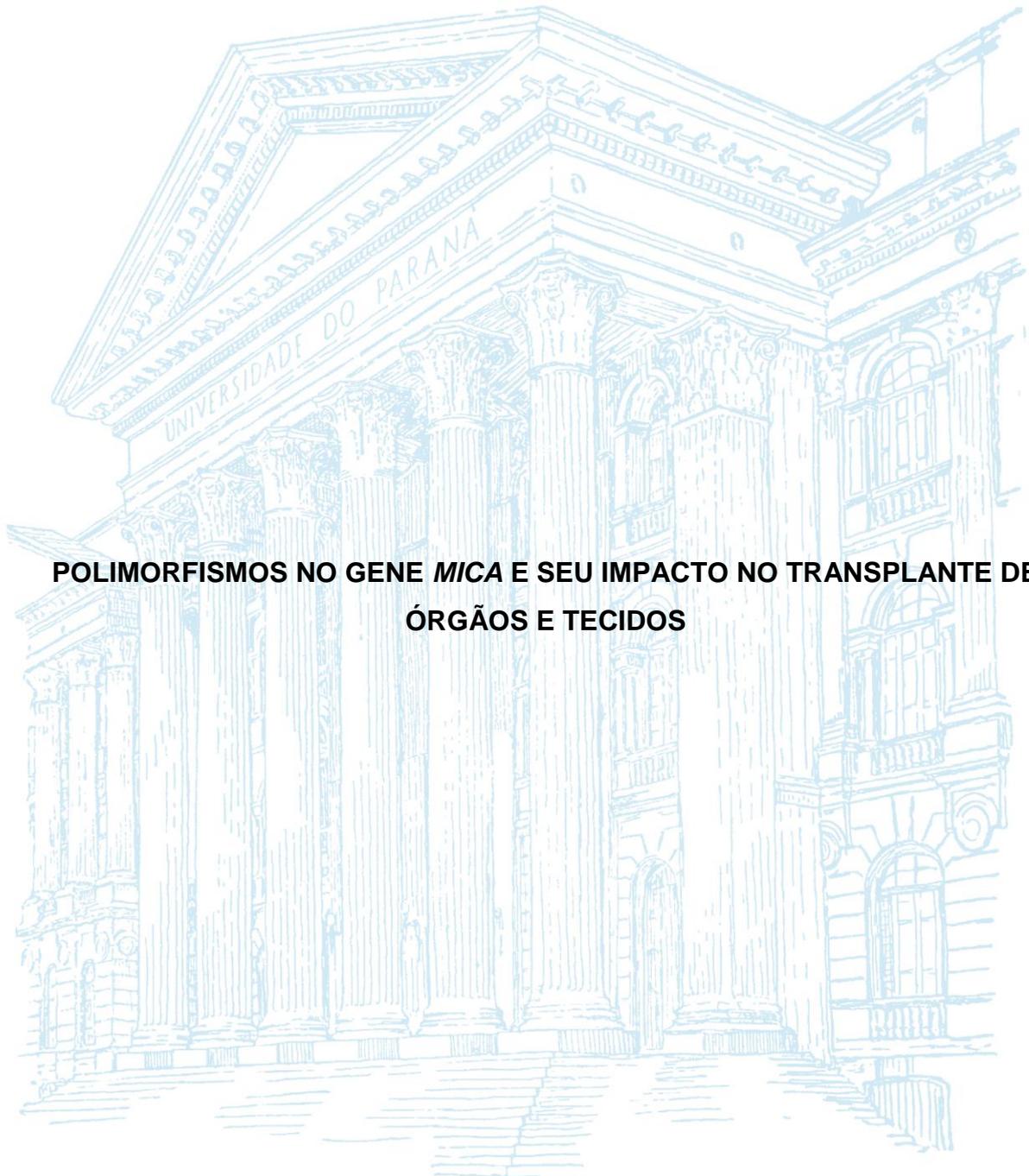


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIA EDUARDA DUGONSKI



**POLIMORFISMOS NO GENE *MICA* E SEU IMPACTO NO TRANSPLANTE DE
ÓRGÃOS E TECIDOS**

CURITIBA

2017

MARIA EDUARDA DUGONSKI

**POLIMORFISMOS NO GENE *MICA* E SEU IMPACTO NO TRANSPLANTE DE
ÓRGÃOS E TECIDOS**

Monografia apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas, Departamento de Genética, Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria da Graça Bicalho.
Coorientadora: Dr^a. Matilde Risti.

CURITIBA

2017

Aos meus pais e aos meus avós, por me proporcionarem a oportunidade de ser quem eu sou e estar onde estou hoje e dos quais me orgulho muito por suas histórias de vida, dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus por estar sempre junto à mim e me indicar a certeza de um propósito.

Aos meus pais, Marília da Luz Dugonski e Altevir Dugonski, por me amarem tanto, me ensinarem tudo desde que nasci, por todo o apoio, motivação, paciência e confiança em mim.

Ao meu irmão, João Gabriel Dugonski, pela cumplicidade e companheirismo que sempre tivemos e que sei que sempre teremos, por estar sempre me acalmando, descontraindo e cuidando de mim.

À minha avó, Nerci Terezinha da Luz, por sempre me incentivar desde pequena, confiar em minha capacidade, me tranquilizar e me confortar em todas as situações.

Aos meus avós, Innocêncio e Adelaide Dugonski (*in memoriam*), por todo o carinho e amor.

À Professora Doutora Maria da Graça Bicalho pela orientação, confiança, por se fazer presente sempre que precisei de ajuda e por me auxiliar durante todo o trabalho desenvolvido e crescimento que tive neste ano.

À Doutora Matilde Risti pela disposição e atenção em me acompanhar durante a realização deste trabalho e por se fazer disponível mesmo estando outro país.

À toda equipe do Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade, LIGH UFPR, por me acolher e me auxiliar durante este ano.

Gostaria de agradecer à Universidade Federal do Paraná (UFPR) e à sociedade em geral por investirem em minha educação e por me proporcionarem amadurecer pessoal e profissionalmente. Agradeço profundamente à Universidade Federal do Paraná pela excelente formação que me foi dada.

“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood”.

Marie Skłodowska-Curie.

RESUMO

Genes *HLA* (Complexo Principal de Histocompatibilidade Humano) clássicos estão envolvidos no processo de rejeição/tolerância de enxertos no contexto de transplantes e são um dos focos na determinação de compatibilidade entre doador e receptor. Porém, há casos em que mesmo com bom pareamento há o desenvolvimento de rejeição. O gene *MICA* (*Major histocompatibility complex class I chain-related gene A*) é ainda pouco explorado neste cenário. Estando localizado na região *HLA* de classe I, mas não sendo caracterizado como clássico ele pode auxiliar em uma possível melhor compreensão destes casos. *MICA* está na posição 21.33 do cromossomo 6, é composto por 6 éxons e 5 íntrons, apresenta diversidade acentuada de alelos e expressa moléculas com semelhança estrutural às codificadas pelos genes *HLA* de Classe I, contudo não realizam apresentação de peptídeos. As moléculas *MICA* interagem com o receptor NKG2D (*C-Type lectin-like activating immunoreceptor*) presente em células NK (*natural killer*), células T $\gamma\delta$ e células T CD8⁺ $\alpha\beta$, partes integrantes do sistema imunológico. Os estudos apresentados nesta revisão indicaram uma expressão variada do gene *MICA* e sua associação com o resultado do transplante conforme o órgão ou tecido analisado. Em transplantes renais e de coração, de maneira geral, há indicação de associação de anticorpos anti-*MICA* e incidência de rejeição do enxerto. Transplantes de pâncreas e pulmões necessitam de mais estudos, mas é possível afirmar que foi observada expressão de *MICA* em enxertos pancreáticos com evidências de rejeição e associação de anticorpos anti-*MICA* e rejeição de enxerto pulmonar. Em transplantes de fígado, a molécula *MICA* solúvel no pós-transplante foi associada com aumento da incidência de rejeição e, em transplantes de coração, foi associada podendo contribuir para a aceitação do enxerto. Em transplantes de células tronco hematopoiéticas, há a associação entre incompatibilidade de *MICA-129* e maior incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro, além de *MICA* solúvel no pós-transplante estar associada ao aumento desta condição crônica e os anticorpos anti-*MICA* presentes no pré-transplante atuarem como fator de proteção contra esta condição.

