

RESSALVA

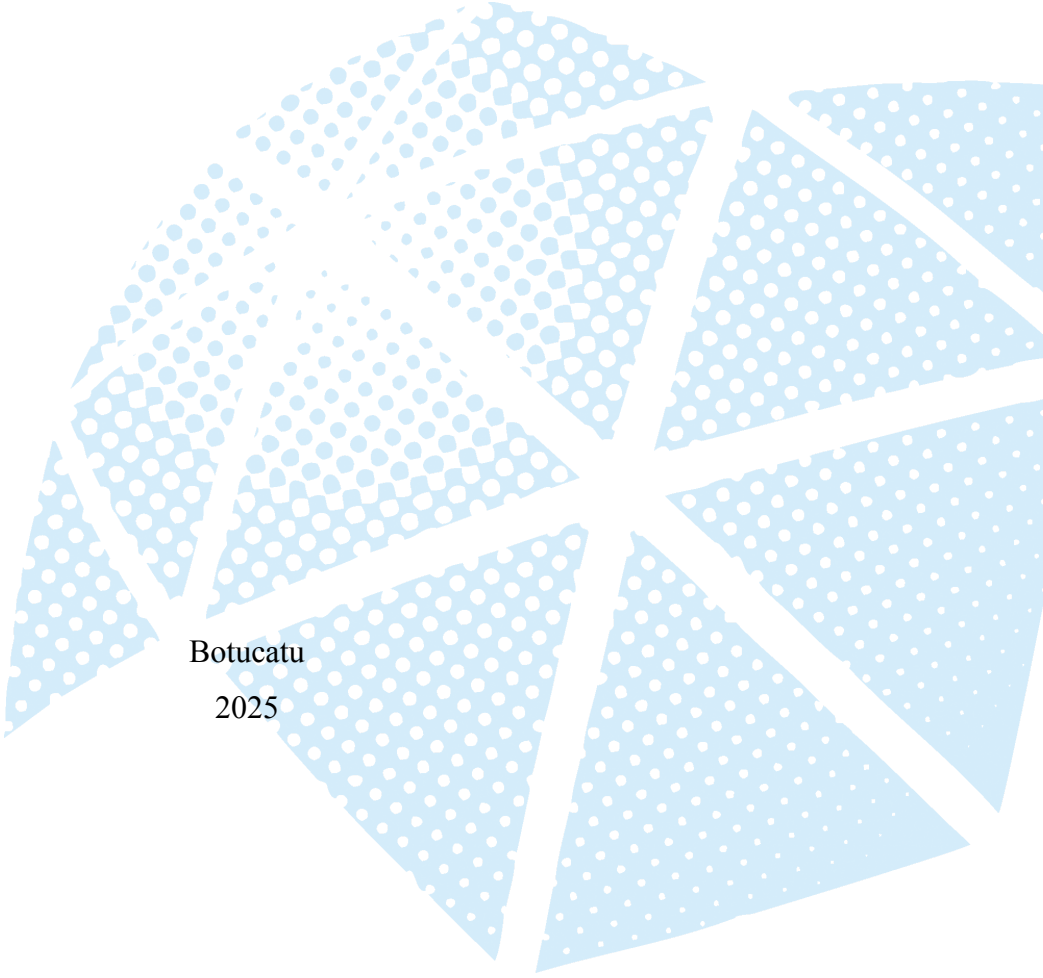
Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 19/02/2028.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
Instituto de Biociências de Botucatu

Ícaro Scalisse de Freitas Santos

Diversidade alélica e variação no número de cópias dos genes *KIR2DL2*, *KIR2DS2* e *KIR2DL3* em diferentes populações.

Botucatu
2025



Ícaro Scalisse de Freitas Santos

Diversidade alélica e variação no número de cópias dos genes *KIR2DL2*, *KIR2DS2* e *KIR2DL3* em diferentes populações.

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Genética) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), do Instituto de Biociências de Botucatu, Botucatu, como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em Ciências Biológicas (Genética).

