

KIR GENLERİ VE HASTALIK PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ

A. Sarper DİLER^{1,2}, Tülay K. AYNA¹, Hilmi TOZKIR¹

NK (Natural Killer) hücreleri doğal bağışıklığın bir komponenti olup, yabancı antijenlere karşı ilk basamak savunmanın vazgeçilmez bir elemanıdır (1,2). NK hücrelerinin başta tümörler, viral enfeksiyonlarda, çeşitli transplantasyonların başarısında, otoimmün hastalıkların, hematolojik hastalıkların etiopatogenezinde ve hastalık progresyonunda önemli rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır (3). NK hücrelerinin aktivitesi, üzerinde bulunan inhibe ve aktive edici reseptörlerle düzenlenmektedir. Bu reseptörler KIR (Killer Cell Immunoglobulin-like Reseptörü) olarak adlandırılır. KIR reseptörü, T hücre alt grupları ve NK hücreleri üzerinde eksprese olan hücre yüzey reseptörüdür. KIR adlı reseptörler hedef hücreler üzerindeki HLA Class I ligandını tanıyarak NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini düzenlerler (4). T hücreleri Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) ile sınırlandırılmış bir cevap verirken NK hücreleri için böyle bir sınırlanma yoktur (missing self hipotezi Şekil 1) (5).



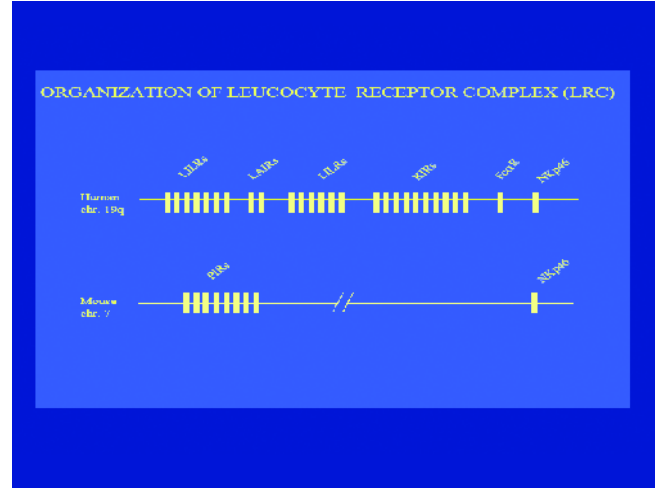
Şekil1: Missing Self Hipotezi

Örneğin KIR 2DL1 HLA C1 (Serin 77, Aspargin 80)'e KIR 2DL2 ise HLA C2 (Aspargin 77, Lizin 80) moleküllerini tanıyarak bağlanır (3). Yani, uyumsuz HLA moleküllerine sahip allograft potansiyel olarak tanınmaya ve öldürülmeye açık durumda bulunmaktadır (5).

KIR'lar 19q13.4 kromozomu üzerindeki genlerce kodlanan glikoproteinlerdir ve iki alt aile olarak sınıflanmakta-

dır (6,7). Sınıflama bu moleküllerin sahip olduğu immüno-globulin domeinlerinin sayısına göre yapılmaktadır. KIR2D iki, KIR3D ise üç adet immüno-globulin domeinine sahiptir. Üç domeinli KIR'larının insan lökosit antijenlerinden spesifik olarak HLA A ve HLA B antijenleriyle ilişkiye geçebildiği gösterilmiştir. Oysa iki alt üniteli KIR'ların farklı olarak HLA C antijenleriyle de ilişkide olabilecekleri gösterilmiştir (Şekil 2) (8,9).

KIR'lar için ligand olması muhtemel moleküller üzerine çalışmalar devam etmektedir. KIR'ların üyesi olduğu bu alt ailelerin inhibitör (L) ve stimülatör (S) fonksiyonları bulunmaktadır (10). Bugün için bilinen KIR alellerinin (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1, 3DL2) inhibitör sinyal iletimine yol açan immün reseptör tirozin bazlı inhibitör motif (ITIM) taşıyan uzun sitoplazmik kuyrukları bulunmaktadır (11,12). Kısa sitoplazmik kuyruk (S) varlığı reseptörün stimülatör karakterli olduğunu göstermektedir (2DS1-2DS5 ve 3DS1). KIR 3DL3 ise yukarıda belirtilen



Şekil2: KIR'ların kromozom üzerindeki yeri

bir gruba dahil edilmeyip, psödogen olarak kabul görmektedir. Son çalışmalar, KIR 2DPI ve KIR 3DPI alellerinin'de psödogen olarak rapor etmektedir. KIR'larının yapısal ve fonksiyonel farklılıklarıyla sınıflandırılması çok önemlidir (4). Bunun yanı sıra lokuslara ait diziler ve alelik varyantların çözümlenebilmesi yönünde çalışmalar da devam etmektedir. 2DL1-2DL5 ve 3DL1-3DL2 olarak sıra-

