

RECEPTORES KIR DE CÉLULAS NATURAL KILLER

Amanda Vansan Marangon^{*}
Gláucia Andréia Soares Guelsin^{*}
Cristiane Conceição Chagas Rudnick^{**}
Danilo Santana Alessio Franceschi^{**}
Jeane Eliete Laguila Visentainer^{***}
Ana Maria Sell^{***}

RESUMO

As células NK (*natural killer*) são uma subpopulação de linfócitos que desempenham função essencial na resposta imune inata. As moléculas KIR (*killer immunoglobulin-like receptor*) são receptores expressos na superfície dessas células com função inibitória ou ativatória e contribuem para a regulação da função das células NK. Os genes *KIR* fazem parte do Complexo de Receptores Leucocitários, localizado no cromossomo 19q13 e apresentam alto polimorfismo. Os ligantes de KIR são moléculas HLA de classe I, e a regulação das células NK está relacionada à variação da expressão dessas moléculas na superfície das células-alvo, principalmente células infectadas, tumorais e alogênicas. O objetivo desse trabalho foi proceder a uma revisão bibliográfica sobre os receptores KIR. O levantamento foi realizado nos sites *Pubmed/medline* e *ScienceDirect*, e foram utilizadas como palavras-chave *receptor*, *NK* e *KIR*. A estrutura molecular desses receptores, a nomenclatura e classificação de KIR, a variabilidade gênica, alélica e haplotípica e os ligantes foram apresentados. Ênfase foi dada à regulação da expressão dos genes *KIR* e sua relação com a função das células NK.

Palavras-chave: Células NK. Receptores KIR. Polimorfismo Genético.

INTRODUÇÃO

As células NK (*natural killer*) são derivadas de precursores da medula óssea e apresentam-se como grandes linfócitos com numerosos grânulos citoplasmáticos. Essas células, pelo seu fenótipo de superfície e sua linhagem, não são linfócitos T nem B e não expressam somaticamente receptores de antígenos rearranjados e distribuídos clonalmente. As células NK constituem de 5 a 20% das células mononucleares do sangue e baço e são raras em outros órgãos linfóides. As células NK têm função crucial na resposta imune inata, especialmente contra infecções virais e células tumorais, pela sua capacidade de lise celular, sem sensibilização prévia, e pela produção de citocinas e quimiocinas que mediam a resposta inflamatória. As células NK são expandidas e ativadas pelas citocinas da imunidade inata, tais como IL-12 e a IL-15⁽¹⁾.

Estudos recentes revelam que, para a iniciação da resposta *in vivo* das células NK, é necessária a sua interação com as células dendríticas CD11c^{high} e que são requeridos sinais mediados pelo IFN tipo I⁽²⁾. Para ação efetiva sobre as células-alvo, células infectadas, tumorais e alogênicas, as células NK dependem de sua habilidade em reconhecer a expressão anormal (diminuição ou ausência) de moléculas HLA na superfície dessas células, diferenciando-as das células normais ou próprias do organismo que expressam normalmente as moléculas HLA. Esse mecanismo é conhecido como teoria do *missing self* (reconhecimento do próprio) e depende dos receptores de células NK, capazes de detectar a variabilidade de expressão das moléculas HLA. Esse processo contribui para a regulação dessas células⁽³⁾.

Os receptores das células NK pertencem a duas famílias, a superfamília das imunoglobulinas

^{*} Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

^{**} Farmacêutico. Mestrando do Curso de Pós-graduação em Análises Clínicas da UEM.

^{***} Farmacêutica. Doutora. Professora do Departamento de Análises Clínicas da UEM.

e as das lectinas do tipo-C. Na superfamília das imunoglobulinas, estão incluídos os receptores KIR (*killer immunoglobulin-like receptor*), LILR (*leucocyte immunoglobulin-like receptor*), LAIR (*leucocyte associated inhibitory receptor*), FC α R e NKp46 (*activating NK receptor*), inseridos em uma região conhecida como LCR (*leucocyte receptor complex*), localizada no cromossomo 19⁽⁴⁾. Cada família de receptores contém receptores inibitórios e ativatórios⁽⁵⁾. As células NK também apresentam receptores TLR (*Toll-like receptor*), como TLR3, TLR5 e TLR9, capazes de reconhecer diferentes componentes moleculares de microrganismos⁽⁶⁾.

