

MỐI LIÊN QUAN CỦA KIỂU GEN *KIR2DL3*, *KIR2DS2* Ở THAI PHỤ TIỀN SẢN GIẬT

Nguyễn Thanh Thúy¹, Lê Ngọc Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tần suất gen *KIR2DL3*, *KIR2DS2* ở thai phụ bị tiền sản giật (TSG) và thai phụ bình thường và tìm hiểu mối liên quan của chúng đối với TSG, cân nặng thai nhi và protein niệu. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu bệnh chứng thực hiện trên 100 thai phụ TSG và 100 thai phụ bình thường (nhóm chứng), phân tích gen bằng kỹ thuật PCR-SSP. **Kết quả:** Gen *KIR2DS2+* gặp tỷ lệ cao ở nhóm bình thường (42%) so với nhóm TSG (27%), kiểu gen *KIR2DS2-KIR2DL3+* xuất hiện làm tăng gấp 1,7 lần nguy cơ TSG ($p < 0,05$; OR = 1,768) và làm tăng tỷ lệ protein niệu ≥ 3 g/L ở thai phụ bị TSG ($p < 0,05$). Sự có mặt của kiểu gen *KIR2DS2+KIR2DL3-* làm giảm nguy cơ sinh non và trẻ sơ sinh nhẹ cân ở thai phụ TSG so với thai phụ không mang kiểu gen này ($p < 0,05$). **Kết luận:** Gen *KIR2DS2+* có tác dụng bảo vệ thai phụ khỏi biến chứng TSG.

* Từ khóa: Tiền sản giật; Gen *KIR2DL3*, *KIR2DS2*.

Association of KIR2DL3, KIR2DS2 Genotypes in Pregnant Women with Preeclampsia

Summary

Objectives: To determine frequency of two maternal KIR genes *KIR2DL3*, *KIR2DS2* and to investigate their association with preeclampsia, birth-weight and proteinuria. **Subjects and methods:** A case control study was conducted in 100 pregnant women with preeclampsia and 100 normal pregnant women. DNA samples were assayed through polymerase chain reaction with sequence specific primers (PCR-SSP). **Results:** The results showed that the *KIR2DS2+* gene protected pregnant women from pre-eclampsia, the presence of the genotype *KIR2DS2-KIR2DL3+* increased the risk of preeclampsia by 1.7 times ($p < 0.05$; OR = 1.768) and increased the rate of proteinuria ≥ 3 g/L in pregnant women with preeclampsia ($p < 0.05$). The presence of genotype *KIR2DS2+KIR2DL3-* reduced the risk of preterm birth and low birth weight in preeclampsia women compared with women who did not carry this genotype ($p < 0.05$). **Conclusion:** Women with *KIR2DS2* gene were protected from preeclampsia development.

* Keywords: Preeclampsia, *KIR2DL3*, *KIR2DS2* genes.

¹Bộ môn Sinh lý bệnh - Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội

Người phản hồi: Nguyễn Thanh Thúy (nguyenthanhthuy@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 22/2/2021

Ngày bài báo được đăng: 26/4/2021

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật (TSG) là một trong những biến chứng hay gặp nhất ở phụ nữ mang thai, thường xuất hiện sau tuần thứ 20 của thai kỳ và chấm dứt sau khi sinh 6 tuần, đặc trưng là tăng huyết áp và protein niệu. Căn nguyên của TSG được cho là thiếu máu cục bộ nhau thai, ảnh hưởng đến cấp máu cho thai làm thai kém được nuôi dưỡng vì sự xâm nhập bất thường của các nguyên bào nuôi và tái cấu trúc không đầy đủ của động mạch xoắn ốc. Quá trình các nguyên bào nuôi xâm nhập sâu vào các động mạch xoắn ốc để tái cấu trúc mạch máu tử cung được kiểm soát bởi quần thể tế bào diệt tự nhiên uNK (uterine nature killer - tế bào NK tử cung) của mẹ, thông qua sự tương tác giữa thụ thể *KIR* (Killer cell immunoglobulin like receptor) trên tế bào uNK và phối tử của chúng - phân tử HLA (Human leukocyte antigen) lớp I - điển hình là HLA-C trên nguyên bào nuôi của thai nhi.

