

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Tese será disponibilizado somente
a partir de 27/03/2028.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU – IBB

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (GENÉTICA)

**DIVERSIDADE DO GENE *KIR3DL2* EM DIFERENTES
POPULAÇÕES E CONTINENTES**

RAPHAELA NETO PEREIRA

Botucatu, 2026

RAPHAELA NETO PEREIRA

**DIVERSIDADE DO GENE *KIR3DL2* EM DIFERENTES
POPULAÇÕES E CONTINENTES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Genética) do Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP, para a Defesa da Tese de Doutorado como requisito para obtenção do título de Doutora no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Genética).

Área de concentração: Genética.

Orientador: Prof. Dr. Erick da Cruz Castelli

Botucatu, 2026

P436d

Pereira, Raphaela Neto

Diversidade do gene KIR3DL2 em diferentes populações e continentes / Raphaela Neto Pereira. -- Botucatu, 2026
85 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Erick da Cruz Castelli

1. Genética humana. 2. Genética de populações. 3. Imunologia. 4. Biologia computacional. 5. Software. I. Título.

RAPHAELA NETO PEREIRA

**DIVERSIDADE DO GENE *KIR3DL2* EM DIFERENTES POPULAÇÕES E
CONTINENTES**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências de Botucatu, para a obtenção do título de Doutora no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Genética). Área de concentração: Genética

Data da defesa: 27/03/2026

Comissão examinadora

Prof. Dr. Erick C. Castelli
Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Prof. Dr. Diogo Meyer
Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Dr. Celso Teixeira Mendes-Junior
Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Dr. Eduardo Antonio Donadi
Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Dra. Gislaine Lelis Vilela de Oliveira
Universidade Estadual Paulista (UNESP)

*Did you ever know that you're my hero
And everything I would like to be?
I can fly higher than an eagle
For you are the wind beneath my wings*
“The wind beneath my wings” by Bette Middler

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Minha trajetória acadêmica foi construída ao longo desses anos com algumas perdas. Perdi minha mãe e minha avó ao mesmo tempo no primeiro ano de mestrado e minha avó materna no fim do doutorado, enquanto estava na França fazendo o Doutorado Sanduíche. Quando estava no mestrado e nunca havia lidado com o luto antes, eu rezei de forma um tanto egoísta para um Deus que não sei se acredito, pedindo que não levasse quem eu amo naquele momento pois eu não iria conseguir continuar; perdi minha mãe e minha avó. Continuei. Quando estava na França e me adaptando a morar sozinha, em outro país, longe da minha rede de apoio e da minha cultura, eu perdi minha avó materna. Continuei.

Apesar de ter descoberto e redescoberto minha força com tudo isso, nunca estive sozinha. Minha família e meus amigos estiveram sempre comigo durante todo o período, sempre me ajudando a lembrar o quanto eu sou forte e capaz mesmo quando eu me esqueci (e não foram poucas vezes). Obrigada Thayná, Camila, Rafa, Maju, Jéssica e Thales por estarem comigo por tantos anos, sempre se fazendo presentes mesmo à distância.

Mesmo perdendo pessoas importantes e encerrando ciclos, “o novo sempre vem”, como disse Elis Regina. Tive a oportunidade de conhecer outro país, idioma e cultura completamente diferentes do meu, e me deparei com pessoas completamente opostas e também parecidas comigo espalhadas no mundo. Precisei atravessar um oceano em um voo de 12h para conhecer outros brasileiros, pessoas especiais com quem tenho contato e carinho até hoje. Além de todo conhecimento profissional que Nantes me proporcionou, pude crescer pessoalmente. Obrigada a cada um de vocês por terem feito esses 10 meses mais leves e divertidos.

Geovana, “kiki”. Pessoa em quem eu pude confiar e me apoiar. Obrigada minha amiga, por ser minha parceira de introversão e extroversão e por continuarmos nossa parceria. Que sorte a nossa nos esbarrar pelo mundo.