Em razão do crescente número de estudos sobre o polimorfismo de KIR e a relação desse polimorfismo na susceptibilidade genética a diversas doenças e na resposta a células alogênicas em transplantes de células hematopoiéticas, o enfoque será dado aos receptores KIR. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi proceder a uma revisão bibliográfica sobre os receptores KIR que abordam estrutura, nomenclatura, variabilidade gênica, alélica e haplotípica, os ligantes em células-alvo e a regulação da expressão desses receptores. O levantamento foi realizado nos sites *Pubmed/medline* e *ScienceDirect* e foram utilizadas como palavras-chave *receptor*, *NK* e *KIR*.

Nomenclatura e classificação do KIR

Os receptores KIR foram descritos, pela primeira vez, em meados de 1990, em associação com Ly49 (*lectin-like tipo C*), em estudos com ratos⁽⁷⁾. Em humanos, os receptores KIR estão presentes em células NK, em células T $\gamma\delta$ e na subpopulação de células de memória $\alpha\beta$ T. Cerca de 14 genes *KIR* estão localizados no cromossomo 19q13, no Complexo de Receptores Leucocitários, ocupando uma região de cerca de 150 K^(6,8).

A nomenclatura convencional para os genes *KIR* é baseada na estrutura das moléculas que eles codificam, ou seja, relacionam o número de domínios extracelulares semelhantes à imunoglobulina com características da cauda citoplasmática⁽⁸⁾. Na denominação, após a expressão KIR, o primeiro dígito corresponde ao número de domínios extracelulares na

molécula, seguido pela letra D que denota “domínio.” As moléculas podem ter dois ou três domínios, sendo, portanto, 2D ou 3D, respectivamente. As caudas citoplasmáticas podem ser designadas pela letra “L” (do inglês *long*), indicando que são caudas longas, ou pela letra “S” (do inglês *short*), demonstrando ser de cauda curta ou ainda pela letra “P”, se forem pseudogenes. O dígito final indica o número do gene que codifica a proteína com essa estrutura. Sendo assim, *KIR2DL1* e *KIR2DL2* codificam receptores contendo dois domínios extracelulares e cauda citoplasmática longa⁽⁹⁾. Caso dois ou mais genes codifiquem estruturas moleculares e seqüências semelhantes, eles deverão ser designados pelo mesmo número, seguido de uma letra final, por exemplo, *KIR2DL5A* e *KIR2DL5B*⁽¹⁰⁾. Há três tipos de domínios: D0, D1 e D2. Todos os receptores KIR, com três domínios, têm configuração D0-D1-D2, já as moléculas com dois domínios podem ter configuração D1-D2, chamadas de tipo 1 ou D0-D2, conhecidas como tipo 2⁽⁶⁾. A estrutura molecular e a nomenclatura KIR estão apresentadas na Figura 1.

A nomenclatura de KIR é definida pelo subcomitê *The Human Genome Organization* (HUGO) e o *HUGO Gene Nomenclature Committee* (HGNC)⁽⁸⁾.

As porções citoplasmáticas e transmembrana das moléculas estão relacionadas à atividade funcional dos receptores KIR. Os de cauda longa são inibitórios porque possuem um ou dois epítomos denominados ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs*) que liberam sinais inibitórios; os de cauda curta têm ausência de ITIM, porém possuem um aminoácido no domínio transmembrana que permite associação com a molécula DAP-12 que libera sinais ativatórios por meio de ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activating motifs*)⁽⁹⁾. O *KIR2DL4* é uma exceção, pois tem uma estrutura única com a combinação de um ITIM na cauda citoplasmática e um aminoácido no domínio transmembrana. Estudos recentes indicam que *KIR2DL4* se associa à proteína acessória Fc ϵ RI- γ que envia sinais estimulatórios à célula via ITAM, similarmente à DAP-12⁽¹¹⁾.

