

Генетические особенности иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток у доноров стволовых гемопоэтических клеток

Ю.В. Соколова, Л.Н. Бубнова, И.Е. Павлова, С.С. Бессмельцев

ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Контакты: Юлия Валериевна Соколова July_sokolova@mail.ru

Целью данного исследования явилось изучение генетических особенностей иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток (KIR) у потенциальных доноров Республиканского регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток Российского НИИ гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург).

KIR-система — недавно открытая вторая иммуногенетическая система, которая обладает высоким уровнем полиморфизма и играет ключевую роль в регуляции цитолитической активности естественных киллеров, взаимодействуя с антигенами главного комплекса гистосовместимости I класса. KIR-генотип донора может оказывать влияние на эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при онкогематологических заболеваниях.

При сравнительном анализе частоты встречаемости KIR-генов и KIR-генотипов у доноров ГСК Республиканского регистра нами были обнаружены черты сходства с другими европеоидными популяциями. Характерные специфические особенности обусловлены, в основном, различиями в частоте встречаемости активирующих KIR-генов (KIR2DS5). Более выраженные различия были выявлены при сравнении с монголоидными популяциями. Частота ассоциированных с гаплотипом В ингибирующего (KIR2DL2) и активирующих (KIR2DS2, KIR2DS3) генов в обследованной нами группе была значительно выше, чем в популяциях Японии, Китая и Южной Кореи, что характерно для европеоидных популяций в целом.

В группе доноров ГСК Республиканского регистра обнаружена более высокая по сравнению с другими популяциями частота встречаемости KIR-генотипов, оказывающих наиболее благоприятный клинический эффект при трансплантации при остром миелоидном лейкозе. Это различие достигает статистической значимости в сравнении с монголоидными популяциями.

Результаты данного исследования могут быть использованы для выбора наиболее предпочтительных доноров с целью улучшения терапевтического эффекта трансплантации ГСК, а также для оптимизации банка Республиканского регистра доноров ГСК по количественному и популяционному составу.

Ключевые слова: KIR-гены, KIR-генотип, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, донор, Республиканский регистр

Genetic features of the killer cell immunoglobulin-like receptors in the haematopoietic stem cell donors

Iu. V. Sokolova, L. N. Bubnova, I. E. Pavlova, S. S. Bessmeltsev

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg

The aim of this study was to determine genetic features of the killer cell immunoglobulin-like receptors of donors from Republican Register haematopoietic stem cells donors of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology (St.-Petersburg).

KIR is a recently discovered high polymorphic second immunogenetic system that interacts with class I human leukocyte antigen molecules and plays a crucial role in the control of natural killer cell cytolytic activity. Donor KIR genotype affects outcome of unrelated donor transplantation.

The frequency of KIR genes and genotypes in donors of Northwest region of Russia shares several general features with other Caucasoid populations, with the exception of some B haplotype associated activating KIR genes (KIR2DS5). Significant differences were observed as compared to Asian populations. The frequency of the B haplotype associated inhibitory (KIR2DL2) and activating (KIR2DS2, KIR2DS3) genes were significantly higher as compared to the populations of Japan, China and South Korea.

The frequency of the «best» donor B content group, that improves clinical outcomes after unrelated donor transplantation, was higher in the population under the study as compared to other populations. These differences were significant as compared to Asian populations.

The results of the present study can be used to selection of donors with the favorable KIR types in order to improve therapeutic effect of transplantation, as well as to optimize database of the Republican Register of haematopoietic stem cells donors.

Key words: KIR genes, KIR genotype, haematopoietic stem cell transplantation, donor, Republican register

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от родственных и неродственных доноров в настоящее время является стандартным видом терапии при многих онкогематологических заболеваниях. Известно, что успех трансплантации зависит прежде всего от совместности донора и реципиента по антигенам главного комплекса гистосовместимости – системе HLA. Открытие второй иммуногенетической системы – иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток (KIR) [1], взаимодействующих с антигенами HLA I класса локусов A, B и C, и изучение их влияния на регуляцию функциональной активности естественных киллеров (NK) существенно дополнили наши представления о роли системы HLA в развитии аллореактивности NK-лимфоцитов при трансплантации ГСК.