KIR là một trong các nhóm receptor quan trọng nhất được biểu lộ trên bề mặt tế bào uNK. Locus *KIR* có tính đa hình thái với thành phần gen khác nhau giữa các haplotype, bao gồm haplotype A và B. Haplotype A chứa hầu hết các gen ức chế *KIR2DL1*, *2DL3*, *2DL4*, *3DL1*, *3DL2*, *3DL3*, trong khi haplotype B chứa kết hợp khác nhau của các gen *KIR* hoạt hoá *2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS5*, *3DS1* và *KIR* ức chế *KIR2DL2*, *2DL5*. Điều này dẫn đến sự khác nhau về chức năng của *KIR* A hay B khi kết hợp với phối tử của chúng. HLA-C là HLA đa hình duy nhất biểu lộ bởi nguyên bào nuôi, được chia thành hai nhóm HLA-C1 và HLA-C2. Sự phối hợp giữa *KIR* của mẹ và HLA-C của thai có thể gây hoạt hoá hoặc ức chế tế

bào uNK của mẹ, dẫn đến thúc đẩy hoặc ngăn cản sự xâm lấn của nguyên bào nuôi vào động mạch xoắn ốc [5]. Vai trò của gen *KIR2DS2* và *KIR2DL3* trong cơ chế bệnh sinh TSG đã được nhiều tác giả đề cập. William RF và CS (2013) nghiên cứu trên đối tượng người Mỹ gốc Âu thấy thai phụ mang gen *KIR2DL3* ức chế trong khi thai nhi mang gen HLA-C1 dẫn đến sản sinh quá nhiều tín hiệu ức chế hoạt động tế bào dNK, khiến gia tăng đáng kể nguy cơ mắc TSG [8]. Long W và CS (2015) nghiên cứu trên đối tượng người Hán thấy *KIR2DS2* được biểu lộ nhiều trên uNK, chúng kích thích mạnh mẽ hoạt động của các tế bào này, thúc đẩy các nguyên bào nuôi xâm lấn vào màng ối tử cung [6]. Các nghiên cứu trên ở các chủng tộc và vùng địa lý khác nhau liệu có giống ở Việt Nam khi gen *KIR* có tính đa hình thái cao? Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm:

- Xác định tần suất gen *KIR2DL3*, *KIR2DS2* ở thai phụ TSG và thai phụ bình thường.

- Tìm hiểu mối liên quan của gen và kiểu gen *KIR2DL3*, *KIR2DS2* đối với cân nặng thai nhi và protein niệu.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Thai phụ mang thai đơn tuần thứ 20 trở đi, được theo dõi và quản lý thai nghén tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. Thời gian nghiên cứu: Từ 4/2019 - 8/2020.

Gồm 2 nhóm:

- Nhóm TSG: 100 thai phụ được chẩn đoán xác định TSG.

- Nhóm chứng: 100 thai phụ bình thường.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm TSG*: Thai phụ mang thai đơn tuần thứ 20 trở đi, được chẩn đoán TSG theo Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản của Bộ Y tế năm 2016.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng*: Thai phụ khỏe mạnh, mang thai tuần thứ 20 trở đi, không mắc các bệnh mạn tính khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu bệnh chứng.

* *Các bước tiến hành*:

- Mẫu máu được lấy tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

- Xác định kiểu gen *KIR2DL3* và *KIR2DS2* tại Labo Bộ môn Sinh lý bệnh - Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội.

- Các cặp mồi sử dụng trong nghiên cứu [5]:

Bảng 1: Các cặp mồi sử dụng trong nghiên cứu.

Gene	Mồi	Trình tự mồi	Kích cỡ (bp)	
<i>2DL3</i>	<i>2DL3A</i>	F1	CTTCATCGCTGGTGCTG	550
		R1	AGGCTCTTGGTCCATTACAA	
	<i>2DL3B</i>	F2	TCCTTCATCGCTGGTGCTG	800
		R2	GGCAGGAGACAACCTTTGGATCA	
<i>2DS2</i>	<i>2DS2A</i>	F1	TTCTGCACAGAGAGGGGAAGTA	175
		R1	GGGTCACCTGGGAGCTGACAA	
	<i>2DS2B</i>	F2	CGGGCCCCACGGTTT	240
		R2	GGTCACTCGAGTTTGACCACTCA	
<i>X1</i>	F	CCCTGATGAAGAACTTGTATCTC	301	
<i>X3</i>	R	GAAATTACACACATAGGTGGCACT		



Hình 1: Hình ảnh điện di sản phẩm PCR gen *KIR2DL3* và *KIR2DS2*.