1 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD,

2 Ulusal Kemik İliği Bankası

Tablo 2: KIR gen frekansları

KIR GEN FREKANSI	Frekans %
2DL1	98
2DL2	59,7
2DL3	85
2DL4	100
2DL5	55,2
3DL1	96
3DL2	100
3DL3	100
2DS1	36,4
2DS2	60,4
2DS3	35,1
2DS4	94,2
2DS5	28,6
3DS1	32,3
2DP1	96
3DP1	100

KIR VE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

NK hücreleri kendine toleranslı olmakla beraber, HLA ekspresyonunun regülasyonunun bozulmasını sağlayan malign ve viral enfeksiyon hücrelerin tanınmasında allogenik hücrelerin HLA ligand yokluğunu saptayabilir. NK hücrelerinin doğuştan bir alloreaktif repertuarının varlığının, hematopoietik kök hücre naklinde (HKHN) bu hücre tipi için önemli fonksiyonlar yaptığı ileri sürülmüştür (27). Murin türü LRC KIR genlerine sahip olmamasına rağmen, fonksiyonel anlamda eşit görünen Ly49 reseptörleri, bu alloreaktif cevaptan sorumludur. Polimorfik insan NK reseptörlerinin tanımıyla birlikte, insan populasyonundaki benzer etkilerin olabileceği öngörülmektedir (28).

HKHN, miyeloplastik sendromlar ve hematolojik tümörlerin bir çeşidi için tedavi edici bir terapidir. Ayrıca otoimmün hastalıklar ve bazı solid tumorler için bir tedavi kabul edilmiştir. İnsanda major doku uyumu kompleksinde polimorfizmin yüksek seviyede olmasından dolayı, bir hematopoik stem cell transplantasyonu (HSCT) donör için en iyi aday, bir HLA-uyumlu-kardeş (HLA- matched sibling) dir. Bu durum sadece hastaların yaklaşık %25inde mümkün olabilmektedir (29, 30). Başarılı bir HKHN protokolü geliştirilerek, bir HLA haplotip için bilinçli olarak uyumsuz donörler kullanılmıştır (31). Bu protokol, postgraft sağkallım da artış ve düşük oranda Graft versus Host Hastalığı (GvHH) için genetik farklılığı kullanır. Hasta ve donörün HLA C uyumsuzluğu graft rejeksiyonu ve ve akut GvHH sıklığında artış ile karakterizedir ki bu NK hücrelerince

yönetilen allotanıma işaret eder (32,33). İlgili HLA ligandlarında hasta KIR genotipine göre uyumsuzluk Nakil sonuçları üzerine çok olumlu etkiler yapmıştır (34). Bu olumlu etkiler; alloreaktif donör NK hücrelerinin GvHH i hasta dendritik hücrelerinin selektif olarak öldürülmesi ile azaltması, hasta T hücrelerinin öldürülmesi ile graft rejeksiyonunun önlenmesi ve rezidüel alıcı tümör hücrelerinin tahrip edilmesi ile Graft versus Lösemi (GvL) olarak özetlenebilir (25, 35). Ruggeri başta olmak üzere diğer araştırmacılar sadece akut miyeloid lösemide hastaliksız sağkallımda da yararlı NK hücre etkileri görmüş ama akut lenfoid lösemi hastaları için bu mümkün olmamıştır (36, 37, 38). Küçük bir grup hasta üzerindeki genetik çalışma GvHH'in gelişimi ile KIR2DS aktivatör reseptörler varlığı arasındaki ters ilişkiyi ortaya koymuştur (39). İn vitro insan hemapoietik kök hücre kültürleri KIR dan ziyade CD94/ NKG2 ve CD161 lectin-tip reseptörlerini anlatan NK hücrelerinin populasyonunu, gen induksiyonunun sitokin- aracılığıyla anlaşılan sonucudur (39).

KIR VE SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONU

Böbrek transplantasyonu da dahil olmak üzere tüm solid organ transplantasyonları için hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalarla, NK hücrelerinin rolü ortaya konmaya çalışılmaktadır (7). Akut rejeksiyonda NK hücrelerinin sayısının arttığı gösterilmiştir. Değişik lökosit markerler kullanılarak NK hücrelerinin erken dönem rejeksiyonda renal grefti infiltre ettiği, bu dönemi takiben T hücre ve makrofajların akınının izlediği bildirilmiştir (22,40). Deneysel hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, kronik vasküler rejeksiyon ile organların rejeksiyonunda NK hücrelerinin önemli bir rolü olduğunu ileri sürülmüştür. KIR2DS2 ve onun HLA-C ligandları, vasküler problemlerin gelişimi için bir risk faktördür ve NK hücreleri doğrudan aktif olan vasküler endotel hücrelerce tanınmaktadır (41, 42, 43).