Локусы KIR и HLA, для которых характерен исключительный уровень полиморфизма, расположены на разных хромосомах и сегрегируют независимо друг от друга. Поэтому лишь небольшое количество HLA-совместимых трансплантатов являются KIR-совместимыми. Так, только 25 % HLA-совместимых сиблингов идентичны по KIR-рецепторам, а неродственные HLA-совместимые доноры редко являются KIR-совместимыми [2].

Несмотря на то, что в настоящее время идет процесс активного накопления данных по оценке влияния KIR-системы на эффективность трансплантации, механизм этого влияния еще окончательно не выяснен. Отдельные публикации свидетельствуют о неблагоприятном влиянии несовместимости по KIR-генам на исход трансплантации при острых лейкозах [3]. В то же время в многочисленных исследованиях получены данные, позволяющие предполагать, что KIR-несовместимость в целом позволяет улучшить терапевтический эффект пересадки стволовых клеток за счет развития реакции «трансплантат против лейкоза» [4–6]. Разработано несколько моделей, объясняющих роль несовместимости между донором и реципиентом по KIR-рецепторам и их лигандам в развитии клинических исходов трансплантации. Модель «лиганд – лиганд» (KIR-ligand mismatched), основанная только на HLA-типировании, а также модель «рецептор – лиганд» (missing KIR-ligand), которая была предложена для реципиентов, гомозиготных по группам HLA-C1, C2, или Bw6, при наличии у донора по меньшей мере одного KIR-рецептора к отсутствующим у реципиента лигандам, не показали убедительных однозначных результатов [7].

Наиболее привлекательной моделью на настоящий момент представляется разделение KIR-гаплотипов на 2 биологически различные группы – A и B. В соответствии с этим все индивидуумы могут иметь либо AA-генотип (гомозиготы по гаплотипу A), либо Bx-генотип (имеют 1 или 2 B-гаплотипа).

Для B-гаплотипов характерно большее число генов, кодирующих активирующие рецепторы. Было показано, что наличие B-гаплотипа у донора (Bx-генотип), независимо от KIR-генотипа реципиента, улучшает клинический исход трансплантации при остром миелоидном лейкозе и множественной миеломе [4, 7]. Позднее было установлено, что, по всей видимости, ведущую роль в развитии реакции «трансплантат против лейкоза» имеют центромерные KIR-гены, ассоциированные с гаплотипом B. Присутствие в генотипе донора теломерных и особенно центромерных B-фрагментов («B-motifs») позволяет снизить риск развития рецидива и повысить выживаемость, свободную от болезни, после аллогенной трансплантации при остром миелоидном лейкозе, но не при остром лимфоидном лейкозе [8].

Следовательно, определение KIR-генотипа донора необходимо для обеспечения наиболее благоприятного клинического исхода трансплантации и повышения эффективности терапии.

Республиканский регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток Российского НИИ гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург) в течение многих лет входит в Международную поисковую систему доноров костного мозга (Bone Marrow Donors Worldwide – BMDW), осуществляя подбор доноров для больных гемобластозами.

С целью развития стратегии подбора неродственных доноров с выбором наиболее предпочтительного KIR-генотипа нами было проведено изучение распределения KIR-генов и KIR-генотипов у доноров ГСК, представляющих русскую популяцию жителей Санкт-Петербурга, и сравнительный анализ этой группы с другими европейскими и азиатскими популяциями.

Материалы и методы исследования

Для изучения распределения KIR-генов и KIR-генотипов у потенциальных доноров ГСК было проведено молекулярно-генетическое типирование 100 образцов крови русских лиц из Республиканского регистра доноров костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток (Санкт-Петербург) в возрасте от 20 до 60 лет.

Геномную ДНК для проведения молекулярного типирования KIR-генов выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Protrans (Германия). Концентрация выделенной ДНК составляла 50–100 нг/мкл.

Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами (PCR-SSP) с использованием наборов KIR Genotyping SSP Kit (Invitrogen, WI, USA).

Визуализацию продуктов, полученных в результате полимеразной цепной реакции, проводили посредством электрофореза в горизонтальном 2 % агарозном геле. Интерпретацию полученных резуль-

татов осуществляли с помощью таблиц, прилагаемых к набору праймеров.

