

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 11/03/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU



Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (GENÉTICA)

**VARIABILIDADE GENÉTICA E ESTRUTURA
HAPLOTÍPICA DO GENE *KIR2DL4* AVALIADA EM UMA
AMOSTRA BRASILEIRA**

EMILIANA WEISS

Botucatu - SP

2019



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU



Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (GENÉTICA)

**VARIABILIDADE GENÉTICA E ESTRUTURA
HAPLOTÍPICA DO GENE *KIR2DL4* AVALIADA EM UMA
AMOSTRA BRASILEIRA**

EMILIANA WEISS

ORIENTADOR: PROF. DR. ERICK DA CRUZ CASTELLI

Dissertação apresentado ao Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Genética).

Botucatu – SP

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Weiss, Emiliana.

Variabilidade genética e estrutura haplotípica do gene
KIR2DL4 avaliada em uma amostra brasileira / Emiliana Weiss.
- Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de
Botucatu

Orientador: Erick da Cruz Castelli

Capes: 21103003

1. Células Killer. 2. Antígenos HLA. 3. Haplótipos. 4.
Polimorfismo (Genética). 5. Sequenciamento de nucleotídeo.

Palavras-chave: Células Natural Killer; HLA; Haplótipos;
Polimorfismo; Sequenciamento de segunda geração.

Imagination is more important than knowledge. For knowledge is limited, whereas imagination embraces the entire world, stimulating progress, giving birth to evolution.

A. Einstein, Cosmic Religion: With Other Opinions and Aphorisms, p. 97 (1931).

AGRADECIMENTOS

Dedico essa dissertação aos meus Pais, *Angela Laura Rios Weiss e Emilio Carlos Weiss*. Agradeço imensamente pelo apoio e suporte, que foram e são essenciais nessa *trajetória* ∞. À minha irmã Eliana Weiss, minha eterna melhor amiga, *roommate* e conselheira, desculpe pelos momentos de ausência. À Douglas S. Mangini, por sempre me apoiar, ter sido meu porto seguro nos momentos de angústia nesses dois longos anos, e além disso revisar meus projetos e me ajudar com ferramentas do Excel. *Thank u*. À todos os meus familiares, que apesar de não entenderem minha decisões, continuam a apoiar meus sonhos. Em especial à minha *segunda mãe* Arlete Rios e minha avó Laura J. Rios. Aos avós Venceslau Rios, Hilda H. Weiss, Raulino Weiss (*in memoriam*). *Ich bin Ihnen sehr dankbar für*.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, campus Botucatu, onde realizei este projeto. Aos professores que participaram dessa trajetória.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Genética) do Instituto de Biociências de Botucatu. À equipe do Workshop de Genética (XVIII e XIX).

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – com o Processo no 2017/05042-4, pelo apoio financeiro essencial para a realização dessa pesquisa. Sou muito grata por todo o financiamento recebido, pelo investimento a minha formação científica com a bolsa de mestrado concedida.

Ao orientador Dr. Erick C. Castelli, pela oportunidade e aprendizado.

À equipe de laboratório: Andreia S. Souza, Heloísa S. Andrade, Iane O. P. Porto, Marília R. Passos, Michelle A. Paz, Thálitta H. A. Lima, Juliana R. Lara. Pela ajuda na realização dos experimentos e execução desse projeto. Em especial, à Hello, que me abrigou e é minha conselheira *top*, revisora *máster*. *Merci*. Às Amigas e colegas Juxliana R. Lara, Ticiane D. J. Farias e Bibiana S. Almeida, por me darem conselho e acreditarem no meu potencial.

À banca avaliadora, por dedicarem seu tempo e conhecimento. A contribuição de vocês é de suma importância.

RESUMO

O gene *KIR2DL4* codifica um importante receptor de células Natural Killer (NK). O único ligante de *KIR2DL4* conhecido é a molécula HLA-G, expressa principalmente na placenta, modulando a ação das células NK durante a gestação. O gene *KIR2DL4* parece ser bastante variável, quando considerado os bancos de dados que armazenam suas sequências conhecidas, porém não está claro o nível de diversidade deste gene em populações reais e heterogêneas. Polimorfismos presentes no gene *KIR2DL4* poderiam influenciar a interação entre *KIR2DL4* e HLA-G, modificando a ação das células NK. Neste estudo exploramos a variabilidade genética de *KIR2DL4* em 157 indivíduos oriundos do Estado de São Paulo/Brasil. Devido à alta similaridade de sequências entre os genes KIR, erros de genotipagem são esperados quando se utiliza sequenciamento de segunda geração. Por este motivo, desenvolvemos uma abordagem para classificar cada leitura com base em sequências KIR conhecidas, endereçando-as ao gene mais provável. Também utilizamos o painel SNPforID 34-plex para avaliar a ancestralidade dessas amostras. Considerando o segmento completo desse gene, indo da região 5'URR até a 3'UTR, com aproximadamente 13kb, o gene *KIR2DL4* se mostrou pouco polimórfico, com 152 pontos de variações identificados (MAF 1%). Esses pontos de variação estão organizados em 32 haplótipos estendidos que codificam 13 proteínas diferentes. Foram encontrados 11 haplótipos na região promotora, sendo que 8 possuem MAF maior que 1%. Na região codificadora 70 haplótipos foram encontrados, sendo que quatro deles correspondem a 50% das sequências codificadas (*KIR2DL4**0080204, *008105, *001, *005). Na região 3'UTR, 14 haplótipos foram identificados, todos com MAF maior que 1%. A diversidade nucleotídica foi maior na região codificadora. Através do uso de AIM, percebeu-se que a variabilidade de *KIR2DL4* é influenciada pela ancestralidade. Foi também observado um forte equilíbrio de ligação ao longo do gene, similar ao seu ligante *HLA-G*. Assim, o *KIR2DL4* é bastante conservado tanto no nível de DNA quanto no de proteína.

Palavras-chave: Polimorfismo; Células *Natural Killer*; Haplótipos; HLA; Sequenciamento de segunda geração; *KIR2DL4*.