KIR, NK hücreleri dışında T hücre alt grupları üzerinde de eksprese olduğu için akut rejeksiyon dışında kronik rejeksiyonda da etkili olduğu düşünülebilir. KIR adlı reseptörlerle vaskülerize organ greftleri (örn. böbrek) derinliğine çalışılmamıştır. Deneysel hayvan modellerinde NK hücrelerinin KIR adlı reseptörler aracılığı ile rejeksiyonda rol oynadığı ileri sürülmüştür (20). Benzeri rolün kronik vasküler rejeksiyonda da doğru olabileceği rapor edilmiştir (4).

KIR VE HASTALIKLAR

KIR reseptörlerinin hastalıkla bağlantısıyla ilgili genetik çalışmalarda, viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar başı çekmektedir. Bundan başka, MHC ile otoimmün hastalık bağlantısı, spesifik KIR'larının bu hastalık gruplarıyla da ilişkide olabileceğini düşündürmektedir. KIR'ların ayrıca gebelik ve hematolojik hastalıklarda da önemli rol oynayabileceğini gösteren bulgular vardır (13, 14,20,33).

VİRAL ENFEKSİYONLAR:

NK hücrelerinin viral enfeksiyonlardaki önemli rolü, KIR ve HLA sınıf I ligandlarının özellikle İnsan İmmun Yetersizlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus=HIV), Hepatit C Virüsü (HCV) ve Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarında araştırılmasına sebep olmuştur (44, 45, 46, 47).

HIV:

HIV, bağışıklık sistemini baskılayan ve Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu(AIDS)'nda ilerlemeye sebep olan bir viral enfeksiyondur. HIV-enfekte bireylerde HLA-B allellerinin analizi, HLA Bw4 (KIR3DL1 ve KIR3DS1 ligandı) için homozigotluğun CD4+ (HIV enfeksiyonunda hastalığın ilerlemesiyle ilgili belirleyici) T hücre sayısındaki yavaş düşüşle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, HIV ile enfekte olan binden fazla bireyin analizinde; KIR3DS1 genotipi ve HLA-Bw4+ alellerinin bir alt kümesi MHC sınıf I ağır zincirinin 80.pozisyonunda izolösüne sahip (Bw4İle80) aktive edici KIR-HLA kombinasyonu olmaya göre daha yavaş ilerlemektedir (48). Gerçekten, Bw4İle80'in yokluğunda KIR3DS1, bu iki alellin sinerjik etkisini gösterdiğinden koruyucu değildir (49). Şimdiye kadar, KIR3DS1'in yüzey ekspresyonu tam olarak kanıtlanmamıştır; buna rağmen fonksiyonel deneylerde KIR3DL1 allotipleri için bir ligand olarak Bw4İle80'in Bw4+'den daha güçlü olduğu görülmektedir. Seksen sekiz bireyle yapılan bir çalışmada HLA-Bw4'ün etkisinin AIDS'in ilerlemesi için engelleyici bir faktör olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, HLA-B57 alellerine yakın benzerliği olan HLA-B58 alelli ile birlikte içeren bir grup olan HLA-B*57 süpertipine ait olan bir alelle sahip bireyde koruyucu etki izlenmiştir (50). HIV enfeksiyonunda, genetik izlenimlerle fonksiyonel olarak uyumlu bu durumun NK hücreleri mi yoksa T hücreleri üzerindeki KIR3DS1'in mi ekspresyonu olduğu net değildir. T hücre reseptörüne karşı oluşturulan sinyaller, KIR-HLA etkileşimleriyle modüle edilebilir (23).

HEPATİT C VİRÜSÜ (HCV):

HCV'ye maruz kalmış bireyler ya tehlikesiz enfeksiyon geçirirler ya da artan bir şekilde kronik olarak enfekte olabirirler. Artan kronik enfeksiyonlar , son evrede karaciğer sirozu ve hepatoseluler karsinomayı içeren karaciğer hastalığı riskine sahiptirler. Dünyadaki 170 milyon bireyden fazlasını etkileyen genel bir kronik viral enfeksiyondur. HCV için RNA testi bakılarak enfeksiyona karar verilebilir. HCV'ye karşı antikor içeren ve artan HCV RNA pozitif olan bireyler kronik enfeksiyon durumundadırlar ve tanısı mümkün RNA'sız antikor içerenlerin ise virüsü temizlediği düşünülmektedir (43,51). Bu 2 grup bireyin KIR ve HLA genotiplerinin karşılaştırılması, inhibitör reseptör KIR2DL3'ün HLA-CAsn80 ile kombinasyonunun koruyucu bir bileşik olduğunu kanıtlamıştır ancak, bu koruma sade-

