

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta  
Dissertação será disponibilizado  
somente a partir de 08/02/2026.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Gabriela Sato Paes**

**DIVERSIDADE DE NÚMERO DE CÓPIAS E VARIANTES  
ALÉLICAS DO GENE *KIR2DS4* EM POPULAÇÕES  
MUNDIAIS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Erick da Cruz Castelli  
Co-orientadora: Profa. Dra. Camila Ferreira Bannwart Castro

**Botucatu  
2024**

Gabriela Sato Paes

DIVERSIDADE DE NÚMERO DE CÓPIAS E  
VARIANTES ALÉLICAS DO GENE *KIR2DS4* EM  
POPULAÇÕES MUNDIAIS

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do título de Mestra  
em Patologia.

Orientador (a): Prof.Dr. Erick da Cruz Castelli  
Co-orientadora: Profa.Dra. Camila Ferreira Bannwart Castro

Botucatu  
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Paes, Gabriela Sato.

Diversidade de número de cópias e variantes alélicas do gene *KIR2DS4* em populações mundiais / Gabriela Sato Paes. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Erick da Cruz Castelli  
Coorientador: Camila Ferreira Bannwart Castro  
Capes: 40105008

1. Receptores KIR. 2. Sequenciamento de Nucleotídeos em Larga Escala. 3. Cromossomos - Polimorfismo.

Palavras-chave: KIR2DS4; KIR2DS4-del; NGS; Polimorfismo.

*Dedicatória*

Dedico este trabalho à minha família Sato e Paes,  
obrigada por me apoiarem, pelo suporte e o  
incentivo nas minhas escolhas.

## *Agradecimientos*

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Erick da Cruz Castelli, pela oportunidade em me aceitar como aluna de mestrado. Obrigada pelo suporte, orientação, apoio, ensinamentos principalmente na área da bioinformática e pela paciência durante este período de mestrado.

A minha co-orientadora, Profa. Dra. Camila Ferreira Bannwart Castro, pela confiança em apresentar para o laboratório GeMBio desde 2020, pelo apoio, suporte, por me mostrar uma visão diferente em todos os aspectos, inclusive a respeito de mim mesma. Obrigada por mostrar para mim que a imunologia é linda, e me incentivar a continuar a estudar essa área.

Agradeço à minha família Sato, Paes e Kanashiro por sempre me apoiar, me incentivar e jamais largaram a minha mão nos momentos mais difíceis. Em especial, minha avó Irene, meu avô Shideo, minha mãe Emiliana, minha tia Daiane que me apoiaram, me incentivaram, me ajudaram em momentos que foram difíceis, vocês são minha inspiração e a minha motivação.

Ao meu pai Gerson, padrasto Milton, madrasta Simone, meus irmãos Mioko, Sthe, José e Guilherme, primos Benedicto, Miguel e Luísa, tio Rogério, tio Anderson, tia Silvana e tia Estela, muito obrigada pelo apoio.

A todos os meus amigos, em especial as minhas amigas Gabi Rando, Rosane, Thaís, Marcela, Maria Júlia Sako, Juliana Rizatto, Karen Mariotto, Thaís Zucchi e aos meus amigos Guilherme Augusto, Higor Oliveira, Hugo Akira, José, Daniel Nascimento, José Zucchi por estarem comigo. Obrigada por todo o apoio e companheirismo.

As minhas amigas e “*roommates*” Viviane Aparecida de Oliveira Ciriaco e Raphaela Neto Pereira, agradeço muito por me receberem em Botucatu, me acolherem quando mais precisei, por aguentar todos os dias, pelos conselhos e nossas sessões de terapia em conjunto. Estarei sempre grata por terem vocês em minha vida, amo vocês!

Agradeço ao nosso grupo KIR por estarmos juntos nessa batalha para analisar esses genes.

As minhas parceiras e parceiros de laboratório, Nayane Silva (minha francesa preferida), Heloísa Andrade com todo apoio e suporte, Isabelle Silva (minha parceira de I.C), Lívia Ramos (minha querida perita), Marcel Ferreira (grande Marshal), Ícaro Scalisse (guerreiro do grupo KIR), João Toloi, Ingrid Ferraz, Luise Tini, Nathaly Ogata, Luciana Borali (ombro amigo). Obrigada por me ajudarem, pelas conversas e desabafos.

Ao programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), pela oportunidade e por confiarem em mim.