Для проведения сравнительного анализа частот встречаемости KIR-генов и KIR-генотипов у потенциальных доноров ГСК нашего регистра и в других популяциях были использованы данные Allele Frequencies KIR Database. Эта база является частью онлайн-базы данных Allele Frequency Net Database, содержащей информацию о частотах встречаемости генов иммунной системы, в том числе и KIR-генотипов, KIR-генов и их аллелей, в различных популяциях (<http://www.allelefrequencys.net>). Обозначение KIR-генотипов производили в соответствии с этой же базой.

Распределение потенциальных доноров на группы в соответствии с их KIR-B статусом («best», «better», «neutral») проводили при помощи калькулятора <http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/> [8].

Частоту встречаемости KIR-генов и генотипов определяли методом прямого подсчета. Статистическую значимость различий в частоте встречаемости оценивали с использованием критерия χ^2 и точно-го критерия Фишера с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

KIR-гены. Частота встречаемости KIR-генов у неродственных потенциальных доноров Республиканского регистра представлена на рис. 1.

Частота встречаемости ингибирующих KIR-генов в обследованной нами популяции выше, чем активирующих, за исключением гена *KIR2DS4*. Почти у всех лиц в обследованной группе присутствовали ингибирующие гены *KIR2DL1* (96,0 %), *KIR2DL2/3* (100,0 %) и *KIR3DL1* (96,0 %), псевдогены *KIR2DP1* (97,0 %) и *KIR3DP1* (100,0 %) и 1 активирующий ген *KIR2DS4* (96,0 %). Структурные ингибирующие гены *KIR2DL4*, *KIR3DL2*

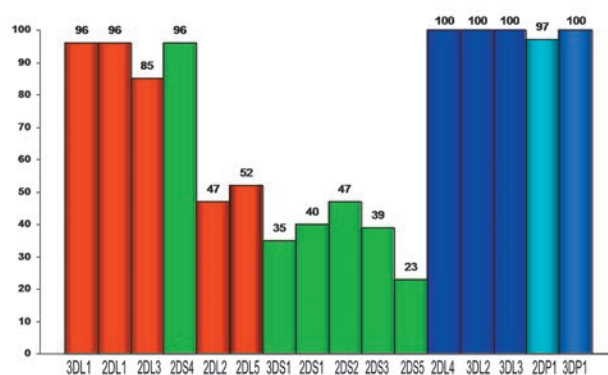


Рис. 1. Частота встречаемости KIR-генов у неродственных потенциальных доноров Республиканского регистра: красным цветом выделены ингибирующие KIR-гены, зеленым – активирующие, синим – «структурные» гены, голубым – псевдоген

и *KIR3DL3* были обнаружены у всех обследованных лиц. Активирующие KIR-гены встречались с частотой около 40%: *KIR2DS2* (47,0 %), *KIR2DS1* (40,0 %), *KIR2DS3* (39,0 %), *KIR3DS1* (35,0 %). Наименьшая частота встречаемости была характерна для гена *KIR2DS5* (23,0 %).

Наряду с этим нами был проведен сравнительный анализ частот встречаемости ингибирующих и активирующих KIR-генов в русской популяции и других европеоидных и монголоидных популяциях с использованием данных Allele Frequencies KIR Database (табл. 1 и 2).

Сравнительный анализ распределения ингибирующих KIR-генов у потенциальных доноров ГСК нашего регистра выявил отсутствие статистически значимых различий с другими европеоидными популяциями. Обнаруженная нами более высокая по сравнению с монголоидными популяциями частота встречаемости генов *KIR2DL2* и *KIR2DL5* характерна для европеоидов в целом (см. табл. 1).

Распределение активирующих KIR-генов у обследованных нами лиц также имеет общие с други-