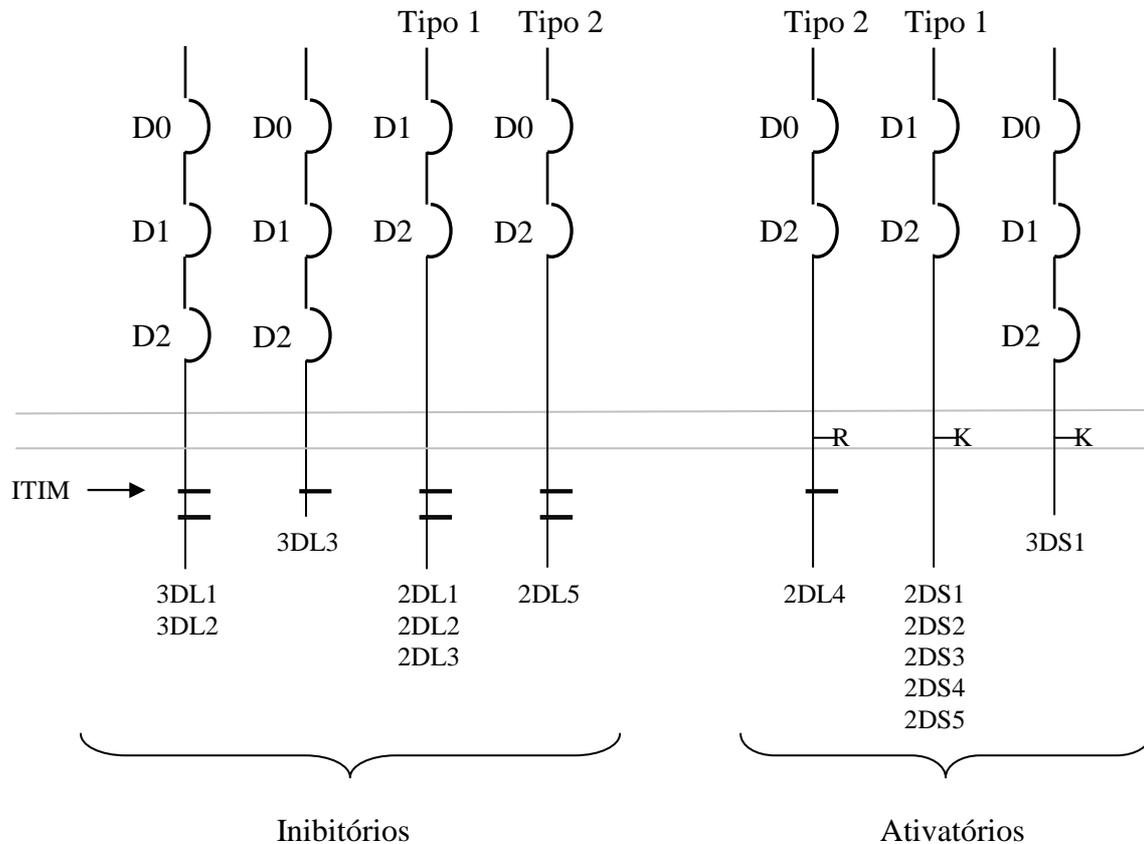


Figura 1. Nomenclatura e organização molecular de KIR. Os KIR inibitórios e o KIR2DL4 têm ITIMs nos seus domínios citoplasmáticos. Os KIR ativatórios possuem um aminoácido no domínio transmembrana (R e K).

Organização dos genes KIR e variabilidade haplotípica

Os genes KIR são organizados em nove exons. Os dois primeiros exons codificam as seqüências sinais ou líderes. Os exons três, quatro e cinco codificam os domínios semelhantes a imunoglobulinas D0, D1 e D2, respectivamente.

O exon seis codifica a região de inserção da molécula na membrana plasmática, e o exon sete codifica a região transmembrana. Por último, os exons oito e nove codificam os domínios citoplasmáticos⁽⁸⁾. A organização dos genes KIR está apresentada na Figura 2.

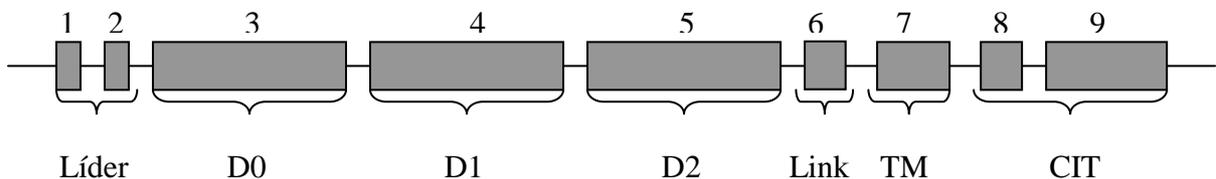


Figura 2: Estrutura dos nove exons dos genes KIR.