Área de Concentração: Genética

Orientador: Prof. Dr. Erick da Cruz Castelli

Botucatu

2025

S237d

Santos, Ícaro Scalisse de Freitas

Diversidade alélica e variação no número de cópias dos genes KIR2DL2, KIR2DS2 e KIR2DL3 em diferentes populações. / Ícaro Scalisse de Freitas Santos. -- Botucatu, 2026

66 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Erick da Cruz Castelli

1. KIR2DL2. 2. KIR2DL3. 3. KIR2DS2. 4. polimorfismo. 5. diversidade alélica. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE ÍCARO SCALISSE DE FREITAS SANTOS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (GENÉTICA), DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 19 de fevereiro de 2026, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de ÍCARO SCALISSE DE FREITAS SANTOS, intitulada "Diversidade alélica e variação no número de cópias dos genes KIR2DL2, KIR2DS2 e KIR2DL3 em diferentes populações". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. ERICK DA CRUZ CASTELLI (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Patologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Prof. Dr. DIOGO MEYER (Participação Virtual) do(a) Departamento de Genética e Biologia Evolutiva / Instituto de Biociências - Universidade de São Paulo, Profa. Dra. GISLANE LELIS VILELA DE OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Genética, Microbiologia e Imunologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB, Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: aprovado . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. ERICK DA CRUZ CASTELLI

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus familiares pelo carinho e pelo constante incentivo à minha curiosidade e meu estudo.

Sou grato ao meu orientador, professor doutor Erick da Cruz Castelli, pela confiança e por ser uma inspiração e exemplo a ser seguido.

Aos amigos do GeMBio, deixo meu sincero agradecimento pela parceria, pelas conversas e por tornarem os dias de laboratório mais leves e produtivos.

Sou grato ao Instituto de Biociências de Botucatu e ao Programa de Pós-Graduação em Genética da UNESP por possibilitarem minha formação acadêmica desde a graduação.

Aos membros da banca avaliadora, agradeço por aceitarem o convite e dedicarem seu tempo para contribuir com a minha formação e a este trabalho.

Por fim, deixo meu reconhecimento a todos que, com esforço e dedicação, contribuem para a ciência e o conhecimento aberto, especialmente à comunidade de desenvolvedores de código livre, cujo trabalho torna possível a realização de pesquisas como esta.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Processo 88887.995002/2024-00, e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil, processo nº 2021/14851-9.

Resumo

A família de genes KIR (receptor do tipo imunoglobulina de Natural Killer) codifica receptores de membrana expressos em células Natural Killer (NK), que modulam sua atividade citotóxica e desempenham um papel fundamental nas respostas imunes, particularmente em infecções virais e doenças autoimunes. Os receptores KIR podem inibir ou ativar as respostas das células NK, dependendo da estrutura do receptor e de sua interação com o ligante HLA. Os genes *KIR2DL2* e *KIR2DL3* codificam receptores inibitórios e estão localizados na mesma região do genoma, de modo que a presença de um geralmente exclui a do outro. Portanto, eles segregam em haplótipos distintos, o que resulta em padrões populacionais específicos. A presença dos genes *KIR2DL2* e *KIR2DL3*, bem como de variantes alélicas específicas, tem sido associada à suscetibilidade a certas doenças virais, como a COVID-19 e a dengue. Além disso, *KIR2DL2* está em desequilíbrio de ligação quase completo com *KIR2DS2*. Pouco se sabe sobre a diversidade genética desses genes entre diferentes populações. Neste estudo, utilizamos uma estratégia de bioinformática, denominada kir-mapper, para avaliar a diversidade de *KIR2DL2*, *KIR2DL3* e *KIR2DS2* em 4.459 indivíduos não relacionados de 78 populações distintas, com foco na detecção do número de cópias de cada gene e quais alelos estão presentes. Nossos resultados revelaram padrões de presença/ausência e de variação no número de cópias que diferem por ancestralidade, com *KIR2DL3* presente e altamente frequente em populações asiáticas, enquanto *KIR2DL2* é mais frequente em populações africanas. Identificamos alelos específicos por população tanto para *KIR2DL2* quanto para *KIR2DL3*. Além disso, identificamos um número substancial de alelos potencialmente novos, particularmente na África. Esses novos alelos ocorrem predominantemente em baixas frequências e apresentam estruturação populacional marcante. Vários alelos são compartilhados entre as populações. Além disso, observamos que o desequilíbrio de ligação entre *KIR2DL2* e *KIR2DS2* é mais fraco na África. Este estudo destaca a diversidade dos genes KIR entre as populações e pode direcionar pesquisas futuras sobre a história evolutiva do complexo KIR e o desenvolvimento de um novo painel de referência global de variantes KIR conhecidas.