ABSTRACT

KIR2DL4 is the most unusual Killer Cell Immunoglobulin-Like receptor (KIR) family member in terms of structure, expression, and signaling properties. The only known *KIR2DL4* ligand is HLA-G, and polymorphisms might disrupt this interaction. *KIR2DL4* variability is not well explored in admixed populations. Here we explored *KIR2DL4* exon variability in 157 individuals from the State of São Paulo/Brazil. Because of sequence similarity with other KIR genes, it is expected genotyping errors when using second-generation sequencing. We developed an approach to score each read based on known KIR sequences, addressing them to the most likely locus. We evaluated the SNPforID 34-plex panel to assess ancestry. The methodology was applied to survey the variability of a very admixed population, such as Brazilian, counting with 157 samples of São Paulo State. Considering a segment of about 13-kb, *KIR2DL4* gene was conserved with few different and frequent sequences. Overall, 152 variable sites were detected, arranged in 32 haplotypes codifying 13 protein. We found 11 promoter haplotypes, 8 with a frequency greater than 1%. In the coding region we detected 70 haplotypes, four of which correspond to 50% of the coding sequences (*KIR2DL4* * 0080204, * 008105, * 001, * 005). In the 3'UTR region, 14 haplotypes were identified with MAF greater than 1%. The *KIR2DL4* coding region was the most variable segment. We observed that *KIR2DL4* variability is strongly influenced by the sample ancestry background. *KIR2DL4* is highly conserved at both the DNA and protein levels.

Key-words: Polymorphisms; *Natural Killer* cells; Haplotypes; HLA; Second-generation sequencing; *KIR2DL4*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1– Receptores de membrana de células NK. Nessa figura estão representados alguns dos receptores de membrana de células NK e seus ligantes, em parênteses. Os receptores inibitórios estão representados em vermelho e os seus coreceptores (vermelho com listras pretas), os receptores ativatórios (em verde) e os seus coreceptores (em verde com listras pretas). Fonte: (Leung, 2014). 16
- Figura 2 – Composição do Complexo de Receptores Leucocitários, com destaque para a região ocupada pelos genes KIR. Caixas azuis representam genes presentes em todos os haplótipos; caixas verdes representam genes ativadores e as vermelhas, inibidores; caixas roxas representam pseudogenes. Imagem disponível em http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/images/figure_01.png..... 18
- Figura 3– Representação esquemática da estrutura das moléculas KIR. Imagem disponível em <http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/images> 19
- Figura 4– Representação esquemática da nomenclatura KIR. Imagem baseada na disponível em <http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/images> 20
- Figura 5– Organização dos genes KIR. Os genes KIR que possuem uma estrutura organizada de forma similar foram agrupados, enquanto que os genes KIR com peculiaridades estruturais são mostrados individualmente. As caixas azuis representam as regiões codificadoras (éxons) e o número acima representa a quantidade de pares de base. O pseudoexon 3 e a região do éxon 2 deletada são mostradas em vermelho. Imagem disponível em http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/images/figure_01.png 21
- Figura 6– Organização dos haplótipos A e B. Nas caixas marrons estão os genes chamados estruturais, que estão sempre presentes nos diferentes haplótipos. O haplótipo mais curto é o A, e o mais longo o haplótipo B. Genes presentes em ambos os haplótipos estão representados nas caixas amarelas. Os genes nas caixas azuis são responsáveis por formar os diferentes haplótipos do grupo B, podendo estar presentes ou ausentes. Os números logo abaixo dos genes representam os alelos específicos de cada grupo Fonte: Parham, 2005..... 23
- Fig 1.** KIR2DL4 gene structure and known transcripts. 45
- Fig 2.** Linkage disequilibrium (LD) between pairs of single nucleotide polymorphisms (SNPs) at the extended KIR2DL4 gene segment (from position 54801519 to 54814906, chromosome 19). This image was generated by Haploview 4.2 using variable sites with minimum allele frequency (MAF) > 1%. Areas in red indicate strong LD [\log de odds ratio ($LOD \geq 2$, $D' = 1$)]; areas in light red indicate moderate LD ($LOD \geq 2$, $D' \leq 1$); areas in blue or almost white indicate weak LD ($LOD \leq 2$, $D' = 1$) and white areas indicated no LD ($LOD \leq 2$, $D' \leq 1$). D' values different from 1 are represented inside the squares as percentages. There is only one block of segregation. 55
- Fig 3.** Phylogenetic tree of the protein encoded by the 70 haplotypes detected in a Brazilian population sample. The evolutionary history was inferred using the Neighbor-Joining method. The optimal tree with the sum of branch length = 0.09325383 is shown. The tree is drawn to scale, with branch lengths in the same units as those of the evolutionary distances used to infer the phylogenetic tree. The evolutionary distances were computed using the Poisson correction method and are in the units of the number of amino acid substitutions per site. The analysis involved 13 amino acid sequences. All ambiguous positions were removed for each sequence pair. There were a total of 377 positions in the final dataset. Evolutionary analyses were conducted in MEGA7 (Felsenstein, 1985; Kumar, Stecher, & Tamura, 2016; Saitou & Nei, 1987). 56

LISTA DE TABELAS

Table 1. List of the KIR2DL4 upstream and 5' untranslated region haplotypes found in a Brazilian population sample. The positions recorded here refer to the 1000Genome project (hg38).....	46
Table 2. List of KIR2DL4 coding haplotypes or coding alleles found in Brazilian population sample.....	47
Table 3. List of KIR2DL4 molecules found in Brazilian population sample separated by background ancestry.	49
Table 4. List of KIR2DL4 molecules found in a Brazilian population sample, with the position of each aminoacid exchange. Aminoacids different from the ones encoded by reference alleles are marked in shades of grey. Different amino acids are marked in shades of grey.	50
Table 5. List of haplotypes at the KIR2DL4 3'untranslated region (exon 8) detected in a Brazilian population sample.....	52
Table 6. KIR2DL4 extended haplotypes detected in a Brazilian population sample, considering the segment between nucleotide position 54801519 – 54814906 (hg38).....	53

