

## ОБЗОРИ REVIEWS

### KIR гени, HLA лиганди и вирусни инфекции

Ат. Георгиева, А. Михайлова и Е. Наумова

Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки,  
УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

### KIR GENES, HLA LIGANDS AND VIRAL INFECTIONS

A. Georgieva, A. Mihaylova and E. Naumova

Department of Clinical Immunology and Stem Cell Bank,  
University Hospital “Alexandrovskia”, Medical University – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Участието на NK клетките в антивирусната защита е безспорно. NK клетъчната функционална активност се определя от полиморфните KIR гени и HLA клас I лиганди. Полиморфизмите на KIR и HLA клас I лигандите може да благоприятстват изплъзването на вирус-инфектираните клетки от имунния надзор и да участват пряко в патогенезата на вирусните инфекции. В редица генетични изследвания са установени KIR фенотипи и рецепторно-лигандни взаимодействия с клинично значение, свързани с оздравяване или хронифициране на инфекцията. Получени са убедителни резултати, че KIRs и съответните им HLA лиганди са важни за клиничния изход от вирусните инфекции. В този обзор са представени и обсъдени данните от проучвания върху ролята на KIR гените и техните HLA клас I лиганди при инфекции с HBV, HCV, HIV, HCMV, HSV и грипен вирус.</p> <p>NK клетки, KIR, HLA лиганди, вирусни инфекции</p> <p><i>Атанаска Георгиева, Клиника по клинична имунология, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: neiseria@abv.bg</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>The participation of NK cells in the antiviral protection is undoubted. NK-cell functional activity is determined by the polymorphic KIR genes and HLA class I ligands. Polymorphisms of KIR and HLA class I ligands can favor the escape of virus infected cells from immune surveillance and may directly participate in the pathogenesis of viral infections. Clinically significant KIR phenotypes and receptor ligand interactions leading to recovering from infection or infection chronicity have been identified in several genetic researches. KIRs and their cognate HLA ligands have been determined to be important for the clinical outcome of viral infections. In this review we summarize and discuss the data from studies on the role of KIR genes and their HLA class I ligands in the HBV, HCV, HIV, HCMV, HSV and Influenza infections.</p> <p>NK cells, KIR, HLA ligands, viral infections</p> <p><i>Atanaska Georgieva, Department of Clinical Immunology, University Hospital “Alexandrovskia”, 1, Sv. G. Sofiiski St, Bg – 1431 Sofia, e-mail: neiseria@abv.bg</i></p>

#### ГЕНЕТИЧНИ И ФУНКЦИОНАЛНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА KIRS

NK клетките изпълняват жизненоважна роля във вродения имунитет чрез директно убиване на заразените клетки. От друга страна, те про-

извеждат цитокини и осигуряват връзка с адаптивния имунен отговор. Ефекторните функции на NK клетките се модулират от сложни взаимодействия на специфичните им рецептори със съответните лиганди, експресирани върху при-

целните клетки. Основните NK клетъчни рецептори принадлежат към имуноглобулиновото суперсемейство и се обозначават като Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs). Характеризират се със значимо генетично разнообразие и взаимодействат със също така полиморфните HLA клас I молекули. Съществуват две функционално различни групи KIR гени: инхибиторни и активиращи. Понастоящем са известни 15 функционални KIR гена (KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DL1, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR3DS1) [1]. KIR гените при човека формират два хаплотипа – А и В, различаващи се по броя и типа гени, които ги изграждат [1]. Хаплотипните вариации се дължат главно на наличието или липсата на активиращи KIR гени, поради факта че повечето инхибиторни рецептори присъстват в почти всички хаплотипи. Група А хаплотипите се отличават с инхибиторен профил, докато в група В хаплотипите преобладават активиращите рецептори. Алелни (от 15 за KIR2DS3 до 109 за KIR3DL3) и хаплотипни вариации допълнително допринасят за генетичното разнообразие на тези рецептори. Това създава голямо изобилие от NK клетъчен репертоар с множество възможни KIR-HLA комбинации, различаващи се между отделните индивиди и в различните популации. NK клетките могат да експресират от един до няколко KIR гена, като всеки отделен клетъчен клон експресира само някои от KIR гените на относително стохастичен принцип. От особено значение за NK клетъчната активност са взаимодействията между KIRs и основните им лиганди – полиморфните HLA-C молекули. Диморфизъм в HLA-C $\alpha$ 1 домена, характеризирани от Ser77/Asn80 и Asn77/Lys80, дефинира серологично различни HLA-C групи – C1 и C2, които са лиганди за различни рецептори от KIR2DL и KIR2DS субфамилиите [2]. Следователно функционалната активност на тези рецептори ще зависи от HLA-C генотипа на индивида. HLA-B алотипи с Bw4 мотив на позиция 77-83 са лиганди за инхибиращия KIR3DL1 [3, 4]. Според най-новите проучвания KIR3DL1 разпознава и някои HLA-A алели с Bw4 мотиви [5]. Афинитетът на свързване между рецептор и лиганд варира в зависимост от аминокиселинния остатък на 80-а позиция в HLA молекулата и е по-силен, когато HLA-Bw4 алелите имат изолевцин на 80-а позиция (Ile80), в сравнение с тези, при които на същата позиция се намира аминокиселината треонин (Thr80) [6].