Таблица 1. Распределение ингибирующих KIR-генов в различных популяциях

Популяции	n	KIR-гены					Авторы
		2DL1	2DL2	2DL3	2DL5	3DL1	
Россия	100	96,0	47,0	85,0	52,0	96,0	собственные данные
Италия	50	98,0	50,0	92,0	60,0	94,0	J. Hollenbach et al., 2010 [9]
Чехия	125	94,4	59,2	85,6	48,0	94,4	Y. Pavlova et al., 2008 [10]
Англия	584	96,2	52,9	89,7	55,5	94,7	S.E. Hiby et al., 2010 [11]
Франция	102	97,1	58,8	89,2	57,8	93,1	R.D. Levinson et al., 2008 [12]
Португалия	65	100,0	60,0	96,9	55,4	90,8	J. Hollenbach et al., 2010 [9]
США (европеоиды)	255	95,3	52,9	86,7	54,9	94,9	J. Hollenbach et al., 2010 [9]
Япония (Токио)	239	92,9	11,7*	92,9	43,5	89,5	R. Miyashita et al., 2006 [13]
Япония (популяция 2)	41	100,0	14,6*	100,0	39,0	97,6	M. Yawata et al., 2002 [14]
Япония (популяция 3)	132	100,0	11,4*	100,0	35,6*	99,2	M. Yawata et al., 2006 [15]
Южная Корея	154	99,4	14,3*	99,4	38,3	94,2	D.H. Whang et al., 2005 [16]
Таиланд	100	97,0	36,0	95,0	44,0	96,0	J. Hollenbach et al., 2010 [9]
Китай	104	99,0	17,3*	99,0	34,6*	94,2	K. Jiang et al., 2005 [17]

Примечание (здесь и в табл. 2): * различия в сравнении с русской популяцией статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Распределение активирующих KIR-генов в различных популяциях

Популяции	n	KIR-гены					Авторы
		2DS1	2DS2	2DS3	2DS5	3DS1	
Россия	100	40,0	47,0	39,0	23,0	35,0	собственные данные
Италия	50	40,0	50,0	40,0	30,0	44,0	J. Hollenbach et al., 2010 [9]
Чехия	125	43,2	56,8	35,2	24,8	37,6	Y. Pavlova et al., 2008 [10]
Англия	584	43,3	53,6	29,5	36,6*	44,3	S.E. Hiby et al., 2010 [11]
Франция	102	45,1	57,8	32,4	36,3*	45,1	R.D. Levinson et al., 2008 [12]
Португалия	65	33,8	60,0	33,8	27,7	33,8	J. Hollenbach et al., 2010 [9]
США (европеоиды)	255	41,2	53,3	29,4	34,5*	38,8	J. Hollenbach et al., 2010 [9]
Япония (Токио)	239	41,8	11,7*	14,2*	28,9	42,3	R. Miyashita et al., 2006 [13]
Япония (популяция 2)	41	34,1	14,6*	14,6*	24,4	29,3	M. Yawata et al., 2002 [14]
Япония (популяция 3)	132	33,3	11,4*	13,6*	22,0	31,8	M. Yawata et al., 2006 [15]
Южная Корея	154	37,7	16,9*	16,2*	26,6	36,4	D.H. Whang et al., 2005 [16]
Таиланд	100	36,0	35,0	24,0*	29,0	32,0	J. Hollenbach et al., 2010 [9]
Китай	104	33,7	17,3*	12,5*	23,1	32,7	K. Jiang et al., 2005 [17]

ми популяциями европеоидов черты – более высокую в сравнении с монголоидными популяциями частоту генов *KIR2DS2* и *KIR2DS3*. В то же время для гена *KIR2DS5* характерна более низкая частота встречаемости по сравнению со всеми проанализированными нами европеоидными популяциями. Это различие достигает статистической значимости при сопоставлении с популяциями Франции ($\chi^2 = 4,58$; $p = 0,032$), Англии ($\chi^2 = 7,02$; $p = 0,008$), США ($\chi^2 = 4,43$; $p = 0,035$).

KIR-генотипы. AA-генотип (ID1) был обнаружен у 33 % доноров ГСК, что сопоставимо с данными, полученными для других популяций европеоидов. Единственный активирующий ген, присутствующий в AA-генотипе – *KIR2DS4*, был выявлен у всех лиц, имеющих данный генотип. При этом 2/3 из них были гомозиготны по аллельным вариантам *KIR2DS4*003-007*,

имеющим делецию в экзоне 5 и кодирующим неэкспрессируемые формы KIR-рецепторов. Только 1 из 33 носителей AA-генотипа был гомозиготен по аллельным вариантам *KIR2DS4*001/002*, кодирующим экспрессируемые рецепторы.

Среди Vx-генотипов наиболее часто встречались ID 5 (11 %), ID 2 (8 %), ID 4 (7 %) и ID 71 (6 %), что составило вместе почти треть популяции. Шестнадцать из 21 Vx-генотипа имели частоту встречаемости менее 4 %, и вместе также составили около трети популяции – 35 % (рис. 2).