Palavras-chave: *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, *KIR2DS2*, polimorfismo, diversidade alélica, haplótipos

Abstract

The KIR gene family (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor) encodes membrane receptors expressed on Natural Killer (NK) cells that modulate NK cytotoxic activity and play a fundamental role in immune responses, particularly during viral infections and autoimmune diseases. KIR receptors can either inhibit or activate NK cell responses, depending on their structure and interactions with HLA ligands. The *KIR2DL2* and *KIR2DL3* genes encode inhibitory receptors and are located in the same genomic region, such that the presence of one generally excludes the other. Therefore, they segregate into distinct haplotypes, resulting in specific population patterns. The presence of *KIR2DL2* and *KIR2DL3* genes, as well as specific allelic variants, has been associated with susceptibility to certain viral diseases, such as COVID-19 and dengue. Furthermore, *KIR2DL2* is in nearly complete linkage disequilibrium with *KIR2DS2*. Little is known about the genetic diversity of these genes across different populations. In this study, we employed a bioinformatics strategy, kir-mapper, to evaluate the diversity of *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, and *KIR2DS2* in 4,459 unrelated individuals from 78 distinct populations, focusing on detecting gene copy number and identifying present alleles. Our results revealed patterns of presence/absence and copy-number variation that differ by ancestry, with *KIR2DL3* being highly frequent in Asian populations, whereas *KIR2DL2* is more frequent in African populations. We identified population-specific alleles for both *KIR2DL2* and *KIR2DL3*. Additionally, we identified a substantial number of potentially novel alleles, particularly in Africa. These novel alleles occur predominantly at low frequencies and exhibit marked population structuring. Several alleles are shared across populations. Furthermore, we observed that the linkage disequilibrium between *KIR2DL2* and *KIR2DS2* is weaker in Africa. This study highlights the diversity of KIR genes across populations. It may guide future research on the evolutionary history of the KIR complex and the development of a new global reference panel of known KIR variants.

Keywords: *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, *KIR2DS2*, polymorphism, allelic diversity, haplotypes

Resumo	4
Abstract	5
Lista de Figuras	7
Lista de Tabelas	8
Capítulo 1 - Revisão de Literatura	9
As células Natural Killer e os Receptores KIR	9
A família dos genes KIR e os genes KIR2DL2 e KIR2DL3	12
Como os alelos dos genes KIR são nomeados	15
Estratégias de genotipagem dos genes KIR em sequenciamentos de segunda geração	16
Projeto SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento), Projeto 1000 Genomes e Human Genome Diversity Project (HGDP)	17
Objetivos do projeto de mestrado	20
Referências	21
Capítulo 2 - Artigo	28
Abstract	28
Introduction	29
Methods and samples	32
Results and Discussion	34
The frequency of KIR2DL3 and KIR2DL2 differs across populations, even within the same biogeographic region.	34
There are individuals that deviates from the expected two copies of KIR2DL2 or KIR2DL3	37
Regional allelic signatures and functional variation in KIR2DL2/KIR2DL3 reflect distinct evolutionary pressures	39
The KIR2DL3, KIR2DL2, and KIR2DS2 allele frequencies among Brazilians are strongly shaped by their global genetic ancestry	43
When KIR2DS2 is present, it is almost monomorphic in every population	46
Linkage disequilibrium between KIR2DL2 and KIR2DS2 varies across biogeographic regions, and it is reduced in Africa	47
Most frequent KIR alleles are shared by different populations	50
There are potential novel alleles, particularly in Africa	53
Conclusion	54
Acknowledgements	55
Conclusões	62
Supplementary Data	63

Lista de Figuras

Figura 1 - Interação entre célula Natural Killer e célula somática.....	11
Figura 2 - Principais haplótipos dos genes <i>KIR</i>	13
Figura 3: Nomenclatura dos genes <i>KIR</i>	15
Figura 5 - Frequência de indivíduos carregando <i>KIR2DL2</i> , <i>KIR2DL3</i> ou ambos.....	36
Figura 6 - Variação no número de cópias dos genes <i>KIR2DL2</i> e <i>KIR2DL3</i>	39
Figura 7 - Frequências alélicas do locus <i>KIR2DL2/3</i> em diferentes regiões biogeográficas....	42
Figura 8 - Frequências de indivíduos portadores de alelos específicos do gene <i>KIR2DL3</i> em diferentes regiões biogeográficas.....	43
Figura 9 - Frequências de indivíduos portadores de alelos específicos do gene <i>KIR2DL2</i> em diferentes regiões biogeográficas.....	44
Figura 10: Frequências alélicas do locus <i>KIR2DL2/3</i> em populações brasileiras de diferentes ancestralidades.....	46
Figura 11 - Frequências de indivíduos portadores de alelos específicos do gene <i>KIR2DS2</i> em diferentes regiões biogeográficas.....	48
Figura 12 - Comparação entre o número de cópias de <i>KIR2DL2</i> e <i>KIR2DS2</i> em diferentes regiões biogeográficas.....	49
Figura 13: Upset plot mostrando o compartilhamento de alelos de <i>KIR2DL3</i> entre as regiões biogeográficas.....	53
Figura 14: Upset plot mostrando o compartilhamento de alelos de <i>KIR2DL2</i> entre as regiões biogeográficas.....	52
Figura 15: Upset plot mostrando o compartilhamento de alelos de <i>KIR2DS2</i> entre as regiões biogeográficas.....	54
Figura 15: Figura suplementar da análise dos componentes principais das frequências alélicas de <i>KIR2DL2</i> , <i>KIR2DL3</i> e <i>KIR2DS2</i> em diferentes regiões biogeográficas.....	65

