesinde genetik olarak kodlanmış düzenleyici mekanizmaların yanı sıra epigenetik mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir³³. Örneğin DNA metilasyonu bireysel hücrelerde farklı gen ekspresyonu için gereklidir. Yapılan çalışmalarda KIR genlerinde sitozin guanin dinukleotidlerin kümeleşme yaptığı bölgeler (CpG adaları) tanımlanmıştır³⁴. Bu CpG adaları 2DL4 dışında eksprese olan tüm KIR genlerinde ortak yapıya sahiptir. KIR genlerinin metilasyon durumu transkripsiyonel aktiviteleri ile korelasyon göstermektedir. Yüksek metilasyon gösteren CpG adaları eksprese olmayan KIR'larda bulunmakla birlikte, eksprese olan KIR'ların metilasyona uğramadığı gözlenmiştir. Bu korelasyon hem NK hücre serilerinde hem de taze elde edilmiş NK hücrelerinde gözlenmiştir³⁴.

De novo KIR ekspresyonu NK hücrelerinde ve T hücre alt gruplarında uyarılabilmektedirken diğer hücre tiplerinde bu olay gerçekleştirilememektedir. Bu da bize NK ve T hücrelerinde diğer hücrelerde bulunmayan KIR'a özgü transkripsiyon faktörleri olduğunu düşündürmektedir³⁵.

KIR moleküllerinin yüzey ekspresyonu genetik olarak ta kontrol edilmektedir. Örneğin inhibitör reseptör olan 3DL1'in, 3DL1*004 allelik formunun D0'daki 86. ve D1'deki 182. pozisyonlardaki kritik bölgelerdeki değişimlerden dolayı molekülün hücre yüzeyinde ekspresyonu gerçekleşmemektedir³⁶. Bu allelik formda 3DL1 molekülleri intrasellüler olarak bulunmaktadır.

Sonuç

KIR genleri yüksek polimorfizm göstermektedirler. Bu allelik polimorfizm, hangi yabancı antijene karşı hangi KIR geninin eksprese olacağını, reseptörün ligand afinitesini, ve dolayısıyla NK hücrelerinin immün fonksiyonunu belirler. Farklı populasyonlar, farklı KIR genleri, allelleri ve genotipleri taşımaktadırlar. KIR lokuslarının sayısı, bireyden bireye

değişkenlik göstermektedir. KIR genlerinin göstermiş olduğu yüksek polimorfizmden dolayı, rastgele seçilmiş iki kişide aynı KIR genotipine rastlama olasılığı çok düşüktür. Bu özelliklerinden dolayı KIR genleri populasyon genetiği belirteci olarak kullanılabilir. Günümüzde KIR genlerinin özellikle transplantasyon reddi ve hastalıklarla ilişkisini gösteren çalışmaların sayısının artmasıyla birlikte tüm toplumlarda KIR genleri, genotipleri ve allellerinin belirlenmesine yönelik populasyon taramaları yapılmaya başlanmış ve bu çalışmalar, 2003 yılında HLA için hazırlanmış olan bilgi bankasına eklenilerek bir araya getirilmiştir³⁷. Bilgi bankasında 108 farklı populasyondan 12.741 bireyin KIR allel ve genotip sonuçları bulunmaktadır. Bilgi bankasında kayıtlı şu ana kadar 396 farklı KIR genotipi tanımlanmıştır. Bunlardan 10 tanesi ülkemiz güneyinde bizim yaptığımız çalışma ile tanımlanmıştır (genotip no:400- 409)^{37,38}.

Fare ve insan modellerinde yapılan pek çok çalışmada KIR genlerinin ve genotiplerinin hematopoetik kök hücre ve kemik iliği transplantasyon sonuçları üzerinde önemli rol oynadıklarını göstermektedir³⁹. Bu nedenle transplantasyon için HLA doku tiplendirmesi yapan laboratuvarlar ve kemik iliği bankaları artık KIR tiplendirmesini de rutinlerine sokmaya başlamışlardır. Yine KIR genlerinin karakterizasyonlarının ve haplotiplerinin tanımlanması çok yeni olduğu için bu genlerinin spesifik hastalıklarla ilişkisini gösteren kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. KIR reseptörlerinin hastalık bağlantısını gösteren genetik çalışmalarda, viral enfeksiyonlar (HIV, Hepatit C, CMV) başı çekmektedir. Bundan başka, HLA ile otoimmün hastalık (romatoid artrit, Psöriasis, Diabet) bağlantısı, spesifik KIR'ların bu hastalık gruplarıyla da ilişkide olabileceğini düşündürmektedir. KIR'ların ayrıca gebelik ve hematolojik hastalıklar, solid tümörler gibi pek çok hastalıkla ilişkisi bildirilmiştir^{40,41,42,43,44,45,46}. Bu sonuçlar KIR genlerinin bu hastalıkların bireysel tedavilerinde potansiyel terapötik ajanlar olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Kaynaklar