Obrigada meu querido amigo cosmopolita Juan por sempre me incluir com seus amigos e me acolher, pelas caminhadas pela cidade reclamando do frio, pelas idas ao cinemas, risadas latinas escandalosas e por me convidar para um Natal latino maravilhoso! Que alegria ter você por perto.

Obrigada Carla e Alex, por tornarem Nantes mais leve e com cara de casa desde a minha primeira semana. Ainda há muitos festivais, bares e viagens por vir!

Thanks to all my “*best officemates*” in Nantes for always making the workplace a pleasant and welcoming place. All of you were always there, welcoming me with kind words, smiling “*Bonjour*” and sometimes warm hugs. Sonia, the “lab mom”, always taking care of us, with kind words while still saying what needs to be said, full of love and good advice. Thank you for being so sweet during all my

period abroad, especially when I lost my grandmother. You have a special place in my heart. Igor and Marielle, thank you for being there when I was sick in my first month in Nantes, feeling lonely and afraid. Igor, thank you for all your funny notes when I left my computer. I was always coming back hoping for a post-it on my table. Thanks to Sophie for being such a powerful example of a great researcher who never lost her humanity, kindness, or good humor. In life, it sometimes feels like women have to harden themselves to be taken seriously. Sophie showed me that it's possible to be an excellent scientist while still being generous, warm, and genuinely kind. She became a model for the kind of professor and researcher I hope to be. And last, but not least, thanks to Nico for his guidance and mentorship, and for the thoughtful feedback he gave me at the end of my period abroad. His constructive criticism, always delivered with kindness, helped me see my research more clearly and will certainly help me grow as a researcher.

Aos meus amigos GeMBio, muito obrigada por todos esses anos juntos. Pela parceria dentro e fora do laboratório, por me acolher quando perdi minha mãe, pelas risadas e pelos cafézinhos da tarde. Nay, a pessoa mais calma e gentil que conheci na vida, obrigada por tudo. Aos KIRzets, “mais trabalho para o grupo kir” com certeza está por vir. Aguentem firme e contem comigo! Gabi, que foi minha roommate no Brasil e na França, foi muito bom te receber e ter um pouquinho do Brasil e do GeMBio na França. Obrigada por sempre me ajudar e nos divertir. Nos vemos em breve!

Ao meu orientador, professor Erick, com quem pude crescer e amadurecer profissionalmente durante esses 6 anos, muito obrigada por confiar em mim e por todas as oportunidades que o senhor tornou possível. Pela compreensão quando perdi minha mãe e por todos os conselhos e críticas. Espero que nossos caminhos não se encerrem por aqui.

Para minha mãe, que só pôde acompanhar minha trajetória acadêmica (pelo menos neste plano) até o início do meu mestrado: você estava certa o tempo todo. Meu coração, minhas palavras e meus pensamentos estarão (sempre) contigo. Te amo.

Ao meu pai e meus irmãos. O núcleo dos “Neto Pereira”, como minha mãe dizia, sempre irá existir e estará cheio de amor e compreensão, mesmo que não estejamos no mesmo lugar. Eu amo vocês, e não há palavras capazes de expressar o quanto eu sou grata por ter vocês.

And since a scientist's life isn't all about research, I also found love in France. “When a certain someone awakens a feeling, it's best not to resist and give in”. Thank you Thomas, for always being by my side and for helping me accept who I am and to help me love myself with the same kindness with which I love others. Je t'aime à la folie.

Alvo Dumbledore uma vez disse que “a felicidade pode ser encontrada mesmo nas horas mais difíceis, se você se lembrar de acender a luz”.

Obrigada a todos por sempre me lembrarem de acender a minha luz.