## РОЛЯ НА KIR ПРИ ВИРУСНИ ХЕПАТИТИ

### *Хепатит В вирус*

Вирусът на хепатит В (HBV) е двойноверижен ДНК вирус от семейство *Hepadnaviridae*. Инфекцията с хепатитен вирус В представлява световен социален проблем. По данни на Световната здравна организация (СЗО) около 2 млрд. от населението е било инфектирано с HBV, като при 6-10% от случаите инфекцията хронифицира (~ 350 млн. хронично инфектирани с HBV). Клиничният изход от инфекцията е свързан със спонтанно оздравяване, хронифициране или усложнение като цироза и хепатоцелуларен карцином (HCC). Проучванията върху ролята на KIR гените и техните лиганди при HBV инфекция са недостатъчни. Данни за влиянието на активиращите KIR гени са получени от Lu Zhi-ming и др., които установяват повишена честота на активиращите KIR2DS2 и KIR2DS3 при пациенти с хронична инфекция в сравнение със здрави контроли и спонтанно оздравели [7]. Допуска се, че носителството на тези активиращи рецептори индуцира персистиране на слаба възпалителна реакция и продължително увреждане на черния дроб при хроничен ход на заболяването. Същият колектив установява повишена честота на KIR2DS1, KIR3DS1 и KIR2DL5 при спонтанно оздравели индивиди от китайската популация, като тези рецепторни гени се смятат за протективни за хронифициране на инфекцията. Генетично изследване, проведено в турска популация, установява висока честота на KIR2DL3 и KIR3DS1 в групата на здравите контроли в сравнение с тази на пациентите (спонтанно оздравели и хронично болни) [8]. Следователно двата гена могат да се разглеждат като протективни за развитието/прогресията на HBV инфекцията. Ролята на KIR3DS1 като трансдюсер на повишена NK клетъчна цитотоксичност е потвърдена и от проучване, което го определя като протективен за развитие на хепатоцелуларен карцином [9]. Lu Zhi-ming и др. откриват по-ниска честота на хаплотип А и по-висока на хаплотип В при пациенти с хронична инфекция в сравнение със здрави контроли [7]. При изследване на KIR лигандните взаимодействия Gao и др. доказват, че KIR2DL3:HLA-C1C1 и KIR2DL3/2DL3:HLA-C1C1 генотипните комбинации са протективни, докато KIR2DL1:HLA-C2 са предразполагащи за хронифициране на HBV инфекцията за китайската популация [10]. Това може да се дължи на доказаното по-силно инхибиране на NK клетките при взаимодействие на KIR2DL1 с HLA-C2, водещо до невъзможност за активиране на антивирусния имуноен отговор и до персистиране на инфекцията. Докато установеното по-слабо взаимодействие на KIR2DL3 с HLA-C1 може да бъде преодоляно от съществуващите активиращи сигнали, което води до лизиране

на прицелната клетка и елиминиране на вируса. По-висока честота на KIR2DL3:HLA-C1 двойката се наблюдава и при пациенти с успешно повлияване от терапията с интерферон- $\alpha$  в сравнение с тези, при които не се постига добър терапевтичен ефект [11]. Други проучвания посочват, че KIR2DL5 се асоциира с лош терапевтичен отговор [12, 13]. Установено е, че комбинацията от HLA-C1C1 хомозиготност, HLA-Bw4 Ile80 позитивност и наличието на KIR2DS4 нулев алел (KIR2DS4/dell) е свързана с увеличен риск за развитие на HCC [14]. Описано е, че HLA-Bw4 алели с аминокиселината изолевцин

на 80-а позиция, които свързват с висок афинитет инхибиторния KIR3DL1, намаляват цитотоксичния потенциал на NK клетките и увеличават риска от HCC [15]. Тези данни показват, че NK клетъчната функционална активност, модулирана от KIR и HLA лигандните профили на пациента, е от значение за асоциирани с HBV усложнения като HCC. Макар и противоречиви тези находки насочват към възможна роля на KIRs и KIR/HLA лигандния генен фон за възприемчивостта, оздравяването или хронифицирането на HBV инфекцията сред населението (табл. 1).