Lista de Tabelas

Tabela 1: Associações entre os genes <i>KIR2DL2</i> , <i>KIR2DL3</i> e <i>KIR2DS2</i> com proteção ou risco a diferentes doenças.....	14
Tabela 2 - Desequilíbrio de ligação entre os genes <i>KIR2DL2</i> e <i>KIR2DS2</i> em diferentes regiões biogeográficas.....	49
Tabela 3 - Tabela suplementar com a distribuição das amostras nas diferentes regiões biogeográficas.....	64
Tabela 4 - Análise de desequilíbrio de ligação entre os alelos de <i>KIR2DL2</i> e <i>KIR2DS2</i> em diferentes regiões biogeográficas.....	66
Tabela 5 - Desequilíbrio de ligação para pares de alelos de <i>KIR2DL2/3</i> e <i>KIR3DL3</i> em diferentes regiões biogeográficas.....	67

Capítulo 1 - Revisão de Literatura

As células Natural Killer e os Receptores KIR

O sistema imunológico desempenha um papel central na defesa do organismo contra agentes patogênicos, na vigilância tumoral e na manutenção da tolerância imunológica. Nesse contexto, as células Natural Killer (NK) destacam-se como peças fundamentais desse sistema. As células NK distinguem-se pela capacidade de identificar e eliminar células neoplásicas e infectadas por vírus, sem necessidade de sensibilização prévia ou de apresentação antigênica (BRANDSTADTER; YANG, 2011; IWASAKI; MEDZHITOV, 2015). As células NK apresentam capacidade citotóxica e, quando ativadas, secretam citocinas pró-inflamatórias, como o interferon-gama (IFN- γ), que desempenha papel na regulação das fases iniciais da resposta imune contra patógenos. Seu papel é cuidadosamente regulado por diversos receptores, com destaque para os receptores KIR (*Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors*) (VIVIER et al., 2008).

As células NK reconhecem células do organismo por meio da interação de seus receptores com diversos ligantes presentes na membrana das células somáticas, em especial, com as moléculas de classe I do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA). O sistema de genes *HLA* está localizado no cromossomo 6, em 6p21.3, e codifica proteínas de superfície celular responsáveis por apresentar antígenos às células NK e aos linfócitos T CD8+, desencadeando respostas imunológicas adaptativas (MORENO; SMYTH, 2016). Essas proteínas desempenham um papel fundamental na resposta imunológica, contribuindo para o reconhecimento e a eliminação de patógenos. A interação entre moléculas HLA e receptores nas células NK gera sinais que modulam a atividade citotóxica da NK e a produção de citocinas. A expressão de moléculas HLA de classe I em células saudáveis funciona como um sinal "próprio", protegendo-as da ação citotóxica das células NK.

Os receptores KIR constituem uma família polimórfica de glicoproteínas transmembranas expressas predominantemente em células NK e em subpopulações de linfócitos T CD8+ (AUGUSTO et al., 2019; CARRINGTON; MARTIN, 2006; DĘBSKA-ZIELKOWSKA et al., 2021; GASSER; RAULET, 2006; MANDAL; VISWANATHAN, 2015; WHITESIDE; HERBERMAN, 1989). Eles são classificados

