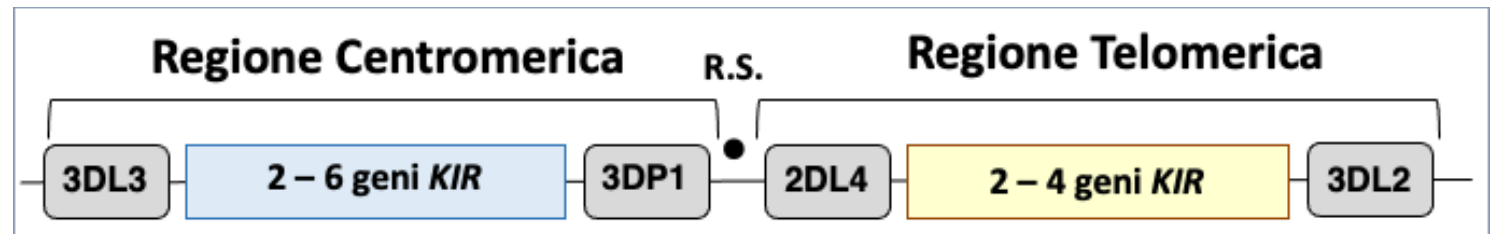


Analisi della variante allelica *KIR3DS1*049N*

Michela Falco
Lab. Immunologia Clinica e Sperimentale
IRCCS G. Gaslini
Genova

POLIMORFISMO DEI GENI *KIR*

Variabilità aplotipica



- Aplotipi contratti
- Aplotipi espansi

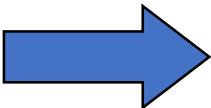
Variabilità allelica

(2.219 alleli IPD-KIR database)

Polimorfismo allelelico può determinare

- prematura interruzione della proteina (alleli Null)
- ritenzione del recettore all'interno della cellula
- maggiore/minore affinità per il ligando
- maggiore/minore capacità di trasduzione del segnale.

IPD-KIR database



	2DL1	2DL2	2DL3	2DL4	2DL5A	2DL5B	2DS1	2DS2	2DS3	2DS4	2DS5	3DL1	3DL2	3DL3	3DS1
Alleli	428	35	68	114	45	47	33	65	71	41	88	307	252	232	91
Proteine	126	16	36	59	20	21	12	22	23	22	38	138	141	116	37
Null	9	0	1	0	1	0	0	0	2	22	0	5	4	1	2