Palavras-chave: Gene *MICA*. Polimorfismos de *MICA*. Transplantes de órgãos e tecidos.

ABSTRACT

Classic *HLA* genes (Human Leukocyte Antigen) are associated with graft outcome in transplants and participate on matching determination between donor and recipient. However, some cases with good match exhibit graft rejection. *MICA* gene (Major histocompatibility complex class I chain-related gene A) still is understudied in this context, it is located in the class I *HLA* region, but it is not classified as a classic gene. Therefore the study of the *MICA* gene could assist with the investigation of these cases which presents good matches for *HLA* classic genes and still presents rejection. *MICA* is located on chromosome 6, position 21.33, show 6 exons and 5 introns, has high allele diversity and expresses molecules that present some similarity with those expressed by the classic *HLA* genes, but do not show peptide presentation. *MICA* molecules interact with the NKG2D receptor (C-Type lectin-like activating immunoreceptor) on the NK cells (natural killer), T $\gamma\delta$ cells and T CD8⁺ $\alpha\beta$ cells, immunological system integrants. The studies presented here indicate that *MICA* expression pattern and its association with transplant outcome may be tissue specific. Renal and heart transplants usually present an association between anti-*MICA* antibodies and graft rejection. More studies are needed to fully comprehend this association within pancreas and lung transplants, but it is shown that *MICA* is expressed on pancreas graft that has evidence of rejection and there is an association between anti-*MICA* antibodies and lung graft rejection. Liver transplant studies revealed a correlation between soluble *MICA* post-transplantation and high incidence of rejection, although this molecule was shown to help a better acceptance of heart graft. Hematopoietic stem cell transplantation indicates a correlation between *MICA*-129 mismatch and high incidence of graft-versus-host disease. Besides that, soluble *MICA* post-transplantation is associated with the chronic graft-versus-host disease increase and anti-*MICA* antibodies pre-transplantation act like a protection factor against this condition.

Keywords: *MICA* gene. *MICA* polymorphism. Organ and tissue transplantation.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - POSIÇÃO DOS GENES <i>MICA</i> E <i>HLA-B</i> NO CROMOSSOMO 6....	20
FIGURA 2 - LOCALIZAÇÃO DO GENE <i>MICA</i> NO CROMOSSOMO 6.....	21
FIGURA 3 - ESTRUTURA DO GENE <i>MICA</i>	21

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – UTILIZAÇÃO DE DIFERENTES METODOLOGIAS PARA GENOTIPAGEM DO GENE <i>MICA</i>	24
QUADRO 2 – DIVISÃO DOS ALELOS DE <i>MICA</i> EM DOIS GRUPOS A PARTIR DO DIMORFISMO 129 Val/Met.....	28
QUADRO 3 – RELAÇÃO ENTRE <i>MICA</i> E PROGNÓSTICO DE TRANSPLANTES.....	38

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - FREQUÊNCIA DOS ALELOS MAIS COMUNS DO GENE <i>MICA</i> EM 12 POPULAÇÕES.....	27
-----------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aGVHD - *Acute graft-versus-host disease*
ATN - *Acute tubular necrosis*
ASPE - *Allele-specific primer extension*
CAN - *Chronic allograft nephropathy*
cGVHD - *Chronic graft-versus-host disease*
HLA - *Human Leukocyte Antigen*
HSP70 - *Heat Shock Protein*
MHC - *Major histocompatibility complex*
MIC - *MHC class I chain-related gene*
MICA - *MHC class I chain-related gene A*
NK - *Natural Killer Cell*
NKG2D - *C-Type lectin-like activating immunoreceptor*
PCR - *Polymerase Chain Reaction*
SBT - *Sequencing-based Typing*
sMICA – *Soluble MICA*
SNP - *Single nucleotide polymorphisms*
SSCP - *Single-Strand Conformation Polymorphism*
SSOP - *Sequence-Specific Oligonucleotide Probing*
SSP - *Sequence-Specific Primer*
STR - *short tandem repeat*
T CD4+ - *Linfócito T CD4+*
T CD8+ - *Linfócito T CD8+*
TLR – *Receptor Toll-like*
T $\gamma\delta$ - *Linfócitos T gama –delta*
WT – *Wild type*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	15
3. JUSTIFICATIVA	16
4. MATERIAIS E MÉTODOS	17
5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
5.1 GENES <i>MIC</i>	18
5.2 DESCRIÇÃO DO GENE <i>MICA</i>	18
5.3 GENE <i>MICA</i>	20
5.4 METODOLOGIAS DE GENOTIPAGEM DE <i>MICA</i>	22
5.5 FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DE <i>MICA</i>	25
5.6 DIMORFISMO <i>MICA-129Val/Met</i> E POLIMORFISMOS NO ÉXON 5 DO GENE <i>MICA</i>	27
5.7 A DIVERSIDADE ALÉLICA <i>MICA</i> E DOENÇAS CORRELACIONADAS	29
5.8 TRANSPLANTES E SISTEMA IMUNOLÓGICO	32
5.9 INFLUÊNCIA DE <i>MICA</i> NOS TRANSPLANTES	33
6. CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

1. INTRODUÇÃO

O gene *MICA* (*Major histocompatibility complex class I chain-related gene A*) está localizado na região de Classe I do Complexo Principal de Histocompatibilidade Humano (*Major histocompatibility complex – MHC*, sendo denominado, em humanos, *Human Leukocyte Antigens - HLA*) próximo aos genes *HLA* clássicos e não clássicos (*The MHC Sequencing Consortium*, 1999) e tem suas funções intimamente relacionadas com o sistema imunológico, auxiliando modulação, em situações de estresse, de células da defesa imunológica como as NK (*Natural Killers*) e os linfócitos T ao ligar-se aos receptores NKG2D (*C-Type lectin-like activating immunoreceptor*) expressos por elas (BAUER *et al.*, 1999). A expressão do gene *MICA* é induzida em situações de estresse celular de maneira a promover o reconhecimento de células afetadas por infecções microbianas ou mutações malignas (FIELDING *et al.*, 2014). Assim, é possível que em situações de estresse relacionadas a transplantes esta molécula possa ser mais expressa (ZOU *et al.*, 2007).

Este gene é encontrado no cromossomo 6 na posição 21.33 e é composto por 6 éxons separados por 5 íntrons (BAHRAM *et al.*, 1994). A estrutura dos produtos do gene *MICA* é similar à estrutura dos produtos dos genes *HLA* de classe I clássicos, sendo composta por 3 domínios externos ($\alpha 1-3$), um domínio transmembrana e um domínio citoplasmático (BAHRAM *et al.*, 1994). Porém, a molécula *MICA* não está associada a uma cadeia de β_2 -microglobulina e não apresenta ligação a peptídeos como convencionalmente as moléculas expressas pelos genes *HLA* de classe I exibem (GROH *et al.*, 1996, 1998).