estruturalmente pelo número de domínios extracelulares semelhantes a imunoglobulinas, que pode ser dois (2D) ou três (3D), e pelo comprimento da cauda citoplasmática, que determina sua função (WHITESIDE; HERBERMAN, 1989). Os receptores KIR inibitórios possuem uma cauda citoplasmática mais longa, contendo motivos de inibição de tirosina (ITIM). Esses receptores inibitórios reconhecem as moléculas HLA de classe I nas células-alvo e suprimem a atividade citotóxica das células NK. Por outro lado, os receptores KIR ativadores, que apresentam cauda curta e se associam à proteína adaptadora DAP12, portadora de motivos de ativação baseados em tirosina (ITAM), promovem a degranulação da célula-alvo e a liberação de citocinas (AUGUSTO et al., 2019; CARRINGTON; MARTIN, 2006; DEBSKA-ZIELKOWSKA et al., 2021; MANDAL; VISWANATHAN, 2015). O conjunto destes receptores na célula NK, bem como a disponibilidade de seus ligantes, é um fator importante que influencia a eficiência da resposta imune e a suscetibilidade ou resistência a determinados tipos de infecções e doenças autoimunes (CARRINGTON; MARTIN, 2006).

As células NK possuem mecanismos específicos de reconhecimento baseados no equilíbrio entre sinais inibitórios e ativadores. Em condições fisiológicas, a expressão de moléculas HLA de classe I nas células-alvo promove a ativação de receptores KIR inibitórios, resultando na supressão da atividade citotóxica das células NK (VIVIER et al., 2008). Entretanto, durante processos infecciosos ou de transformação neoplásica, as células somáticas podem apresentar alterações no padrão de expressão de moléculas de superfície, incluindo o aumento da expressão de ligantes induzidos por estresse celular, como ULBP, MICA e MICB (MANDAL; VISWANATHAN, 2015). Esses ligantes são reconhecidos por receptores ativadores das células NK, promovendo sinais que favorecem a ativação funcional dessas células. Esse mecanismo, conhecido como “induced-self”, contribui para a ativação citotóxica das células NK, culminando na liberação de perforina e granzimas, na lise da célula-alvo e na produção de citocinas (GASSER; RAULET, 2006; MANDAL; VISWANATHAN, 2015; VIVIER et al., 2008).

Em situações em que há redução da expressão de HLA de classe I, comum em células malignas ou infectadas, ocorre um desequilíbrio na modulação que favorece a sinalização ativadora, desencadeando uma resposta citotóxica que promove a degranulação e apoptose da célula-alvo (Figura 1). Esse fenômeno, conhecido como hipótese do "missing-self", permite que as células NK identifiquem alterações nas moléculas HLA de classe I, mesmo quando patógenos evitam a apresentação de antígenos aos linfócitos T CD8+ (BOUDREAU; HSU,

2018; GASSER; RAULET, 2006; LJUNGGREN; KÄRRE, 1990; QUATRINI et al., 2021; VELARDE-DE LA CRUZ et al., 2016). O equilíbrio entre a ativação e a inibição das células NK é crucial para combater infecções e tumores. Situações de desequilíbrio podem aumentar ou reduzir o risco de determinadas doenças (DEBSKA-ZIELKOWSKA et al., 2021; WHITESIDE; HERBERMAN, 1989).