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APC	<i>Antigen-presenting cell</i>
bp ou pb	pares de bases
CD56	Receptor das células natural killer
CD94/NKG2A	Receptor heterodímero das células natural killer
D0, D1 e D2	Domínios dos receptores KIR
dbSNP	Single Nucleotide Polymorphism Database
DNA	Ácido desoxirribonucleico
<i>GM-CSF</i>	Fator estimulador de crescimento de granulócitos
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> (Antígeno Leucocitário Humano)
IFN- γ	Interferon- γ
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
ITAM	Do inglês Immunotyrosine-based activatory motif
ITIM	Do inglês Immunotyrosine-based inhibitory motif
Kb	Kilobases (10^3 bases)
KIR	Receptor de células killer semelhante à imunoglobulina, do inglês Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor
LRC	Complexo de receptores leucocitários, do inglês Leukocyte
MAF	<i>Minimum allele frequency</i>
MHC	Major Histocompatibility Complex (Complexo Principal de Histocompatibilidade)
miRNA	micro
mRNA	RNA mensageiro
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
NK	Células Natural Killer
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RNA	Ácido ribonucleico
SNP	Single nucleotide polymorphism (Polimorfismo de base única)
Receptor Complex	

TCR	Receptor de célula T
UTR	<i>Untranslated region</i>
VCF	<i>Variant Call Format</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α , do inglês Tumor Necrosis Factor- α

SUMÁRIO

CAPITULO I	13
1. REVISÃO DE LITERATURA	13
1.1 O SISTEMA IMUNE E AS CÉLULAS <i>NATURAL KILLER</i>	13
1.2 OS RECEPTORES SIMILARES A IMUNOGLOBULINAS - <i>KIR</i>	17
1.3 ESTRUTURA DO <i>KIR2DL4</i>	24
1.4 POLIMORFISMOS DO GENE <i>KIR2DL4</i>	25
1.5 ASPECTOS EVOLUTIVOS E ANCESTRALIDADE GENÔMICA	26
1.6 PROJETO <i>1000GENOMES</i>	28
2. JUSTIFICATIVA	30
CAPÍTULO II	38
4. ARTIGO	38
4.1 INTRODUCTION	38
4.2 MATERIAL AND METHODS	39
4.2.1 SAMPLES	39
4.2.2 SAMPLES ANCESTRY	40
4.2.3 <i>KIR2DL4</i> AMPLIFICATION, LIBRARY PREPARATION AND SEQUENCING	40
4.2.4 DATA PROCESSING	42
4.2.5 EVALUATION OF <i>KIR2DL4</i> GENE VARIABILITY USING DATA FROM THE <i>1000GENOMES</i> PROJECT	43
4.3. RESULTS	44
4.3.1 GENETIC VARIABILITY WITHIN THE <i>KIR2DL4</i> GENE	44
4.3.2 <i>1000GENOMES</i> PROJECT	56
4.4 DISCUSSION	57
4.4.1. <i>KIR2DL4</i> VARIABILITY IN THE 5' UPSTREAM REGULATORY REGION (5' URR)	58
4.4.2 THE <i>KIR2DL4</i> VARIABILITY IN THE CODING SEGMENT	58
4.4.4 THE <i>KIR2DL4</i> VARIABILITY IN THE 3' DOWNSTREAM SEGMENT	61
4.4.5 <i>KIR2DL4</i> EXTENDED HAPLOTYPE	62
4.5 CONCLUSION	62
4.6 REFERENCES	63
4.7 SUPPLEMENTARY MATERIAL	69

Capítulo I

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 O SISTEMA IMUNE E AS CÉLULAS *NATURAL KILLER*

O sistema imunitário é responsável pela defesa do organismo contra infecções por patógenos, incluindo bactérias, vírus e parasitas. Além disso, é capaz de reconhecer e eliminar células alteradas e células neoplásicas. O sistema imunitário apresenta um mecanismo sofisticado para a regulação da atividade das células imunocompetentes em diversos níveis, o que envolve muitas vias celulares e bioquímicas (Jager & Kuchroo, 2010).

A resposta imune adaptativa e o processo inflamatório são ativados pela primeira linha de defesa do organismo: as células do sistema imune inato, na qual atuam principalmente as células *Natural Killer* (NK), macrófagos, células dendríticas e outras células apresentadoras de antígeno (APC, do inglês *Antigen-presenting cell*), responsáveis pelo reconhecimento de moléculas não próprias ao organismo por meio de receptores de reconhecimento de padrões (Doria et al., 2012).

As células NK são cruciais para a ativação do sistema imune inato e influenciam na resposta antígeno-específica da imunidade adaptativa (Biron, Nguyen, Pien, Cousens, & Salazar-Mather, 1999). Classificadas como um subgrupo de linfócitos granulares, pela sua morfologia e expressão de marcadores linfóides, as células NK tem sua origem a partir de um progenitor de células linfóides na medula óssea (Jager & Kuchroo, 2010; Jobim et al., 2010). As células NK interagem com outros tipos celulares diretamente, por meio de receptores e ligantes presentes na sua superfície celular, ou indiretamente, por meio da produção de citocinas e quimiocinas, como IFN- γ , TNF- α e fator estimulador de crescimento de granulócitos (*GM-CSF*). Os seus receptores de membrana são responsáveis por reconhecer ligantes em células-alvo e liberar sinais ativadores ou inibidores que modulam a resposta citotóxica das NK. Dentre suas funções, pode-se dizer que elas desempenham um papel chave

no controle de infecções por vírus e parasitas intracelulares (Lee, Miyagi, & Biron, 2007; Perricone, Perricone, De Carolis, & Shoenfeld, 2008), na vigilância imunológica de tumores (Langers, Renoux, Thiry, Delvenne, & Jacobs, 2012; Purdy & Campbell, 2009), durante a gestação em humanos (Parham, Norman, Abi-Rached, Hilton, & Guethlein, 2012) e, por fim, na patogênese de diversas doenças autoimunes (Schleinitz, Vely, Harle, & Vivier, 2010; Vivier et al., 2011).

O fenótipo das células NK maduras é definido pela expressão de CD56 na superfície celular (CD56+) e pela não expressão de CD3 (CD3-). O nível de expressão de CD56 define dois subgrupos: CD56bright (maior expressão) e CD56dim (menor expressão). As células NK do tipo CD56bright localizam-se predominantemente em linfonodos e locais de inflamação e sua função reguladora ocorre através da produção de citocinas, como as IL-12 e IL-18, e quimiocinas. As células NK do tipo CD56dim circulam na corrente sanguínea. Estas células possuem grande potencial citotóxico, pois produzem perforinas e apresentam receptores KIR (do inglês *killer cell immunoglobulin-like receptors*) (Ahern & Brennan, 2011; Schleinitz et al., 2010).