Várias metodologias são empregadas para a genotipagem de *MICA* e sua melhor caracterização, tais como *Sequencing-based typing* (SBT), *Single strand conformational polymorphism* (SSCP), *Polymerase Chain Reaction-sequence-specific primer* (SSP), *Sequence specific oligonucleotide probe* (SSOP) e *Allele-specific primer extension* (ASPE), mas há relatos de dificuldades encontradas na obtenção de dados com exatidão devido a inevitabilidade da possibilidade de ocorrência de ambiguidades nos métodos de tipagem alelo específicos (COLLINS *et al.*, 2002).

O gene *MICA* é polimórfico e apresenta um grande número de alelos, sendo que as frequências destes alelos variam conforme a população estudada. Esta diversidade genética acentuada é de grande importância em relação ao desenvolvimento de rejeição em transplantes, como demonstrado os efeitos de

anticorpos anti-*MICA* correlacionados à rejeição de aloenxertos em diversos estudos de transplantes em órgãos e tecidos.

2. OBJETIVOS

O trabalho desenvolvido visa como objetivos principais:

1. Revisão bibliográfica sobre o gene *MICA* e os polimorfismos *MICA*.
2. Compilação das informações acerca da função do gene *MICA* e sua relação com transplantes de órgãos e tecidos.

3. JUSTIFICATIVA

Os genes pertencentes ao *HLA* (*Human Leukocyte Antigen*) de classe I clássicos têm sido muito estudados e indicados como biomarcadores por estarem associados à rejeição e tolerância de enxertos em transplantes de órgãos e tecidos e, por tanto, atuarem no sistema imunológico, tendo papel importante nos protocolos desenvolvidos para determinar compatibilidade no contexto de transplantes. Ainda assim, há casos em que mesmo o doador e receptor demonstrando compatibilidade nos genes *HLA* de classe I clássicos ocorre rejeição do enxerto. Neste cenário, percebeu-se a necessidade de complementação nas investigações do perfil de imunotolerância e compatibilidade em transplantes e o gene *MICA*, atuando no sistema imunológico e sendo ainda pouco explorado, pode auxiliar no esclarecimento destes episódios. Desta maneira, pode ser ressaltada a importância de estudos que reúnam informações sobre *MICA* e seu impacto em transplantes, compilando os avanços na área e resumizando estudos que possam auxiliar no prognóstico de eventos de rejeição tendo grande importância clínica.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido após extensa revisão bibliográfica realizada a partir de buscas especificamente direcionadas ao assunto abordado (o gene *MICA*, seus polimorfismos e sua relação com transplantes) sendo utilizadas bases de dados permitindo o acesso a artigos acadêmicos de diferentes revistas científicas e livros de diversos autores.

5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.1 GENES *MIC*

Os genes e pseudogenes da família *MIC* (MHC - *Major histocompatibility complex - class I chain-related genes*) foram descritos como uma família gênica que codifica cadeias polipeptídicas semelhantes àquelas codificadas pelos genes *MHC* de classe I clássicos. Em 1994, Bahram *et al.* utilizaram a sigla “*MIC*” - para nomear esses genes e seus produtos, os quais foram no mesmo ano denominados *PERB11* por Leelayuwat *et al.*

Os genes *MIC* localizam-se na região de Classe I do Complexo Principal de Histocompatibilidade Humano (*Major histocompatibility complex – MHC*, sendo denominado, em humanos, *Human Leukocyte Antigens - HLA*) próximos aos genes *HLA* clássicos e não clássicos (*The MHC Sequencing Consortium, 1999*).

Foram descritos inicialmente cinco membros pertencentes a família gênica *MIC* (entre eles *MICA* e *MICB*, os únicos expressos) (BAHRAM *et al.*, 1994 e LEELAYUWAT *et al.*, 1994). Em estudos posteriores esse número foi ampliado para sete, com a inclusão de 5 pseudo genes (*MICC*, *MICD* e *MICE*, *MICF* e *MICG*). Os genes *MICA* e *MICB* estão localizados, nesta ordem, a 46.4 e 141.2 kb de distância do gene *HLA-B* em direção ao centrômero (BAHRAM, 2000). Os genes *MICC*, *MICD* e *MICE* apresentam maior proximidade aos genes *HLA-E*, *HLA-A* e *HLA-F*, respectivamente (BAHRAM *et al.*, 1994). O gene *MICC* está distante 70kb do gene *HLA-E* em direção ao telômero, *MICD* distante 28kb do gene *HLA-A* em direção ao centrômero, *MICE* e *MICG* localizados entre os genes *HLA-G* e *HLA-F* a 18 e 85.5kb em direção ao centrômero e o gene *MICF* distante 24kb do gene *HLA-G* em direção ao centrômero (SHIINA *et al.*, 1999).

5.2 DESCRIÇÃO DO GENE *MICA*

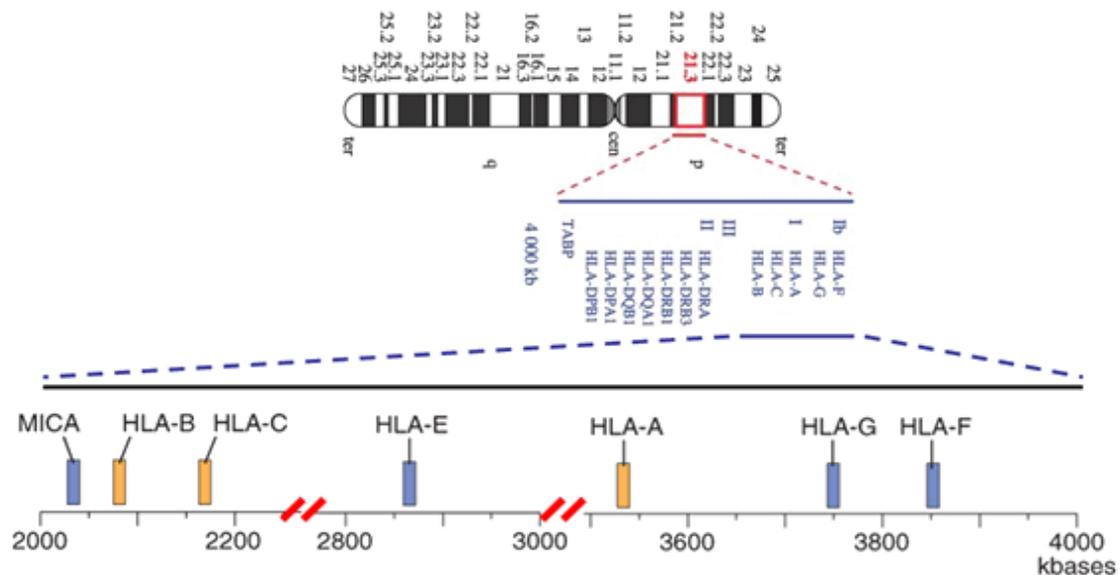
O gene *MICA* (*MHC class I chain-related gene A*) codifica uma cadeia polipeptídica que apresenta semelhança estrutural com as cadeias polipeptídicas α codificadas pelos genes *MHC* de Classe Ia. No entanto, a cadeia α não se associa a β_2 -microglobulina e as proteínas *MICA* não possuem função apresentadora de peptídeo (GROH *et al.*, 1996, 1998). Sua principal função tem sido atuar como ligante

de um receptor de superfície celular presente em células NK (*Natural Killers*) denominado NKG2D (*C-Type lectin-like activating immunoreceptor*), que se caracteriza por estar associado à proteína adaptadora de membrana DAP10, responsável por iniciar a transdução de sinais e ativação celular. NKG2D também é expresso em células T $\gamma\delta$ e células T CD8⁺ $\alpha\beta$ (BAUER *et al.*, 1999).