ce enfeksiyonun düşük olduğu ve genlerin homozigotluğu olan bireylerde desteklenmiştir (52). Bu, HCV'de koruma için sayısal bir model oluşturmakta ve hem KIR2DL3 hem de HLA-CAsn80 için homozigot olan bireyler, KIR2DL2/KIR2DL3 için heterozigot olan bireylerden sayıca daha fazla KIR2DL3 korumasıyla inhibe olan NK hücrelerine sahiptirler (53). Bireylerin yaklaşık %99'nun KIR2DL1-pozitif olmasından dolayı HLA-CAsn80/HLA-CLys80 için heterozigot bireyler, KIR2DL1 tarafından inhibe edilmiş NK hücre havuzuna sahiptirler. Bu sonuçlar aynı zamanda, koruyucu etkinin NK hücrelerindeki KIR'ın açıklamasında T hücrelerine göre daha belirgin olduğunu açıklamaktadır.

DİĞER PATOJENLER**PLASMODİUM MALARİAE (SITMA):**

Viral enfeksiyonların yanında KIR'ın patojenlere immün cevabının etkisi daha uzun sürmektedir. NK hücreleri, malaraya parazitiyle enfekte olmuş eritrositlerle iletişim kurması ve inflamatör sitokin olan interferon-gama'yı serbestleştirmesinden dolayı immün cevapta önemlidir. KIR3DL2*002 alelli ve enfekte olmuş eritrositlere NK hücrelerinin cevabı arasında bir ilişki bulunmuştur (50).

GEBELİK:

NK hücrelerinin gebe uterusun desiduası, bebeğin rahimde bulunmasının ilk evreleri ve fetal trofoblastın implantasyonu ile aynı zamanda gerekenden daha fazla sayıda oldukları bulunmuştur. Yetersiz plasantasyon, yükselen kan basıncı ve idrarda protein ; epileptik hastalık atakları, gelişen fetus ve anne ölümü ile karakterize edilen eklampsiye sebep olan bir mekanizmadır. Yeterli plasantasyonun üremede önemli olduğu ve NK hücrelerinin bu işte önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (54). Trofoblast, maternal NK hücre fonksiyonlarını düzenleme potansiyelini göstererek NK hücre reseptörleri, HLA-A ve HLA-B'den çok HLA-C,-E ve -G için HLA sınıf I ligandları ile ilişkidir (55, 56). Maternal KIR ve fetal HLA tipleri için çalışmalar bu genlerin pre-eklampsinin gelişimi için risk faktörleri olabileceğini öne sürmektedir. Pre-eklampsi çalışmasında, A haplotipi hastalığın gelişimiyle düşük derecede korelasyon göstermektedir; bu düşük korelasyon en azından bir HLA-CLys80 alelli içeren fetus korteksinde güçlendirilmiş olarak bulunmuştur. KIR2DL1: HLA-CLys80 etkileşiminin daha güçlü bir inhibisyon yaptığı bulunmuştur (57, 58). Bunun yanı sıra, annede sunulan KIR genlerinin aktive edilmesinin ve pre-eklampsinin geneli arasında bir ilişki izlenmiştir. Bu veri aynı zamanda güçlü inhibitör sinyallerin ve zayıf aktivatör sinyallerin pre-eklampsi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Fetal trofoblastlar tarafından yeterli desidua yayılımını önleyerek ve pre-eklampsiye neden olan spinal arterlerin yetersiz gelişimiyle birlikte yetersiz plasantasyona sebep olarak, inhibe edilen maternal

NK hücreler, KIR ve HLA-C genlerinin doğal seçiliminin devam ettiğini sonucunu beraberinde getirmektedir (59, 60). Çünkü, populasyon analizi AA KIR haplotiplerinin ve HLA-CLys80'in haplotipleri arasında bir uyum olduğunu göstermektedir. Bütün sonuçlara bakılırsa, bu mekanizma; KIR2DL1: HLA-CLys80 'in KIR2DL3: HLA-CLys80'e göre daha kuvvetli inhibitör sinyal gönderdiği hipotezi üzerine kurulan Hepatit C için olan modele yakın bir mekanizma olarak görülmektedir. Eşler arasında ortak HLA sayısındaki artış tekrarlayan spontan abortusla ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmalar özellikle HLA DQA1*0505 eşler arasında ortak ise RSA (Recurrent Spontan Abortus=Tekrarlayan Doğal Düşük) da artış olması bilgisi son çalışmalarda tartışılmalı hale gelmiştir (61).

