

# Öldürücü hücre immünoglobulin benzeri reseptör (KIR) molekülleri; Evrimi, polimorfizmi ve hastalıklarla ilişkisi

## Natural killer cell immunoglobulin like receptor molecules (KIR); Evolution, polymorphism and association with diseases

Dr. Müge Ataç / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, Maltepe, İstanbul  
Dr. Pınar Buket / Demirel Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, Maltepe, İstanbul

İletişim adresi: Müge Ataç / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, Maltepe, İstanbul  
mugecaner@yahoo.co.uk

### ÖZET

Doğal Öldürücü hücreler (NK), immün savunma sistemi ve üreme sürecinde önemli katkıları olan lenfosit ailesinin bir üyesidir. Üreme ve savunma sistemindeki bu aktiviteler öldürücü immünoglobulin-benzeri reseptör (KIR) molekülleri ve HLA reseptör ligand sistemi ile birlikte yürütülür. NK hücrelerin immün savunma sistemi ve üremedeki rolleri nesiller boyu değişmeden kalmıştır. İnsanlarda dengeleyici seçim baskısı ile inhibitör ve aktivatör etkisi olan, sırasıyla A ve B grubu KIR haplotipleri evrimleşmiştir. Polimorfizm değişen çevre şartları ile karşılaşan immün sistemdeki genlerin evrimsel adaptasyonundan kaynaklanır. Major doku uygunluk kompleksinden sonra, insan genomunda en polimorfik aile KIR molekülleri. Bu yaygın polimorfizm, KIR gen ailesinin, bazı hastalıklarla- özellikle NK hücrelerinin enfeksiyon hastalıkları ile ilişkisini saptayan kuvvetli bir genetik gösterge olmasını sağlar. KIR/HLA uyumsuzluğu ilk olarak allogenik transplantasyon sonunda bildirilmiştir; ancak, MHC/KIR gen polimorfizmleri ile transplantasyon, kronik enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkisini daha iyi anlamak için, farklı etnik kökene sahip çok sayıda bireyde yapılacak polimorfizm çalışması gereklidir.

**Anahtar sözcükler:** KIR, HLA, KIR polimorfizmi, enfeksiyon hastalıkları

### ABSTRACT

Natural killer (NK) cells are members of the lymphocyte family, which has critical functions in immune defense system and reproduction. Immunoglobulin like receptors molecules (KIR) and HLA receptor ligands carry out these functions together. Role of the NK cells in immune system defense and reproduction are conserved. Inhibitory and activatory KIR haplotypes, group A and B, respectively, evolved via balancing natural selection in humans. Evolutionary adaptation of the immune system genes to the changing environmental conditions leads to polymorphism. KIR molecules are the second most polymorphic family in human genome following the major histocompatibility complex. Polymorphism of the KIR family enables the KIR genes to be utilized a strong genetic marker for some diseases (especially infectious diseases). Mismatch between KIR and HLA has been first reported after an allogeneic transplantation. However, several individuals from different ethnical backgrounds must be studied in order to better appreciate the relation between the MHC/KIR gene polymorphism and transplantation, chronic infectious and autoimmune diseases.

**Key words:** KIR, HLA, KIR polymorphism, infectious diseases

### KIR genleri

Bir türün yaşamını devam ettirmesi, enfeksiyon hastalıklardan sağ kalabilmesi, üremesi ve genlerini gelecek nesillere aktarmasını sağlayacak genetik özellikleri ile mümkündür. Bu bağlamda, hamilelikte rolü olan ve patojenlere karşı immün yanıtta efektör etkisi bulunan NK hücrelerinin yaşamsal önemi vardır (1).