Таблица 1. KIR/HLA асоциации при вирусни инфекции

Вирус	KIR/HLA асоциации	Предполагам ефект	Автори
HBV	KIR2DS2, KIR2DS3 KIR3DS1, KIR2DL3 KIR2DS4/1D KIR2DL3/HLA-C1 KIR2DL1/HLA-C2 KIR2DL5	Предразполагащи към хронична инфекция Протективни за хронична HBV инфекция Увеличен риск от HCC Протективни за хронична HBV инфекция Предразполагащи към хронична HBV инфекция Лош отговор на терапията	[7] [8] [14] [10] [10] [13]
HCV	KIR2DS3 в отсъствие на KIR2DS5 KIR2DL2, KIR2DS2 KIR2DL3KIR2DL3/HLA-C1C1 хомозиготност	Ниски нива на вiremия Предразполагащи за хронична инфекция Спонтанен клирънс на HCV	[17] [18] [18, 19, 20]
HIV	KIR 3DS1/Bw4-Ile80 KIR3DL1/B*57(Bw4-Ile80) KIR3DL1/B*27(Bw4-Thr80)	Забавена прогресия на HIV инфекцията	[25]
HCMV	KIR2DS2, KIR2DS4	CMV реактивация при трансплантация на хемопоеични стволови клетки	[21]
Influenza	KIR3DL1/KIR3DS1:HLA L(-) KIR2DL1:HLA L(-) KIR2DL2/KIR 2DL3:HLA L(+)	Тежкопротичаща инфекция с грипен вирус H1N1/09	[30, 31]
HSV	KIR2DL2 KIR2DS2	Безсимптомна HSV инфекция	[12]

### Хепатит С вирус

Вирусът на хепатит С (HCV) е едноверижен РНК вирус от семейство Flaviviridae. Според данните на СЗО около 3% от населението на земята е инфектирано с този вирус и всяка година от 3 до 4 млн. души по света се заразяват с HCV [16]. Kusnierczuk и др. откриват, че мъже – носители на KIR2DS2 и KIR2DL2 гени, са с 1.7 пъти по-висока вероятност да се превърнат в хронични носители в сравнение с тези, в чийто профил липсват посочените гени [17]. В съответствие с това KIR2DS2 и KIR2DL2 гените се свързват с хронична HCV инфекция при мъже. В допълнение, пациентите с наличие на KIR2DS3 и липса на KIR2DS5 гени показват средно 2.6 пъти по-ниско ниво на вiremия в сравнение със заразените с HCV лица с други генотипи. Получените резултати дават основание на авторите да обобщят, че KIR2DS2 и KIR2DL2 са предразполагащи към хронична HCV инфекция, а KIR2DS3 в отсъствието на KIR2DS5 е свързан с ниски нива на вiremия (табл. 1). Други авторски колективи [18, 19, 20] установяват, че хомозиготен KIR2DL3/KIR2DL3:C1C1 генотип е свър-

зан със спонтанен клирънс на HCV. Тези данни може да се обяснят с ниския афинитет на свързване на инхибиторния KIR2DL3 със съответните му лиганди, водещо до генериране на слаби инхибиторни сигнали. Рецепторно-лигандната двойка KIR2DL3:C1 е протективна и при HCV инфекция без HCV антитела, но при коинфекция с HIV губи своя протективен ефект. Висока честота на същата рецепторно-лигандна двойка е свързана с благоприятен терапевтичен отговор при лечение с интерферон- $\alpha$  [20].