Aos membros da banca avaliadora, por aceitarem o convite e contribuírem com a minha formação.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), que possibilitou dedicação exclusiva para a elaboração do trabalho através da bolsa de mestrado.

A todos, que contribuíram com os meus estudos e pesquisa, durante todos esses anos.

Por fim, gostaria de agradecer a minha companheira de quatro patas, Nina, por sempre estar comigo em todos os momentos, me acompanhar durante os momentos de escrita, não sei o que seria de mim sem você, Ninoca! Te amo muito e espero viver mais oportunidades com você por mais anos.

*Epígrafe*

“Como a neve que acabou de se acomodar  
Vamos respirar, como na primeira vez”

***(Zero O’Clock - BTS)***

## SUMÁRIO

<b>Lista de Figuras</b> .....	<b>12</b>
Lista de Figuras - Capítulo I.....	12
Lista de Figuras - Capítulo II (artigo).....	12
Lista de Figuras do Capítulo II (artigo) - Material Suplementar.....	12
<b>Lista de Tabelas</b> .....	<b>14</b>
Lista de Tabelas - Capítulo I.....	14
Lista de Tabelas - Capítulo II (artigo).....	14
Lista de Tabelas do Capítulo II (artigo) - Material Suplementar.....	14
<b>Lista de Abreviaturas e Siglas</b> .....	<b>14</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>18</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>19</b>
<b>CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>21</b>
1. As células Natural Killer e os receptores KIR.....	21
2. Receptores KIR e associação com doenças.....	29
3. Gene KIR2DS4.....	31
Frequência de KIR2DS4-full e KIR2DS4-del em diferentes populações.....	34
4. Dificuldades metodológicas para análise dos genes KIR.....	35
Caracterização dos bancos de dados genômicos públicos: Projeto 1000 Genomas utilizado no estudo.....	38
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>39</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>40</b>
Objetivo Geral.....	40
Objetivos Específicos.....	40
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>41</b>
<b>CAPÍTULO II - ARTIGO</b> .....	<b>47</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>48</b>
<b>Keywords: KIR2DS4, copy number variation, NGS, KIR2DS4-del</b> .....	<b>48</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>49</b>
<b>Methods</b> .....	<b>51</b>
The kir-mapper workflow and read alignment: the map algorithm.....	51
Determining copy numbers: the ncopy algorithm.....	53
Calling SNPs and KIR alleles: the genotype algorithm.....	54
Testing kir-mapper with samples from all biogeographic regions.....	55
Comparing Kir-mapper and PING.....	56
<b>Results</b> .....	<b>56</b>
Presence/absence of KIR2DS4 in different biogeographic regions.....	56
The number of KIR2DS4 copies among individuals.....	57
KIR2DS4 allele distribution.....	58
The frequency of a functional KIR2DS4.....	59
Comparing Kir-mapper and PING.....	60
<b>Discussion</b> .....	<b>62</b>

<b>References.....</b>	<b>65</b>
<b>Supplementary.....</b>	<b>68</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>77</b>

## Lista de Figuras

### Lista de Figuras - Capítulo I

Figura 1. Mecanismos de regulação da atividade de células NK, de acordo com a interação de seus receptores com os ligantes da célula-alvo ou ausência desses ligantes.....	23
Figura 2. Localização dos genes <i>KIR</i> no cromossomo 19.....	25
Figura 3. Haplótipos A e B dos genes <i>KIR</i> .....	26
Figura 4. Estrutura dos receptores KIR.....	28
Figura 5. Nomenclatura utilizada para os genes <i>KIR</i> .....	29

### Lista de Figuras - Capítulo II (artigo)

Figure 1: The kir-mapper workflow to produce BAM files for each sample, call copy numbers, SNPs, and alleles.....	51
Figure 2: The differences observed for read alignment when using BWA (A) and kir-mapper (B) considering gene <i>KIR2DS4</i> .....	52
Figure 3: The <i>KIR2DS4</i> copy number determination using kir-mapper::ncopy for CLM population.....	54
Figure 4: The proportion of individuals carrying at least one copy of <i>KIR2DS4</i> in different biogeographic regions.....	57
Figure 5: The number of copies of <i>KIR2DS4</i> in different populations.....	58