As células *Natural Killers* possuem uma vasta variabilidade de receptores na sua superfície celular, que são responsáveis por interagir direta ou indiretamente com outros tipos celulares, estimulando ou inibindo sua atividade citolítica. Para promover um ataque direto às células-alvo, as NK não necessitam de uma ativação prévia, o que evidencia a participação desta célula na resposta imune inata (Perricone *et al.*, 2008; Vivier *et al.*, 2011). Após o reconhecimento da célula-alvo, as NK podem provocar a lise celular e/ou produzir citocinas e quimiocinas que ativam outras células da resposta imune adaptativa. Esses eventos dependem da natureza do estímulo entre a célula NK e a célula-alvo (Perricone et al., 2008; Vivier et al., 2011), e também evidenciam a atuação dessas células tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa.

O reconhecimento das células-alvo por células NK se dá por uma vasta gama de receptores que não sofrem rearranjos genéticos como ocorre com os receptores das células T (TCR) (Vivier et al., 2011). Os genes que codificam esses receptores incluem lectinas da família do tipo-C (CD94/NKG2, Ly49), que ficam localizada no cromossomo 12q12.3-13.4; e os Killers Immunoglobulin (Ig)-Like Receptors (KIRs), os leukocyte Ig-like receptors (LILRs, LIRs ou Ig-like transcripts ou ILTs, e os leukocyte-associated Ig-like receptors (LAIRs), localizados em um segmento de aproximadamente 1MB na região chamada Complexo de Receptores Leucocitários, no cromossomo 19q13.4.

Os receptores KIR podem tanto estimular a atividade das células NK, pelos chamados receptores ativadores, quanto impedir a ativação destas células pelos receptores inibidores. Os receptores KIR se ligam as moléculas de HLA de classe I (HLA-A, -B, -C, -E, -F e -G) presentes em células-alvo, e podem modular a ação das NK juntamente com a ação de outros receptores (Jobim et al., 2010; Purdy & Campbell, 2009). Receptores inibitórios ligam-se a moléculas HLA de classe I alvo e impedem o ataque de células NK contra células normais. Quando um receptor ativador se liga ao seu ligante, os sinais de ativação são gerados levando à destruição da célula-alvo (Parham & Moffett, 2013).

Considerando-se que nenhum receptor age sozinho (FIGURA 1), é necessário um predomínio de sinais inibidores para que a célula NK não seja dirigida ao ataque. Da mesma forma, se faz necessário um predomínio de sinais ativadores para que ocorra ativação da célula NK a iniciar a lise da célula-alvo (Vivier et al., 2011).

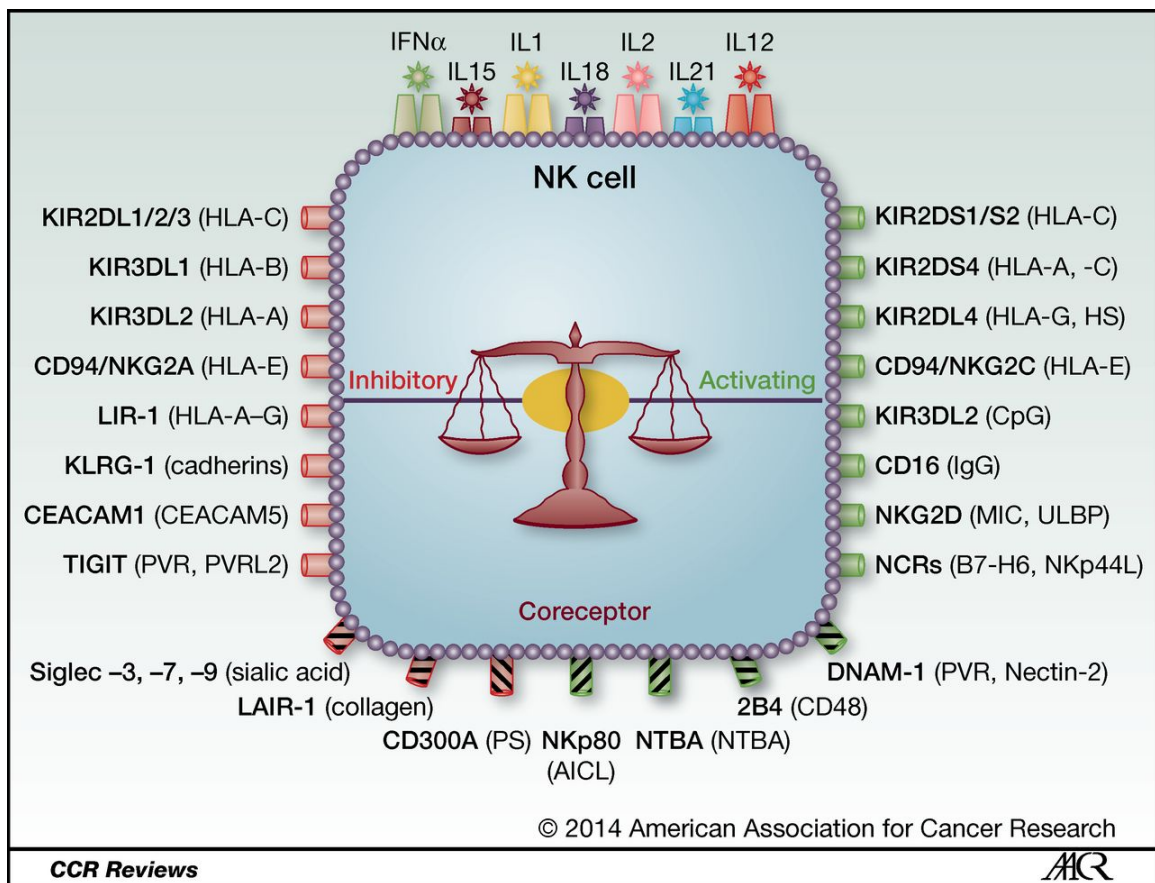


Figura 1– Receptores de membrana de células NK. Nessa figura estão representados alguns dos receptores de membrana de células NK e seus ligantes, em parênteses. Os receptores inibitórios estão representados em vermelho e os seus coreceptores (vermelho com listras pretas), os receptores ativatórios (em verde) e os seus coreceptores (em verde com listras pretas). Fonte: (Leung, 2014).