3DS1*04901N

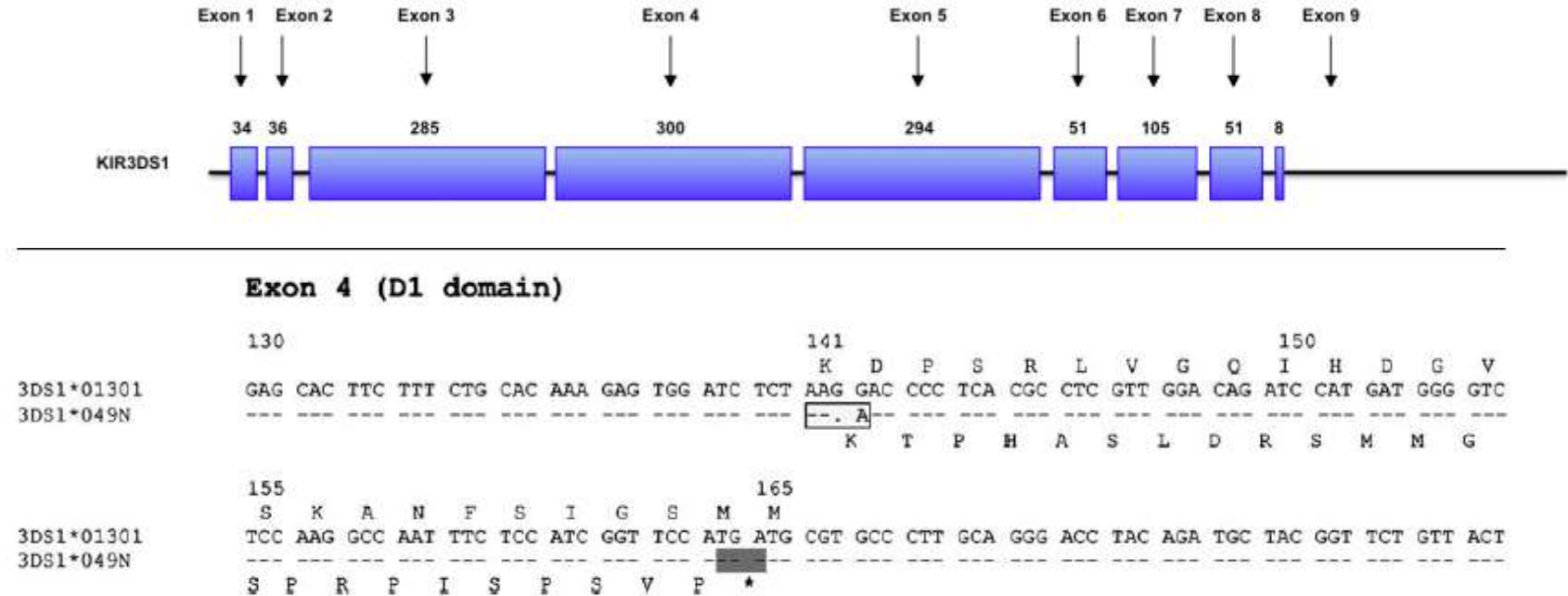
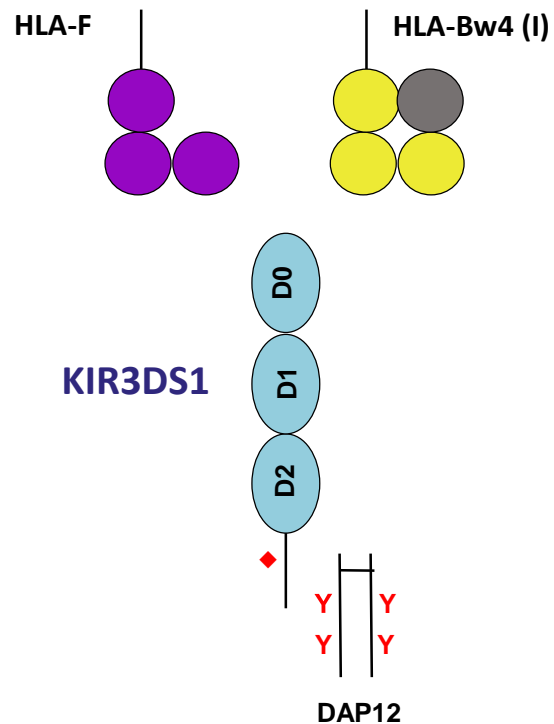
3 conferme
NO sequenza genomica
Sì CDS