### Lista de Figuras do Capítulo II (artigo) - Material Suplementar

Figure S1: Kir-mapper and PING genotypes compare ( <i>KIR2DS4</i> ) for Colombia (CLM).....	68
Figure S2: Kir-mapper and PING genotypes compare ( <i>KIR2DS4</i> ) for British (GBR).....	69
Figure S3: Kir-mapper and PING genotypes compare ( <i>KIR2DS4</i> ) for Yoruba (ITU).....	69
Figure S4: Kir-mapper and PING genotypes compare ( <i>KIR2DS4</i> ) for Japanese (JPT).....	70
Figure S5: Kir-mapper and PING genotypes compare ( <i>KIR2DS4</i> ) for Yoruba (YRI).....	71

Figure S6: The KIR2DS4 copy number determination using kir-mapper::ncopy for GBR.....	72
Figure S7: The KIR2DS4 copy number determination using kir-mapper::ncopy for JPT.....	73
Figure S8: The KIR2DS4 copy number determination using kir-mapper::ncopy for ITU.....	74
Figure S9: The KIR2DS4 copy number determination using kir-mapper::ncopy for YRI.....	75
Figure S10: Number of copies of KIR2DS4 in all the samples. The graphic represents frequency (%) and the quantity of the samples of each population of 1000 Genomes Project (17), CLM, GBR, JPT, ITU and YRI.....	75

## Lista de Tabelas

### Lista de Tabelas - Capítulo I

Tabela 1: A distribuição dos alelos de acordo com os genótipos KIR2DS4-full e KIR2DS4-del.....	34
--	----

### Lista de Tabelas - Capítulo II (artigo)

Table 1: The frequency of <i>KIR2DS4</i> alleles in different populations.....	59
Table 2: Frequency (%) of samples carrying different KIR2DS4 genotypes in five populations from the 1000Genomes Project.....	60

### Lista de Tabelas do Capítulo II (artigo) - Material Suplementar

Table S1: The frequency of different genotypes regarding the number of copies of KIR2DS4 in different populations.....	68
--	----

### Lista de Abreviaturas e Siglas

<b>1000 Genomas</b>	Projeto 1000 Genomas
<b>aGVHD</b>	Doença aguda do enxerto contra o hospedeiro
<b>bp</b>	Pares de base
<b>BWA</b>	Alinhador Burrows-Wheeler
<b>CLM</b>	Colombianos de Medellin
<b>CCL3</b>	Quimiocina de CC-3
<b>CCL4</b>	Quimiocina de CC-4
<b>CDS</b>	Sequências codificadoras
<b>CNV</b>	Varição no número de cópias
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>CD16</b>	Cluster de diferenciação 16
<b>CD56<sup>bright</sup></b>	Subpopulação de células NK com alta densidade de CD56
<b>CD56<sup>dim</sup></b>	Subpopulação de células NK com baixa densidade de CD56

<b>CEACAM</b>	Molécula de adesão celular relacionada com antígeno de carcinoembrionário
<b>COVID-19</b>	Doença por Coronavírus 2019
<b>DAP10</b>	Proteína ativadora de DNX-10
<b>DAP12</b>	Proteína ativadora de DNX-12
<b>DC</b>	Célula dendrítica
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>GBR</b>	Britânicos na Inglaterra e Escócia
<b>GPVI</b>	Glicoproteína VI
<b>GWAS</b>	Estudos de associação genômica ampla
<b>HCV</b>	Hepatite C
<b>hg38</b>	Homo sapiens (human) genome assembly GRCh38
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HLA</b>	Antígeno Leucocitário Humano
<b>HLA-Cw4</b>	Variação de alelo do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA)-C
<b>HLA-Cw6</b>	Variação de alelo do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA)-C
<b>HLA-I</b>	Antígeno Leucocitário Humano de Classe I
<b>HSCT</b>	Transplantes de células-tronco hematopóéticas
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon-gamma
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IL-2</b>	Interleucina 2
<b>InDel</b>	Inserção/Deleção
<b>IPD-KIR</b>	The Immuno Polymorphism Database - Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor
<b>ITAM</b>	Domínio citoplasmático do imunoreceptor ativador baseado em tirosina
<b>ITIM</b>	Imunoreceptor inibidor baseado em tirosina
<b>ITU</b>	Indiano Telugu