A ativação das células NK ocorre na presença do processo denominado “*missing self*”, *i.e.*, perda do próprio (Karre, Ljunggren, Piontek, & Kiessling, 1986), no qual ocorre a perda da expressão de moléculas HLA de classe I. Essa situação manifesta-se quando a célula está infectada ou sofre processo neoplásico. Quando as moléculas de HLA de classe I, que são os principais ligantes dos receptores inibidores das NK, não estão presentes ou tem sua expressão diminuída na superfície celular da célula alvo, a célula-alvo será interpretada como em situação anormal, resultando em atividade citotóxica da célula NK, fato esse que pode depender também do balanço entre sinais de inibição e ativação mediados por receptores KIR (Orr & Lanier, 2010; Vivier et al., 2011). Desta forma, a ligação do receptor KIR com moléculas HLA de classe I é vital para o reconhecimento de antígenos não próprios e tolerância imunológica (Purdy & Campbell, 2009).

4.6 References

- Ahern, D. J., & Brennan, F. M. (2011). The role of Natural Killer cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Major contributors or essential homeostatic modulators? *Immunology Letters*, *136*(2), 115-121. doi:10.1016/j.imlet.2010.11.001
- Altshuler, D. M., Durbin, R. M., Abecasis, G. R., Bentley, D. R., Chakravarti, A., Clark, A. G., . . . Genomes Project, C. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, *526*(7571), 68-+. doi:10.1038/nature15393
- Avril, T., Floyd, H., Lopez, F., Vivier, E., & Crocker, P. R. (2004). The membrane-proximal immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif is critical for the inhibitory signaling mediated by siglecs-7 and-9, CD33-related Siglecs expressed on human monocytes and NK cells. *Journal of Immunology*, *173*(11), 6841-6849. doi:10.4049/jimmunol.173.11.6841
- Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J., & Daly, M. J. (2005). Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*, *21*(2), 263-265. doi:10.1093/bioinformatics/bth457
- Biron, C. A., Nguyen, K. B., Pien, G. C., Cousens, L. P., & Salazar-Mather, T. P. (1999). Natural killer cells in antiviral defense: Function and regulation by innate cytokines. *Annual Review of Immunology*, *17*, 189-220. doi:10.1146/annurev.immunol.17.1.189
- Boyington, J. C., & Sun, P. D. (2002). A structural perspective on MHC class I recognition by killer cell immunoglobulin-like receptors. *Mol Immunol*, *38*(14), 1007-1021.
- Bruijnesteijn, J., van der Wiel, M. K. H., de Groot, N., Otting, N., de Vos-Rouweler, A. J. M., Lardy, N. M., . . . Bontrop, R. E. (2018). Extensive Alternative Splicing of KIR Transcripts. *Front Immunol*, *9*. doi:10.3389/fimmu.2018.02846
- Buhler, S., Di Cristofaro, J., Frassati, C., Basire, A., Galicher, V., Chiaroni, J., & Picard, C. (2009). High levels of molecular polymorphism at the KIR2DL4 locus in French and Congolese populations: Impact for anthropology and clinical studies. *Human Immunology*, *70*(11), 953-959. doi:10.1016/j.humimm.2009.08.002
- Castelli, E. C., Gerasimou, P., Paz, M. A., Ramalho, J., Porto, I. O. P., Lima, T. H. A., . . . Costeas, P. (2017). HLA-G variability and haplotypes detected by massively parallel sequencing procedures in the geographically distinct population samples of Brazil and Cyprus. *Molecular Immunology*, *83*, 115-126. doi:10.1016/j.molimm.2017.01.020
- Castelli, E. C., Mendes, C. T., Sabbagh, A., Porto, I. O. P., Garcia, A., Ramalho, J., . . . Donadi, E. A. (2015). HLA-E coding and 3' untranslated region variability determined by next-generation sequencing in two West-African population samples. *Human Immunology*, *76*(12), 945-953. doi:10.1016/j.humimm.2015.06.016
- Castelli, E. C., Mendes, C. T., Veiga-Castelli, L. C., Roger, M., Moreau, P., & Donadi, E. A. (2011). A Comprehensive Study of Polymorphic Sites along the HLA-G Gene: Implication for Gene Regulation and Evolution. *Molecular Biology and Evolution*, *28*(11), 3069-3086. doi:10.1093/molbev/msr138
- Castelli, E. C., Paz, M. A., Souza, A. S., Ramalho, J., & Mendes-Junior, C. T. (2018). Hla-mapper: An application to optimize the mapping of HLA sequences produced by massively parallel sequencing procedures. *Hum Immunol*, *79*(9), 678-684. doi:10.1016/j.humimm.2018.06.010
- Castelli, E. C., Ramalho, J., Porto, I. O., Lima, T. H., Felicio, L. P., Sabbagh, A., . . . Mendes-Junior, C. T. (2014). Insights into HLA-G Genetics Provided by Worldwide Haplotype Diversity. *Front Immunol*, *5*, 476. doi:10.3389/fimmu.2014.00476