3 papers

3DS1*04902N

1 conferma
Sì sequenza genomica
Sì CDS

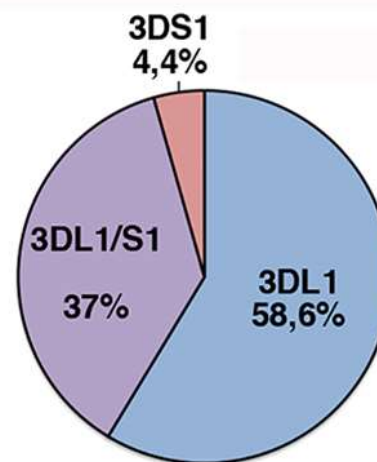
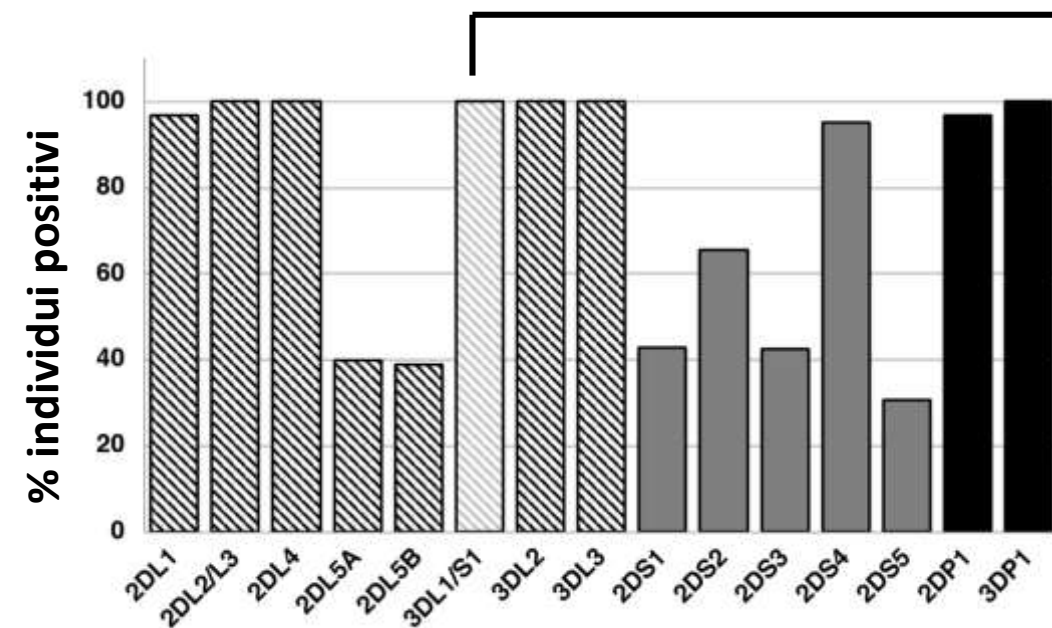
NO paper



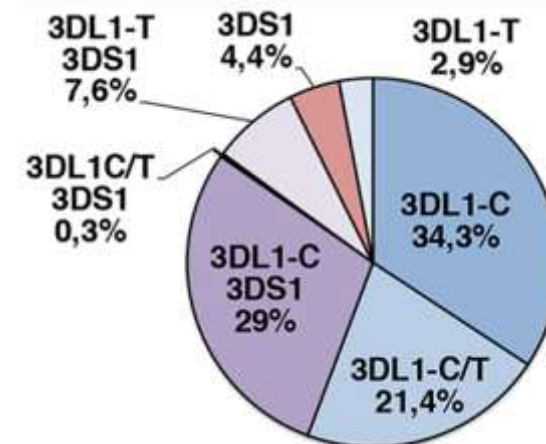
KIR3DS1*049N

- allele null caratterizzato da una mutazione complessa (delezione e sostituzione) nell'esone 4 (che codifica per il dominio D1)
- formazione di un codone di STOP e conseguente interruzione prematura della proteina (164 aa e non 361 aa)

Coorte: 341 individui sani, non consanguinei e di origine italiana



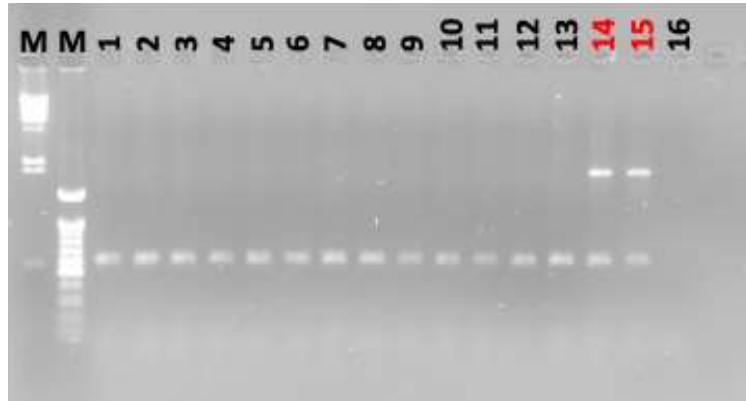
Individui *KIR3DS1*^{pos} N. = 141
Individui *KIR3DL1*^{pos} N. = 326