KIR molekülleri insan NK hücrelerinin sağlıklı hedeflerle, sağlıklı ve kendinden olanı ayırmak için yararlandığı reseptörlerdir. Bir bireydeki KIR alelleri A/ B haplotipleri<sup>1</sup> olarak sınıflandırılabilir; A haplotipleri inhibe edici, B haplotipleri ise aktive edici fonksiyona sahiptir (2). Baskılayıcı KIR alelleri farklı HLA sınıf I ligandlarını tanır ve NK hücrelerinin öldürme işlevini sona erdiren sinyalleri harekete geçirir (3). Aktive edici KIR alelleri enfeksiyon ve tümörle ilişkili belirleyicileri tanır ve NK hücrelerinin ölümcül faaliyetlerinin tetikler. Bir NK hücrelerinin etkin bir şekilde işlevini yapması eksprese ettiği reseptörlerin tipine, sayısına ve hedef üzerindeki ligandları tanımalarına bağlıdır(4). KIR gen kompleksindeki genetik farklılığa ilaveten, KIR gen kompleksinin farklı alel kombinasyonları ile KIR proteinleri farklı seviyelerde eksprese edilir ve HLA ligandlarına olan bağlanma ilgilerinde farklılık gösterir (5 -7).

İnsanlarda 19q13.4 kromozomal yerleşimi olan KIR genlerinin kodladığı iki psödogen2 dahil olmak üzere toplam 16 farklı KIR reseptörü tanımlanmıştır. KIR reseptörleri ekstra selüler bölgede iki ya da üç C2-tip immüno globin benzeri domen ve uzun/kısa sitoplazmik kuyruk içerirler. Protein yapılarına dayanarak her KIR reseptörü ve kodlayıcı genine spesifik isimler verilmiştir. KIR2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 3DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4 ve 2DS5 gibi KIR kısaltmasından sonraki rakam reseptördeki Ig benzeri domenlerin sayısına karşılıktır; (D domeni gösterir) D harfinden sonra gelen L uzun sitoplazmik kuyruğu; S ise kısa sitoplazmik kuyruğu ifade eder. P ise pseudogenin kısaltmasıdır. (KIR3DP1) ve (KIR2DP1) iki psödogendir. En sondaki rakam ise proteini kodlayan gen sayısına tekabül eder. İşlevsel olarak, kısa intrasitoplazmik kuyruğu (S) olan KIR molekülleri NK hücrelerini aktive ederken, uzun intrasitoplazmik kuyruğu (L) olanlar ise inhibe eder. KIR2DL1, 2DL2 ve 2DL3 genlerin hepsi iki ekstraselüler immüno globin benzeri domen ve bir uzun sitoplazmik kuyruk kodlar. Aynı kromozomlarda yerleşmiş olan KIR ve MHC genleri bağımsız olarak aktarılmakla birlikte, bazı KIR genleri ile MHC genleri güçlü bağlantı eşitsizliğine (LD) 3 sahiptir ve bu nedenle genellikle birlikte kalırlar (2,3,4,6).

### KIR Genlerinin Evrimsel Gelişimi

İnsan ve maymun ataları 6.5-10 milyon yıl önce ayrıldıktan sonra insan ve şempanze KIR haplotip yapısı ve gen içeriğinde temel farklılıklar meydana gelmiştir. İnsan ve şempanze evrimi arasındaki önemli fark, altı milyon yıl önce paylaştıkları ortak atadan bu yana, yetişkin insan beyninin, yetişkin şempanze beyninden üç misli daha büyük olmasıdır. İnsan beyninin şempanze beyninin iki misli büyüklüğüne varması üzerindeki seçim, insanın davranışsal, psikişik

gelişimini sağlamak için beyin yere olan gereksiniminden doğar. Daha büyük beyin gelişimi enerji açısından pahalıdır; plasentaya maternal kan temininin sürekli artmasını gerektirir. Bu gelişme, seçim baskısı sonunda bir dizi inhibitör KIR molekülleri ve bu inhibitör etkiyle dengelenen aktive edici C2 molekülüne özgü KIR moleküllerine sahip B grubu haplotiplerinin evrilmesiyle tamamlanmıştır. KIR genlerinin A grubu haplotipi, HLA- sınıf I moleküllerine bağlanan, B grubu haplotipi ise HLA sınıf I moleküllerine bağlanma kapasitesi azalmış KIR reseptörlerini kodlayan genler açısından zenginleştirilmiştir (5-8).