На основе данных, представленных в Allele Frequencies KIR Database, нами был проведен сравнительный анализ частот встречаемости групп KIR-генотипов у потенциальных доноров ГСК Республиканского регистра и в других этнических популяциях Европы и Азии (рис. 3).

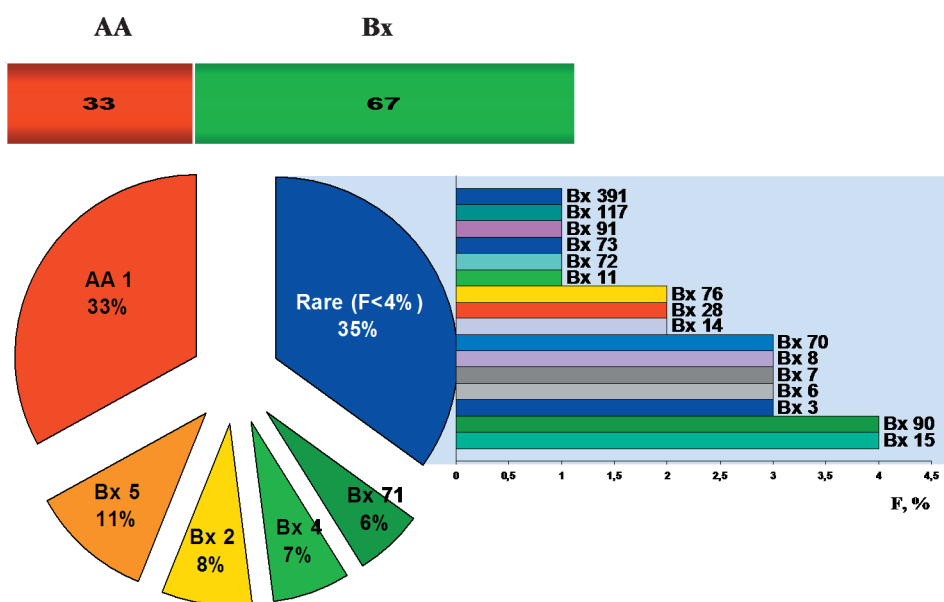


Рис. 2. Распределение KIR-генотипов у доноров ГСК Республиканского регистра (Санкт-Петербург)

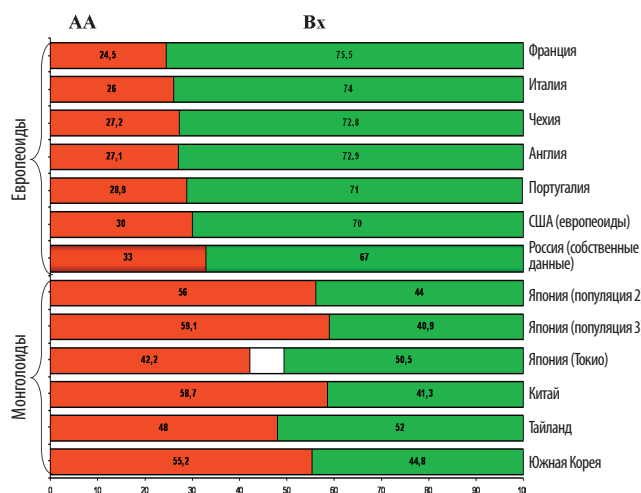


Рис. 3. Сравнение частоты встречаемости групп генотипов в различных популяциях [9–17]

Частоты встречаемости генотипа AA у потенциальных доноров ГСК не имели статистически значимых отличий от других европеоидных популяций. При сравнении с монголоидными популяциями были обнаружены закономерные для представителей белой расы значимые различия с популяциями Таиланда ($\chi^2 = 4,67; p < 0,05$), Южной Кореи ($\chi^2 = 12,01; p < 0,001$), Японии (популяция 3 – $\chi^2 = 15,52; p < 0,001$; популяция 2 – $\chi^2 = 6,47; p < 0,05$) и Китая ($\chi^2 = 13,50; p < 0,001$).