RESUMO

O gene *KIR3DL2* codifica um receptor inibitório, expresso predominantemente nas células *Natural Killer* (NK) e caracterizado por elevado polimorfismo alélico. Diferentemente de outros genes da família KIR, o *KIR3DL2* está normalmente presente em duas cópias por indivíduo, uma em cada cromossomo 19. A distribuição global dos diferentes alelos deste gene permanece amplamente desconhecida, particularmente em populações não europeias. Essa falta de dados também está relacionada aos desafios da análise dos genes *KIR* a partir de dados de sequenciamento do genoma completo, uma vez que os genes *KIR* apresentam alta similaridade de sequência, variação do número de cópias e intenso polimorfismo alélico. Investigamos a diversidade do *KIR3DL2* em populações de todo o mundo, usando o software kir-mapper em dados de sequenciamento do genoma completo (WGS) e comparando a distribuição dos alelos entre diferentes populações. Em seguida, creamos e testamos um painel de referência para imputação do gene *KIR3DL2*. Nossos resultados indicam que as frequências alélicas do *KIR3DL2*, bem como o contexto haplotípico de alguns alelos, variam entre as populações. Além disso, as frequências alélicas estão diretamente relacionadas à ancestralidade genômica em indivíduos miscigenados. Estes dados mostram a importância dos painéis de referência específicos da cada ancestralidade para uma imputação precisa de *KIR3DL2*. Essa estrutura de imputação facilitará a análise da diversidade do *KIR3DL2* em milhares de amostras com dados de genotipagem por microarranjo, estabelecendo uma base para futuras investigações sobre a evolução do *KIR*, a genética populacional e os estudos de associação KIR-HLA.

Palavras-chave: KIR, NK, Genética, Imunogenética, Software, Imputação.

ABSTRACT

KIR3DL2 gene encodes an inhibitory receptor, expressed predominantly in natural killer (NK) cells and characterized by high allelic polymorphism. Unlike other genes in the KIR family, *KIR3DL2* is normally present in two copies per individual, one on each chromosome 19. The global distribution of the different alleles of this gene remains largely unknown, particularly in non-European populations. This lack of data is also related to the challenges of analyzing KIR genes using whole-genome sequencing (WGS) data, since KIR genes exhibit high sequence similarity, copy number variation, and intense allelic polymorphism. We investigated the diversity of *KIR3DL2* in populations worldwide, using the kir-mapper software on whole-genome sequencing (WGS) data and comparing allele distributions across different populations. We then created and tested a reference panel for *KIR3DL2* gene imputation. Our results indicate that *KIR3DL2* allele frequencies, as well as the haplotype context of some alleles, vary across populations. Furthermore, allele frequencies are directly related to genomic ancestry in individuals of mixed ancestry. These data highlight the importance of ancestry-specific reference panels for accurate *KIR3DL2* imputation. These data highlight the importance of ancestry-specific reference panels for accurate *KIR3DL2* imputation. This imputation framework will facilitate the analysis of *KIR3DL2* diversity in thousands of samples with microarray genotyping data, establishing a foundation for future investigations into KIR evolution, population genetics, and KIR-HLA association studies.

Keywords: KIR, NK, Genetics, Immunogenetics, Software, Imputation.