<b>JPT</b>	Japoneses em Tóquio
<b>KIR</b>	Receptores Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor
<b>KIR2DS4</b>	Killer cell immunoglobulin like receptor, two Ig domains and short cytoplasmic tail 4
<b>KIR2DS4*unresolved</b>	Alelo de KIR2DS4 novo ou não-resolvido
<b>KIR2DS4-del</b>	KIR2DS4 com deleção de 22 pares de base no éxon 5
<b>KIR2DS4-full</b>	Alelo de KIR2DS4 funcional
<b>KIR2DS4-null</b>	Ausência de KIR2DS4
<b>KLR</b>	Receptores semelhantes à lectina em células assassinas
<b>LAIR</b>	Leucócitos associados com domínio com receptor-I
<b>LAMP-1</b>	Proteína 1 de membrana associada ao lisossomo
<b>LILR</b>	Receptores leucocitários semelhantes à imunoglobulina
<b>LRC</b>	Complexo de Receptores Leucocitários
<b>MHC</b>	Complexo principal de histocompatibilidade
<b>MIP-1<math>\beta</math></b>	Proteína inflamatória de macrófagos-1 beta
<b>NGS</b>	Sequenciamento de Nova Geração
<b>NK</b>	Célula Natural Killer
<b>NKG2</b>	Natural Killer Group 2
<b>OSCAR</b>	Receptor associado com osteoclasto
<b>PCR</b>	Reação em Cadeia da Polimerase
<b>PCR-SSP</b>	Reação em Cadeia da Polimerase com primer de sequência específica
<b>PSG</b>	Glicoproteína gravidez específica
<b>qRT-PCR</b>	PCR quantitativa em tempo real
<b>RA</b>	Artrite Reumatoide
<b>SABE</b>	Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
<b>SHP-1/2</b>	Proteína Tirosina Fosfatase Src Homology 2

<b>Siglecs</b>	Sigleucinas
<b>SNP</b>	Polimorfismo de base única
<b>T CD4+</b>	Células T com marcador de superfície CD4
<b>T CD8+</b>	Células T com marcador de superfície CD8
<b>Tel-A</b>	Região telomérica A
<b>TGS</b>	Sequenciamento de terceira geração
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral-alfa
<b>VCF</b>	Variant call format
<b>WGS</b>	Sequenciamento completo
<b>YRI</b>	Yoruba em Ibadã

## **Título da Dissertação - Diversidade de Número de Cópias e Variantes Alélicas do gene *KIR2DS4* em Populações Mundiais**

Impacto científico esperado: Desenvolvimento de uma nova metodologia para análise dos genes *KIR*, em especial *KIR2DS4*; compreender a distribuição dos polimorfismos do gene *KIR2DS4* e suas frequências em diversas populações ao redor do mundo, fornecendo uma base sólida para investigações futuras envolvendo análise funcional.

Impacto social esperado: a possibilidade de avaliação dos genes *KIR* em genomas completos e exomas permitirá a criação de modelos estatísticos que detectam esses alelos em plataformas de genotipagem. Com isso, poderemos avaliar se esses genes estão relacionados com diversas doenças, em estudos de associação que já foram realizados, como, por exemplo, Covid-19 e Dengue, definindo variantes que podem influenciar o prognóstico e o tratamento de diversas doenças.

Impacto econômico: independência do Brasil sobre programas de análise desses genes, visto que os kits atuais de sequenciamento e as estratégias de análise são comerciais; possibilidade de incluir os genes *KIR* na gama de genes considerados para decisões terapêuticas e seleção de doadores.