OTOİMMUN HASTALIKLAR ROMATOİD ARTRİT:

KIR2DS2'nin CD4+ CD28- sitotoksik T hücrelerinde ekspresyonundan dolayı Romatoid vaskulit gelişiminde anlamlı şekilde artış göstermektedir. KIR aktivasyonunun uygun sinyalleşmesinde adaptör molekül, sitotoksik hücre-aktivasyon reseptör bağlantılı protein (KARAP) / DAP-12 doğrudan KIR2DS2 ile aktive edilebilir. Bu inflammatör reaksiyonu sürdürmek için başka bir mekanizma önerilmektedir. Romatoid artritli bireylerin bir alt grubunda Romatoid vaskulitle KIR2DS2 (aktive edici bir KIR) arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Bu çalışmalar, KIR'ın asil olarak NK hücreleri üzerinde açıklanmasına rağmen onların T hücrelerini değiştirmek için ekstra özelliklere sahip olduğunu ve böylece kazanılmış immun cevabı direkt olarak etkilediğini açıklamaktadır (14).

DİABETES MELLİTUS:

Diabetiklerde KIR2DS2 ve KIR2DL2 nin kontrollere göre azaldığı saptanmıştır. Ancak örneklemenin sadece Kuzey İrlanda ve Finlandiya da yapılmış olması bu verinin doğrulamasının yapılmasını gerektirmektedir (62, 63).

PSORİAZİS VULGARİS VE DİĞER HASTALIKLAR

Psoriasis vulgaris, HLA sınıf I molekülü Cw6 ile ilişkili, bir deri hastalığıdır. HLA sınıf I alelli, HLA-CLys80 grubunun bir elemanı olup, KIR2DS1 (aktivatör) ve KIR2DL1 (inhibitör) için bir ligandır (13, 64). Avrupa ve Japon kaynaklı genetik çalışmalar, hem tek hem de HLA-Cw6 ile kombinasyonlu KIR2DS1 frekansında artışı göstermiştir. Psöriatik artirit, HLA-Cw6 birlikteliğini paylaşan benzer bir patolojidir ve bu hastalığın fenotipini değiştiren ekstra genetik komponentlere sahiptir (65). Psöriatik artropati (PsA) li bireylerde yapılan geniş bir çalışmada bu hastalığın aktivatör reseptörü (ligand etkileşimleri) etkileyen KIR ve HLA sınıf I haplotipleriyle alakalı olduğunu öne sürmektedir (66). Bu modelde, aktive edici KIR reseptörlerin-

den birine sahip ve C1 yada C2 grubu HLA C ligandlarını homozigot olarak taşıyan bireylerde PsA oluşma riski yüksek bulunurken, aktive edici KIR reseptörünü hiç taşımayanlarda hastalığın oluşma riski yok denecek kadar azdır (67, 68).

BEHÇET HASTALIĞI:

Behçet hastalığı (BH), oral ve genital aftöz ülserasyonlar, üveit ve deri lezyonları ile karakterize inflammatuar bir hastalıktır. Etyopatogenezi bilinmemektedir. Bazı mikrobiyal ajanlarla birlikte diğer çevresel etkenlerin ve bazı genetik faktörlerin de sebep olduğu immunolojik anormallikler hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar. Doğal öldürücü (Natural Killer) (NK) hücreler sitotoksik aktiviteleri ve sitokin üretmeleri sayesinde immunolojik açıdan önemlidir. BH'da hastaların periferik kanında artmış sayıda NK hücresi (daha düşük aktiviteli) daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (69).

KAYNAKLAR

1. Vilches, C., Parham, P.: KIR diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 20: 217-251, 2002.
2. Trinchieri, G.: Biology of natural killer cells. *Adv. Immunol.* 47:187-376, 1989.
3. Middleton D, Curran M, Maxwell L.: Natural killer cells and their receptors. *Transpl Immunol.* 10:147-64, 2002.
4. Moretta L, Biassoni R, Bottino C, Mingari MC, Moratta A.: Human NK-cell receptors. *Immunol today.* 9: 420-2, 2000.
5. Ljunggren HG, Karre K.: In search of the "missing self". MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol today.* 11:237-44, 1990.
6. Trowsdale, J.: Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes. *Immunity.* 15: 363-374, 2001.
7. Uhrberg, M., Valiente, N.M., Shum, B.P., Shilling, H.G., Lienert-Weidenbach, K., Corliss, B., Tyan, D., Lanier, L.L., Parham, P.: Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. *Immunity.* 7: 753-763, 1997.
8. Borrego, F., Kabat, J., Kim, D.K., Lieto, L., Maasho, K., Pena, J., Solana, R., Coligan, J.E.: Structure and function of major histocompatibility complex (MHC) class I specific receptors expressed on human natural killer (NK) cells. *Mol. Immunol.* 38: 637-660, 2002.
9. Long, E.O., Colonna, M., Lanier, L.L.: Inhibitory MHC class I receptors on NK and T cells: a standart nomenclature. *Immunol. Today* 17: 100, 1996.
10. Warren, H.S., Campbell, A.J., Waldron, J.C., and Lanier, L.L.: Biphasic response of NK cells expressing both activating and inhibitory killer Ig-like receptors. *Int. Immunol.* 13: 1043-1052, 2001.