RESUMO PARA SOCIEDADE

Você já parou para pensar no quão diferente cada um de nós é? Essas diferenças podem ser observadas a olho nu na textura do cabelo, no formato dos olhos, na cor da pele, entre outras. Porém, existem algumas diferenças que não enxergamos e que são muito importantes para a nossa sobrevivência. Ao longo dos anos, nosso corpo desenvolveu diversas maneiras de se defender contra organismos extremamente pequenos e, muitas vezes, perigosos. A própria pele pode ser considerada uma barreira eficaz contra esses invasores. Porém, muitos ainda conseguem entrar por outras vias, como o nariz e a boca, como ocorre quando um indivíduo é acometido pelo microrganismo que leva ao desenvolvimento da COVID-19, por exemplo. Para nos defendermos, precisamos de células de defesa capazes de reconhecer que algo está errado e de tentar montar uma resposta combativa para eliminar esses invasores. Algumas dessas células possuem, em sua superfície, proteínas denominadas KIR, que apresentam formatos muito diferentes de indivíduo para indivíduo. Esses formatos irão possibilitar que ela combine melhor ou pior com uma outra proteína presente na superfície de nossas células, chamada HLA. A proteína HLA coleta pedacinhos do microrganismo invasor e apresenta para nossas células de defesa, como se estivesse mostrando para elas uma foto do que elas deverão reconhecer e atacar. Porém, alguns invasores desenvolveram mecanismos de escape das nossas células vigilantes, podendo impedir que essas proteínas cheguem à superfície e delatem sua presença. É esse o momento de destaque das células de defesa que possuem a proteína KIR: Essas proteínas precisam interagir com as proteínas HLA, verificando se elas realmente estão presentes na superfície da célula ou foram escondidas pelos microorganismos. Caso percebam sua ausência, elaboram imediatamente uma resposta, seja ela de ataque, liberando substâncias que promovem a morte da célula infectada, ou substâncias que chamam mais células para ajudar. Por isso, essas diferenças invisíveis a olho nu são tão importantes: elas permitem que nossas proteínas se combinem de diversas maneiras. Quanto mais diferentes elas forem, mais eficaz será nossa imunidade. Assim como as semelhanças e diferenças físicas que mais nos chamam a atenção à vista estão diretamente relacionadas aos locais de origem das pessoas ou de seus antepassados, as invisíveis também estão. Elas podem ser diferenças e semelhanças continentais, entre países e até mesmo entre regiões dentro deles. Considerando tudo o que foi descrito até aqui, este estudo visa compreender a diversidade da proteína KIR3DL2, uma das proteínas KIR, em populações dispersas pelo mundo, com especial atenção à população brasileira: uma das mais miscigenadas do planeta e

historicamente desconsiderada em estudos genéticos. E o que encontramos? As "versões" dessa proteína ocorrem em proporções diferentes dependendo da população analisada, e a mistura ancestral de cada indivíduo influencia diretamente quais versões ele carrega. Em outras palavras, quanto mais diversa for a origem de uma pessoa, mais única pode ser a combinação de proteínas que ela possui. Além disso, desenvolvemos uma ferramenta capaz de identificar essas versões em grandes quantidades de amostras, de forma computacional mais simples e acessível. Isso abre caminho para que, no futuro, seja possível estudar milhares de pessoas ao mesmo tempo, compreendendo melhor como essas diferenças invisíveis influenciam nossa capacidade de combater doenças e por que algumas populações respondem de forma diferente a infecções como a COVID-19.

SUMÁRIO

Capítulo I - Revisão de Literatura.....	13
Introdução.....	13
Figura 1. Regulação da atividade das células NK.....	16
Receptores de células Natural Killer: KIR.....	17
Figura 2. Divisão dos genes KIR em haplótipos.....	20
O receptor KIR3DL2.....	21
KIR3DL2 e doenças associadas.....	22
Dados de genomas completos disponíveis para análise de KIR3DL2.....	23
Imputação como uma ferramenta de genotipagem de baixo custo em estudos de associação com doenças - foco nos genes KIR.....	25
Objetivos.....	27
Objetivos Específicos.....	27
Referências.....	28
Capítulo II - Artigo científico.....	33
Abstract.....	34
1. Introduction.....	34
2. Methods.....	37
2.1 Study populations and sample inclusion criteria.....	37
2.2 The kir-mapper workflow: map, copy number variation estimation, and allele calling.....	38
2.3 Variant annotation and functional impact analysis.....	39
2.4 Allele frequency estimation.....	39
2.5 Principal Component Analysis.....	39
2.6 Ancestry-stratified KIR3DL2 allele frequency analysis.....	40
2.7 KIR haplotype frequency estimation and population comparison.....	40
2.8 Identification and characterization of putative novel and unresolved KIR3DL2 alleles.....	41
2.9 Distribution of KIR3DL2 alleles regarding HLA-A ligands.....	41
2.10 KIR3DL2 allele imputation with HIBAG.....	42
2.11 Other analyses.....	43
3. Results.....	44
3.1 KIR3DL2 is not a framework KIR gene in Africa.....	44
Table 1. KIR3DL2 copy numbers in six biogeographic regions.....	44
3.2 The landscape of KIR3DL2 variants reveals population-specific and shared variants.....	45
3.3 There are substantial differences in KIR3DL2 allele frequencies across regions.....	46
Figure 1. Frequencies of KIR3DL2 alleles across all populations studied.....	47
Figure 2. PCA of genetic variation among populations (n ≥ 30) based on KIR3DL2 allele frequencies.....	48
Figure 3. Principal component analysis (PCA) of KIR3DL2 allele frequencies by ancestry subgroup.....	49