(Giếng 1: Ladder Marker DNA, Giếng 2: Chứng nội kiểm X1X3 301 bp, Giếng 3: *2DL3B* 800 bp, Giếng 4: *2DL3A* 550 bp, Giếng 5: *2DS2A* 175 bp, Giếng 6: *2DS2B* 240 bp, Giếng 7: H2O)

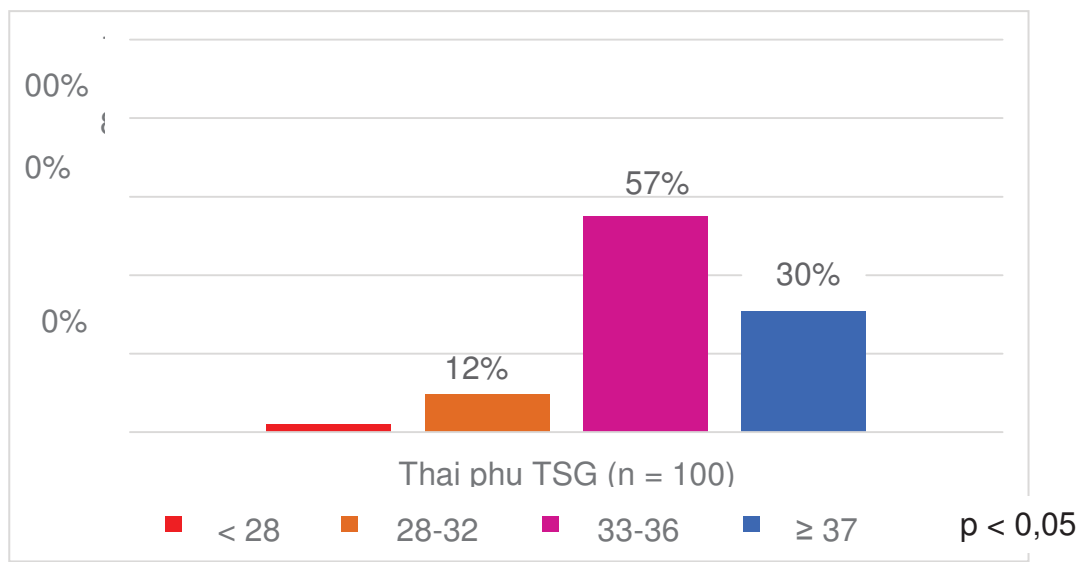
* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1: Đặc điểm cân nặng trẻ sơ sinh.

Cân nặng (g) \ Nhóm	Nhóm bệnh (n = 100)		Nhóm chứng (n = 100)		p
	n	%	n	%	
≥ 2.500	40	40	95	95	< 0,01
< 2.500	60	60	5	5	

Tỷ lệ trẻ sơ sinh nhẹ cân ở nhóm bệnh cao hơn nhiều so với nhóm chứng (60% so với 5%). Lê Thị Mai (2004) thống kê các biến chứng của nhiễm độc thai nghén đối với con cũng thấy biến chứng sơ sinh nhẹ cân chiếm tỷ lệ cao nhất (52,5%), tiếp theo là sinh non (49,8%) [2]. Theo Lê Thiện Thái (2010), tỷ lệ sinh non ở thai phụ bị TSG là 42,2%, tỷ lệ sinh đủ tháng nhẹ cân là 30,8% [3]. Tỷ lệ sơ sinh nhẹ cân và sinh non của các tác giả trên thấp hơn của chúng tôi do ngoài thống kê tỷ lệ sinh non và sơ sinh nhẹ cân, các tác giả còn thống kê các biến chứng khác như thai chết lưu hay chết sau sinh. TSG vẫn là nguy cơ lớn nhất gây sinh non, chiếm tới 25% tổng số trẻ sinh ra với cân nặng rất thấp (< 1.500 g). Thai nhi của thai phụ bị tăng huyết áp từ trước hoặc thai phụ bị TSG đều có nguy cơ chậm phát triển trong tử cung do giảm dòng máu nuôi dưỡng qua nhau thai [2, 3].