### Роля на KIRs при други вирусни инфекции

#### Човешки имунодефицитен вирус

Човешкият имунодефицитен вирус (HIV) е едноверижен РНК вирус от семейство Retroviridae. Понастоящем той е причина за повече от 5% от смъртността в световен мащаб [21]. Няколко функционални изследвания доказват значението на NK клетките в контролирането на инфекцията и установяват, че вирусът може да се изплъзне от NK клетъчно-медираните имунни отговори чрез

секвенционни полиморфизми в KIR гените (табл. 1) [22]. KIR3DL1/S1 е уникален KIR ген, който кодира инхибиторни (KIR3DL1) и активиращи (KIR3DS1) рецептори [23]. KIR3DS1 заедно с HLA-B W4-Ile80 са свързани с бавна прогресия на HIV инфекцията, като тази генотипна комбинация корелира с нисък вирусен товар и протекция от опортюнистични инфекции. Интересното е, че високо експресирани KIR3DL1 алели (KIR3DL1\*H) в комбинация с протективния за HIV HLA-B\*57 (с HLABw4-Ile80) забавят вирусната репликация и прогресията на СПИН и осъществяват по-силна протекция в сравнение с KIR3DS1/HLA-Bw4-Ile80 комбинацията [24]. От друга страна, HLA-B\*27 алели, съдържащи W4-Thr80 мотив, показват по-голяма защита срещу развитието на СПИН в присъствието на KIR3DL1\*L (ниско експресирани алели). Това предполага, че B\*27 алелите имат по-висок афинитет за свързване с KIR3DL1\*L алотипите [25]. Предполага се, че W4-Thr80 алотипи и особено HLA-B\*2705 са по-добри лиганди и за други KIR3DL1 алотипи [25]. Фактът, че протекцията срещу HIV е свързана с активиращи (KIR3DS1) и инхибиторни (KIR3DL1) алели, е озадачаваща. Протекция, дължаща се на стимулиращ рецептор, може логично да се обясни с активиране на NK клетките. Протективната асоциация с инхибиращ рецептор би могла да се свърже с процесите на лицензиране. Висока експресия на KIR3DL1 върху развиващите се NK клетки в присъствие на съответния HLA лиганд може да доведе до генериране на NK клетъчна популация със силен активационен потенциал при условия на намалена/липсваща експресия на лиганда, като HIV инфекция. Така на практика и в двата случая механизмът може да е свързан с активиране на NK клетките.

### **Herpes simplex virus**

Херпес симплекс вирус (HSV-1) е двойноверижен ДНК вирус и принадлежи към семейство Herpesviridae. Той е причина за херпесни гингивостоматити и херпесни възпаления. Некласическите МНС клас I молекули HLA-G и HLA-E са в състояние да поддържат изплъзването на вируса от имунната система и допринасят за създаване на вирусен толеранс [26]. Установено е, че HSV-1 е невротропен вирус, който предизвиква невронна латентност и хронична инфекция, и индуцира HLA-G експресия в човешките неврони – главно на HLA-G3 и HLA-G5 [27], но без увеличение на HLA-E експресията [26]. HSV индуцира NK клетъчна цитотоксичност чрез понижаване експресията на HLA-C молекули, участващи в индукцията на KIR сигналите [28]. Освен това е установена асоциация на KIR2DL2 и KIR2DS2 гените с асимптомна HSV инфекция [12]. Това предполага роля на KIR гените в откриване на заразени клетки.

### **Influenza virus**

Грипният вирус е РНК вирус, принадлежащ към семейство Orthomyxoviridae и е в състояние да възпрепятства МНС клас I рестриктираното представяне на клетъчносвързаните антигени [29]. При грипна инфекция от 3 до 6 вирусни пептида с нуклеопротеинов или полимеразен произход се свързват с HLA клас I молекулите и се представят на цитотоксичните Т-лимфоцити, разпознаващи тези фрагменти [30]. Установено е, че активиращите KIR3DS1, KIR2DS5 и инхибиторният KIR2DL5 ген са свързани с тежка пандемия от грип А (H1N1)09 [31]. Проучване от D. La и др. [32] върху ролята на NK клетките за имунния отговор към H1N1/09 вируса сред пациенти в интензивно отделение показват, че силни имунни отговори се осъществяват от KIR3DL1/3DS1, 2DL1, 2DL2 лигандни взаимодействия. Честотите на специфични KIR3DL1/3DS1 алотипи, KIR3DL1/3DS1/L(-), KIR2DL1/L(-) и KIR2DL2/2DL3/L(+) комбинации са по-високи при пациенти, заразени с вируса и нуждаещи се от интензивни грижи (табл. 1).