Embriyonun Uterusa implantasyonu ve plasentanın oluşumunda, maternal uterusu ait olan NK hücreleri ile fetusa ait ekstra villöz trofoblast hücreleri arasındaki ilişki önemli rol oynar. Bu ilişki, plasentaya daha sonra annenin spiral damarlarının, bebeği hamilelik döneminin gerektirdiği besinlerle besleyecek, büyük kan damarlarına dönüşümünü gerçekleştirir. Trofoblastik hücrelerin bu yeniden modelleme, yani dönüşüm modeli, anne uterusuna ait özelleşmiş NK hücrelerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri ile yürütülür. Ekstra villöz trofoblast hücreleri, HLA-A ve B molekülleri yerine HLA-A proteinlerini eksprese eder. Şempanzelerde, maternal uterusu ait NK hücrelerinde bulunan KIR2DL1 reseptörleri ile fetal trofoblastlardaki HLA-C (C2 molekülüne bağlı) proteinleri arasındaki ilişki, fütüsü beslemek için maternal kana olan artan gereksiniminin yarattığı seçim baskısını gösterir. İnsan topluluklarında patojenlere karşı hayatta kalmayı ve başarılı bir üremeyi teşvik eden özelliklerin görülme sıklığı artırılmış, tersine bu süreçleri baskılayan genlerin sıklığı ise azaltılmıştır (8-10).

İnsan B haplotipinin evrimsel gelişimi, şempanzeyi etkilemeyen ancak, insanlar için yaşamı tehdit eden preeklampsi ve eklemsi gibi doğum anamolilerine bir adaptasyon olarak gerçekleşmiştir (5).

Viral enfeksiyon gelişiminin KIR ve HLA tipi ile ilişkili olduğunu gösteren nispeten az sayıda çalışma, KIR A grubu haplotipinin enfeksiyona karşı savunmayı artırmak için geliştiğini ortaya koymuştur. İnsanlarda, KIR molekülleri arasında enfeksiyonlara karşı savaşmada yararlı olan ve üremeyi kolaylaştıran bir uzlaşma sağlayan immün sistem, şempanzelerde başarıya ulaşamamış ve şempanzelerin insanlarda salgınlar yapan bir dizi enfeksiyona karşı dirençli olmalarını sağlamıştır (11).

İrlanda ve Japon toplumunda yapılan çalışmalarda, her KIR gen bölgesinin beklenenden fazla çeşitlilik göstermesi ve elde edilen verilerin istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesi, farklı alelik kombinasyonların yüksek oranda varlığını sürdürdüğünü ortaya koymuştur (1). Tek bir alelin toplumda var olmasını sağlayan -safılaştırıcı seçim- ilişkin bir kanıt yoktur. HLA-C1 ve HLA-C2 ile KIR reseptörleri tiplerinin LD analizleri her iki gen arasında gelişigüzel olmayan bir bağlantı olduğunu ve KIR/MHC geninin birlikte evrildiğini belirtmiştir. Ancak, farklı kromozomlarda yer alan KIR ve HLA genleri arasındaki epistatik ilişkilerin tümü henüz bilinmediğinden durum karmaşıktır (1, 8).