- Doria, A., Zen, M., Bettio, S., Gatto, M., Bassi, N., Nalotto, L., . . . Punzi, L. (2012). Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. *Autoimmunity Reviews*, *12*(1), 22-30. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.018
- Excoffier, L., & Lischer, H. E. L. (2010). Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Molecular Ecology Resources*, *10*(3), 564-567. doi:10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x
- Fadda, L., Borhis, G., Ahmed, P., Cheent, K., Pigeon, S. V., Cazaly, A., . . . Khakoo, S. I. (2010). Peptide antagonism as a mechanism for NK cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(22), 10160-10165. doi:10.1073/pnas.0913745107
- Faure, M., & Long, E. O. (2002). KIR2DL4 (CD158d), an NK cell-activating receptor with inhibitory potential. *Journal of Immunology*, *168*(12), 6208-6214. doi:10.4049/jimmunol.168.12.6208
- Felsenstein, J. (1985). Confidence Limits on Phylogenies: An Approach Using the Bootstrap. *Evolution*, *39*(4), 783-791. doi:10.1111/j.1558-5646.1985.tb00420.x
- Ferreira, L. B., Mendes, C. T., Vieira, C. E., Luizon, M. R., & Simoes, A. L. (2006). Genomic ancestry of a sample population from the state of Sao Paulo, Brazil. *American Journal of Human Biology*, *18*(5), 702-705. doi:10.1002/ajhb.20474
- Gedil, M. A., Steiner, N. K., & Hurley, C. K. (2005). Genomic characterization of KIR2DL4 in families and unrelated individuals reveals extensive diversity in exon and intron sequences including a common frameshift variation occurring in several alleles. *Tissue Antigens*, *65*(5), 402-418. doi:10.1111/j.1399-0039.2005.00380.x
- Gomes, K. F. B., Santos, A. S., Semzezem, C., Correia, M. R., Brito, L. A., Ruiz, M. O., . . . da Silva, M. E. R. (2017). The influence of population stratification on genetic markers associated with type 1 diabetes. *Scientific Reports*, *7*. doi:10.1038/srep43513
- Goodridge, J. P., Lathbury, L. J., Steiner, N. K., Shulze, C. N., Pullikotil, P., Seidah, N. G., . . . Witt, C. S. (2007). Three common alleles of KIR2DL4 (CD158d) encode constitutively expressed, inducible and secreted receptors in NK cells. *European Journal of Immunology*, *37*(1), 199-211. doi:10.1002/eji.200636316
- Goodridge, J. P., Witt, C. S., Christiansen, F. T., & Warren, H. S. (2003). KIR2DL4 (CD158d) genotype influences expression and function in NK cells. *Journal of Immunology*, *171*(4), 1768-1774. doi:10.4049/jimmunol.171.4.1768
- Goris, A., Dobosi, R., Boonen, S., Nagels, G., & Dubois, B. (2009). KIR2DL4 (CD158d) polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, *210*(1-2), 113-115. doi:10.1016/j.jneuroim.2009.03.001
- Halder, I., & Shriver, M. D. (2003). Measuring and using admixture to study the genetics of complex diseases. *Hum Genomics*, *1*(1), 52-62.
- Harrow, J., Frankish, A., Gonzalez, J. M., Tapanari, E., Diekhans, M., Kokocinski, F., . . . Hubbard, T. J. (2012). GENCODE: The reference human genome annotation for The ENCODE Project. *Genome Research*, *22*(9), 1760-1774. doi:10.1101/gr.135350.111
- Heidenreich, S., Eulenburg, C. Z., Hildebrandt, Y., Stubig, T., Sierich, H., Badbaran, A., . . . Kroger, N. (2012). Impact of the NK Cell Receptor LIR-1 (ILT-2/CD85j/LILRB1) on Cytotoxicity against Multiple Myeloma. *Clinical & Developmental Immunology*. doi:10.1155/2012/652130
- Hsu, K. C., Chida, S., Dupont, B., & Geraghty, D. E. (2002). The killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: gene-order, haplotypes and allelic polymorphism. *Immunological Reviews*, *190*(1), 40-52. doi:10.1034/j.1600-065X.2002.19004.x

- Humphrey, M. B., Lanier, L. L., & Nakamura, M. C. (2005). Role of ITAM-containing adapter proteins and their receptors in the immune system and bone. *Immunological Reviews*, *208*, 50-65. doi:10.1111/j.0105-2896.2005.00325.x
- Jager, A., & Kuchroo, V. K. (2010). Effector and Regulatory T-cell Subsets in Autoimmunity and Tissue Inflammation. *Scandinavian Journal of Immunology*, *72*(3), 173-184. doi:10.1111/j.1365-3083.2010.02432.x
- Jobim, M., Salim, P. H., Portela, P., Wilson, T. J., Fraportti, J., Baronio, D., . . . Schwartzmann, G. (2010). Killer cell immunoglobulin-like receptor gene diversity in a Caucasian population of Southern Brazil. *International Journal of Immunogenetics*, *37*(2), 83-89. doi:10.1111/j.1744-313X.2009.00894.x
- Jones, D. C., Hiby, S. E., Moffett, A., Trowsdale, J., & Young, N. T. (2006). Nature of allelic sequence polymorphism at the KIR3DL3 locus. *Immunogenetics*, *58*(8), 614-627. doi:10.1007/s00251-006-0130-5
- Karre, K., Ljunggren, H. G., Piontek, G., & Kiessling, R. (1986). Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature*, *319*(6055), 675-678. doi:10.1038/319675a0
- Kikuchi-Maki, A., Yusa, S., Catina, T. L., & Campbell, K. S. (2003). KIR2DL4 is an IL-2-regulated NK cell receptor that exhibits limited expression in humans but triggers strong IFN-gamma production. *Journal of Immunology*, *171*(7), 3415-3425. doi:10.4049/jimmunol.171.7.3415
- Kumar, S., Stecher, G., & Tamura, K. (2016). MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets. *Mol Biol Evol*, *33*(7), 1870-1874. doi:10.1093/molbev/msw054
- Langers, I., Renoux, V. M., Thiry, M., Delvenne, P., & Jacobs, N. (2012). Natural killer cells: role in local tumor growth and metastasis. *Biologics*, *6*, 73-82. doi:10.2147/btt.s23976
- Lee, S. H., Miyagi, T., & Biron, C. A. (2007). Keeping NK cells in highly regulated antiviral warfare. *Trends in Immunology*, *28*(6), 252-259. doi:10.1016/j.it.2007.04.001
- Leung, W. (2014). Infusions of Allogeneic Natural Killer Cells as Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*, *20*(13), 3390-3400. doi:10.1158/1078-0432.ccr-13-1766
- Li, H., & Durbin, R. (2009). Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*, *25*(14), 1754-1760. doi:10.1093/bioinformatics/btp324
- Li, H., Wright, P. W., McCullen, M., & Anderson, S. K. (2016). Characterization of KIR intermediate promoters reveals four promoter types associated with distinct expression patterns of KIR subtypes. *Genes and Immunity*, *17*(1), 66-74. doi:10.1038/gene.2015.56
- Lima, T. H. A., Buttura, R. V., Donadi, E. A., Veiga-Castelli, L. C., Mendes, C. T., & Castelli, E. C. (2016). HLA-F coding and regulatory segments variability determined by massively parallel sequencing procedures in a Brazilian population sample. *Human Immunology*, *77*(10), 841-853. doi:10.1016/j.humimm.2016.07.231
- Marsh, S. G. E., Parham, P., Dupont, B., Geraghty, D. E., Trowsdale, J., Middleton, D., . . . Witt, C. (2003). Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) nomenclature report, 2002. *Journal of Immunological Methods*, *281*(1-2), 1-8. doi:10.1016/j.jim.2003.08.001
- Martin, A. M., Freitas, E. M., Witt, C. S., & Christiansen, F. T. (2000). The genomic organization and evolution of the natural killer immunoglobulin-like receptor (KIR) gene cluster. *Immunogenetics*, *51*(4-5), 268-280. doi:10.1007/s002510050620
- Martin, A. M., Kulski, J. K., Gaudieri, S., Witt, C. S., Freitas, E. M., Trowsdale, J., & Christiansen, F. T. (2004). Comparative genomic analysis, diversity and evolution