O gene *MICA* tem sua expressão induzida pelo estresse celular associado a infecções e oncogênese (GROH *et al.*, 1999; citado por COX *et al.*, 2014). Sua expressão em condições fisiológicas normais está limitada a superfície de células do epitélio gástrico (GROH *et al.*, 1998), fibroblastos (ZWIRNER *et al.*, 1999), células endoteliais e fibroblastos humanos recém isolados, medula do timo, epitélio da córnea, queratinócitos humanos, monócitos e linhas celulares de fibroblastos e epitélios humanos.

A descrição do gene *MICA* ocorreu durante investigação da associação do gene *HLA-B*27* com doenças inflamatórias, onde simultaneamente investigavam-se também outras sequências gênicas codificadoras próximas ao gene *HLA-B* (BAHRAM *et al.*, 1994). Nesse mesmo estudo, os pesquisadores reportaram que havia indicativos de que a cadeia de *MICA* teria evoluído para uma função relacionada às funções dos genes *MHC* de classe I típicos, mesmo que diferente.

A descrição do gene *MICA* se deu a partir do isolamento de clones de cDNA. Na oportunidade reportou-se que o gene teria a extensão de 11.722 pb localizando-se a 46,4 kb de distância de *HLA-B* em direção ao centrômero e a 70 kb de distância de *MICB* em direção ao telômero no cromossomo 6 (BAHRAM *et al.*, 1996). Estudos posteriores demonstraram que os genes *MICA* e *HLA-B* estão associados e que apresentam desequilíbrio de ligação. Os alelos *MICA* de alta frequência estão associados a mais de um alelo *HLA-B* diferente, mas este padrão não é recíproco, ou seja, alelos *HLA-B* são associados geralmente a um único alelo *MICA*. Esse padrão sugere que os alelos *MICA* tiveram uma origem mais precoce do que os principais ramos de alelos *HLA-B* (GAO, SINGLE *et al.*, 2006; MURO, LÓPEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2012).

FIGURA 1 – POSIÇÃO DOS GENES *MICA* E *HLA-B* NO CROMOSSOMO 6.

FONTE: Ahmed, Z.; Askar, M. *MICA* (MHC class I polypeptide-related sequence A). **Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology**. Disponível em: <<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/MICAID41364ch6p21.html>>. Acesso em Outubro 2017.

5.3 GENE *MICA*

O gene *MICA* está localizado no braço curto (p) do cromossomo 6 na posição 21.33 (BAHRAM *et al.*, 1994) (Figura 2). Estrutura-se em 6 éxons separados por 5 íntrons, o primeiro éxon codifica o peptídeo líder e é seguido por um intron de 6.840 pares de base, que contém uma extensão e tamanho incomum de pares de bases quando comparado com os genes de classe I (BAHRAM *et al.*, 1996).

A cadeia polipeptídica codificada por *MICA* é composta por três domínios extracelulares (α_1 , α_2 , α_3) codificados respectivamente pelos éxons 2, 3 e 4, um segmento transmembrana codificado pelo éxon 5 e uma cauda citoplasmática com um terminal carboxila codificada pelo éxon 6 (BAHRAM *et al.*, 2000; citado por CHOY *et al.*, 2010). A Figura 3 mostra a estrutura do gene *MICA* e os tamanhos dos éxons e íntrons em pares de base (pb). Interessante mencionar que o gene *MICA* difere dos genes clássicos *HLA* de classe I pela presença de um intron relativamente grande (intron 5) após o éxon codificador da região transmembrana. Desta forma, o último éxon é formado pela fusão entre a região que codifica a cauda citoplasmática e a sequência 3' não traduzida (BAHRAM *et al.*, 1996). Foi observado também que a

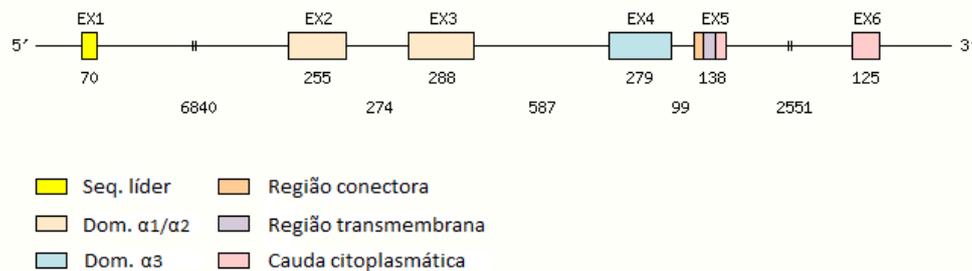
similaridade dos domínios extracelulares α_1 , α_2 , α_3 do gene *MICA* comparados aos dos genes clássicos HLA de classe I corresponde a apenas 19, 25 e 35 %, respectivamente (FODIL *et al.*, 1996). Além disso, as moléculas de MICA não estão associadas a uma cadeia de β_2 -microglobulina e não apresentam peptídeos ligados em sua fenda, diferentemente das moléculas HLA de classe I (GROH *et al.*, 1996).

FIGURA 2 – LOCALIZAÇÃO DO GENE *MICA* NO CROMOSSOMO 6.



FONTE: Weizmann Institute of Science, <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MICA> (Acesso em 09/05/2017).

FIGURA 3 – ESTRUTURA DO GENE *MICA*.



FONTE: Adaptado de Immunogenetics Information System, <http://www.imgt.org/IMGTrepertoireRPI/Proteins/tables/index.php?species=human&gene=MICA> (Acesso em 29/04/2017).

As regiões de controle da transcrição no gene *MICA* diferem daquelas presentes nos genes clássicos *HLA* de classe I por não apresentarem mesma composição nucleotídica com relação a região promotora. No entanto, apresenta sequências reguladoras responsivas às proteínas de choque térmico e presentes nos genes *HSP70* (GROH *et al.*, 1996). No que se refere às regiões promotoras 5' do gene *MICA*, 12 haplótipos foram caracterizados incluindo um haplótipo nulo, assim denominado pela deleção do gene *MICA* (*MICA* – P12) (COX *et al.*, 2014).

O gene *MICA* sofre *splicing* ou processamento alternativo do transcrito do mRNA ou RNA heterogêneo. Assim, 4 isoformas resultam das diferentes maneiras

com que os éxons e íntrons são selecionados para gerar diferentes transcritos deste mesmo gene (ZOU *et al.*, 2002; ncbi.nih.gov/gene² citados por RISTI; BICALHO, 2017). As isoformas *MICA1* e *MICA2* são derivadas dos alelos *MICA*001* e *MICA*008:01*, respectivamente, e não aparentam ser tecido específicas (ZOU *et al.*, 2002). As isoformas *MICA3* e *MICA4* são derivadas do alelo *MICA*008:01*, mas diferem de *MICA2* pela isoforma *MICA3* ser mais curta na região N-terminal e ambas apresentarem um éxon 5 alternativo, variação na região 5' UTR, não apresentarem uma parte da região codificadora 5' e iniciarem a tradução a partir de um *códon* de início diferente (ncbi.nih.gov/gene² citado por RISTI; BICALHO, 2017). As isoformas *MICA3* e *MICA4* estão descritas apenas no site ncbi.nih.gov/gene².

5.4 METODOLOGIAS DE GENOTIPAGEM DE *MICA*

Várias metodologias têm sido propostas para a genotipagem do gene *MICA*. No entanto, existem relatos de ambiguidades e dificuldades de caracterização da variação alélica em muitas destas metodologias utilizadas para o estudo da sua diversidade genética.