Biểu đồ 1: Đặc điểm tuần thai của nhóm bệnh.

Tỷ lệ sinh non ở nhóm bệnh là 70%, chủ yếu trong khoảng 33 - 36 tuần (57%). Ngoài ra, có đến 12% trẻ sinh non ở tuần thai 28 - 32, đáng chú ý có 1 trường hợp sinh non < 28 tuần, chiếm 1%.

Bảng 2: Đặc điểm protein niệu.

Protein niệu (g/L)	Nhóm	Nhóm bệnh (n = 100)		Nhóm chứng (n = 100)		p
		n	%	n	%	
< 0,5		14	14	100	100	
0,5 - 2,9		38	38			
≥ 3,0		48	48			
Tổng		100	100			
$\bar{x} \pm SD$		5,47 ± 6,68		0,03 ± 0,08		< 0,01

Protein niệu trung bình ở nhóm bệnh là 5,47 ± 6,68 g/L, trong đó mức protein niệu ≥ 3,0 g/L chiếm 48%. Tương đương nghiên cứu của Trần Thị Hiền (2014) tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương: Tỷ lệ thai phụ có mức protein niệu cao ở thời điểm nhập viện chiếm chủ yếu [1]. Protein niệu chỉ điểm cho thấy có tổn thương cầu thận làm protein trong máu, chủ yếu là albumin thoát qua lỗ lọc cầu thận ra ngoài. Đây có thể là hậu quả của việc giảm lượng máu tới thận, gây phá hủy cầu thận dẫn đến thiếu niệu và protein niệu. Lượng protein mất đi qua đường nước tiểu ảnh hưởng đến tình trạng dinh dưỡng của cả mẹ và con. Theo Dong X và CS (2017), protein niệu không cần thiết trong chẩn đoán TSG nhưng liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh và tiên lượng tình trạng thai nhi [4].

Bảng 3: Tần suất gen và kiểu gen *KIR2DS2*, *KIR2DL3*.

Gen và kiểu gen	Nhóm	Nhóm bệnh (n = 100)		Nhóm chứng (n = 100)		p OR (95%CI)
		n	%	n	%	
<i>KIR2DS2</i>	(+)	27	27	42	42	< 0,05 OR = 0,511 (0,282 - 0,925)
	(-)	73	73	58	58	
<i>KIR2DL3</i>	(+)	94	94	97	97	> 0,05
	(-)	6	6	3	3	
<i>KIR2DS2-KIR2DL3+</i>	(+)	70	70	57	57	< 0,05 OR = 1,760 (1,098 - 3,153)
	(-)	30	30	43	43	
<i>KIR2DS2+KIR2DL3-</i>	(+)	3	3	2	2	> 0,05
	(-)	97	97	98	98	
<i>KIR2DS2+KIR2DL3+</i>	(+)	24	24	40	40	< 0,05 OR = 0,471 (0,254 - 0,874)
	(-)	76	76	60	60	
<i>KIR2DS2-KIR2DL3-</i>	(+)	3	3	1	1	> 0,05
	(-)	97	97	99	99	

(+): Có mặt sản phẩm khuếch đại gen *KIR*; (-): Vắng mặt sản phẩm khuếch đại gen *KIR*

Tần suất gen *KIR2DS2* nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng với OR = 0,511 (tỷ lệ TSG ở thai phụ mang gen *KIR2DS2* bằng 1/2 so với thai phụ không mang gen này). Vì gen *KIR2DS2* có tác dụng bảo vệ thai phụ khỏi TSG (làm giảm nguy cơ TSG). Theo Yu Hong, trên cơ sở sự hiện diện của các *KIR* đặc hiệu trên haplotype *KIR B*, kiểu gen *KIR AA* được xác định nếu kiểu gen của thai phụ không có mặt các gen *KIR2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS5*, *KIR3DS1*, *KIR2DL2* và *KIR2DL5*; các trường hợp còn lại được xác định là kiểu gen *KIR BX* (*AB* hoặc *BB*) [7]. Tuy nhiên, vì gen *KIR2DL3* xuất hiện trên haplotype *KIR B*, gen *KIR2DS2* xuất hiện trên haplotype *KIR A* và ở Việt Nam cũng như trên thế giới chưa có nghiên cứu nào về 2 kiểu gen này nên chúng tôi xếp kiểu gen *KIR2DS2-KIR2DL3+* là đại diện kiểu gen *AA*, kiểu gen *KIR2DS2+KIR2DL3-* là đại diện kiểu gen *BB*, kiểu gen *KIR2DS2+*