## KIR Genlerinin Polimorfizmi ve Hastalıklar Açısından Önemi

İmmün sistemdeki B/T lenfosit hücrelerinin yüzeyinde bulunan reseptör ve antikor moleküllerini kodlayan genler, insan vücudunun en fazla çeşitlilik gösteren molekülleridir (2,12,13). NK hücrelerinin işlevlerini kontrol eden KIR ve HLA reseptörlerinin çeşitliliği, onları antropolojik çalışmalarda ve hastalıklarla ilişkilerinde güvenilir bir aday yapar (2,3,13). Bu moleküller farklı mekanizmalarla polimorfizm oluştururlar. B hücrelerinde eksprese edilen immüno globulin genleri, yeniden gen düzenlenmeleri ve somatik mutasyonları tercih ederler. NK hücreleri ise, heterojen hücre yüzeyi fenotiplerine sahip farklı NK hücre repertuarını oluşturmak ve varlıklarını sürdürmek için reseptör kodlayan çeşitli genlerin transkripsiyonal kontrolünü (epigenetik mekanizma) kullanırlar (3,6). ADA. Aynı zamanda, KIR reseptörleri ile bağlanan MHC ligandlarını kodlayan genlerde, antijen sunma ve bağlanma birikimlerini arttıran gen duplikasyonları söz konusudur (2,12).

A ve B grubu haplotipinin başlangıç noktasının, çerçeve genleri olarak bilinen KIR2DL4, KIR3DL2, KIR3DL3 ve KIR3DP1 olmak üzere dört genden meydana geldiği birkaç istisna dışında bugüne kadar incelenen tüm bireylerde gösterilmiştir (1). KIR molekülleri polimorfizmi; 1-KIR ailesinin gen içeriğinde 2- bireysel KIR gen allelleri arasında ve 3-KIR genlerinin HLA sınıf I ligandlarına bağlanma özelliklerinde olmak üzere temelde üç seviyede görülür (3). KIR/HLA genlerinin bağlantı eşitsizliği (LD) göstermesi baskılayıcı ve aktive edici KIR dizileri ile KIR genlerini kapsayan çeşitli haplotiplerin meydana gelmesine neden olur (1,2).

NK hücreleri malignite ve viral enfeksiyonların kontrol süreçlerinde ve ortadan kaldırılmasında, adaptif immün yanıtın düzenlenmesinde, kemik iliği transplantlarının red edilmesinde, otoimmünite ve hamileliğin sürdürülmesinde etkilidirler (2,4). Bazı KIR-HLA genotip birlikteliğinin insanlarda etkili olduğu gösterilmiş olmasına karşın, KIR ve HLA dizi çeşitliliğinin, birlikte /ayrı, ayrı reseptör/ligand ekspresyonu, tanıma, gelişme, sinyal iletimi, etkin fonksiyon ve hastalığa yatkınlık ve direncin üzerindeki etkilerini anlatan çalışmalar geliştirilmelidir (1, 3, 4). Böyle dizi çeşitliliği çalışmalarının, popülasyonun hayatta kalmasını sağlayan, farklı etnik gruplarda KIR/HLA birleşik genotiplerinin adaptasyonunu öne çıkaran doğal seçim mekanizmasını ortaya koyan anlatan araştırmalar yapılması uygundur (4).

### Enfeksiyon Hastalıklar ve KIR Polimorfizmi

NK hücreleri fare ve insanlarda viral enfeksiyonların başarıyla ortadan kaldırılmasında belirleyici bir role sahiptir (3,14). Akut HIV enfeksiyonunda, sitotoksik olan ve KIR genlerini eksprese eden NK hücrelerinin alt popülasyonu olan CD 56 dim ve CD16 pos hücrelerinde bir artış vardır (15). KIR ve HLA genotiplerinin kalıcı enfeksiyonun giderilmesindeki rolü çok merkezli bir çalışma ile ortaya konmuştur. Kronik HCV enfeksiyonundan korunmanın, baskılayıcı NK hücre reseptörü olan KIR 2DL3 ve onun ligandı HLA-C ile ilişkili

olduğu özellikle, virus sayısının düşük olduğu durumlarda saptanmıştır (16).

KIR reseptörleri ve MHC sınıf I ligandlarının analiz edildiği 1000 kişilik bir grup çalışması, KIR 3DS1 ile MHC sınıf I ligandının ağır zincirinin 80. pozisyonundaki izolösün amino asitini kodlayan HLA-Bw4 alel kombinasyonunun olmadığı bireylerde AIDS'in daha yavaş ilerlediğini göstermiştir (17).