3.4 There are many putative novel KIR3DL2 alleles, mainly in Africa.....	49
3.5 The frequency of KIR3DL2 ligands HLA-A3/A11 seems to not influence KIR3DL2 allele frequencies.....	50
3.6 Haplotype context and ancestry matching determine high-resolution KIR3DL2 imputation performance.....	51
Table 2. Summary of KIR3DL2 imputation accuracy across populations using ancestry-specific and larger multiethnic reference panels at 3-digit and 5-digit allele resolution.....	52
Table 3. Pairwise Bray-Curtis dissimilarity indices between populations based on KIR haplotype frequency profiles.....	54
4. Discussion.....	55
5. Conclusion.....	60
6. Data availability.....	61
7. Use of AI.....	61
REFERENCES.....	62
Supplementary data.....	66

Capítulo I - Revisão de Literatura

Introdução

O sistema imunológico é responsável pela defesa do organismo frente a uma ampla variedade de ameaças, que incluem não apenas agentes infecciosos, como vírus e bactérias, mas também células tumorais e outras alterações celulares internas. Para isso, conta com duas frentes de atuação complementares: a imunidade inata, de resposta rápida e inespecífica, e a imunidade adaptativa, mais lenta, porém altamente específica e capaz de gerar memória imunológica (Simon; Hollander; McMichael, 2015).

A imunidade inata é composta por diferentes mecanismos físicos, como a própria pele, e fisiológicos, como os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *Natural Killer* (NK) (Cruvinel et al., 2010). Ela apresenta uma resposta rápida que limita a progressão da infecção até a chegada das células linfoides da imunidade adaptativa. Neste momento, as células da imunidade inata passam a modular a resposta imune adaptativa, levando ao possível reconhecimento e resposta específica ao patógeno (Medzhitov; Janeway, 2000). A imunidade adaptativa caracteriza-se por gerar memória imunológica e por apresentar tolerância a moléculas próprias (Cruvinel et al., 2010). Seus principais efetores são as células imunocompetentes, como linfócitos TCD4+ e TCD8+ (Andrew Abbas, 2015).

O sistema imunológico conta com mais de 1600 genes que codificam moléculas envolvidas diretamente na ação imunológica ou na modulação de sua função (Abbas et al., 2005). Parte desses genes está organizada em famílias e complexos gênicos funcionalmente relacionados, como o Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), o Complexo de Genes NK (NKC) e o Complexo de Receptores Leucocitários (LRC), cada um agrupando receptores e ligantes com papéis centrais na regulação da resposta imune. Na região cromossômica 19q13.4, em humanos, está o LRC (do inglês *Leukocyte Receptor Complex*), que possui genes que codificam receptores de superfície celular da superfamília das Imunoglobulinas (Ig) (Barrow; Trowsdale, 2008; Flajnik; Kasahara, 2010), dentre os quais estão os receptores “*Killer*” semelhantes a Imunoglobulinas (KIR), expressos principalmente em células do sistema imune inato e adaptativo, como subpopulações de CD4+, CD8+ e células T $\gamma\delta$ (Barrow; Trowsdale, 2008; Béziat et al., 2017).