Entre os métodos já propostos (Quadro 1), está o método SBT (*sequencing-based typing*) para detecção da variação nucleotídica presente nos éxons de 2 a 4 do gene *MICA*, sendo utilizado por KATSUYAMA *et al.* (1999) para a genotipagem alélica *MICA* numa amostra composta por 130 japoneses. Este método consiste na amplificação de um segmento de 2.2 kb que inclui os éxons 2, 3 e 4 por um par de *primers* genéricos, seguida por sequenciamento em ciclo (*cycle sequencing*) utilizando *primers* éxon específicos (KATSUYAMA *et al.*, 1999). Petersdorf *et al.* (1999) também utilizaram o método SBT em seu estudo sobre a diversidade alélica do gene *MICA*. Esta amplificação foi realizada através da reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* - PCR) seguida do processo de sequenciamento direto por fluorescência e sequenciamento em ciclo. Segundo Zhang *et al.* (2000) o método de sequenciamento direto era utilizado positivamente para a detecção dos alelos de *MICA*, mas estes ressaltaram que o método não era facilmente aplicável em um grande número de amostras. O método sugerido como mais adequado seria a reação em cadeia da polimerase (PCR) de polimorfismo conformacional de fita simples (*single strand conformational polymorphism* - SSCP), mas a interpretação dos padrões das

bandas poderia ser difícil devido à formação de múltiplas conformações de DNA fita simples (ZHANG *et al.*, 2000).

Para o estudo dos alelos *MICA*, Tsuchiya *et al.* (1998) desenvolveram um método de PCR de polimorfismo conformacional de fita simples baseado no SSCP descrito por Bannai *et al.* (1994), mas com modificações para a análise de *MICA*. A amplificação foi realizada através da reação em cadeia da polimerase. O DNA amplificado e desnaturado foi utilizado na realização de uma eletroforese não desnaturante seguida por uma coloração de prata que resulta em padrões distintos de bandeamento para visualização dos fragmentos de DNA fita simples (TSUCHIYA *et al.*, 1998).

Mendoza-Rincon *et al.* (1999) descreveram a aplicação do método de tipagem de sondas de sequência específicas (*sequence specific oligonucleotide probe* - SSOP) para a análise alélica do gene *MICA*. As sequências de DNA foram amplificadas por PCR, desnaturadas, fixadas em membranas de nylon positivamente carregadas e imobilizadas por luz UV para então ocorrer a hibridização contendo as sondas oligonucleotídicas, sendo os resultados visualizados através da exposição das membranas ao filme raio-X da Kodak. Foram utilizadas 30 sondas oligonucleotídicas para o estudo dos polimorfismos alélicos encontrados nos éxons 2, 3 e 4 do gene *MICA*.

O método de PCR de alta resolução de *primers* sequência específicos (*high-resolution polymerase chain reaction–sequence-specific primer* - PCR-SSP) para o estudo específico dos alelos do gene *MICA* aplicado por Collins *et al.* (2002) propicia o reconhecimento de diferentes alelos de *MICA*, além de reconhecer o haplótipo com deleção de *MICA* e diferir alelos com diferentes afinidades pelo receptor NKG2D (substituição de nucleotídeo na posição 129 do domínio α_2). Neste método, os fragmentos de DNA amplificados por PCR são identificados por eletroforese realizada juntamente com *amplicons* de PCR grupo específicos, tendo imagem digital de cada gel decorrente do uso de iluminação ultravioleta e o tamanho dos *amplicons* *MIC* determinados pela comparação com fragmentos de DNA com tamanhos conhecidos.

Baek *et al.* (2013) desenvolveram um método de genotipagem do gene *MICA* e diferenciação de seus alelos através da visualização dos sinais dos *primers* alelo específicos utilizando o método de extensão de *primers* alelo específicos (*allele-specific primer extension* - ASPE) em microarranjos de DNA. Para a análise dos sítios polimórficos dos exons 2, 3, 4 e 5 do gene *MICA*, *primers* foram desenhados para os

dois sentidos do fragmento de DNA para a realização da amplificação destes fragmentos por PCR. Os produtos resultantes da PCR foram tratados com enzimas e então hibridizados com *primers* alelo específicos nos microarranjos e realizada extensão. Após remoção de *primers* não específicos e escaneamento com o *EasyScan-1* (*NanoStorage, Seoul, Korea*), os dados foram obtidos através do *software NANODSCAN* (*BAEK et al., 2013*).

QUADRO 1 – UTILIZAÇÃO DE DIFERENTES METODOLOGIAS PARA GENOTIPAGEM DO GENE *MICA*.

REFERÊNCIA	ANO	METODOLOGIA
KATSUYAMA <i>et al.</i>	1999	<i>Sequencing-based typing</i> (SBT)
PETERSDORF <i>et al.</i>	1999	<i>Sequencing-based typing</i> (SBT)
TSUCHIYA <i>et al.</i>	1998	<i>Single strand conformational polymorphism</i> (SSCP) descrito por Bannai e colaboradores (1994) com modificações.
KOMATSU-WAKUI <i>et al.</i>	1999	<i>Single strand conformational polymorphism</i> (SSCP) e <i>PCR-sequence-specific primer</i> (SSP)
MENDOZA-RINCON <i>et al.</i>	1999	<i>Sequence specific oligonucleotide probe</i> (SSOP)
ZHANG <i>et al.</i>	2000	<i>Sequence specific oligonucleotide probe</i> (SSOP)
COLLINS <i>et al.</i>	2002	<i>PCR-sequence-specific primer</i> (SSP)
REES <i>et al.</i>	2005	<i>PCR-sequence-specific primer</i> (SSP)
ZOU <i>et al.</i>	2006a	<i>Sequencing-based typing</i> (SBT) com análise computadorizada
BAEK <i>et al.</i>	2013	<i>Allele-specific primer extension</i> (ASPE)

Nas diferentes metodologias aplicadas há relatos de ambiguidades geradas, como no método SSP no estudo de Collins *et al.* (2002), SSOP no estudo realizado por Mendoza-Rincon *et al.* (1999) e no estudo realizado por Zhang *et al.* (2000), e SBT no estudo de Zou *et al.* (2006a), indicando que parte da genotipagem do gene *MICA* possa ser resultante de combinações alélicas que podem gerar resultados ambíguos. Ao se analisar o alinhamento de proteínas *MICA* expressas por diferentes conjuntos de alelos do gene *MICA*, percebeu-se que as proteínas decorrentes de algumas combinações heterozigotas de alelos apresentam a mesma sequência de

aminoácidos externos mas variam no número de repetições de alaninas em suas regiões transmembranas, de maneira que variações como esta envolvendo apenas 3 nucleotídeos podem gerar dificuldades na distinção dos alelos na genotipagem, evidenciando a inevitabilidade da ocorrência de ambiguidades nos métodos de tipagem alelo específicos (COLLINS *et al.*, 2002).

5.5 FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DE *MICA*

O gene *MICA* é polimórfico e apresenta um grande número de alelos. Atualmente, estão descritos 106 alelos do gene *MICA*, sendo 2 considerados nulos, e 82 proteínas *MICA* diferentes registradas (hla.alleles.org.; consulta em Outubro 2017).

A diversidade alélica de *MICA* não é totalmente esclarecida e explicada do ponto de vista funcional. Uma das hipóteses sobre essa diversidade genética seria resultado da seleção natural de novas variações do gene *MICA* quando da atuação das proteínas *MICA* durante as infecções e escape viral da resposta imune (COX *et al.*, 2014).