663 eş-zamanlı HIV-1 ile PM(malarya) enfeksiyonu olan hamile kadında yapılan bir çalışmada, KIR gen profili çıkarılmıştır. Gen içeriğindeki polimorfizm HIV-1 negatif ve HIV-1 pozitif kadınlarda PM ile ilişkili olarak saptanmıştır. Çalışmada elde edilen veriler; 1) KIR gen kapsamındaki polimorfizmin PM enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu, 2) Bu ilişkinin hamile kadınlarda HIV-1 durumundan etkilendiğini, 3) HIV + hamile kadınlarda KIR polimorfizminin PM enfeksiyonu üzerindeki etkisinin yüksek CD4 hücre sayısına bağlı olduğunu ilk kez kanıtlamıştır. Ayrıca, PM ile ilgili KIR genlerinin LD analizi malarya enfeksiyonunun çevresel etken olarak KIR genleri üzerinde bir seçim baskısı yarattığını meydana çıkarmıştır (4).

### Otoimmün Hastalıklar

Yaygın olarak görülen inflamatuvar bir cilt hastalığı olan Psoriasis vulgaris'in HLA-Cw6 aleli ile hatta, aktive edici KIR alellerinden zengin B grubu haplotipi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,18). Özellikle, KIR 2DS1 alelleri hastalıktan etkilenmiş popülasyonlarda aşırı miktarda eksprese edilir. Aynı zamanda, anlamlı olmayan ve düşük miktarda KIR 2DL1 ve KIR 2DS1 genotiplerinin de -HLA-Cw6 ile birlikte olsun ya da olmasın- psoriasis varlığı ile ilişkisi ortaya konmuştur(19,20). İlaveten, KIR2DL2 moleküllerinin olmadığı sklerodermadan etkilenmiş kişilerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KIR2DS2 genotipleri, (%2) oldukça yüksek oranda (%12) bulunmuştur (21). Özetle, otoimmün, anti-inflamatuvar şartlar, aktive edici genotiplerin fazlalığı ile ilişkilidir.

1-Pseudogen: protein kodlama yeteneğini kaybetmiş/veya hücrede eksprese olmayan bir genin fonksiyonel olarak bozuk olan versiyonu

2-LD (linkage disequilibrium): aynı kromozomda bulunması gerekmeyen bir/daha çok bölgedeki tesadüfi ilişkidir. Bu bir kromozomdaki iki/daha fazla bölge arasındaki kısıtlı rekombinasyonla gerçekleşen ilişkiyi anlatan bağlantıdan farklıdır.

3-Haplotip: Birlikte kalıtılan kromozomlarda farklı yerlerde bulunan alellerin kombinasyonudur. Haplotipin başka bir anlamı, kromozom çiftinin birinde bulunan istatistik olarak ilişkili olan tek nükleotid polimorfizmi(SNP) setidir. Bu ilişkilerin ve haplotip bloktaki birkaç alelinin tanımlanması bu bölgedeki diğer polimorfizmlerin kesin olmayan bir şekilde tanımlanmasını sağlar. Böyle bilgiler hastalıklar arkasındaki genetiği incelemek açısından çok değerlidir; insan türünde uluslar arası HAPMAP projesi ile araştırılmaktadır.