Individui *KIR3DL1 C* N. = 290

Analisi *KIR3DS1**049N

Approccio molecolare



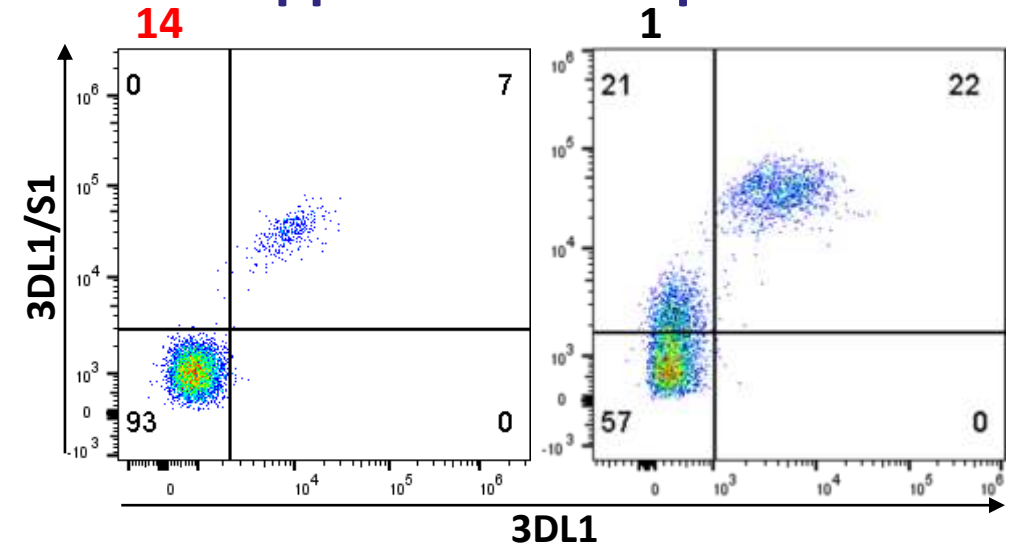
*3DS1**049N

DR alfa

- 5 individui della coorte sono *KIR3DS1**049N^{pos} (~1,47%)
- 5 individui dei 141 *KIR3DS1*^{pos} (~3,55%)

Sequenze dei primers: Luo et al. Immunogenetics 2007

Approccio fenotipico

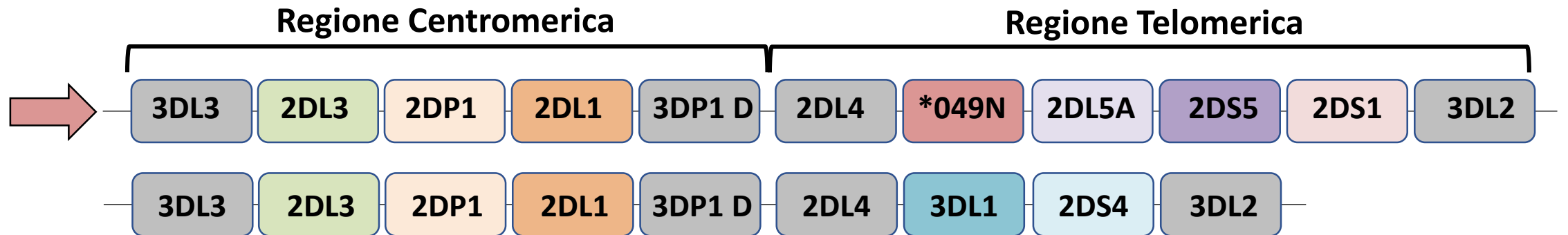


Don.	3DL1	3DS1
1	TCG cod 86	
14	TCG cod 86	*049N

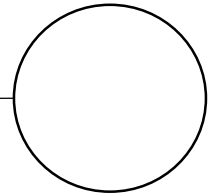
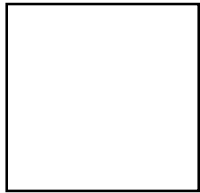
Mab	Fluorocromo	Ditta	Specificità
Z27	APC	Beckman Coulter	KIR3DL1/S1
DX9	PE Vio770	Miltenyi Biotec	KIR3DL1