- of two KIR haplotypes A and B. *Gene*, 335, 121-131. doi:10.1016/j.gene.2004.03.018
- McKenna, A., Hanna, M., Banks, E., Sivachenko, A., Cibulskis, K., Kernytsky, A., . . . DePristo, M. A. (2010). The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Research*, 20(9), 1297-1303. doi:10.1101/gr.107524.110
- Miah, S. M., Hughes, T. L., & Campbell, K. S. (2008). KIR2DL4 differentially signals downstream functions in human NK cells through distinct structural modules. *J Immunol*, 180(5), 2922-2932.
- Moretta, A., Vitale, M., Bottino, C., Orengo, A. M., Morelli, L., Augugliaro, R., . . . Moretta, L. (1993). P58 MOLECULES AS PUTATIVE RECEPTORS FOR MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX (MHC) CLASS-I MOLECULES IN HUMAN NATURAL-KILLER (NK) CELLS - ANTI-P58 ANTIBODIES RECONSTITUTE LYSIS OF MHC CLASS-I-PROTECTED CELLS IN NK CLONES DISPLAYING DIFFERENT SPECIFICITIES. *Journal of Experimental Medicine*, 178(2), 597-604. doi:10.1084/jem.178.2.597
- Norman, P. J., Hollenbach, J. A., Nemat-Gorgani, N., Guethlein, L. A., Hilton, H. G., Pando, M. J., . . . Parham, P. (2013). Co-evolution of Human Leukocyte Antigen (HLA) Class I Ligands with Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptors (KIR) in a Genetically Diverse Population of Sub-Saharan Africans. *Plos Genetics*, 9(10). doi:10.1371/journal.pgen.1003938
- Orr, M. T., & Lanier, L. L. (2010). Natural Killer Cell Education and Tolerance. *Cell*, 142(6), 847-856. doi:10.1016/j.cell.2010.08.031
- Parham, P. (2005a). Influence of KIR diversity on human immunity. In S. Gupta, W. E. Paul, & R. Steinman (Eds.), *Mechanisms of Lymphocyte Activation and Immune Regulation X: Innate Immunity* (Vol. 560, pp. 47-50).
- Parham, P. (2005b). MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. *Nature Reviews Immunology*, 5(3), 201-214. doi:10.1038/nri1570
- Parham, P., & Moffett, A. (2013). Variable NK cell receptors and their MHC class I ligands in immunity, reproduction and human evolution. *Nature Reviews Immunology*, 13(2), 133-144. doi:10.1038/nri3370
- Parham, P., Norman, P. J., Abi-Rached, L., Hilton, H. G., & Guethlein, L. A. (2012). Review: Immunogenetics of human placentation. *Placenta*, 33, S71-S80. doi:10.1016/j.placenta.2011.11.020
- Perricone, R., Perricone, C., De Carolis, C., & Shoenfeld, Y. (2008). NK cells in autoimmunity: A two-edged weapon of the immune system. *Autoimmunity Reviews*, 7(5), 384-390. doi:10.1016/j.autrev.2008.03.002
- Phillips, C. (2015). Forensic genetic analysis of bio-geographical ancestry. *Forensic Science International-Genetics*, 18, 49-65. doi:10.1016/j.fsigen.2015.05.012
- Posth, C., Nakatsuka, N., Lazaridis, I., Skoglund, P., Mallick, S., Lamnidis, T. C., . . . Reich, D. (2018). Reconstructing the Deep Population History of Central and South America. *Cell*, 175(5), 1185-1197 e1122. doi:10.1016/j.cell.2018.10.027
- Pritchard, J. K., Stephens, M., & Donnelly, P. (2000). Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics*, 155(2), 945-959.
- Purdy, A. K., & Campbell, K. S. (2009). Natural killer cells and cancer Regulation by the killer cell Ig-like receptors (KIR). *Cancer Biology & Therapy*, 8(23), 2211-2220.
- Rajagopalan, S. (2010). Endosomal Signaling and a Novel Pathway Defined by the Natural Killer Receptor KIR2DL4 (CD158d). *Traffic*, 11(11), 1381-1390. doi:10.1111/j.1600-0854.2010.01112.x