Muitas destas variantes alélicas apresentam polimorfismos de nucleotídeo único (SNP - *single nucleotide polymorphisms*) e também polimorfismo em uma seqüência hipervariável curta (STR - *short tandem repeat*) de repetições de (GCT) localizada no éxon 5 (OLIVEIRA *et al.*, 2008). Analisando este polimorfismo alélico, foi observado que a distribuição das frequências dos alelos do gene *MICA* diferem conforme a população.

Em estudo realizado a partir de amostras de indivíduos cadastrados como doadores de medula óssea de população euro-brasileira (indivíduos principalmente de Curitiba/Brasil), observou-se que o alelo mais frequente de *MICA* foi *MICA**008:01 apresentando 25,3%, seguido por *MICA**002:01 com 17,7% e *MICA**009:01 com 13,7% (RIBAS *et al.*, 2008). Em outro estudo, este em São Paulo/Brasil, foi observado que o alelo *MICA**008 apresentou maior frequência (47%) seguido pelo alelo *MICA**002 (28,5%), sendo que, por não ter sido feita análise do microssatélite, o alelo *MICA**008 pode se referir à *MICA**008 ou *MICA**027 e o alelo *MICA**002 pode se referir à *MICA**002 ou *MICA**020 (MARIN *et al.*, 2004).

Em ameríndios, nos 3 grupos Guarani estudados os alelos com as maiores frequências foram *MICA**002:01, *MICA**010 e *MICA**027, sendo que para os grupos Guarani-Ñandeva e Guarani-Kaiowa o alelo *MICA**002:01 foi o mais frequente (38%

e 64%) e para Guarani-Mbya o alelo *MICA*027* apresentou maior frequência (40%) (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

Em populações predominantemente caucasianas, Petersdorf *et al.* (1999) encontraram os alelos *MICA*008*, *MICA*002*, *MICA*004* com as maiores frequências alélicas sendo que o alelo *MICA*008* representava 53% de frequência, *MICA*002* 13% e *MICA*004* 7%. Em estudo, Zhang *et al.* (2003) descreveram em caucasianos norte-americanos os alelos *MICA*008:01* e *MICA*002:01* com as maiores frequências alélicas, correspondendo respectivamente a 37,7% e 15,3%, já em afro-americanos os alelos *MICA*002:01* e *MICA*008:01* também apresentaram as maiores frequências alélicas, mas correspondendo respectivamente a 27,9% e 26,9%. Os alelos *MICA*002:01* e *MICA*008:01* também são os alelos mais comuns na população euro-americana, sendo que o alelo *MICA*008:01* se apresenta com uma frequência consideravelmente maior que os demais (ZHANG *et al.*, 2000 citado por ZACARIAS, 2006).

Em relação a *MICA*027*, Zhang *et al.* (2002) observaram que a sua frequência alélica em populações de indígenas sul-americanos, é muito diferente em comparação às populações caucasianas, tendo este uma frequência elevada nos ameríndios, nas 3 tribos analisadas a frequência apresentada foi de 30,9%, 31,0% e 35,2% e na população de caucasianos norte-americanos a frequência foi de 4,9%.

Em estudo com indivíduos afro-americanos, os alelos *MICA*008*, *MICA*004* e *MICA*002* apresentaram maior frequência alélica, correspondendo respectivamente a 28,2%, 26,4% e 25,5% (TIAN *et al.*, 2001).

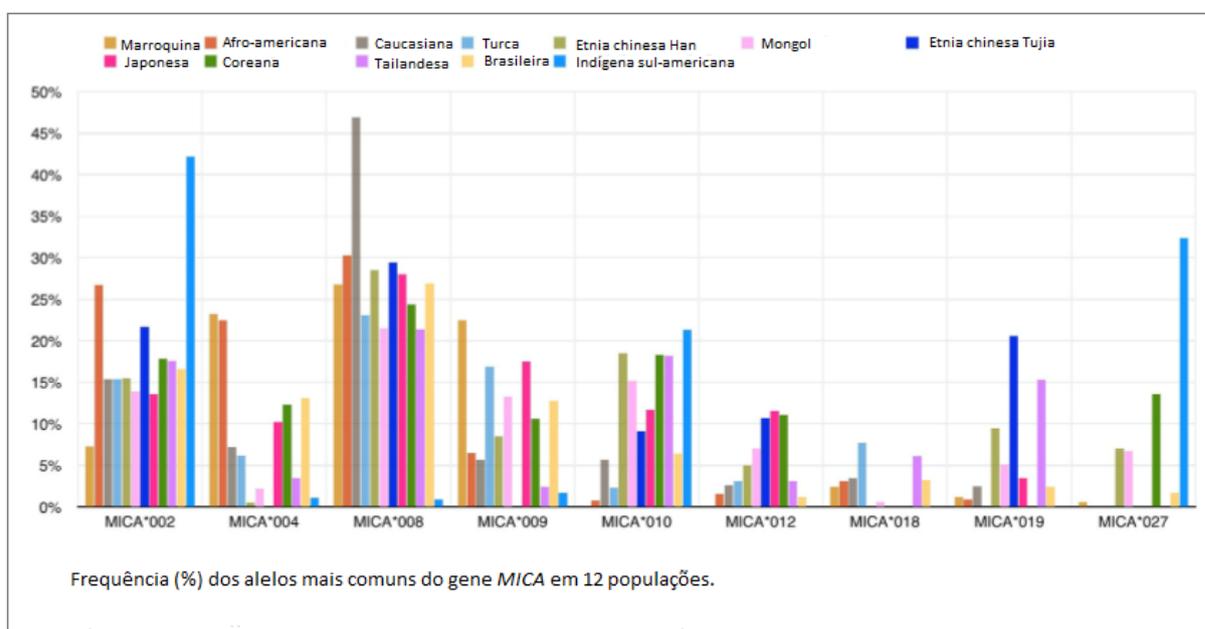
Em estudo realizado por Katsuyama *et al.* (1999), em população japonesa, os alelos mais frequentes foram o *MICA*008* (30,8%) e *MICA*009* (16,5%), enquanto que *MICA*007* apresentou menor frequência (1,2%). Komatsu-Wakui *et al.* (1999) também encontraram, em população japonesa, os alelos *MICA*008* e *MICA*009* como os alelos mais frequentes apresentando 25,2% e 18,4% respectivamente e o alelo *MICA*007* com menor frequência (0,9%).

Em estudo realizado por Pyo *et al.* (2003) em população coreana observou-se como mais frequentes os alelos *MICA*008* (24,4%) *MICA*010* (18,3%) e *MICA*002* (17,8%) enquanto que a menor frequência foi a do alelo *MICA*007* com 3,3%. Romphruk *et al.* (2001) observaram que os alelos *MICA*010* e *MICA*002* são os mais comuns em população tailandesa, enquanto que o alelo *MICA*052* apresentou frequência de 8,2%, algo incomum em outras populações. Em população marroquina

os alelos mais comuns são *MICA*008:01*, *MICA*004*, *MICA*009* e *MICA*002*, segundo estudo de Piancatelli *et al.* (2005).

Em população da Mongólia, os alelos com maior frequência foram *MICA*008:01* (21,2%), *MICA*010* (15,19%), *MICA*002:01* (13,92%) e *MICA*009:01* (11,08%) (WANG, W *et al.*, 2016). Já em população chinesa de nacionalidade étnica Tujia, o alelo *MICA*008:04* apresentou maior frequência alélica com 29,41%, seguido de *MICA*002:01* (21,66%) e *MICA*019* (20,59%) (WANG, YJ *et al.*, 2016a, 2016b). O Gráfico 1 apresenta as frequências dos alelos comuns de *MICA* em 12 populações.