Aplotipo *KIR3DS1*049N*^{pos}

	3DL3	2DS2	2DL2	2DL3	2DL5B	2DS3/S5	2DP1	2DL1	3DP1	RS	2DL4	3DL1	3DS1	2DL5A	2DS3/S5	2DS1	2DS4	3DL2
KIR17-201									D				*049N		S5		F	
KIR16-226									D				*049N		S5		D	
KIR19-216									D				*049N		S5		D	



		3DL3	2DS2	2DL2	2DL3	2DL5B	2DS3/S5	2DP1	2DL1	3DP1	RS	2DL4	3DL1	3DS1	2DL5A	2DS3/S5	2DS1	2DS4	3DL2	2DS3 GCNV
PADRE	KIR15-103						S3			F,D						S5,S3				2
MADRE	KIR15-102									F,D				*049N		S5		D		0
FIGLIO	KIR15-104						S3			D				*049N		S5,S3				2



CenB1
TelB1

CenB2
TelB2

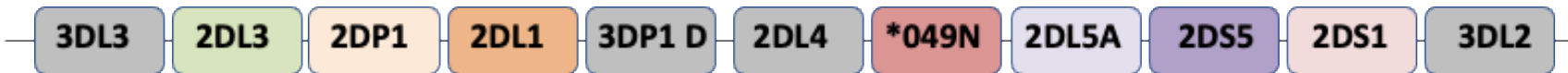
CenA
TelA

CenB2
TelB1

CenA
TelB1

CenB1
TelB2

Materno



Paterno



Take home message

- *KIR3DS1*049N* è presente nella popolazione italiana.
- L'aplotipo che include *KIR3DS1*049N* ha una regione centromerica di tipo A e una telomerica di tipo B1 (*KIR2DS5*^{pos}).
- Per una corretta analisi del locus *KIR3DL1/3DS1* bisognerebbe includere, oltre all'analisi del codone 86 degli alleli *KIR3DL1*, anche la presenza/assenza di *KIR3DS1*049N*.

Claudia Alicata

Unità di Citogenomica Traslazionale
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma

Pietro Merli
Franco Locatelli

Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma

Lorenzo Moretta

Immunologia dei Tumori
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma

Raffaella Meazza
Paolo Canevali
Daniela Pende

Lab. di Patologia e Immunologia Sperimentale
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino
Genova

Cristina Bottino

Lab. Immunologia Clinica e Sperimentale
IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Università degli Studi di Genova, Genova

.... e a tutti voi per l'attenzione

Scopo dello studio

analizzare la frequenza dell'allele *KIR3DS1*049N* nella popolazione italiana

Razionale dello studio

- TelB aKIR sembrano conferire maggiore protezione verso le infezioni CMV post trapianto
- N. aKIR ≥ 3 sembra conferire maggiore protezione alle infezioni virali post trapianto
- La presenza di *KIR3DS1* e HLA-B Bw4 (I80) nei pz HIV^{pos} correla con minore probabilità di progressione della malattia (in questi pz si osserva anche minor frequenza di infezioni opportunistiche)
- Ricerca di base
-

Materiali e Metodi

Coorte: 341 individui sani, non consanguinei e di origine italiana

- Determinazione della presenza/assenza di tutti i geni *KIR* (kit commerciale; SSP-PCR).
- Identificazione degli individui *KIR3DS1*049^{pos}* (SSP-PCR home made).
- Analisi citofluorimetrica dell'espressione del recettore *KIR3DS1* nei soggetti *KIR3DS1^{pos}*.
- Analisi della segregazione degli aplotipi *KIR*.

Sani

2,4% European

2% Central South Asia

NO East Asia, Africa, America, Middle East and Oceania

Disease cohort (AIDS)

2,1% European Americans

3,1% African American and Hispanic

In un futuro (non troppo lontano) l'analisi dei geni *KIR* eseguita solamente determinando la presenza/assenza dei vari loci non sarà più sufficiente perché poco informativa.

***KIR* in NGS**

- Importanza della ricerca di base
- Alleli *KIR* CWD?