## RESUMO

Os receptores KIR e NKG2 estão presentes na superfície das células Natural Killer (NK), desempenhando um papel crucial principalmente na resposta imune inata. Esses receptores interagem com ligantes presentes nas células-alvo e podem levar à ativação das células NK e liberação de grânulos citotóxicos e/ou citocinas, com destruição da célula alvo, ou podem desencadear mecanismos de inibição da citotoxicidade. O gene *KIR2DS4* é responsável pela codificação de um receptor ativador dentre genes *KIR* presentes no cromossomo 19. O receptor KIR2DS4 se liga principalmente aos antígenos leucocitários de histocompatibilidade HLA-C, presentes na superfície de células somáticas em baixa quantidade. Existem duas versões do receptor KIR2DS4: funcional (proteína completa, KIR2DS4-full) e não funcional (proteína incompleta ou truncada, KIR2DS4-del) devido a uma deleção de 22 pares de base no éxon 5 que resulta em um códon de parada prematuro. Estudos indicam possíveis associações entre este receptor e suas variantes em transplantes, gravidez e infecções virais. Para esta dissertação, foi desenvolvido uma metodologia computacional para minimizar erros de alinhamento e mapeamento devido à alta similaridade e à natureza polimórfica dos genes *KIR*. Com essa nova tecnologia, detectamos SNPs e *indels* ao longo do gene *KIR2DS4*, inferimos o número de cópias deste genes e quais alelos estão presentes em cada indivíduo estudado. Aplicamos esse método em 490 amostras oriundas da Europa, África, América do Sul e Ásia, todas do projeto 1000 Genomas. As maiores frequências de ausência de KIR2DS4 foram observadas no sul da Ásia e na América (Colômbia), com 10.8% e 8.6%, respectivamente. Identificamos 12 alelos diferentes, sendo os mais mais frequentes: KIR2DS4\*001 (33.1%); KIR2DS4\*003 (15.9%) e KIR2DS4\*null (ausência de KIR2DS4, 22.3%). Os indivíduos do sul da Ásia geralmente apresentam KIR2DS4 não funcional, seja pela ausência do gene ou pela presença de um alelo truncado. A descrição da diversidade do gene *KIR2DS4* em todas essas populações contribuirá para um melhor entendimento do papel desse receptor na gestação ou em diversas condições patológicas, como doenças autoimunes ou infecciosas e tumores.

**Palavras-chave:** *KIR2DS4*, polimorfismo, KIR2DS4-del, NGS.

## ABSTRACT

The KIR and NKG2 receptors in the Natural Killer (NK) cell surface play a crucial role mainly in the innate immune response. These receptors interact with ligands present on target cells, modulating the NK cell cytotoxic function. The *KIR2DS4* gene is responsible for encoding an NK activating receptor. The KIR2DS4 receptor binds mainly to the human leukocyte antigen HLA-C antigens, which are present in low quantities on the surface of somatic cells. This receptor might be present or absent in an individual, and, when present, might present two versions, the full-length one and a truncated and non-functional one. Studies indicate possible associations between this receptor and its variants in transplants, pregnancy, and viral infections. For this dissertation, we developed a computational methodology to genotype KIR genes from whole-genome sequencing data. It allowed for a more accurate detection of SNPs and indels along the *KIR2DS4* gene, determination of copy numbers of different alleles. This method was applied to 490 samples from Europe, Africa, South America, and Asia, all from the 1000 Genomes Project. The highest frequencies of KIR2DS4 absence were observed in South Asia and America (Colombia), with 10.8% and 8.6%, respectively. We also detected 12 different alleles, and the most frequent ones are: KIR2DS4\*001 (33.1%); KIR2DS4\*003 (15.9%), and KIR2DS4\*null (absence of KIR2DS4, 22.3%). Most individuals in South Asia present a non-functional KIR2DS4 (comprising KIR2DS4 absence or the KIR2DS4\* absence). Describing the diversity of the KIR2DS4 gene in all these populations will contribute to a better understanding of the role of this receptor in gestation or in various pathological conditions, such as autoimmune diseases, infectious diseases, and tumors.

**Key-words:** *KIR2DS4*, polymorphism, KIR2DS4-del, NGS.

## **CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA**

## INTRODUÇÃO

### 1. As células *Natural Killer* e os receptores KIR

O sistema imune tem sua origem durante o desenvolvimento fetal, mas sua maturação completa ocorre após o nascimento, continuando ao longo da infância e adolescência (1). A pressão exercida por patógenos tem sido a principal força na evolução do sistema imunológico, que é caracterizado por um conjunto de tecidos, órgãos e células que desempenham a função de proteção contra patógenos e promovem o equilíbrio homeostático de saúde e o bem-estar (2–4). Essas respostas são didaticamente divididas em duas formas, imunidade inata e adaptativa, com componentes específicos de cada uma delas e componentes comuns a ambas.

A resposta inata é representada por barreiras físicas, fisiológicas e químicas, que atuam como defesas primárias do organismo. Além disso, um grupo de proteínas e células atuam no reconhecimento de patógenos e na defesa inicial. Entre essas células, podemos citar os neutrófilos, as células dendríticas (DC), os monocitos/macrófagos, as células *natural killer* (NK), e outros componentes do sistema imune que atuam juntamente com os fatores do sistema complemento (2). A resposta adaptativa é organizada em torno de duas classes de linfócitos especializados: células T, especificamente os linfócitos T CD4+ e T CD8+, e células B (2,5), que, através da diversidade de receptores, são capazes de direcionar a eliminação específica de patógenos e desenvolver memória imunológica de longa duração contra reinfecção (5). As células B desempenham um papel importante na resposta imune humoral, enquanto as células T estão mais envolvidas na resposta imune mediada por células (6).