KIR2DL3+ là đại diện kiểu gen *AB* và kiểu gen *-KIR2DS2-KIR2DL3* là kiểu gen không xác định (#). Phân tích sự kết hợp đồng thời gen *KIR2DL3* và gen *KIR2DS2* thấy, tỷ lệ thai phụ bị TSG có kiểu gen *KIR2DS2-KIR2DL3+* là 70%, cao hơn nhóm thai phụ bình thường là 57% ($p < 0,05$; OR = 1,760; 95%CI: 1,098 - 3,153). Trong khi đó, tỷ lệ có mặt cả 2 gen (kiểu gen *+KIR2DL3+KIR2DS2* hay *AB*) là 24% ở thai phụ bị TSG thấp hơn khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thai phụ bình thường là 40% ($p < 0,05$; OR = 2,111; 95%CI: 1,148 - 3,881). Câu hỏi đặt ra: Phải chăng sự có mặt gen *KIR2DS2* làm giảm nguy cơ TSG? Và sự vắng mặt của gen *KIR2DS2* kết hợp với sự xuất hiện của gen *KIR2DL3* (kiểu gen *KIR2DS2-KIR2DL3+*) sẽ làm tăng nguy cơ mắc TSG? Đồng thời, việc kết hợp cả 2 gen *KIR2DS2*, *KIR2DL3* (kiểu gen *KIR2DS2+KIR2DL3+*) làm giảm nguy cơ mắc TSG?

Bảng 4: Mối liên quan giữa sự xuất hiện gen và kiểu gen *KIR2DS2*, *KIR2DL3* với đặc điểm tuổi thai khi sinh (n = 100).

Gen và kiểu gen	Đặc điểm	Tuổi thai khi sinh (tuần)	
		n	p
<i>KIR2DS2</i>	(+) (n = 27)	36,63 ± 3,07	> 0,05
	(-) (n = 73)	35,90 ± 2,60	
<i>KIR2DL3</i>	(+) (n = 94)	36,16 ± 2,76	> 0,05
	(-) (n = 6)	35,17 ± 2,40	
<i>KIR2DS2-KIR2DL3+</i>	(+) (n = 70)	36,01 ± 2,57	> 0,05
	(-) (n = 30)	36,30 ± 3,13	
<i>KIR2DS2+KIR2DL3-</i>	(+) (n = 3)	37	< 0,05
	(-) (n = 97)	36,07 ± 2,78	
<i>KIR2DS2+KIR2DL3+</i>	(+) (n = 24)	36,62 ± 3,13	> 0,05
	(-) (n = 76)	35,92 ± 2,59	

So sánh tuổi thai khi sinh trung bình của thai phụ bị TSG thấy: Mặc dù không có khác biệt khi phân tích kiểu gen *KIR2DS2-KIR2DL3+* và kiểu gen *KIR2DS2+KIR2DL3+*, nhưng có mối liên quan giữa kiểu gen *KIR2DS2+KIR2DL3-* với tuổi thai khi sinh trung bình ($p < 0,05$): nhóm thai phụ bị TSG mang kiểu gen *KIR2DS2+KIR2DL3-* có tuổi thai khi sinh trung bình là 37 tuần (không có sinh non), cao hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ bị TSG có các kiểu gen khác có tuổi thai khi sinh trung bình là $36,07 \pm 2,78$ tuần (có sinh non). Liệu kiểu gen *KIR2DS2+KIR2DL3-* giúp thai phụ bị TSG giảm biến chứng sinh non?

Bảng 5: Mối liên quan giữa gen và kiểu gen *KIR2DS2*, *KIR2DL3* với đặc điểm protein niệu ở nhóm bệnh ($n = 100$).