4- Hominid: İnsan ve maymun ortak atası

**KAYNAKLAR**

1. Guinan KJ, Cunningham RT, Meenagh A, Gonzalez A, Dring MM, McGuinness BW, Middleton D, Gardiner CM. Signatures of natural selection and coevolution between killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) and HLA class I genes. *Genes Immun*. 2010 Sep; 11(6):467-78.
2. Derek Middleton and Faviel Gonzelez. The extensive polymorphism of KIR genes *Immunology*. 2010 January; 129(1): 8–19.
3. Rajalingam R. Human diversity of killer cell immunoglobulin-like receptors and disease. *Korean J Hematol*. 2011 Dec; 46(4): 216-28.
4. Blackstock AJ, Gatei W, Hightower A, van Eijk AM, Ayisi J, Otieno J, et al. Differential association of gene content polymorphisms of killer cell immunoglobulin-like receptors with placental malaria in HIV- and HIV+ mothers. *PLoS One*. 2012;7(6): e38617.
5. Laurent Abi-Rached, Achim K. Moesta, Raja Rajalingam, Lisbeth A. Guethlein, and Peter Parham. Human-Specific Evolution and Adaptation Led to Major Qualitative Differences in the Variable Receptors of Human and Chimpanzee Natural Killer Cells *PLoS Genet*. 2010 November; 6(11): e1001192.
6. Human-specific evolution of killer cell immunoglobulin-like receptor recognition of major histocompatibility complex class I molecules. Parham P, Norman PJ, Abi-Rached L, Guethlein LA. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012 Mar 19; 367(1590):800-11.
7. Singh KM, Phung YT, Kohla MS, Lan BY, Chan S, Suen DL, et al. KIR genotypic diversity can track ancestries in heterogeneous populations: a potential confounder for disease association studies. *Immunogenetics*. 2012; 64(2): 97-109
8. Sambrook JG, Bashirova A, Palmer S, Sims S, Trowsdale J, Abi-Rached L, et al. Single haplotype analysis demonstrates rapid evolution of the killer immunoglobulin-like receptor (KIR) loci in primates. *Genome Res*. 2005 Jan; 15(1): 25-35.
9. Palacios C, Cuervo LC, Cadavid LF. Evolutionary patterns of killer cell Ig-like receptor genes in Old World monkeys. *Gene*. 2011 Mar 15; 474(1-2): 39-51
- 10) Parham P, Abi-Rached L, Mate-Vosyan L, Moesta AK, Norman PJ, Older Aguilar AM, Guethlein LA. Primate-specific regulation of natural killer cells. *J Med Primatol*. 2010 Aug; 39(4): 194-212.
11. Wilson MJ, Torkar M, Haude A, Milne S, Jones T, Sheer D, Beck S, Trowsdale J. Plasticity in the organization and sequences of human KIR/ILT gene families. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Apr 25; 97(9): 4778-4783.
12. Ping Jin and Ena Wang Polymorphism in clinical immunology – From HLA typing to immunogenetic profiling *Journal of Translational Medicine* 2003, 1:8
13. Sanchez-Mazas A, Fernandez-Viña M, Middleton D, Hollebach JA, Buhler S, Di D, et al. Immunogenetics as a tool in anthropological studies. *Immunology*. 2011 Jun; 133(2): 143- 164.
14. Alter G, Teigen N, Davis Natural killer cells and viral infections. *Curr Opin Immunolog* 2003; 15: 45-51.
15. Galit Alter, Nickolas Teigen, Benjamin T. Davis, Marylyn M. Addo, Todd J. Suscovich, Michael T. Waring, et al. Sequential deregulation of NK cell subset distribution and function starting in acute HIV-1 infection. *Blood* 2005; 106:366-369
16. Carrington M. O'Brien SJ. The influence of HLA genotype on AIDS. *Annual Rev Med* 2003; 54: 535-551
17. Martin MP, Gao X, Lee JH. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays progression to AIDS. *Nat Genet* 2002; 31: 429-434.
18. Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y. Genetic polymorphism of killer cell immunoglobulin-like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 2004; 122:1133-1136.
19. Holm SJ, Sakuraha K, Mallbris L. KIR genotype associates with guttate psoriasis. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 721-730.
20. Van der Slik AR, Koeleman BP, Verduijn W. KIR in type I diabetes: disparate distribution of activating and inhibitory natural killer cell receptors in patients versus HLA-matched control subjects. *Diabetes* 2003; 52: 2639-2642.
21. Momot T, Koch S, Hunzelmann N. Association of killer cell immunoglobulin-like receptors with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1561-1565.