KIR2DL1, KIR2DL2/2DL3 e todos os genes KIR2DS têm uma organização genômica idêntica àquela que codifica moléculas KIR com três domínios semelhantes às

imunoglobulinas. No entanto, nesses genes, o exon três é um pseudoexon, que não codifica D0, sendo codificados apenas D1 e D2. O exon três também é um pseudoexon no KIR2DP1,

que também contém um *pseudoexon* quatro. *KIR2DP1* é um pseudogene juntamente com *KIR3DP1*. Os receptores KIR, do tipo dois, têm completa ausência do *exon* quatro, como consequência, não possuem o domínio D1⁽⁸⁾.

A variação do conteúdo gênico é característica importante do complexo KIR. Em geral, dois grupos básicos de haplótipos são conhecidos e identificados como haplótipos A e haplótipos B. Os genes *KIR2DL4*, *KIR3DL2*, *KIR3DL3* e *KIR3DP1* estão presentes em quase todos os haplótipos A e B. O haplótipo A contém nove genes *KIR* e tem como característica a presença de somente um gene que codifica um receptor ativatório, o *KIR2DS4*⁽¹²⁾. O haplótipo A tem baixa variabilidade genética, no entanto apresenta vários genes com extensa variação alélica. Em contraste, o haplótipo B tem entre dois a cinco receptores ativatórios e apresenta extrema diversidade em termos de conteúdo gênico, porém possui menor variabilidade alélica. Até o momento, mais de 20 diferentes

tipos de haplótipos B foram descritos^(13, 14). Os haplótipos B exibem várias combinações dos genes *KIR*, incluindo *KIR2DL2* e *KIR2DL3* que originalmente representavam dois genes distintos, porém, atualmente são caracterizados como segregantes alélicos de um mesmo *locus*. *KIR3DS1* e *KIR3DL1* também segregam como alelos de um mesmo *locus*, sugerindo que esses dois *loci* possam vir a ser considerados como *frameworks*, juntamente com *KIR2DL4*, *KIR3DL2*, *KIR3DL3* e *KIR3DP1*⁽⁶⁾.

A distinção entre os haplótipos A e haplótipos B foram definidos a partir dos estudos de Uhrberg *et al*⁽¹⁵⁾ em 18 indivíduos de diferentes etnias. Após digestão do DNA genômico pela enzima *HindIII* foram definidos por *Southern blotting* dois grupos que se diferenciavam pela presença (haplótipo do grupo B) ou ausência (haplótipo do grupo A) de um fragmento de 24kb.

A ordem dos genes *KIR*, em duas seqüências completas de haplótipos, está representada na Figura 3.