S. Cooley et al. (2010) [8] разработали алгоритм выбора наиболее предпочтительного донора для трансплантации при остром миелоидном лейкозе на основе определения KIR-B-статуса: количества и сочетаний центромерных и теломерных B-фрагментов. Все доноры могут быть разделены на 3 группы: 1) «наилучшие» («best»), имеющие 2 и более B-фрагмента при отсутствии *KIR2DL3* и наличии *KIR2DS2* и/или *KIR2DL2*; 2) «лучшие» («better»), также имеющие 2 и более B-фрагмента, но с другими сочетаниями ингибирующих и активирующих KIR-генов: при наличии *KIR2DL3* обязательно присутствие *KIR3DS1* и/или *KIR2DS1*; 3) «нейтральные» («neutral»), имеющие 1 или ни одного B-фрагмента.

Интересным было оценить потенциальных доноров ГСК, входящих в наш регистр, в соответствии с этой классификацией, а также провести сравни-

тельный анализ с другими популяциями на основе данных, представленных в Allele Frequencies KIR Database, с использованием калькулятора, разработанного на сайте Европейского института биоинформатики (European Bioinformatics Institute) (<http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/>) (рис. 4).

Среди всех проанализированных популяций потенциальные доноры Республиканского регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток Российского НИИ гематологии и трансфузиологии имеют наибольшую частоту KIR-генотипов, входящих в первую группу («Best»), т. е. трансплантация ГСК от этих доноров окажет наиболее выраженный положительный терапевтический эффект при остром миелоидном лейкозе, позволит уменьшить число рецидивов и увеличить выживаемость свободную от болезни. Эти различия достигают статистической значимости при сравнении с азиатскими популяциями. При этом обращает на себя внимание полное отсутствие наиболее предпочтительных KIR-генотипов во всех проанализированных японских популяциях.

Частота встречаемости доноров с генотипами, не оказывающими положительного клинического эффекта при трансплантации (группа «Neutral»), в русской популяции не отличалась от других европеоидных популяций. Статистически значимые отличия от популяций Китая, Японии и Южной Кореи обусловлены высокой частотой данной группы в монголоидных популяциях в целом.

Частота лиц с генотипами, входящими в промежуточную по клиническому эффекту 2-ю группу («Better»), в обследованной нами группе была несколько ниже, чем в других европейских популяциях. При этом статистически значимые отличия наблюдались только в сравнении с чешской популяцией.

Заключение

Таким образом, распределение KIR-генов и KIR-генотипов у потенциальных доноров ГСК Республиканского регистра имеет выраженные черты сходства с другими европеоидными популяциями. Характерные специфические особенности обусловлены, в основном, различиями в частоте встречаемости активирующих KIR-генов (*KIR2DS5*).

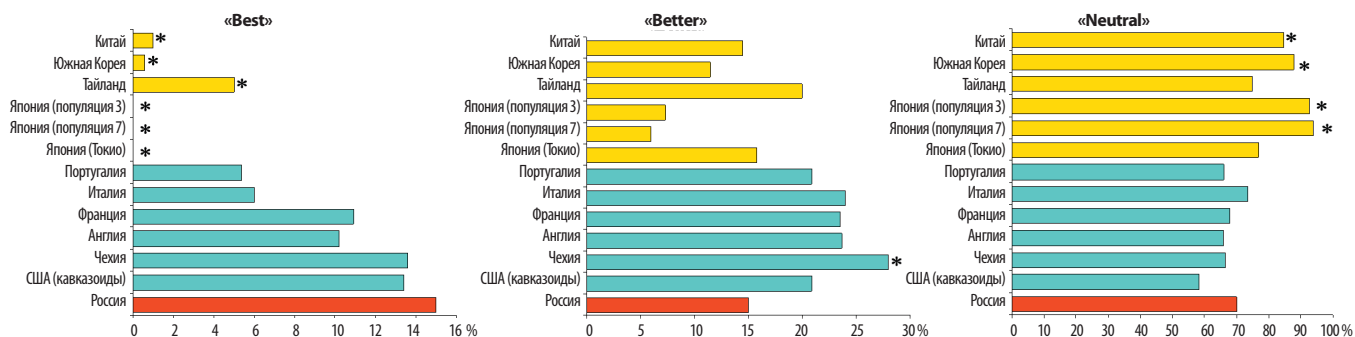


Рис. 4. Сравнение частоты встречаемости групп доноров, распределенных на основе KIR-B-статуса, в различных популяциях [9–17]: * различия в сравнении с русской популяцией статистически значимы ($p < 0,05$), желтый цвет – монголоидные популяции, голубой цвет – европеоидные популяции