1. O'Connor GM, Hart OM, Gardiner CM. Putting the natural killer cell in its place. *Immunology*. 2005;117:1–10.
2. Deniz G, Erten G, Kucuksezer UC et al. Regulatory NK Cells Suppress Antigen-Specific T Cell Responses *The Journal of Immunology*. 2008;180: 850–7.
3. Moretta L, Biassoni R, Bottino C et al. Human NK cells and their receptors. *Microbes Infect* 2002;4:1539–44.
4. Warren HS, Campbell AJ, Waldron JC et al. Biphasic response of NK cells expressing both activating and inhibitory killer Ig-like receptors. *Int Immunol*. 2001;13:1043–52.
5. Keaney L, Williams F, Meenagh A et al. Investigation of killer cell immunoglobulin-like receptor gene diversity III. KIR2DL3. *Tissue Antigens*. 2004;64:188–94.
6. Williams F, Meenagh A, Sleator C et al. Investigation of killer cell immunoglobulin like receptor gene diversity: I. KIR2DL4. *Hum Immunol*. 2004;65:31–8.
7. <http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/introduction.html>. erişim tarihi 29.06.2011
8. André P, Biassoni R, Colonna M et al. New nomenclature for MHC receptors. *Nat Immunol*. 2001;2:661.
9. Middleton D, Williams F, Halfpenny IA. KIR genes. *Transplant Immunology*. 2005; 14:135–42.
10. Borrego F, Kabat J, Kim DK et al. Structure and function of major histocompatibility complex (MHC) class I specific receptors expressed on human natural killer (NK) cells. *Mol Immunol*. 2002;38:637–60.
11. Halfpenny IA, Middleton D, Barnett YA et al. Investigation of killer cell immunoglobulin-like receptor gene diversity: IV. KIR3DL1/S1. *Hum Immunol*. 2004;65:602–12.
12. Marsh SG, Parham P, Dupont B et al. Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) nomenclature report, 2002. *Hum Immunol*. 2003;64:648–54.
13. Uhrberg M, Valiante NM, Shum BP et al. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. *Immunity*. 1997;7:753–63.
14. Khakoo SI, Rajalingam R, Shum BP et al. Rapid evolution of NK cell receptor systems demonstrated by comparison of chimpanzees and humans. *Immunity*. 2000;12:687–98.
15. Wilson MJ, Torkar M, Haude A et al. Plasticity in the organization and sequences of human KIR/ILT gene families. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:4778–83.
16. Trowsdale J. Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes. *Immunity*. 2001;15:363–74.
17. Middleton D, Gonzalez A, Gilmore PM. Studies on the expression of the deleted KIR2DS4*003 gene product and distribution of KIR2DS4 deleted and nondeleted versions in different populations. *Hum Immunol*. 2007;68:128–34.
18. Denis L, Sivula J, Gourraud PA et al. Genetic diversity of KIR natural killer cell markers in populations from France, Guadeloupe, Finland, Senegal and Reunion *Tissue Antigens*. 2005;66:267–76.