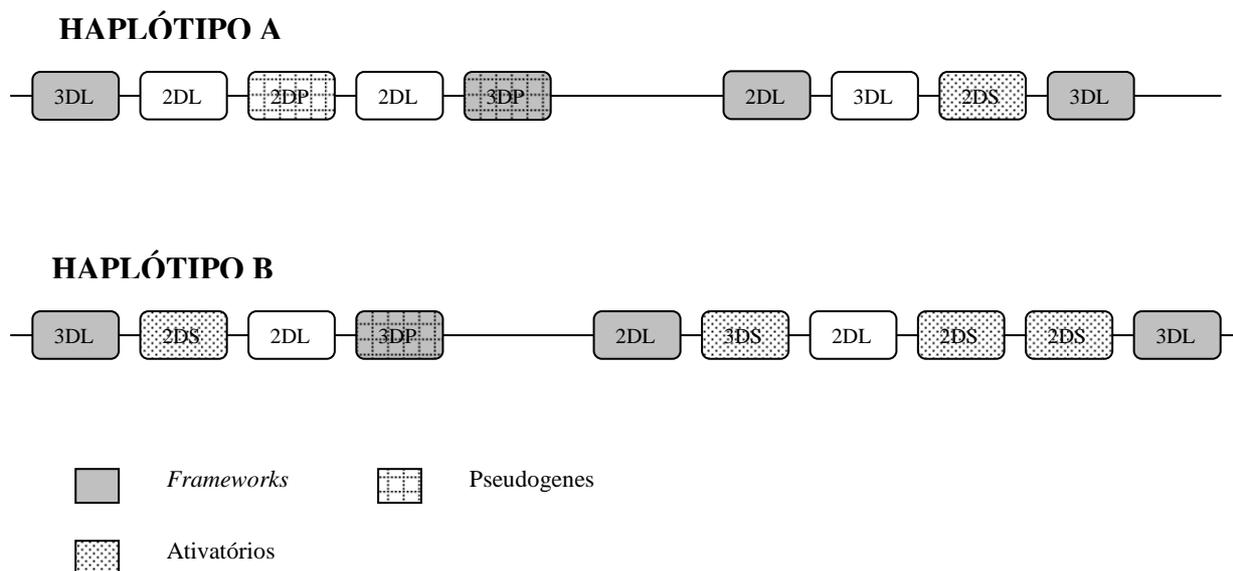


Figura 3: Ordem de genes de duas seqüências completas dos haplótipos *KIR*.

Regulação da expressão de KIR

O repertório KIR de um indivíduo depende diretamente dos genes *KIR* herdados, contudo cada célula NK possui seu repertório KIR, o qual é altamente variável em termos de número e combinação de receptores, que pode

variar de um a todos os KIR presentes em um determinado genótipo⁽¹⁶⁾. Uma vez adquirido este repertório KIR, a expressão se mantém estável por subseqüentes divisões celulares⁽⁶⁾.

Na tentativa de explicar a regulação da expressão de KIR, diversos estudos foram

realizados. Dentre os possíveis fatores que influenciariam no repertório de expressão de KIR, estão os extrínsecos, aqueles relacionados com a região promotora e com os fatores de transcrição do gene e com os mecanismos epigenéticos.

Dentre os fatores extrínsecos, a influência das citocinas e outros mediadores solúveis foram avaliados^(16,17). Embora alguns estudos não comprovaram a influência desses fatores como estimuladores da expressão de genes KIR,⁽¹⁶⁾ a ação das citocinas IL-2 (interleucina 2) e da IL-12 somada a IL18 na expressão de KIR2DL1 e KIR2DL2 na superfície de células NK foi comprovada⁽¹⁷⁾.

Os genes KIR apresentam homologia entre as regiões promotoras, superior a 90% na sequência de nucleotídeos, o que indica similaridade na regulação transcricional^(6,16). As regiões promotoras dos genes KIR3DL3 e KIR2DL4 são mais divergentes e apresentam 89% e 69% de sequência similar, respectivamente. Essas diferenças, nas regiões promotoras, podem explicar a baixa ou indetectável expressão de KIR3DL3 na superfície de células NK e a expressão de KIR2DL4, em todos os clones de células NK^(8,16), cuja região promotora apresenta maior atividade transcricional⁽¹⁸⁾. Os fatores de transcrição que regulam a expressão de KIR ainda são desconhecidos⁽¹⁶⁾.

Mecanismos epigenéticos como a metilação do DNA são propostos para explicar o controle da expressão clonal de KIR. Durante o desenvolvimento da célula NK, originada de progenitor hematopoético até tornar-se uma célula madura, os genes KIR passam por diferentes estágios epigenéticos. Inicialmente, as regiões promotoras de todos os genes KIR se encontram metiladas e a cromatina condensada o que faz com que esses genes permaneçam silenciosos. Durante a fase de maturação da célula NK, a cromatina adquire uma estrutura aberta pelo processo de acetilação dos genes, contudo esses continuam silenciosos em decorrência da metilação do DNA. O processo de desmetilação dos genes KIR ocorre de maneira sequencial e ao acaso, e inicia por KIR2DL4. Finalmente, tem-se um repertório KIR distribuído clonalmente e com padrão de expressão estável⁽¹⁶⁾.