Entre essas células, destacam-se as células NK, cuja atividade citotóxica e capacidade de produção de citocinas são finamente reguladas pelos receptores KIR. As células NK reconhecem o alvo (células tumorais, infectadas por vírus ou sob estresse celular, frequentemente caracterizadas por alterações na expressão de HLA de classe I) por meio da

interação de ligantes com seus múltiplos receptores, o que pode então gerar sinais que aumentam ou impedem a atividade citotóxica dessas células e a produção de citocinas (Jiang; Jiang, 2023). Esses receptores, que podem exercer funções tanto ativatórias quanto inibitórias, constituem um dos grupos de receptores de NK mais amplamente estudados e interagem principalmente com moléculas de antígenos leucocitários humanos (HLA) de classe I (Dębska-Zielkowska et al., 2021; Lanier, 2005). As moléculas de HLA de classe I, por sua vez, são expressas constitutivamente na superfície de praticamente todas as células nucleadas, desempenhando papel fundamental no reconhecimento do *self* pelo sistema imune (Boudreau; Hsu, 2018; Kulkarni; Martin; Carrington, 2008; Ljunggren; Kärre, 1990; Long, 2008).

Ao interagir com células-alvo saudáveis, cuja expressão de HLA-I não sofre alterações, os receptores KIR inibitórios (predominantes no repertório das células NK maduras) reconhecem essas moléculas e transduzem sinais de inibição, suprimindo a atividade citotóxica das células NK (Boudreau; Hsu, 2018). No entanto, quando há redução ou ausência de HLA-I na célula-alvo, característica frequente de células malignas ou infectadas por vírus (Bryceson et al., 2006), esses receptores inibitórios deixam de ser ativados. Nesse contexto, receptores ativadores (não necessariamente KIR, como NKG2D e receptores de citotoxicidade natural) passam a predominar na sinalização, resultando na ativação da célula NK e no desencadeamento de respostas citotóxicas e/ou moduladoras (Quatrini et al., 2021). Esse fenômeno, em que a ausência de HLA-I na célula-alvo leva à ativação da célula NK, é conhecido como *missing-self* (Hilton; Parham, 2017; Ljunggren; Kärre, 1990).

6. Data availability

Allele calls for all individuals included in this study, along with the imputation models, are provided as a supplementary dataset at <https://github.com/gembio/paper-supplements>.

7. Use of AI

We used a Grammarly Pro subscription to edit and correct the text.

REFERENCES

1. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008;9(5):503–510.
2. Di Vito C, Mikulak J, Mavilio D. On the Way to Become a Natural Killer Cell. *Front Immunol* 2019;10:1812.
3. O’Brien KL, Finlay DK. Immunometabolism and natural killer cell responses. *Nat Rev Immunol* 2019;19(5):282–290.
4. Carrillo-Bustamante P, Keşmir C, De Boer RJ. The evolution of natural killer cell receptors. *Immunogenetics* 2016;68(1):3–18.
5. Brodin P, Kärre K, Höglund P. NK cell education: not an on-off switch but a tunable rheostat. *Trends Immunol* 2009;30(4):143–149.
6. Castrillon M, Marin ND, Karduss-Urueta AJ, Velasquez SY, Alvarez CM. Killer-Cell Immunoglobulin-like Receptor Diversity in an Admixed South American Population. *Cells* 2022;11(18):2776.
7. Sakaue S, Hosomichi K, Hirata J, et al. Decoding the diversity of killer immunoglobulin-like receptors by deep sequencing and a high-resolution imputation method. *Cell Genomics* 2022;2(3):100101.
8. Martin AM, Kulski JK, Gaudieri S, et al. Comparative genomic analysis, diversity and evolution of two KIR haplotypes A and B. *Gene* 2004;335:121–131.
9. Martin AM, Freitas EM, Witt CS, Christiansen FT. The genomic organization and evolution of the natural killer immunoglobulin-like receptor (KIR) gene cluster. *Immunogenetics* 2000;51(4–5):268–280.
10. Silva NSB, Bourguiba-Hachemi S, Ciriaco VAO, et al. A multi-ethnic reference panel to impute *HLA* classical and non-classical class I alleles in admixed samples: Testing imputation accuracy in an admixed sample from Brazil. *HLA* 2024;103(6):e15543.
11. Aboulaghras S, Khalid A, Makeen HA, et al. Polymorphism of HLA and Susceptibility of Breast Cancer. *Front Biosci-Landmark* 2024;29(2):55.
12. Oliveira LM, Portela P, Merzoni J, et al. KIR gene haplotype A is associated with hospital mortality in patients with sepsis. *Clin Immunol* 2019;200:37–38.
13. Hsu KC, Chida S, Geraghty DE, Dupont B. The killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: gene-order, haplotypes and allelic polymorphism. *Immunol Rev* 2002;190(1):40–52.
14. Downing J, D’Orsogna L. High-resolution human KIR genotyping. *Immunogenetics* 2022;74(4):369–379.