### **Човешки цитомегаловирус**

Човешкият цитомегаловирус (HCMV) е херпес вирус с двойноверижна ДНК, експресиращ US11 и US2 протеини, които придвижват МНС клас I молекули от лумена на ендоплазмения ретикулум към цитозола, където тежката верига на МНС клас I молекулата много бързо се разгражда. В по-голямата част от заразените лица CMV инфекцията протича асимптомно, но тя може да се реактивира при имунокомпрометирани пациенти [33, 34]. Някои изследвания показват, че субпопулация от CMV специфични CD4 Т-клетки се регулира от HLA клас I-специфични KIRs [35]. Следователно намалената експресия на МНС клас I молекули, индуцирана от CMV, може да увеличи вирус-специфичните CD4 паметови Т-клетъчни отговори, контролирани от HLA клас II молекули [35, 36]. Проучване в САЩ установява връзка между повишена експресия на двата активиращи гена KIR2DS2 и KIR2DS4 със 7-кратно повишение на риска за HCMV реактивиране при реципиенти на хемопоеични стволови клетки (табл. 1) [35]. В проучване, проведено от G. Gallez-Hawkins, активиращите KIR2DS4 и KIR2DS2 също се свързват с реактивация на инфекцията [22].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

NK клетките безспорно играят изключително важна роля за ефективния антивирусен имуноен отговор. Изясняването на точните механизми на регулация на NK клетъчната функция при KIR/HLA

лигандните взаимодействия лежи в основата на разбиране на специфичните характеристики на различното протичане на вирусните инфекции. KIR гените се характеризират с разнообразен експресионен модел и тяхната сложна генетична организация заедно с тази на HLA клас I лигандите им предполага, че те участват в създаването на популационно разнообразие на антивирусните имунни отговори. Осъществени са значителни функционални изследвания, които отчасти обясняват ролята на унаследените KIR-HLA лигандни профили за възприемчивостта и клиничния ход на различни вирусни инфекции. Не на последно място трябва да се отбележи, че имуногенетичният фон на индивида може да се отрази не само върху изхода от дадена вирусна инфекция, но и върху ефекта от терапията и вирусните ваксини.