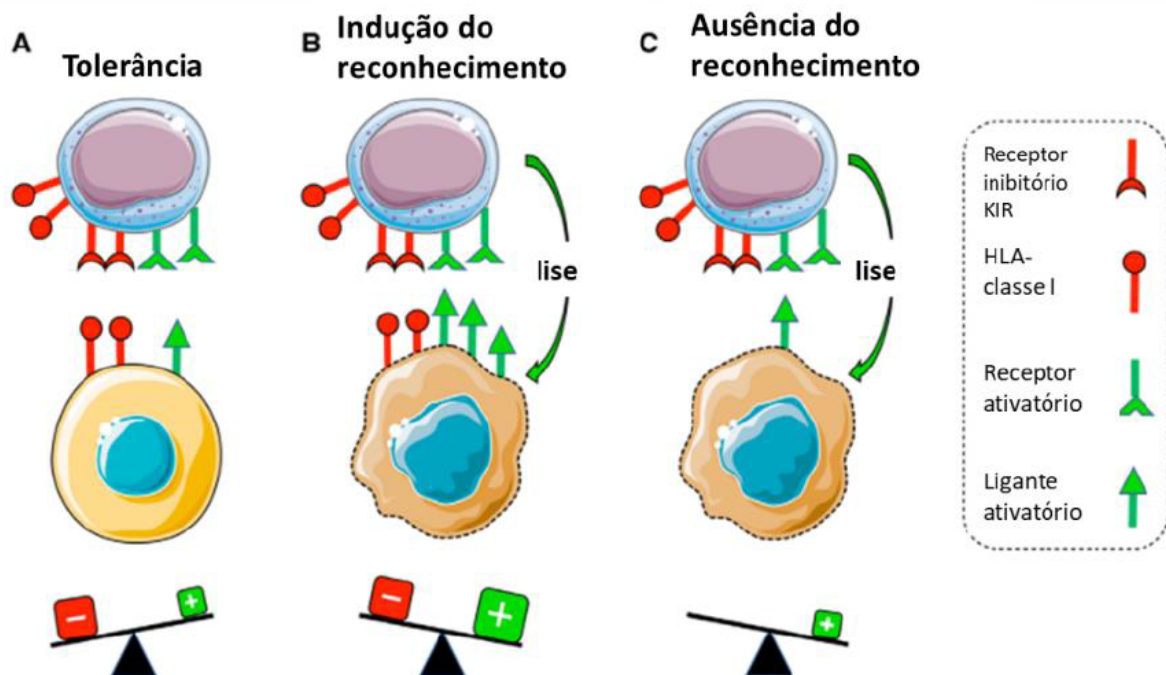


Figura 1: Esquema da interação entre a célula Natural Killer e a célula somática. (A) Célula saudável exibe níveis normais de seus ligantes, promovendo tolerância por parte da célula NK e a ausência de resposta imunológica, devido a um equilíbrio de sinais favorável à inibição. (B) Expressão acentuada de ligantes ativadores (como MICA), favorecendo a ativação da citotoxicidade da célula NK que promove a lise da célula-alvo. (C) Diminuição da expressão de HLA de classe I na célula tumoral ou infectada, levando à lise pela NK de acordo com a hipótese do missing-self. Fonte: Adaptado de QUATRINI et al. (2021).

Os genes *HLA* e *KIR* estão sob seleção balanceadora, possivelmente mediada pela coevolução com patógenos. Algumas populações, como as de ancestralidade africana e ameríndias, enfrentaram alta incidência de malária e epidemias de hepatite, respectivamente, pressões que aparentemente selecionaram combinações específicas de KIR-HLA que conferem maior proteção contra estas doenças (AUGUSTO; PETZL-ERLER, 2015; DENDROU et al., 2018; GENDZEKHADZE et al., 2009; MOESTA; PARHAM, 2012;

NORMAN et al., 2013). No entanto, a pressão evolutiva exercida sobre esses genes não se limita à resposta imunológica contra infecções. A interação entre os receptores KIR e os antígenos HLA é fundamental durante a gravidez, pois é necessária compatibilidade entre os receptores KIR maternos e os ligantes HLA-C fetais para uma gestação saudável (MOFFETT et al., 2016). Para que a gestação seja bem-sucedida, é necessário que o sistema imune materno desenvolva tolerância ativa ao trofoblasto fetal, suprimindo respostas citotóxicas que, em outro contexto, seriam dirigidas contra tecido alogênico. Nesse processo, os receptores KIR inibidores das células Natural Killer uterinas desempenham papel fundamental ao reconhecerem os ligantes HLA-C de origem fetal expressos pelo trofoblasto, sinalizando a supressão da atividade citotóxica materna. Simultaneamente, os receptores KIR ativadores modulam a invasão trofoblástica e a remodelação vascular uterina, processos essenciais para o adequado suprimento sanguíneo ao feto (MOFFETT et al., 2016). A ausência de compatibilidade entre os receptores KIR e os ligantes HLA pode resultar em complicações gestacionais, incluindo pré-eclâmpsia, dificuldades no desenvolvimento fetal devido à diminuição do suprimento sanguíneo e, em alguns casos, aborto espontâneo (AUGUSTO; PETZL-ERLER, 2015; MOFFETT et al., 2016). Este fenômeno está relacionado a um desequilíbrio entre os receptores ativadores e inibidores das células Natural Killer maternas, em que a ausência de genes ativadores pode comprometer o desenvolvimento fetal (MOFFETT et al., 2016).

Referências bibliográficas

ANDRADE, Heloisa de Souza. *Diversidade do gene KIR3DL3 em populações mundiais e aspectos evolutivos*. 2020. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2020.

ANELI, Serena et al. Twenty years of the Human Genome Diversity Project. **Human Population Genetics and Genomics**, v. 2, n. 4, p. 1-17, 2022.

AUGUSTO, Danillo G. et al. Fluctuating and geographically specific selection characterize rapid evolution of the human KIR region. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 989, 2019.

AUGUSTO, Danillo G.; PETZL-ERLER, Maria Luiza. KIR and HLA under pressure: evidences of coevolution across worldwide populations. **Human Genetics**, v. 134, p. 929-940, 2015.