GRÁFICO 1 – FREQUÊNCIA DOS ALELOS MAIS COMUNS DO GENE *MICA* EM 12 POPULAÇÕES.



FONTE: Adaptado de RISTI, M.; BICALHO, M. G. *MICA* and *NKG2D*: Is There an Impact on Kidney Transplant Outcome? *Frontiers in Immunology*, v.8, 2017.

5.6 DIMORFISMO *MICA-129Val/Met* E POLIMORFISMOS NO ÉXON 5 DO GENE *MICA*

No que se refere à diversidade alélica e às substituições nucleotídicas observadas no gene *MICA* uma das mais relevantes é aquela causada por um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) na posição nucleotídica 454 (G>A) do gene *MICA*. Esta substituição nucleotídica resulta na mudança de valina (Val) para metionina (Met) na posição 129 do domínio α_2 da cadeia pesada de *MICA*, interferindo com sua atividade de ligação com o receptor *NKG2D*. Esta variação é denominada dimorfismo *MICA-129Val/Met* (STEINLE *et al.*, 2001).

Os alelos que apresentam sequência codificadora de metionina (*MICA-129Met*) codificam produtos que apresentam maior força de ligação com o receptor NKG2D enquanto que os produtos dos alelos que apresentam sequência codificadora de valina (*MICA-129Val*) têm sido descritos apresentando menor força de ligação com o mesmo receptor (STEINLE *et al.*, 2001). O Quadro 2 apresenta a divisão dos alelos do gene *MICA* conforme esta variação na posição 129 Val/Met.

QUADRO 2 – DIVISÃO DOS ALELOS DE *MICA* EM DOIS GRUPOS A PARTIR DO DIMORFISMO 129 Val/Met.

Divisão dos alelos de <i>MICA</i> em dois grupos a partir do dimorfismo 129 Val/Met	
ATG (Met)	GTG (Val)
<i>MICA</i> *001, *002, *007, *011, *012, *014, *015, *017, *018, *020, *023, *025, *026, *029, *030, *031, *032, *034, *035, *036, *037, *038, *039, *040, *041, *042, *043, *045, *046, *047, *050, *051, *052, *055, *059, *060, *061, *068, *072, *075, *078, *079, *081, *083, *084, *086	<i>MICA</i> *004, *005, *006, *008, *009, *010, *013, *016, *019, *022, *024, *027, *028, *033, *044, *048, *049, *053, *054, *056, *057, *058, *062, *063, *064, *065, *066, *067, *069, *070, *073, *074, *076, *077, *080, *082, *085, *087

“Os alelos de *MICA* acima abrangem do *MICA**001 ao *MICA**087 (<http://hla.alleles.org/alleles/classo.html>). O alelo *MICA**003:01 não foi designado a nenhuma sequência. *MICA**021 foi renomeado *MICA**012:03 em Agosto de 2007. Foi determinado que a sequência originalmete denominada por *MICA**071 continha erros e que seria idêntica ao *MICA**017 (Março de 2013)” (RISTI e BICALHO, 2017, p. 5).

FONTE: Adaptado de RISTI, M.; BICALHO, M. G. *MICA* and NKG2D: Is There an Impact on Kidney Transplant Outcome? *Frontiers in Immunology*, v. 8, 2017.

Outra fonte de variação para a grande diversidade de alelos do gene *MICA* é um polimorfismo de microsatélites ou variação no número de repetições das trincas GCT/ACG presentes na região transmembrana do éxon 5 do gene *MICA* (MIZUKI *et al.*, 1997a; OTA *et al.*, 1997). Este microsatélite codifica polialaninas e faz com que o número de alaninas varie conforme o número de repetições, resultando na produção de 4, 5, 6, 7, 9 ou 10 alaninas. Os alelos correspondentes são denominados A4, A5, A6, A7, A9 e A10, respectivamente. Além disso, há o alelo A5.1 que apresenta 5 repetições do trinucleotídeo GCT e também uma inserção nucleotídica (GGCT), implicando em uma mudança no quadro de leitura (*frame shift mutation*), o que resulta na formação de um códon de parada (TAA) na região transmembrana com a consequente deleção da cauda citoplasmática de *MICA* (MIZUKI *et al.*, 1997a; OTA *et al.*, 1997).

Os alelos relacionados a este polimorfismo variam conforme a população estudada. Ota *et al.* (1997) analisaram a frequência alélica dos alelos A4, A5, A5.1, A6 e A9 em 9 grupos populacionais diferentes. Foi observado que em japoneses o alelo A5 é o mais frequente (29,2%) e o alelo A5.1 o menos frequente (12,3%) e que em grupo étnico chinês denominado “Han do Norte” o alelo A5 também é o mais frequente (28,1%) e o alelo A4 o menos frequente (9,4%). No grupo étnico chinês denominado “Hui” o alelo A5 apresentou maior frequência (30,7%) e o alelo A4 a menor frequência (9,1%), enquanto que no grupo étnico “Uygur” o alelo A6 é o mais frequente (33,7%) e o alelo A4 também é o menos frequente (7,1%). Foi observado que em grupo do Cazaquistão o alelo A5 é o mais frequente (23,7%) e o alelo A4 o menos frequente (13,1%) e que em iranianos o alelo A6 apresenta maior frequência (47,2%) e o alelo A4 também apresenta a menor frequência (8,3%). Em grupo da Arábia Saudita o alelo A6 também é o mais frequente (50%) e o alelo A4 o menos frequente (5,6%). Em gregos o alelo A6 é o mais frequente (40,7%) e os alelo A5 e A9 os com menores frequências (11,1%), enquanto que em italianos a maior frequência alélica foi do alelo A6 (40,4%) e a menor foi a pertencente ao alelo A4 (9,6%).

Novota *et al.* (2004) encontraram o alelo A5.1 como sendo o mais frequente (59,3%) em análise realizada em amostra da população da República Tcheca, o alelo A6 apresentou 30,7% de frequência, o alelo A9 29,3% de frequência, o alelo A5 20,0% e nenhum indivíduo apresentou os alelos A7, A8 e A10.

5.7 A DIVERSIDADE ALÉLICA *MICA* E DOENÇAS CORRELACIONADAS

O gene *MICA* é amplamente conhecido por ter sua expressão induzida pelo estresse celular. Sua função está relacionada ao fato de codificar a proteína MICA, que atua como ligante do receptor NKG2D presente nas células NK, nas células T $\gamma\delta$ e células T CD8⁺ $\alpha\beta$. Esta interação resulta na ativação de citotoxicidade mediada por linfócitos T citotóxicos antígeno específico, nas respostas das células NK e na produção de citocinas (SUÁREZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2009a), além de MICA atuar como antígeno induzindo anticorpos que possam eliminar as células alvo marcadas na presença de complemento (ZOU *et al.*, 2002 citado por BARANWAL; MEHRA, 2017). O aumento da expressão de MICA na membrana de células infectadas ou tumorais modula a ativação de linfócitos e promove a imunidade neutralizando ou eliminando a presença do ligante nessas células. No que se refere às células NK, a interação entre

MICA e o receptor NKG2 expresso em células NK possivelmente potencialize a atividade anti-tumoral destas células (BAUER *et al.*, 1999). Evidências funcionais foram reportadas no estudo *in vitro* realizado por Pende *et al.* em 2002 (PENDE *et al.* 2002; citado por SELINGER *et al.*, 2003). A proteína MICA já foi descrita promovendo o reconhecimento de células afetadas por mutações malignas ou infecções microbianas (FIELDING *et al.*, 2014).