11. Keaney L, Williams F, Meenagh A, Sleator C, Middleton D.: Investigation of killer cell immunoglobulin-like receptor gene diversity: III. KIR2DL3. *Tissue Antigens*.64:188-94, 2004.
12. Williams F, Meenagh A, Sleator C, Middleton D.: Investigation of killer cell immunoglobulinlike receptor gene diversity: I. KIR2DL4. *Hum Immunol*.65:31-8, 2004.
13. 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*.173:4273-6, 2004.
- 14- Yen J-H, Moore BE, Nakajima T, Scholl D, Scaid DJ, Weyland CM, et al.: Major histocompatibility complex class I-recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 193: 1159-67, 2001.
15. Halfpenny IA, Middleton D, Barnett YA, Williams F.: Investigation of killer cell immunoglobulinlike receptor gene diversity: IV. KIR3DL1/S1. *Hum Immunol*. 65: 602-12, 2004.
16. Marsh SGE, Parham P, Dupont B, Geraghty DE, Trowsdale J, Middleton D, et al.: Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) nomenclature report. 2002. *Hum Immunol*. 64: 648-54, 2003.
17. Shilling, H.G., Young, N., Guethlein, L.A., Cheng, N.W., Gardier, C.M., Tyan, D., and Parham, P.: Genetic control of human NK cell repertoire. *J. Immunol*. 169: 239-247, 2002.
18. Ljunggren, H.G., and Karre, K.: In search of the "missing self": MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol. Today*. 11: 237-44, 1990.
19. Raulet, D.H., Vance, R.E. & McMahon, C.W.: Regulation of the natural killer cell receptor repertoire. *Annual Reviews of Immunology*. 19: 291. 2001.
20. Barao, I., Vaz, F., Almeida-Porada, G., Srour, E.F., Zanjani, E.D., & Ascensao, J.L.: Human natural killer cell development in a xenogenic culture system. *British journal of Hematology*. 118: 885, 2002.
21. Urhberg 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*. 54: 221-9, 2002.
22. Bishara, A., Brautbar, C., Eid, A., Sherman, L., & Safadi, R.: Killer inhibitory receptor mismatching and liver transplantation outcome. *Transplantation Proceedings*. 33: 2908, 2001.
23. Brown, M.G., Dokun, A.O., Heusel, J.W., Smith, H.R., Beckman, D.L., Blattenberger, E.A., Dubbelde, C.E., Stone, L.R., Scalzo, A.A., & Yokoyama, W.M.: Vital involvement of a natural killer cell activation receptor in resistance to viral infection. *Science*. 292: 934, 2001.
24. Hsu, K.C., Liu, X.R., Selvakumar, A., Mickelson, E., O'Reilly, R.J., and Dupont, B.: Killer Ig-like receptor haplotype analysis by gene content: evidence for genomic diversity with a minimum of six basic framework haplotypes, each with multiple subsets. *J. Immunol*. 169: 5118-5129, 2002.
25. Jacobs. R., Stoll, M., Stratmann, G., Leo, R., Link, H. & Schmidt, R.E.: CD16-CD56 + natural killer cells after bone marrow transplantation. *Blood*. 79: 3239, 1992.
26. Diler AS., Ayna T.K., Çiftçi Ş.H., Karaman V., Gürtekin M., Çarın M.: KIR gene diversity in Turkish population. 20th European Immunogenetics and Histocompatibility conference. *Tissue Antigens*. 67 (6): 8-11, JUNE, 2006.
27. Gagne, K., Brizard, G., Gueglio, B., Milpied, N., Herry, P., Bonneville, F., Cheneau, M-L., Schleinitz, N., Cesbron, A., Follea, G., et al.: Relevance of KIR gene polymorphisms in bone marrow transplantation outcome. *Human Immunology*. 63: 271, 2002.
28. Saleh, A., Davies, G.E., Pascal, aav., Wright, P.W., Hodge, D.L., Cho, E.H., Lockett, S.J., Abshari, M., and Anderson, S.K.: Identification of probabilistic transcriptional switches in the Ly49 gene cluster: A eukaryotic mechanism for selective gene activation. *Immunity*. 21: 55-66, 2004.
29. Petersdorf, E., Anasetti, C., Martin, P.J., Woolfrey, A., Smith, A., Mickelson, E., Malkki, M., Lin, M-T & Hansen, J.A.: Genomics of unrelated-donor hematopoietic cell transplantation. *Current opinions in Immunology*. 2001.
30. Cook, M.A., Milligan, D.W., Fegan, C.D., Darbyshire, P.J., Mahendra, P., Craddock, C.F., Moss, P.A., Briggs, D.C.: The impact of donor KIR and patient HLA-C genotypes on outcome following HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for myeloid leukemia. *Blood*. 15: 1521-1526, 2004.
31. Aversa, F., Velardi, A., Tabilio, A., Reisner, Y., & Martelli, M.F.: Haploidentical stem cell transplantation in leukemia. *Blood Reviews*.15: 111, 2001.
32. Valienta, N.M., & Parham, P.: Natural killer cells, HLA class I molecules and marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 3: 229, 1997.
33. Velardi, A., Ruggeri, L., Moretta, A., & Moretta, L.: NK cells: a lesson from mismatched hematopoietic transplantation. *Trends in Immunology*. 23:438, 2002.
34. Davies, S.M., Ruggieri, L., DeFor, T., Wagner, J.E., Weisdorf, D.J., Miller, J.S., Velardi, A., and Blazar, B.R.: Evaluation of KIR ligand incompatibility in mismatched unrelated donor hematopoietic transplants. *Killer immunoglobulin-like receptor*. *Blood*. 100: 3825-3827, 2002.