### Библиография

- Schaefer, S. et al. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. – *World J Gastroenterol*, **13**, 2007, 14-21.
- Collona, M. et al. Cloning of immunoglobulin – superfamily members associated with HLA-C and HLA-B recognition by human natural killer cells. – *Science*, **268**, 1995, 405-408.
- D'Andrea, A. et al. Molecular cloning of NKB1. A natural killer cell receptor for HLA-B allotypes. – *J Immunol*, **155**, 1995, 2306-2310.
- Litwin, V. et al. NKB1: a natural killer cell receptor involved in the recognition of polymorphic HLA-B molecules. – *JEM*, **180**, 1994, 537-543.
- Thananchai, H. et al. Allele-specific and peptide-dependent interactions between KIR3DL1 and HLA-A and HLA-B. – *J Immunol*, **178**, 2007, 33-37.
- Cella, M. et al. NK3-specific natural killer cells are selectively inhibited by Bw4-positive HLA alleles with isoleucine 80. – *JEM*, **180**, 1994, 1235-1242.
- Lu Zhi-ming, et al. Polymorphisms of Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor Gene: Possible association with susceptibility to or clearance of Hepatitis B virus infection in Chinese Han Population. – *Croat Med J*, **48**, 2007, 800-806.
- Kibar, F. et al. Role of KIR genes and genotypes in susceptibility to or protection against hepatitis B virus infection in a Turkish cohort. – *Med Sci Monit*, **20**, 2014, 28-37.
- Báñez-Vázquez, A. et al. Protective effects of HLA-Bw4I80 epitope and Killer Cell Immunoglobulin-like receptor 3DS1 gene against the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. – *J Infect Dis.*, **192**, 2005, 162-165.
- Gao, X. et al. Inhibitory KIR and specific HLA-C gene combinations confer susceptibility to or protection against chronic hepatitis B. – *Clin. Immunol*, **137**, 2010, 139-146.
- Kulkarni, S. et al. The yin and yang of HLA and IR in human disease. *Semin Immunol*, **20**, 2008, 343-352.
- Jamil, K. M. et al. KIR/HLA interactions and pathogen immunity. – *J Biomed Biotechnol*, 2011, 298-348.
- Dhiman, N. et al. Differential HLA gene expression in measles vaccine seropositive and seronegative subjects: A pilot study. – *Scand J Infect Dis*, **35**, 2003, 332-336.
- Ning Pan, et al. KIR and HLA loci are associated with hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis B virus infection: A case-control study. – *PLoS ONE*, **6**, 2011, № 10.
- Ghannad, M. et al. HLA-KIR Interactions and Immunity to Viral infections. – *Res Mol Med*, **2**, 2014, № 1, 1-20.
- World Health Organization, Hepatitis C – Weekly epidemiological record, **4**, 2011, 445-456.
- Kusnierczyka, P. et al. Contribution of genes for killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) to the susceptibility to chronic hepatitis C virus infection and to viremia. – *Hum Immunol*, **76**, 2015, 102-108.
- Khakoo, S. I. et al. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. – *Science*, **305**, 2004, 872-874.
- Romero, V. et al. Interaction of NK inhibitory receptor genes with HLA-C and MHC class II alleles in Hepatitis C virus infection outcome. – *Mol Immunol*, **45**, 2008, 2429-2436.
- Knapp, S. et al. Consistent beneficial effects of killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL3 and group 1 human leukocyte antigen-C following exposure to hepatitis C virus. – *Hepatology* **51**, 2010, 1168-1175.
- Gallez-Hawkins, G. M. et al. Expression of activating KIR2DS2 and KIR2DS4 genes after hematopoietic cell transplantation: Relevance to cytomegalovirus infection. – *Biol Blood Marrow Transplant*, **17**, 2011, 1662-1672.
- Ghannad, M. S. et al. Epidemiologic study of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the patients referred to health centers in hamadan province, Iran. – *AIDS Research and Human Retroviruses*, **25**, 2009, 277-283.
- Massaró, M. et al. Molecular characterisation of beak and feather disease virus (BFDV) in New Zealand and its implications for managing an infectious disease. – *Arch Virol*, **157**, 2012, 1651-1663.
- Maureen, P. et al. Immunogenetics of HIV disease. – *Immunol Rev*, **254**, 2013, № 1, 245-264.
- Carrington, M., M. P. Martin et J. Van Bergen. KIR-HLA intercourse in HIV disease. – *Trends Microbiol*, **16**, 2008, 620-627.
- Megret, F. et al. Modulation of HLA-G and HLA-E expression in human neuronal cells after rabies virus or herpes virus simplex type 1 infections. – *Hum Immunol*, **68**, 2007, 294-302.
- Lafon, M. et al. Modulation of HLA-G expression in human neural cells after neurotropic viral infections. – *J Virol*, **79**, 2005, 15226-15237.
- Huard, B. et K. Fruh. A role for MHC class I down-regulation in NK cell lysis of herpes virus-infected cells. – *Eur J Immunol*, **30**, 2000, 509-515.
- Frieta, D. et al. Influenza virus and poly (i:C) inhibit MHC class I restricted presentation of cell associated antigens derived from infected dead cells captured by human dendritic cells. – *J Immunol*, **182**, 2009, 2766-2776.
- Saray, A.-R. et al. Killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIR) in severe A (H1N1) 2009 influenza infections. – *Immunogenetics*, **64**, 2012, 653-662.
- Wahl, A. et al. HLA class I molecules consistently present internal influenza epitopes. – *Proc Natl Acad Sci*, **106**, 2009, 540-545.
- La, D. et al. Enrichment of variations in KIR3DL1/S1 and KIR2DL2/L3 among H1N1/09 ICU patients: An exploratory study. – *PLoS One*, 2011, № 12.
- Ghods, F. J. et al. High frequency of clinically significant infections and cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients with serum mannose binding lectin deficiency. – *Iran J Kidney Dis*, **3**, 2009, 28-33.
- Roel, D. L., R. E. Lewis et J. M. Cruse. Association of HLA-DQ and DR alleles with protection from or infection with HIV-1. – *Exp Mol Pathol*, **68**, 2000, 21-28.
- Van Bergen, J. et al. Functional killer Ig-like receptors on human memory CD4+ T cells specific for cytomegalovirus. – *J Immunol*, **182**, 2009, 4175-4182.
- Gallez-Hawkins, G. M. et al. Expression of activating KIR2DS2 and KIR2DS4 genes after hematopoietic cell transplantation: Relevance to cytomegalovirus infection. – *Biol Blood Marrow*, **17**, 2011, 1662-1672.