- Rajagopalan, S., & Long, E. O. (1999). A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med*, *189*(7), 1093-1100.
- Rajagopalan, S., & Long, E. O. (2012). KIR2DL4 (CD158d): An activation receptor for HLA-G. *Front Immunol*, *3*, 258. doi:10.3389/fimmu.2012.00258
- Rajalingam, R., Krausa, P., Shilling, H. G., Stein, J. B., Balamurugan, A., McGinnis, M. D., . . . Parham, P. (2002). Distinctive KIR and HLA diversity in a panel of north Indian Hindus. *Immunogenetics*, *53*(12), 1009-1019. doi:10.1007/s00251-001-0425-5
- Raulet, D. H., Vance, R. E., & McMahon, C. W. (2001). Regulation of the natural killer cell receptor repertoire. *Annual Review of Immunology*, *19*, 291-330. doi:10.1146/annurev.immunol.19.1.291
- Saitou, N., & Nei, M. (1987). The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol*, *4*(4), 406-425. doi:10.1093/oxfordjournals.molbev.a040454
- Saunders, P. M., Vivian, J. P., Baschuk, N., Beddoe, T., Widjaja, J., O'Connor, G. M., . . . Brooks, A. G. (2015). The interaction of KIR3DL1*001 with HLA class I molecules is dependent upon molecular microarchitecture within the Bw4 epitope. *J Immunol*, *194*(2), 781-789. doi:10.4049/jimmunol.1402542
- Schleinitz, N., Vely, F., Harle, J. R., & Vivier, E. (2010). Natural killer cells in human autoimmune diseases. *Immunology*, *131*(4), 451-458. doi:10.1111/j.1365-2567.2010.03360.x
- Shilling, H. G., Lienert-Weidenbach, K., Valiante, N. M., Uhrberg, M., & Parham, P. (1998). Evidence for recombination as a mechanism for KIR diversification. *Immunogenetics*, *48*(6), 413-416. doi:10.1007/s002510050453
- Sonon, P., Sadissou, I., Tokplonou, L., M'Po K, K. G., Glitho, S. S. C., Agniwo, P., . . . Donadi, E. A. (2018). HLA-G, -E and -F regulatory and coding region variability and haplotypes in the Beninese Toffin population sample. *Mol Immunol*, *104*, 108-127. doi:10.1016/j.molimm.2018.08.016
- Staub, E., Rosenthal, A., & Hinzmann, B. (2004). Systematic identification of immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs in the human proteome. *Cellular Signalling*, *16*(4), 435-456. doi:10.1016/j.cellsig.2003.08.013
- Steffens, U., Vyas, Y., Dupont, B., & Selvakumar, A. (1998). Nucleotide and amino acid sequence alignment for human killer cell inhibitory receptors (KIR), 1998. *Tissue Antigens*, *51*(4), 398-413.
- Stephens, M., Smith, N. J., & Donnelly, P. (2001). A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *American Journal of Human Genetics*, *68*(4), 978-989. doi:10.1086/319501
- Stewart, C. A., van Bergen, J., & Trowsdale, J. (2003). Different and divergent regulation of the KIR2DL4 and KIR3DL1 promoters. *Journal of Immunology*, *170*(12), 6073-6081. doi:10.4049/jimmunol.170.12.6073
- Suto, Y., Maenaka, K., Yabe, T., Hirai, M., Tokunaga, K., Tadokoro, K., & Juji, T. (1996). Chromosomal localization of the human natural killer cell class I receptor family genes to 19q13.4 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics*, *35*(1), 270-272. doi:10.1006/geno.1996.0355
- Thielens, A., Vivier, E., & Romagne, F. (2012). NK cell MHC class I specific receptors (KIR): from biology to clinical intervention. *Current Opinion in Immunology*, *24*(2), 239-245. doi:10.1016/j.coi.2012.01.001
- Trompeter, H. I., Gomez-Lozano, N., Santourlidis, S., Eisermann, B., Wernet, P., Vilches, C., & Uhrberg, M. (2005). Three structurally and functionally divergent kinds of promoters regulate expression of clonally distributed killer cell Ig-like receptors

- (KIR), of KIR2DL4, and of KIR3DL3. *Journal of Immunology*, 174(7), 4135-4143. doi:10.4049/jimmunol.174.7.4135
- Trowsdale, J., Barten, R., Haude, A., Stewart, C. A., Beck, S., & Wilson, M. J. (2001). The genomic context of natural killer receptor extended gene families. *Immunological Reviews*, 181, 20-38. doi:10.1034/j.1600-065X.2001.1810102.x
- Uhrberg, M. (2005). The KIR gene family: life in the fast lane of evolution. *European Journal of Immunology*, 35(1), 10-15. doi:10.1002/eji.200425743
- Uhrberg, M., Valiante, N. M., Shum, B. P., Shilling, H. G., Lienert-Weidenbach, K., Corliss, B., . . . Parham, P. (1997). Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. *Immunity*, 7(6), 753-763. doi:10.1016/s1074-7613(00)80394-5
- Valiante, N. M., Uhrberg, M., Shilling, H. G., Lienert-Weidenbach, K., Arnett, K. L., D'Andrea, A., . . . Parham, P. (1997). Functionally and structurally distinct NK cell receptor repertoires in the peripheral blood of two human donors. *Immunity*, 7(6), 739-751. doi:10.1016/s1074-7613(00)80393-3
- Van der Auwera, G. A., Carneiro, M. O., Hartl, C., Poplin, R., Del Angel, G., Levy-Moonshine, A., . . . DePristo, M. A. (2013). From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics*, 43, 11.10.11-33. doi:10.1002/0471250953.bi1110s43
- Vilches, C., & Parham, P. (2002). KIR: Diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annual Review of Immunology*, 20, 217-251. doi:10.1146/annurev.immunol.20.092501.134942
- Vivier, E., Raulet, D. H., Moretta, A., Caligiuri, M. A., Zitvogel, L., Lanier, L. L., . . . Ugolini, S. (2011). Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. *Science*, 331(6013). doi:10.1126/science.1198687
- Wilson, M. J., Torkar, M., & Trowsdale, J. (1997). Genomic organization of a human killer cell inhibitory receptor gene. *Tissue Antigens*, 49(6), 574-579. doi:10.1111/j.1399-0039.1997.tb02804.x
- Witt, C. S., Martin, A., & Christiansen, F. T. (2000). Detection of KIR2DL4 alleles by sequencing and SSCP reveals a common allele with a shortened cytoplasmic tail. *Tissue Antigens*, 56(3), 248-257. doi:10.1034/j.1399-0039.2000.560307.x
- Witt, C. S., Whiteway, J. M., Warren, H. S., Barden, A., Rogers, M., Martin, A., . . . Christiansen, F. T. (2002). Alleles of the KIR2DL4 receptor and their lack of association with pre-eclampsia. *European Journal of Immunology*, 32(1), 18-29. doi:10.1002/1521-4141(200201)32:1<18::aid-immu18>3.3.co;2-z
- Yan, W. H., Lin, A. F., Chen, B. G., Zhou, M. Y., Dai, M. Z., Chen, X. J., . . . Li, B. L. (2007). Possible roles of KIR2DL4 expression on uNK cells in human pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 57(4), 233-242. doi:10.1111/j.1600-0897.2007.00469.x
- Yawata, M., Yawata, N., Draghi, M., Little, A. M., Partheniou, F., & Parham, P. (2006). Roles for HLA and KIR polymorphisms in natural killer cell repertoire selection and modulation of effector function. *Journal of Experimental Medicine*, 203(3), 633-645. doi:10.1084/jem.20051884
- Zhu, F. M., Jiang, K., Lv, Q. F., He, J., & Yan, L. X. (2006). Investigation of killer cell immunoglobulin-like receptor KIR2DL4 diversity by sequence-based typing in Chinese population. *Tissue Antigens*, 67(3), 214-221. doi:10.1111/j.1399-0039.2006.00562.x