35. Le Moine, A., Goldman, D. & Abramowicz, D.: Multiple pathways to allograft rejection. *Transplantation*. 73: 1373, 2002.
36. Ruggeri, L., Capanni, M., Casucci, M., et al.: Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 94: 333-9, 1999.
37. Ruggeri, L., Capanni, M., Urbani, E., et al.: Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 295: 2097-2100, 2002.
38. Hsu, K.C., Keever-Taylor, C.A., Wilton, A., Pinto, C., Heller, G., Arkun, K., O'Reilly, R.J., Horowitz, M.M., Dupont, B.: Improved outcome in HLA-identical sibling hematopoietic stem-cell transplantation for acute myelogenous leukemia predicted by KIR and HLA genotypes. *Blood*. 105: 4878-84, 2005.
39. Giebel, S., Locatelli, F., Lamparelli T., et al.: Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Blood*. 102: 814-819, 2003.
40. Gerosa, F., Baldani-Guerra, B., Nisli, C., Marchesini, V., Carra, G., and Trinchleri, G.: Reciprocal activating interaction between natural killer cells and dendritic cells. *J. Exp. Med.* 195: 327-333, 2002.
41. Young, N.T., Bunce, M., Morris, P.J., & Welsh, K.L.: Killer cell inhibitory receptor interactions with HLA class I molecules: implications for alloreactivity and transplantation. *Human Immunology*. 52: 1, 1997.
42. Piccioli, D., Sbrana, S., Melandri, E., and Valiante, N.M.: Contact-dependent stimulation and inhibition of dendritic cells by natural killer cells. *J. Exp. Med.* 195: 335-341, 2002.
43. Timonen, T.: Natural killer cells: endothelial interaction, migrations and target cell recognition. *Journal of Leukocyte Biology*. 62: 693, 1997.
44. French AR, Yokoyama WM.: Natural killer cells and viral infections. *Curr Opin Immunol*. 15: 45-51, 2003.
45. Orange, J.S.: Human natural killer cell deficiencies and susceptibility to infection. *Microbes Infect*. 4: 1545-1558, 2002.
46. Scalzo, A.A., Fitzgerald, N.A.: Simmons, A., La Viscia, A.B., and Shellam, G.R. *Cmv-1*, a genetic locus that controls murine cytomegalovirus replication in the spleen. *J. Exp. Med.* 171: 1469-1483, 1990.
47. Guma, M., Angulo, A., Villches, C., Gomez-Lozano, N., Malats, N., and Lopez-Botet, M.: Imprint of human cytomegalovirus infection on the NK cell receptor repertoire. *Blood*. 104: 3664-3671, 2004.
48. Martin, M.P., Gao, X., Lee, J.H., Nelson, G.W., Detels, R., Goedert, J.J., Buchbinder, S., Hoots, K., Vlahov, D., Trowsdale, J., Wilson, M., O'Brien, S.J., Carrington, M.: Epistatic interaction between KIR3DS1 AND HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat. Genet*. 31: 429-434, 2002b.
49. Cohen, G.B., Gandhi, R.T., Davis, D.M., Mandelboim, O., Chen, B.K., Strominger, J.L., and Ballimore, D.: The selective downregulation of class I major histocompatibility complex proteins by HIV-1 protects HIV-infected cells from NK cells. *Immunology*. 10: 661-71, 1999.
50. Biron, C.A., Nguyen, K.B., Plen, G.C., Cousens, L.P., and Salazar-Mather, T.P.: Natural killer cells in antiviral defense: Function and regulation by innate cytokines. *Annu. Rev. Immunol.* 17:189-220, 1999.
51. Khaako, S.J., Thio, C.L., and Martin, M.P.: HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science*. 305: 872-874, 2004.
52. Li, Y.Zhang, T., Ho, C., Orange, J.S., Douglas, S.D. and Ho, W.Z.: Natural killer cells inhibit hepatitis C virus expression. *J. Leukoc. Biol.* 76: 1771-1179, 2004.
53. Bukowski, J.F., Woda, B.A., Habu, S., Okumura, K., and Weish, R.M., Natural killer cell depletion enhances virus synthesis and virus-induced hepatitis in vivo. *J. Immunol.* 131, 1531-1538, 1983.
54. Redman, C.W., and Sargent, I.L., Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 308: 1592-1524, 2005.
55. Rajagopalan, S. And Long, E.O.: Understanding how combinations of HLA and KIR genes influence disease. *J. Exp. Med.* 201: 1025-1029, 2005.
56. King, A., Burrows, T.D., Hiby, S.E., et al.: surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta*. 21: 376-387, 2000.
57. Varia-Leftherioti, M.: Role of KIR/HLA-C allorecognition system in pregnancy, *J. Reprod. Immunol.* 62: 19-27, 2004.
58. Varia-Leftherioti, M., Spyropoulou-Vlachou, M., Nikou, D., et al. Natural killer (NK) cell receptors' repertoire in couples with recurrent spontaneous abortions. *Am. J. Reprod. Immunol.* 49: 183-191, 2003.
59. King, A., Allan, D.S., Bowen, M., et al.: HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur. J. Immunol.* 30: 1623-1631, 2000.
60. Hiby, S.E., Walker, J.J., O'Shaughnessy, K.M., Redman, C.W., Carrington, M., Trowsdale, J., and Moffett, A.I.: Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J. Exp. Med.* 200: 957-965, 2004.
61. Varla Leftherioti M., Keramitsoglou T., Spyropoulou-Vlachou M., Papadimitriopoulos M., Kontopoulou-Antonopoulou V., Tsekoura C., Sankarkumar U., Papanastidis N., Vrani V., Danilidis M., Parapanissiou E., Diler AS., Carin M., Stavropoulos GC.: Report from the reproductive immunology component of the 14th international Histocompatibility and immunogenetics workshop 2006, Tissue Antigens (BASIMDA).