AYO, Christiane Maria et al. Killer cell immunoglobulin-like receptors and their HLA ligands are related with the immunopathology of Chagas disease. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 5, p. e0003753, 2015.

BELTRAME, L. M. et al. Influence of KIR genes and their HLA ligands in susceptibility to dengue in a population from southern Brazil. **Tissue Antigens**, v. 82, n. 6, p. 397-404, 2013.

BERGSTROM, Anders et al. Insights into human genetic variation and population history from 929 diverse genomes. **Science**, v. 367, n. 6484, p. eaay5012, 2020.

BOUDREAU, Jeanette E.; HSU, Katharine C. Natural killer cell education in human health and disease. **Current Opinion in Immunology**, v. 50, p. 102-111, 2018.

BRANDSTÄDTER, Joshua D.; YANG, Yiping. Natural killer cell responses to viral infection. **Journal of Innate Immunity**, v. 3, n. 3, p. 274-279, 2011.

BYRSKA-BISHOP, Marta et al. High-coverage whole-genome sequencing of the expanded 1000 Genomes Project cohort including 602 trios. **Cell**, v. 185, n. 18, p. 3426-3440, 2022.

CAMPILLO, Jose A. et al. KIR gene variability in cutaneous malignant melanoma. **Immunogenetics**, v. 65, n. 5, p. 333-343, 2013.

CANN, Howard M. et al. A human genome diversity cell line panel. **Science**, v. 296, n. 5566, p. 261-262, 2002.

CARRINGTON, M.; MARTIN, M. P. The impact of variation at the KIR gene cluster on human disease. In: *Immunobiology of Natural Killer Cell Receptors*. p. 225-257, 2006.

CASTELLI, Erick C. et al. kir-mapper: A toolkit for KIR genotyping. **HLA**, v. 105, n. 3, p. e70092, 2025.

CONSORTIUM, Genomes Project et al. A global reference for human genetic variation. **Nature**, v. 526, n. 7571, p. 68-74, 2015.

DEBSKA-ZIELKOWSKA, Joanna et al. KIR receptors as key regulators of NK cells activity. **Cells**, v. 10, n. 7, p. 1777, 2021.

DENDROU, Calliope A. et al. HLA variation and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 18, n. 5, p. 325-339, 2018.

ESTEFANIA, E. et al. Influence of KIR gene diversity on HSV-1 infection. **Tissue Antigens**, v. 70, n. 1, p. 34-41, 2007.

FABRETI-OLIVEIRA, R. A. et al. HLA composition of the Brazilian population. **Tissue Antigens**, v. 84, n. 2, p. 187-197, 2014.

FERREIRA, Luzitano Brandão et al. Genomic ancestry in São Paulo. **American Journal of Human Biology**, v. 18, n. 5, p. 702-705, 2006.

GASSER, Stephan; RAULET, David H. NK cell activation. **Immunological Reviews**, v. 214, n. 1, p. 130-142, 2006.

GENDZEKHADZE, Ketevan et al. Co-evolution of KIR2DL3 with HLA-C. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 44, p. 18692-18697, 2009.

HIRAYASU, Kouyuki et al. KIR2DL3-HLA-C1 association with malaria. **PLoS Pathogens**, v. 8, n. 3, p. e1002565, 2012.

HOLLENBACH, Jill A. et al. Crohn's disease and KIR/HLA. **Immunogenetics**, v. 61, n. 10, p. 663-671, 2009.

HU, Song et al. KIR2DL2/HLA-C1C1 and SARS-CoV-2. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 919110, 2022.

IWASAKI, Akiko; MEDZHITOV, Ruslan. Innate control of immunity. **Nature Immunology**, v. 16, n. 4, p. 343-353, 2015.

JARDULI, Luciana Ribeiro et al. KIR genes in leprosy. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, p. 438, 2014.

JELCIC, Ilijas et al. KIR polymorphisms in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 18, n. 7, p. 951-958, 2012.

LJUNGGREN, Hans-Gustaf; KÄRRE, Klas. Missing self. **Immunology Today**, v. 11, p. 237-244, 1990.

LUC-AIMÉ, Kagoue Simeni et al. KIR in HIV-exposed infants. **Journal of Immunology Research**, v. 2021, 2021.

MANDAL, Arundhati; VISWANATHAN, Chandra. NK cells in health and disease. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, v. 8, n. 2, p. 47-55, 2015.