15. Hou L, Jiang B, Chen M, Ng J, Hurley CK. The Characteristics of Allelic Polymorphism in Killer Immunoglobulin-Like Receptor Framework Genes in African Americans. *Immunogenetics* 2011;63(9):549–559.
16. Ordóñez D, Meenagh A, Gómez-Lozano N, Castaño J, Middleton D, Vilches C. Duplication, mutation and recombination of the human orphan gene KIR2DS3 contribute to the diversity of KIR haplotypes. *Genes Immun* 2008;9(5):431–437.
17. Norman PJ, Carrington CVF, Byng M, et al. Natural killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) locus profiles in African and South Asian populations. *Genes Immun* 2002;3(2):86–95.
18. Goodridge JP, Burian A, Lee N, Geraghty DE. HLA-F and MHC Class I Open Conformers Are Ligands for NK Cell Ig-like Receptors. *J Immunol Author Choice* 2013;191(7):3553–3562.
19. Hansasuta P, Dong T, Thananchai H, et al. Recognition of HLA-A3 and HLA-A11 by KIR3DL2 is peptide-specific. *Eur J Immunol* 2004;34(6):1673–1679.
20. Shaw J, Kollnberger S. New perspectives on the ligands and function of the killer cell immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in health and disease. *Front Immunol* 2012;3:339.
21. Pende D, Falco M, Vitale M, et al. Killer Ig-Like Receptors (KIRs): Their Role in NK Cell Modulation and Developments Leading to Their Clinical Exploitation. *Front Immunol* 2019;10:1179.
22. Norman PJ, Hollenbach JA, Nemat-Gorgani N, et al. Defining KIR and HLA Class I Genotypes at Highest Resolution via High-Throughput Sequencing. *Am J Hum Genet* 2016;99(2):375–391.
23. Fairley S, Lowy-Gallego E, Perry E, Flicek P. The International Genome Sample Resource (IGSR) collection of open human genomic variation resources. *Nucleic Acids Res* 2020;48(D1):D941–D947.
24. Bergström A, McCarthy SA, Hui R, et al. Insights into human genetic variation and population history from 929 diverse genomes. *Science* 2020;367(6484):eaay5012.
25. Naslavsky MS, Scliar MO, Yamamoto GL, et al. Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from São Paulo, Brazil. *Nat Commun* 2022;13(1):1004.
26. Salzano FM, Hutz MH. Genética, genômica e populações nativas brasileiras - história e biomedicina.
27. Zhang F, Flickinger M, Taliun SAG, et al. Ancestry-agnostic estimation of DNA sample contamination from sequence reads. *Genome Res* 2020;30(2):185–194.
28. Meriem B, Jihen S, Houada K, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) locus profiles in the Tunisian population. *Hum Immunol* 2015;76(5):355–361.
29. González-Quezada BA, Sánchez-Fernández MGJ, Munguía-Saldaña AJ, et al. Allele diversity of the killer cell immunoglobulin-like receptors KIR3DL1/S1 and the