Gen và kiểu gen		Protein niệu		$\geq 3,0$ g/L		$< 3,0$ g/L		p
		n	%	n	%			
<i>KIR2DS2</i>	(+) (n = 27)	8	16,7	19	36,5	$< 0,05$		
	(-) (n = 73)	40	83,3	33	63,5			
<i>KIR2DL3</i>	(+) (n = 94)	46	95,8	48	92,3	$> 0,05$		
	(-) (n = 6)	2	4,2	4	7,7			
<i>KIR2DS2-KIR2DL3+</i>	(+) (n = 70)	39	81,3	31	59,6	$< 0,05$		
	(-) (n = 30)	9	18,7	21	40,4			
<i>KIR2DS2+KIR2DL3-</i>	(+) (n = 3)	1	2,1	2	3,8	$> 0,05^*$		
	(-) (n = 97)	47	97,9	50	96,2			
<i>KIR2DS2+KIR2DL3+</i>	(+) (n = 24)	7	14,6	17	32,7	$< 0,05$		
	(-) (n = 76)	41	85,4	35	67,3			

Thai phụ bị TSG mang gen *KIR2DS2* có tỷ lệ protein niệu $\geq 3,0$ g/L thấp hơn so với thai phụ không mang gen này (16,7% so với 83,3%). Việc không xuất hiện gen *KIR2DS2* nhưng có mặt gen *KIR2DL3* (kiểu gen *KIR2DS2-KIR2DL3+*) là yếu tố bất lợi, vì có nguy cơ xuất hiện protein niệu cao hơn so với nhóm thai phụ bị TSG không có kiểu gen này. Cụ thể, 81,3% thai phụ mang kiểu gen *KIR2DS2-KIR2DL3+* có protein niệu $\geq 3,0$ g/L, tỷ lệ này ở nhóm không mang gen là 18,7% ($p < 0,05$). Nói cách khác, kiểu gen *KIR2DS2-KIR2DL3+* làm tăng nguy cơ xuất hiện protein niệu $\geq 3,0$ g/L ở thai phụ. Bên cạnh đó, quan sát kiểu gen *KIR2DS2+KIR2DL3+* thấy tỷ lệ thai phụ bị TSG có protein niệu $\geq 3,0$ g/L thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không mang kiểu gen này ($p < 0,05$). Như vậy, sự xuất hiện của kiểu gen có mặt gen *KIR2DS2* là một yếu tố có lợi, ảnh hưởng đến mức độ của TSG.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu mối liên quan giữa kiểu gen *KIR2DL3*, *KIR2DS2* ở thai phụ TSG, chúng tôi rút ra kết luận: Kiểu gen có mặt gen *KIR2DS2+* có tác dụng bảo vệ thai phụ khỏi biến chứng TSG.

LỜI CẢM ƠN

Đề tài được thực hiện bởi kinh phí đề tài cấp Thành phố Hà Nội 2017 - 2019. Chân thành cảm ơn sự tham gia của KTV Đỗ Thị Hương - Trường Đại học Y Hà Nội; ThS.BS Nguyễn Đức Minh - Khoa Vi sinh, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội; ĐDV Phạm Thị Tuyết Chinh, ĐDV Hoàng Thị Liên - Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Hiền. So sánh thái độ xử trí tiền sản giật trong năm 2008 và năm 2013 tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Luận văn Bác sĩ Chuyên khoa II. Trường Đại học Y Hà Nội 2014.
2. Lê Thị Mai. Nghiên cứu tình hình sản phụ bị nhiễm độc thai nghén đề tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong năm 2003. Luận văn Bác sĩ Chuyên khoa II. Trường Đại học Y Hà Nội 2004.
3. Lê Thiện Thái. Nghiên cứu ảnh hưởng của bệnh lý tiền sản giật lên thai phụ và thai nhi và đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội 2010.
4. Dong X, Gou W, Li C, et al. Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcome. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.03.005>.
5. Long W, Shi Z, Fan S, et al. Association of maternal KIR and Fetal HLA-C genes with the risk of preeclampsia in Chinese Han population. *Placenta* 2015; 36:433-437.
6. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *Journal of Experimental Medicine* 2004; 200(8):957-965.
7. Yu H, Pan N, Shen Y, et al. Interaction of parental KIR and fetal HLA-C genotypes with the risk of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 2014; 33(4):402-411.
8. William RF, Noriko S, Lihua Hou, et al. Allelic variation in *KIR2DL3* generates a *KIR2DL2*-like receptor with increased binding to its HLA-C ligand. *The Journal of Immunology* 2013; 190:6198-6208.