19. Shilling HG, Young N, Guethlein LA et al. Genetic control of human NK cell repertoire. *J Immunol.* 2002;169:239-47.
20. Shilling HG, Guethlein LA, Cheng NW et al. Allelic polymorphism synergizes with variable gene content to individualize human KIR genotype. *J Immunol.* 2002;168:2307-15.
21. Jacobs R, Stoll M, Stratmann G et al. CD16- CD56+ natural killer cells after bone marrow transplantation. *Blood.* 1992;79:3239-44.
22. Witt CS, Dewing C, Sayer DC et al. Population frequencies and putative haplotypes of the killer cell immunoglobulin-like receptor sequences and evidence for recombination. *Transplantation.* 1999;68:1784-89.
23. Maxwell LD, Wallace A, Middleton D et al. A common KIR2DS4 deletion variant in the human that predicts a soluble KIR molecule analogous to the KIR1D molecule observed in the rhesus monkey. *Tissue Antigens.* 2002;60:254-58.
24. Hsu KC, Liu XR, Selvakumar A et al. 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;169:5118-29.
25. 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;54:221-9.
26. Bishara A, Brautbar C, Eid A et al. Killer inhibitory receptor mismatching and liver transplantation outcome. *Transplant Proc.* 2001;33:2908.
27. Carrington M, Norman P. The KIR Gene Cluster. U.S. Natl. Library Med., National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD; 2003.
28. Vilches C, Rajalingam R, Uhrberg M et al. KIR2DL5, a novel killer-cell receptor with a D0-D2 configuration of Ig-like domains. *J Immunol.* 2000;164:5797-804.
29. Gómez-Lozano N, Gardiner CM, Parham P et al. Some human KIR haplotypes contain two KIR2DL5 genes: KIR2DL5A and KIR2DL5B. *Immunogenetics.* 2002;54:314-19.
30. Vilches C, Gardiner CM, Parham P. Gene structure and promoter variation of expressed and nonexpressed variants of the KIR2DL5 gene. *J Immunol.* 2000;165:6416-21.
31. Norman PJ, Carrington CV, Byng M et al. Natural killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) locus profiles in African and South Asian populations. *Genes Immun.* 2002;3:86-95.
32. Watzl C, Peterson M, Long EO. Homogenous expression of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) on polyclonal natural killer cells detected by a monoclonal antibody to KIR2D. *Tissue Antigens.* 2000;56:240-47.
33. Moretta L, Moretta A. Killer immunoglobulin-like receptors *Current Opinion in Immunology.* 2004;16:626-33.
34. Santaourlidis S, Trompeter HI, Weinhold S et al. Crucial role of DNA methylation in determination of clonally distributed killer cell Ig-like receptor expression patterns in NK cells. *J Immunol.* 2002;169:4253-61.
35. Zambello R, Della Chiesa M, Trentin L et al. Expression and functional and function of KIR and natural cytotoxicity receptors in NK-type lymphoproliferative diseases of granular lymphocytes (LDGL). *Blood.* 2003;102:1797-805.

36. Pando MJ, Gardiner CM, Gleimer M et al. The protein made from a common allele of KIR3DL1 (3DL1*004) is poorly expressed at cell surfaces due to substitution at positions 86 in Ig domain 0 and 182 in Ig domain 1. *J Immunol.* 2003;171:6640-49.
37. Middleton D, Menchaca L, Rood H et al. New allele frequency database: <http://www.allelefrequencies.net>. *Tissue Antigens.* 2003;61:403-7.
38. Ozturk OG, Polat G, Atik U. Diversity of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in southern Turkey. *Molec Biol Rep* 2011 May 23 (in press)
39. Velardi A, Ruggeri L, Alessandro et al. NK cells: a lesson from mismatched hematopoietic transplantation. *Trends Immunol.* 2002;23:438-44.
40. Williams AP, Bateman AR, Khakoo SI. Hanging in the balance. KIR and their role in disease. *Mol Interv.* 2005;5:226-40.
41. Nowakowski GS, Morice WG, Phyllyk RL et al. Human leucocyte antigen class I and killer immunoglobulin-like receptor expression patterns in T-cell large granular lymphocyte leukaemia. *Br J Haematol.* 2005;128:490-92.
42. Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D'Incan M et al. CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sezary syndrome. *J Invest Dermatol.* 2004;122:820-23.
43. López-Vázquez A, Rodrigo L, Martínez-Borra J 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;192:162-5.
44. Naumova E, Mihaylova A, Stoitchkov K et al. Genetic polymorphism of NK receptors and their ligands in melanoma patients: prevalence of inhibitory over activating signals. *Cancer Immunol Immunother.* 2005;54:172-8.
45. Norris S, Doherty DG, Curry M et al. Selective reduction of natural killer cells and T cells expressing inhibitory receptors for MHC class I in the livers of patients with hepatic malignancy. *Cancer Immunol Immunother.* 2003;52:53-8.
46. Ozturk OG, Gun FD, Polat G. Killer cell immunoglobulin-like receptor genes in patients with breast cancer. *Med Oncol.* 2011 Apr 9 (in press).

Yazışma Adresi :

Uzm. Dr. Özlem GÖRÜROĞLU ÖZTÜRK
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
01330 Balcalı/Adana,

e-mail: ozlem_goruroglu@yahoo.com
Faks: 0 324 341 24 00