Ligantes de KIR

Os ligantes de KIR são moléculas HLA de classe I, moléculas codificadas por genes do Complexo de Histocompatibilidade Principal, e a regulação das células NK está relacionada à variação da expressão dessas moléculas na superfície das células-alvo, principalmente células infectadas, tumorais e alogênicas. Pela interação desses ligantes com isótipos de KIR que inibem a atividade de células NK, certas moléculas HLA de classe I são protetoras contra a lise natural mediada por essas células, enquanto outros isótipos KIR ativam a citotoxicidade mediada por NK⁽⁸⁾.

KIR2DL1 e KIR2DS1 ligam a moléculas HLA-C do grupo 2 (HLA-C2), os quais incluem os alelos HLA-C*02, C*04, C*05 e C*06. KIR2DL2, KIR2DL3 e KIR2DS2 se ligam a moléculas HLA-C do grupo 1 (HLA-C1), ou seja, HLA-C*01, C*03, C*07 e C*08. As moléculas HLA-C1 e HLA-C2 distinguem-se por um dimorfismo na posição 80 da hélice $\alpha 1$ de HLA-C⁽⁶⁾. O primeiro é caracterizado pelo aminoácido serina, na posição 77, e asparagina, na posição 80 (Ser77/Asn80), enquanto o segundo, por asparagina, na posição 77, e lisina, na posição 80 (Asn77/Lys80)⁽⁸⁾. KIR3DL1 interage com HLA-B do grupo de Bw4, e incluem HLA-B*08, B*13, B*27, B*44, B*51, B*52, B*53, B*57 e B*58. Os dois grupos de HLA-B, Bw4 e Bw6 também se distinguem por polimorfismos nas posições 77 e 80⁽⁸⁾. KIR3DL2 interage com HLA-A3 e HLA-A11. KIR2DL4 se liga ao HLA-G, uma molécula HLA de classe I não-clássica, com pouco polimorfismo. KIR2DS4 interage com HLA-Cw4. Ligantes para KIR2DL5, KIR2DS3, KIR2DS5 e KIR3DL3 permanecem indefinidos. A Tabela 1 mostra as interações de KIR com seus ligantes.

Boyington *et al.*⁽¹⁹⁾ demonstraram a estrutura de KIR2DL2 complexado com o ligante HLA-Cw3 e o peptídeo. KIR interage com a molécula Cw3 numa orientação quase ortogonal (88°) e os domínios D1 e D2 de KIR interagem com as regiões $\alpha 1$ e $\alpha 2$ de HLA-Cw3, respectivamente, permitindo contato direto de KIR, com o peptídeo nas posições 7 e 8.

Tabela 1: Especificidades KIR e grupo de moléculas ligantes.

<i>2DL1 e 2DS1</i> HLA-C grupo 2	<i>2DL2, 2DL3, 2DS2</i> HLA-C grupo 1	<i>3DL1 e 3DS1</i> HLA-B /Bw4	<i>3DL2</i> HLA-A	<i>2DL4</i> HLA-G	<i>2DS4</i>
C*02	C*01	B*08	A*03		C*04
C*04	C*03	B*13	A*11		
C*05	C*07	B*27			
C*06	C*08	B*44			
		B*51			
		B*52			
		B*53			
		B*57			
		B*58			

Polimorfismo

Cerca de 14 genes *KIR* e mais de 100 seqüências distintas desses genes foram relatados, e a variabilidade nos sítios genéticos indicam que alguns genes são muito polimórficos⁽⁸⁾. A variação das seqüências pode ocorrer em posições que codificam resíduos que afetam a interação com as moléculas HLA de classe I. Variação alélica tem sido observada na maioria dos genes *KIR*.

O estudo da distribuição desses genes e alelos tem sido realizado em diversos grupos populacionais⁽²⁰⁾.

A freqüência dos haplótipos *KIR* e dos dois grupos de haplótipos A e B, entre grupos étnicos de populações definidas, tem sido definida. Em caucasianos, a freqüência desses haplótipos é semelhante, no entanto os haplótipos B apresentam maior variabilidade de subtipos, com base no conteúdo de genes. O haplótipo A tem uma freqüência de 75% em japoneses, mas somente 15% em aborígenes australianos. A maior diversidade intrapopulacional parece ocorrer em sul-asiáticos, e a menor em japoneses.