Na imunidade inata, as células NK são capazes de induzir a morte celular por apoptose de células que estejam sob estresse oxidativo, infectadas por vírus, ou neoplásicas (7,8). Elas atuam na resposta imunológica por meio de citotoxicidade celular dependente ou não de anticorpos (7,8), liberando perforinas e granzimas de grânulos intracelulares após se ligarem com as células-alvo (9) e produzem citocinas que regulam a atividade dos linfócitos T e células dendríticas (DCs) (7). As NKs secretam grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, como interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) (7,8) e

## References

1. Falco M, Moretta L, Moretta A, Bottino C. KIR and KIR ligand polymorphism: a new area for clinical applications? *Tissue Antigens*. 2013;82(6):363–73.
2. Kennedy PR, Chazara O, Gardner L, Ivarsson MA, Farrell LE, Xiong S, et al. Activating KIR2DS4 Is Expressed by Uterine NK Cells and Contributes to Successful Pregnancy. *J Immunol Author Choice*. 1º de dezembro de 2016;197(11):4292–300.
3. Zúñiga J, Romero V, Azocar J, Terreros D, Vargas-Rojas MI, Torres-García D, et al. Protective KIR–HLA interactions for HCV infection in intravenous drug users. *Mol Immunol*. agosto de 2009;46(13):2723–7.
4. Merino AM, Dugast AS, Wilson CM, Goepfert PA, Alter G, Kaslow RA, et al. KIR2DS4 Promotes HIV-1 Pathogenesis: New Evidence from Analyses of Immunogenetic Data and Natural Killer Cell Function. Unutmaz D, organizador. *PLoS ONE*. 5 de junho de 2014;9(6):e99353.
5. Graef T, Moesta AK, Norman PJ, Abi-Rached L, Vago L, Older Aguilar AM, et al. KIR2DS4 is a product of gene conversion with KIR3DL2 that introduced specificity for HLA-A\*11 while diminishing avidity for HLA-C. *J Exp Med*. 26 de outubro de 2009;206(11):2557–72.
6. 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*. 1º de outubro de 2013;191(7):3553–62.
7. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*. 7 de setembro de 2000;343(10):702–9.
8. Moraes MM de. Genotipagem do repertório KIR e análise da expressão dos genes KIR (KIR2DS4) e sua interação com a variação genética do Gene HLA-C em pacientes transplantados renais com e sem episódios de rejeição aguda pós-transplante [Internet] [Tese]. [Curitiba]: Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Genética; 2011 [citado 4 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/27057>
9. Vollmers S, Lobermeyer A, Körner C. The New Kid on the Block: HLA-C, a Key Regulator of Natural Killer Cells in Viral Immunity. *Cells*. 10 de novembro de 2021;10(11):3108.
10. IPD-KIR [Internet]. 2022. IPD-KIR. Disponível em: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/about/>
11. Maxwell LD, Wallace A, Middleton D, Curran MD. A common KIR2DS4 deletion variant in the human that predicts a soluble KIR molecule analogous to the KIR1D molecule observed in the rhesus monkey: Maxwell et al : A predicted soluble KIR2DS4 deletion variant. *Tissue Antigens*. setembro de 2002;60(3):254–8.
12. Middleton D, Williams F, Halfpenny IA. KIR genes. *Transpl Immunol*. agosto de 2005;14(3–4):135–42.
13. Behairy OG, El-Shimi OS, Shalan NH, Baghdady SM. Association of the killer immunoglobulin-like receptor genes KIR2DS1 and KIR2DS4 with pediatric autoimmune hepatitis type I in Egypt. *Egypt Liver J*. dezembro de 2021;11(1):75.
14. Middleton D, Gonzalez A, Gilmore PM. Studies on the expression of the deleted KIR2DS4\*003 gene product and distribution of KIR2DS4 deleted and nondeleted versions in different populations. *Hum Immunol*. fevereiro de 2007;68(2):128–34.
15. Zhuang YL, Zhu CF, Zhang Y, Song YH, Wang DJ, Nie XM, et al. Association of