62. Van der Slik, A.R., Koeleman, B.P., Verdujin, W., Bruining, G.J., Roep, B.O., and Giphart, M.J.: KIR in type 1 diabetes: disparate distribution of activating and inhibitory natural killer cell receptors in patients versus HLA-matched control subjects. *Diabetes*. 52: 2639-2642, 2003.
63. Middleton D., Williams F., Halfpenny IA.: KIR genes. *Transplant Immunology*. 14: 135-142, 2005.
64. Luszczek, W., Manczak, M., Cisio, M., Nockowski, P., Wisniewski, A., Jasek, M., and Kusnierczyk, P.: Gene for the activating natural killer cell receptor, KIR2DS1, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *Hum. Immunol.* 65: 758-766, 2004.
65. Nelson, G.W., Maritn, M.P., Gladman., Wade, J., Trowsdale, J., and Carrington, M.: Heterozygote advantage in autoimmune disease; Hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and Killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis. *J. Immunol.* 173: 4273-4276, 2004.
66. Suzuki, Y., Hamamoto, Y., Ogasawara, Y., Ishikawa, K., Yoshikawa, Y., Sasazuki, T., and Muto, M.: Genetic polymorphism of killer cell immunoglobulinlike receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 122:1133-1136, 2004.
67. Momot, T., Koch, S., Hunzelman, N., Krieg, T., Ulbricht, K., Schmidht, R.E., and Witte, T.: Association of killer cell immunoglobulin-like receptors with scleroderma. *Arthritis Rheum.* 50: 1561-1565, 2004.
68. Rajagopalan, S., and Long, E.O.: A human histocompatibility leucocyte antigen (HLA)- G- specific receptor expressed on all natural killer cells. *J. Exp. Med.* 189: 1093-1100, 1999.
69. Azizlerli G., Diler AS., Ayna TK., Ciftci HS., Topkarcı Z., Kose AA., Gurtekin M.: Kır genotypes in Behçet's Disease. 12th International Conference on Behçet's Disease 2006.

İletişim:

A. Sarper DİLER

dileras@usa.net

Tel: (0212) 635 11 68

Gsm: (0532) 573 74 82