- combination with their HLA ligands in Mexican Mestizos from Mexico City. *Hum Immunol* 2018;79(12):834–838.
30. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet* 2017;101(1):5–22.
 31. Vince N, Douillard V, Geffard E, et al. SNP-HLA Reference Consortium (SHLARC): HLA and SNP data sharing for promoting MHC-centric analyses in genomics. *Genet Epidemiol* 2020;44(7):733–740.
 32. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D1005–D1012.
 33. Douillard V, Castelli EC, Mack SJ, et al. Approaching Genetics Through the MHC Lens: Tools and Methods for HLA Research. *Front Genet* 2021;12:774916.
 34. Meyer D, Nunes K. HLA imputation, what is it good for? *Hum Immunol* 2017;78(3):239–241.
 35. Castelli EC, Pereira RN, Paes GS, et al. kir-mapper: A Toolkit for Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Genotyping From Short-Read Second-Generation Sequencing Data. *HLA* 2025;105(3):e70092.
 36. Nemat-Gorgani N, Guethlein LA, Henn BM, et al. Diversity of KIR, HLA Class I, and Their Interactions in Seven Populations of Sub-Saharan Africans. *J Immunol Baltim Md* 1950 2019;202(9):2636–2647.
 37. Tao S, Kichula KM, Harrison GF, et al. The combinatorial diversity of KIR and HLA class I allotypes in Peninsular Malaysia. *Immunology* 2021;162(4):389–404.
 38. Robinson J, Halliwell JA, McWilliam H, Lopez R, Marsh SGE. IPD—the Immuno Polymorphism Database. *Nucleic Acids Res* 2013;41(Database issue):D1234–D1240.
 39. Cingolani P, Platts A, Wang LL, et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff. *Fly (Austin)* 2012;6(2):80–92.
 40. Zheng X, Shen J, Cox C, et al. HIBAG--HLA genotype imputation with attribute bagging. *Pharmacogenomics J* 2014;14(2):192–200.
 41. Augusto DG, O'Connor GM, Lobo-Alves SC, et al. Pemphigus is associated with *KIR3DL2* expression levels and provides evidence that KIR3DL2 may bind HLA-A3 and A11 in vivo. *Eur J Immunol* 2015;45(7):2052–2060.
 42. Tamura K, Stecher G, Kumar S. MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. *Mol Biol Evol* 2021;38(7):3022–3027.
 43. Campbell MC, Tishkoff SA. AFRICAN GENETIC DIVERSITY: Implications for Human Demographic History, Modern Human Origins, and Complex Disease Mapping. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:403–433.

44. Middleton D, Gonzelez F. The extensive polymorphism of KIR genes. *Immunology* 2010;129(1):8–19.
45. Yawata M, Yawata N, Draghi M, Little A-M, Partheniou F, Parham P. Roles for HLA and KIR polymorphisms in natural killer cell repertoire selection and modulation of effector function. *J Exp Med* 2006;203(3):633–645.
46. Roelens M, Masson A de, Ram-Wolff C, et al. Revisiting the initial diagnosis and blood staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome with the KIR3DL2 marker. *Br J Dermatol* 2020;182(6):1415–1422.
47. Sivori S, Falco M, Carlomagno S, et al. A novel KIR-associated function: evidence that CpG DNA uptake and shuttling to early endosomes is mediated by KIR3DL2. *Blood* 2010;116(10):1637–1647.
48. Pugh J, Guethlein L, Parham P. Abundant CpG-sequences in human genomes inhibit KIR3DL2-expressing NK cells. *PeerJ* 2021;9:e12258.
49. Jiang W, Johnson C, Jayaraman J, et al. Copy number variation leads to considerable diversity for B but not A haplotypes of the human KIR genes encoding NK cell receptors. *Genome Res* 2012;22(10):1845–1854.
50. Campbell MC, Tishkoff SA. African Genetic Diversity: Implications for Human Demographic History, Modern Human Origins, and Complex Disease Mapping. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9(1):403–433.
51. Tishkoff SA, Reed FA, Friedlaender FR, et al. The Genetic Structure and History of Africans and African Americans. *Science* 2009;324(5930):1035–1044.
52. Zhang J. Rates of Conservative and Radical Nonsynonymous Nucleotide Substitutions in Mammalian Nuclear Genes. *J Mol Evol* 2000;50(1):56–68.
53. Ritari J, Hyvärinen K, Partanen J, Koskela S. KIR gene content imputation from single-nucleotide polymorphisms in the Finnish population. *PeerJ* 2022;10:e12692.