Более выраженные различия отмечаются при сравнении с азиатскими популяциями. Для европейцев характерна более высокая, чем у монголоидов, частота гаплотипа В и ассоциированных с ним генов. Та же закономерность была обнаружена нами у потенциальных доноров ГСК нашего регистра: частота ассоциированных с этим гаплотипом ингибирующего (*KIR2DL2*) и активирующих (*KIR2DS2*, *KIR2DS3*) генов была значительно выше, чем в популяциях Японии, Китая и Южной Кореи.

В обследованной нами группе доноров ГСК обнаружена более высокая по сравнению со всеми популяция-

ми сравнения частота встречаемости KIR-генотипов, оказывающих наиболее благоприятный клинический эффект при трансплантации при остром миелоидном лейкозе. Это различие достигает статистической значимости в сравнении с азиатскими популяциями.

Результаты данного исследования могут быть использованы для выбора наиболее предпочтительных доноров с целью улучшения терапевтического эффекта трансплантации ГСК, а также для оптимизации банка Республиканского регистра неродственных доноров-добровольцев по количественному и популяционному составу.

Л и т е р а т у р а

1. Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. *Nature Reviews Immunology* 2005;5:201–14.
2. Shilling H., Young N., Guethlein L.A. et al. Genetic control of human NK cell repertoire. *J Immunol* 2002;169:239–47.
3. Gane K., Busson M., Balere-Appert M.L. et al. Relevance of KIR gene matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantations. *Tissue Antigens* 2007;69(S1):118–22.
4. Cooley S., Trachtenberg E., Bergemann T.L. et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2009;113(3):726–32.
5. Stringaris K., Adams S., Uribe M. et al. Donor KIR genes 2DL5A, 2DS1 and 3DS1 are associated with a reduced rate of leukaemia relapse after HLA-identical sibling stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia but not other haematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(9):1257–64.
6. Symons H.J., Leffell M.S., Rossiter N.D. et al. Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(4):533–42.
7. Kröger N., Zabelina T., Berger J. et al. Donor KIR haplotype B improves progression-free and overall survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia* 2011;25(10):1657–61.
8. Cooley S., Weisdorf D.J., Guethlein L.A. et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2010;116(14):2411–9.
9. Hollenbach J.A., Meenagh A., Sleator C. et al. Report from the killer immunoglobulin-like receptor (KIR) anthropology component of the 15th International Histocompatibility Workshop: worldwide variation in the KIR loci and further evidence for the co-evolution of KIR and HLA. *Tissue Antigens* 2010;76:9–17.
10. Pavlova Y., Kolesar L., Striz I. et al. Distribution of KIR genes in the Czech population. *International Journal of Immunogenetics* 2008;35:57–61.
11. Hiby S.E., Ashrafiyan-Bonab M., Farrell L. et al. Distribution of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) and their HLA-C ligands in two Iranian populations. *Immunogenetics* 2010;62:65–73.
12. Levinson R.D., Du Z., Luo L. et al. Combination of KIR and HLA gene variants augments the risk of developing birdshot chorioretinopathy in HLA-A*29-positive individuals. *Genes and Immunity* 2008;9:249–58.
13. Miyashita R., Tsuchiya N., Yabe T. et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes with microscopic polyangiitis. *Arthritis and rheumatism* 2006;54:992–7.
14. Yawata M., Yawata N., McQueen K.L. et al. Predominance of group A KIR haplotypes in Japanese associated with diverse NK cell repertoires of KIR expression. *Immunogenetics* 2002;54:543–50.
15. Yawata M., Yawata N., Draghi M. et al. Roles for HLA and KIR polymorphisms in natural killer cell repertoire selection and modulation of effector function. *The Journal of Experimental Medicine* 2006;203:633–45.
16. Whang D.H., Park H., Yoon J.A. et al. Haplotype analysis of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in 77 Korean families. *Human Immunology* 2005;66:146–54.
17. Jiang K., Zhu F.-M., Ly Q.-F., Yan L.-X. Distribution of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in the Chinese Han population. *Tissue Antigens* 2005;65:556–63.