MARIN, Maria Lucia Carnevale et al. KIR2DL2 in endometriosis. **Reproductive Sciences**, v. 28, n. 1, p. 291-304, 2021.

MARIN, Wesley M. et al. PING tool. **PLoS Computational Biology**, v. 17, n. 8, p. e1008904, 2021.

MARIN, Wesley M.; HOLLENBACH, Jill A. PING update. **HLA**, v. 101, n. 5, p. 441-448, 2023.

MARTIN, Annalise M. et al. Organization of KIR cluster. **Immunogenetics**, v. 51, p. 268-280, 2000.

MARTIN, Annalise M. et al. Evolution of KIR haplotypes. **Gene**, v. 335, p. 121-131, 2004.

MIDDLETON, Derek; GONZALEZ, Faviel. Polymorphism of KIR genes. **Immunology**, v. 129, n. 1, p. 8-19, 2010.

MOESTA, Achim K. et al. KIR2DL2 vs KIR2DL3. **The Journal of Immunology**, v. 180, n.

6, p. 3969-3979, 2008.

MOESTA, Achim K.; PARHAM, Peter. NK receptor diversity. **Frontiers in Immunology**, v. 3, p. 336, 2012.

MOFFETT, Ashley et al. KIR and reproduction. **Reproductive Biomedicine Online**, v. 33, n. 6, p. 763-769, 2016.

MORADI, Shoeib et al. Structural plasticity of KIR. **Nature Communications**, v. 12, p. 2173, 2021.

MORENO, C. A.; SMYTH, M. J. NK cell biology. **Annual Review of Immunology**, v. 34, p. 229-254, 2016.

MORETTA, Alessandro et al. NK receptors. **Annual Review of Immunology**, v. 14, p. 619-648, 1996.

NASLAVSKY, Michel S. et al. WGS in São Paulo. **BioRxiv**, 2020.

NORMAN, Paul J. et al. Co-evolution KIR-HLA. **PLoS Genetics**, v. 9, n. 10, p. e1003938, 2013.

NORMAN, Paul J. et al. High-resolution KIR/HLA. **The American Journal of Human Genetics**, v. 99, n. 2, p. 375-391, 2016.

PAXIMADIS, Maria et al. HIV transmission. **PLoS One**, v. 6, n. 2, p. e16541, 2011.

PENA, Sergio D. J. et al. Ancestry in Brazil. **PLoS One**, v. 6, n. 2, p. e17063, 2011.

PYO, Chul-Woo et al. Evolution of KIR regions. **PLoS One**, v. 5, n. 12, p. e15115, 2010.

QUATRINI, Linda et al. NK cells overview. **European Journal of Immunology**, v. 51, n. 7, p. 1566-1579, 2021.

REN, Guifang et al. Dry eye disease. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 16, n. 8, p. 910-914, 2012.

RIZZO, Roberta et al. Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 67, n. 4, p. 1379-1389, 2019.

ROBERTS, Chrissy H. et al. Trachoma. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 3, p. e2744, 2014.

ROBINSON, James et al. IPD database. **Nucleic Acids Research**, v. 41, p. D1234-D1240, 2012.

ROE, David; KUANG, Rui. KIR inference. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 583013, 2020.

SEZGIN, Gulay et al. Neuroblastoma. **Medical Principles and Practice**, v. 31, n. 6, p. 532-539, 2022.

SHASTRY, A. et al. Diabetes susceptibility. **International Journal of Immunogenetics**, v. 35, n. 6, p. 439-446, 2008.

SMIGOC SCHWEIGER, D. et al. Diabetes and celiac disease. **Tissue Antigens**, v. 84, n. 5, p. 471-478, 2014.

SONG, Li et al. KIR/HLA genotyping. **Genome Research**, v. 33, n. 6, p. 923-931, 2023.

VAN DER SLIK, Arno R. et al. Diabetes. **Diabetes**, v. 52, n. 10, p. 2639-2642, 2003.

VELARDE-DE LA CRUZ, Erandi Enif et al. Rheumatoid arthritis. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 38, n. 4, p. 303-309, 2016.

VILCHES, Carlos; PARHAM, Peter. KIR overview. **Annual Review of Immunology**, v. 20, p. 217-251, 2002.

VIVIER, Eric et al. NK cell function. **Nature Immunology**, v. 9, n. 5, p. 503-510, 2008.

WANG, Yiqi et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 936707, 2022.

WHITESIDE, Theresa L.; HERBERMAN, Ronald B. NK cells in disease. **Clinical Immunology and Immunopathology**, v. 53, n. 1, p. 1-23, 1989.