Estudos entre pares de genes têm revelado forte desequilíbrio de ligação entre genes localizados entre as regiões teloméricas e centroméricas de *KIR2DL4*⁽²¹⁾.

O entendimento dessa diversidade é importante para a compreensão da influência dos diferentes haplótipos *KIR* e sua interação com os diferentes alelos HLA de classe I nas células-alvo e para determinar a significância entre essas diferenças no desenvolvimento da resposta imunitária dos indivíduos.

CONCLUSÃO

Os receptores *KIR* são membros de um grupo de moléculas regulatórias que participam no processo de ativação ou inibição da citólise, mediada pelas células NK. Decorrente de seu extenso polimorfismo, o qual diferencia nos grupos populacionais e étnicos e da regulação da sua expressão em diferentes clones de células NK, os receptores *KIR* desempenham função significativa no controle da resposta imunitária inata e específica de cada indivíduo. O conhecimento da diversidade genética desses receptores e de seu polimorfismo gênico, alélico e haplotípico abrem caminho para o entendimento de seu papel na susceptibilidade ou resistência a doenças e no entendimento do papel das células NK na patologia dos transplantes, assim como dos possíveis benefícios na alorreatividade, em transplantes de células hematopoiéticas e na manutenção da gravidez.

KIR RECEPTORS OF NATURAL KILLER CELLS

ABSTRACT

NKC (*natural killer cells*) are a population of lymphocytes that play an essential role in innate immunity. KIR molecules are receptors expressed on the surface of these cells with an inhibitory or activating function that contributes to the regulation of NK cells. The *KIR* genes are located on chromosome 19q13 at the Leukocyte Receptor Complex, and exhibit high polymorphism. The KIR ligands are HLA class I molecules. NK cell functions are related to the variation of the expression of these molecules on the surface of the target cells – especially infected, allogeneic and tumor cells. The aim of this work was to make a review about KIR receptors. The *Pubmed/medline* and *ScienceDirect* online databases were accessed, using *receptor*, *NK* and *KIR* as keywords. KIR molecular structure, nomenclature and classification, gene diversity, allelic and haplotypic variability and its ligands were described. Regulation of *KIR* genes expression and NK cell function were also presented.

Key words: Cells NK. KIR. Receptors KIR. Polymorphism genetic.

RECEPTORES KIR DE LAS CÉLULAS NATURAL KILLER

RESUMEN

Las células NK (*natural killer*) son una subpoblación de linfocitos que desempeñan una función esencial en la respuesta inmune innata. Las moléculas KIR (*killer immunoglobulin-like receptor*) son receptores expresos en la superficie de esas células con función inhibitoria o activadora y contribuyen para la regulación de la función de las células NK. Los genes *KIR* hacen parte del Complejo de Receptores Leucocitarios, localizado en el cromosoma 19q13 y presentan alto polimorfismo. Los ligantes de KIR son moléculas HLA de clase I, y la regulación de las células NK está relacionada a la variación de la expresión de esas moléculas en la superficie de las células blanco, principalmente células infectadas, tumorosos y alogénicas. El objetivo de ese trabajo fue proceder una revisión bibliográfica sobre los receptores KIR. La pesquisa fue realizada en los *sites Pubmed/medline* y *ScienceDirect*, y fueron utilizadas como palabras clave *receptor*, *NK* y *KIR*. La estructura molecular de esos receptores, la nomenclatura y clasificación de KIR, la variabilidad génica, alélica y haplotípica y los ligantes fueron presentados. Énfasis fue dada a la regulación de la expresión de los genes *KIR* y su relación con la función de las células NK.

Palabras Clave: Células Asesinas Naturales. Receptores KIR Polimorfismo genético.

REFERÊNCIAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunidade inata. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p. 270-90.
2. Lucas M, Schachterle W, Oberle K, Aichele P, Diefenbach A. Dendritic cells prime natural killer cells by trans-presenting Interleukin 15. *Immunity*. 2007 Apr;26:503-17.
3. Vivier E, Romagne F. Good news, bad news for missing-self recognition by NK cells: autoimmune control but viral evasion. *Immunity*. 2007 May;26:549-51.
4. Middleton D, Curran M, Maxwell L. Natural killer cells and their receptors. *Transpl Immunol*. 2002 Aug;10(2-3):147-64.
5. Bashirova AA, Martin MP, McVicar DW, Carrington M. The killer immunoglobulin-like receptor gene cluster: tuning the genome for defense. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006 Jun;7:277-300.
6. Pisegna S, Pirozzi G, Piccoli M, Frati L, Santoni A, Palmieri G. p38 MAPK activation controls the TLR3-mediated up-regulation of cytotoxicity and cytokine production in human NK cells. *Blood*. 2004 Dec;104(13):4157-64.
7. Moretta A, Tambussi G, Bottino C, Tripodi G, Merli A, Ciccone E, et al. A novel surface antigen expressed by a subset of human CD3-CD16+ natural killer cells. Role in cell activation and regulation of cytolytic function. *J Exp Med*. 1990 Jan/Aug;171(3):695-714.
8. Carrington M, Norman P. The KIR gene cluster [online]. 2003. [acesso em 2006 mar. 23]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bookres.fcgi/mono_003/ch1d1.pdf
9. Vilches C, Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu Rev Immunol*. 2002 Apr;20:217-51.
10. Gomez-Lozano N, Gardiner CM, Parham P, Vilches C. Some human KIR haplotypes contain two KIR2DL5 genes: KIR2DL5A and KIR2DL5B. *Immunogenetics*. 2002 Aug; 54(5):314-9.

11. Kikuchi-Maki A, Catina TL, Campbell KS. Cutting edge: KIR2DL4 transduces signals into human NK cells through association with the Fc receptor gamma protein. *J Immunol.* 2005;174:3859-63.
12. Crum KA, Logue SE, Curran MD, Middleton D. Development of a PCR-SSOP approach capable of defining the natural killer cell inhibitory receptor (*KIR*) gene sequence repertoires. *Tissue Antigens.* 2000 Oct;56(4):313-26.
13. Middleton D, Williams F, Halfpenny IA. *KIR* genes. *Transp Immunol.* 2005 Mar;14:135-42.
14. Luszczyk W, Manczak M, Cislo M, Nockowski P, Wisniewski A, Jasek M, et al. Gene for the activating natural killer cell receptor, *KIR2DS1*, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *Hum Immunol.* 2004 Jul;65(7):758-66.
15. Uhrberg M, Valiante NM, Shum BP, Shilling HG, Lienert-Weidenbach K, Corliss B, et al. Human diversity in Killer Cell inhibitory receptor genes. *Immunity.* 1997 Dec;7:753-63.
16. Uhrberg M. Shaping the human NK cell repertoire: an epigenetic glance at *KIR* gene regulation. *Mol Immunol.* 2005 Feb;42(4):471-5.
17. Chrul S, Polakowska E, Szadkowska A, Bodalski J. Influence of interleukin IL-2 and IL-12 + IL-18 on surface expression of immunoglobulin-like receptors *KIR2DL1*, *KIR2DL2*, and *KIR3DL2* in natural killer cells. *Mediators Inflamm.* 2006; 2006(4):46957.
18. Stewart CA, Van Bergen J, Trowsdale J. Different and divergent regulation of the *KIR2DL4* and *KIR3DL1* promoters. *J Immunol.* 2003 Jun 15;170(12):6073-81.
19. Boyington JC, Motyka SA, Schuck P, Brooks AG, Sun PD. Crystal structure of an NK cell immunoglobulin-like receptor in complex with its class I MHC ligand. *Nature.* 2000 Jun 1; 405(6786):537-43.
20. Middleton D, Menchaca L, Rood H, Komerofsky R. www.allelefreqencies.net New Allele Frequency Database. *Tissue Antigens* 2003 may; 61:403-407.
21. Shilling HG, Guelthelein LA, Cheng NW, Gardiner CM, Rodrigues R, Tyan D, et al. Allelic polymorphism synergizes with variable gene content to individualize human *KIR* genotype. *J Immunol.* 2002 Mar 1;168(5):2307-15.

Endereço para correspondência: Ana Maria Sell. Avenida Colombo, 5790. Maringá-PR. CEP 87020-900. E-mail: amsell@uem.br.

Recebido: 30/09/2007

Aprovado: 30/03/2008