- KIR2DS4 and its variant KIR1D with syphilis in a Chinese Han population: Association of KIR2DS4 and syphilis. *Int J Immunogenet.* abril de 2012;39(2):114–8.
16. Gowdavally S, Tsamadou C, Platzbecker U, Sala E, Valerius T, Klein S, et al. KIR2DS4 and Its Variant KIR1D in KIR-AA Genotype Donors Showed Differential Survival Impact in Patients with Lymphoid Disease after HLA-Matched Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* julho de 2023;29(7):457.e1-457.e10.
  17. Dębska-Zielkowska J, Moszkowska G, Zieliński M, Zielińska H, Dukat-Mazurek A, Trzonkowski P, et al. KIR Receptors as Key Regulators of NK Cells Activity in Health and Disease. *Cells.* 14 de julho de 2021;10(7):1777.
  18. Song L, Bai G, Liu XS, Li B, Li H. Efficient and accurate KIR and HLA genotyping with massively parallel sequencing data. *Genome Res.* junho de 2023;33(6):923–31.
  19. Norman PJ, Hollenbach JA, Nemat-Gorgani N, Marin WM, Norberg SJ, Ashouri E, et al. Defining KIR and HLA Class I Genotypes at Highest Resolution via High-Throughput Sequencing. *Am J Hum Genet.* agosto de 2016;99(2):375–91.
  20. Marin WM, Hollenbach JA. Software update: Interpreting killer-cell immunoglobulin-like receptors from whole genome sequence data with PING. *HLA.* maio de 2023;101(5):441–8.
  21. Byrska-Bishop M, Evani US, Zhao X, Basile AO, Regier AA, Corvelo A, et al. High coverage whole genome sequencing of the expanded 1000 Genomes Project cohort including 602 trios.
  22. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics.* 15 de julho de 2009;25(14):1754–60.
  23. Robinson JT. Integrative genomics viewer. *C O Rresp O N N Ce.* 2011;29(1).
  24. Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennell T, Ruan J, Homer N, et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics.* 15 de agosto de 2009;25(16):2078–9.
  25. Garrison E, Marth G. Haplotype-based variant detection from short-read sequencing [Internet]. arXiv; 2012 [citado 13 de setembro de 2023]. Disponível em: <http://arxiv.org/abs/1207.3907>
  26. Picard [Internet]. Picard Toolkit. Disponível em: <https://broadinstitute.github.io/picard/>
  27. Moreau P, Contu L, Alba F, Lai S, Simoes R, Orrù S, et al. HLA-G Gene Polymorphism in Human Placentas: Possible Association of G\*0106 Allele with Preeclampsia and Miscarriage. *Biol Reprod.* 1º de setembro de 2008;79(3):459–67.
  28. Olieslagers TI, Voorter CEM, Groeneweg M, Xu Y, Wieten L, Tilanus MGJ. New insights in HLA -E polymorphism by refined analysis of the full-length gene. *HLA.* março de 2017;89(3):143–9.
  29. WhatsHap [Internet]. WhatsHap. Disponível em: <https://whatshap.readthedocs.io/en/latest/guide.html>
  30. Delaneau O, Zagury JF, Robinson MR, Marchini JL, Dermitzakis ET. Accurate, scalable and integrative haplotype estimation. *Nat Commun.* 28 de novembro de 2019;10(1):5436.
  31. ggplot2 [Internet]. Disponível em: <https://ggplot2.tidyverse.org/>
  32. The R Project for Statistical Computing [Internet]. R Software. Disponível em: <https://www.r-project.org/>
  33. Posit [Internet]. RStudio Desktop. Disponível em:

- <https://posit.co/download/rstudio-desktop/>
34. Augusto DG. The Impact of KIR Polymorphism on the Risk of Developing Cancer: Not as Strong as Imagined? *Front Genet* [Internet]. 28 de junho de 2016 [citado 7 de março de 2024];7. Disponível em:  
<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fgene.2016.00121/abstract>
  35. Augusto DG. GENES KIR NO BRASIL: CARACTERIZAÇÃO DE TRÊS POPULAÇÕES. 2006;
  36. Middleton D, Meenagh A, Gourraud PA. KIR haplotype content at the allele level in 77 Northern Irish families. *Immunogenetics*. 16 de janeiro de 2007;59(2):145–58.
  37. Farias TDJ, Brugiapaglia S, Croci S, Magistrini P, Curcio C, Zguro K, et al. HLA-DPB1\*13:01 associates with enhanced, and KIR2DS4\*001 with diminished protection from developing severe COVID-19. *HLA*. 18 de outubro de 2023;