Alguns genótipos *MICA* foram descritos como associados a fenótipos patológicos variados, apontando para evidências que sugerem que a interação entre MICA e o receptor NKG2D seria capaz de desencadear a resposta imune nas células de defesa imunológica nas quais se expressam.

Num desses estudos, observou-se associação entre a expressão de MICA relacionada ao alelo *MICA*008* e a incidência de doença celíaca, mesmo não sendo definidos os exatos mecanismos envolvidos (LOPEZ-VAZQUEZ *et al.*, 2002). O alelo *MICA*002* apresenta um forte efeito dominante na redução do risco relacionado à Colangite esclerosante primária, doença inflamatória crônica e progressiva do sistema biliar que pode resultar em obstrução parcial dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos e em cirrose, enquanto que o alelo *MICA*008* está associado a um risco aumentado da doença, podendo este ser um efeito recessivo, necessitando portanto de 2 cópias deste alelo (NORRIS *et al.*, 2001).

Na doença de Kawasaki, caracterizada por inflamações das paredes das artérias coronárias e potencial formação de aneurismas em crianças, o alelo *MICA-A5.1* tende a ser negativamente associado com a doença, o alelo *MICA-A4* se mostrou negativamente associado com a formação de aneurismas coronários na doença e a frequência do alelo *MICA-A5* tende a ser maior em pacientes que desenvolveram aneurismas se comparados ao grupo controle (HUANG *et al.*, 2000).

Em estudo em população japonesa, o alelo *MICA-A6* se mostrou intimamente relacionado com a suscetibilidade e a maneira com que a doença Colite ulcerativa se comporta, sendo mais frequente nos pacientes com a doença em relação aos indivíduos do grupo controle e apresentando em pacientes homocigotos *MICA-A6* um início precoce significativo de Colite ulcerativa quando comparados a pacientes sem o alelo *MICA-A6* (SUGIMURA *et al.*, 2001).

Em algumas patologias há o indício da participação de alelos do gene *MICA*, mas se fazem necessários estudos mais aprofundados sobre os mecanismos que desencadeiam essas doenças e o papel do gene *MICA*, como é o caso do carcinoma

de células escamosas orais, tipo de câncer encontrado mundialmente, em que os resultados de estudo na área sugeriram que o alelo *MICA-A6* pode conferir o risco da doença (CHUNG-JI *et al.*, 2002).

Devido à proximidade do gene *MICA* com o gene *HLA-B*, muitas doenças já conhecidas por estarem associadas com o gene *HLA-B* foram investigadas quanto ao polimorfismo do gene *MICA* e algumas delas mostraram que qualquer aparente associação com alelos de *MICA* é secundária, uma vez que seria decorrente do desequilíbrio de ligação com os alelos *HLA-B* já associados à doença (STEPHENS, 2001; COLLINS *et al.*, 2004). Como é o caso da doença de Behçet, em que os alelos *MICA*009* e *MICA-A6* apresentam forte desequilíbrio de ligação com o alelo *HLA-B*51* (WALLACE *et al.*, 1999) e da doença Espondilite anquilosante, na qual os alelos de *MICA* estão em desequilíbrio de ligação com o alelo *HLA-B*27* (MARTINEZ-BORRA *et al.*, 2000).

O dimorfismo *MICA-129* vem sendo muito analisado e diversos estudos tem sido sugestivos de associação com várias patologias. Isernhagen *et al.* (2016) realizaram estudo que afirmou que este dimorfismo poderia atuar na associação com diversas patologias, visto que ele afeta a densidade de expressão de *MICA* na membrana plasmática resultando em mudanças funcionais aparentemente limitando a expressão de variantes de *MICA-129Met* (maior força de ligação com NKG2D) na superfície celular.

O gene *MICA* tem sido especialmente investigado na área de transplantes, e seu papel relacionado à rejeição tem despertado interesse, principalmente pelo fato de *MICA* ser normalmente expresso em amostras de transplantes humanos relacionados a rejeição aguda de aloenxertos, nefropatia crônica do aloenxerto (*chronic allograft nephropathy - CAN*) e necrose tubular aguda (*acute tubular necrosis - ATN*) (SUÁREZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2009a).

A diversidade dos resultados associando transplantes, patologias e o papel do polimorfismo de *MICA* pode indicar que a variação alélica estaria envolvida na regulação da transcrição e expressão do gene. Desta maneira os alelos poderiam apresentar diferentes tipos de regiões promotoras o que levaria a expressão diferencial e conseqüentemente afetaria os resultados de estudos clínicos (COX *et al.*, 2014).

5.8 TRANSPLANTES E SISTEMA IMUNOLÓGICO

A área de estudo de transplantes de órgãos e tecidos tem se desenvolvido muito nos últimos 60 anos, passando a ser uma prática confiável realizada rotineiramente ao redor do mundo, uma vez que é relevante clinicamente, tem o potencial de salvar vidas e apresenta um custo-benefício positivo se comparada a tratamentos de falência crônica e aguda de órgãos que não envolvam transplantes (RISTI; BICALHO, 2017). O papel do sistema imunológico na rejeição ou tolerância do enxerto tem sido muito estudado e, com o passar do tempo, a compatibilidade de doador e receptor se mostrou crucial para os resultados positivos analisados. Além disso, o desenvolvimento de agentes farmacológicos e biológicos estão contribuindo cada vez mais para o sucesso de transplantes de órgãos e tecidos.

A resposta imunológica à enxertos envolve tanto o sistema imune adaptativo quanto o sistema imune inato em uma série de processos que resultam na rejeição ou tolerância do transplante realizado. O sistema imune inato atua de forma mais rápida, com baixa especificidade, sem apresentar memória imunológica e envolve células fagocitárias (neutrófilos, monócitos e macrófagos), células que liberam mediadores inflamatórios (basófilos, mastócitos e eosinófilos), células *NK* (*natural killer*), receptores *toll-like* (*TLR*), proteínas do sistema complemento, citocinas, entre outros (DELVES *et al.*, 2000a; DELVES *et al.*, 2000b). No contexto do transplante, há a ativação do sistema complemento e sinalização dos receptores *toll-like*, além de outros componentes do sistema inato, decorrente da restrição de suprimento sanguíneo para órgão e tecidos (isquemia) e restauração deste fluxo do sangue (reperfusão) que ocorre nas cirurgias de transplantes (MCKAY *et al.*, 2011 citado por HEEGER *et al.*, 2012). Estes processos geram como consequência efeitos que contribuem para o atraso na resposta funcional do enxerto e podem impactar negativamente a sobrevida a longo prazo do enxerto ao amplificarem a resposta imunológica adaptativa (HEEGER *et al.*, 2012).

O sistema imune adaptativo envolve anticorpos, apresentação de antígenos, células B, células T, entre outros, atua mais lentamente que o sistema imune inato e apresenta memória imunológica, além de uma resposta imunológica mais específica (DELVES *et al.*, 2000a; DELVES *et al.*, 2000b). No cenário de transplantes, a maioria dos alvos imunológicos expressos pelo enxerto é referente as moléculas *HLA*, enquanto que os outros antígenos resultantes do transplante são compostos por

moléculas do grupo ABO sanguíneo e polimorfismos de proteínas não *HLA* (HEEGER *et al.*, 2012). As moléculas de *HLA* de classe I interagem com as células T CD8 e as moléculas *HLA* de classe II interagem com as células T CD4⁺ do sistema imune adaptativo. Há evidências de que as células T CD4 ao responderem às moléculas *HLA* atuam como células efetoras na rejeição aguda primária de enxerto cardíaco predominantemente via reconhecimento direto de antígeno do doador (PIETRA *et al.*, 2000). É observado também que as células T podem contribuir via reconhecimento direto na rejeição crônica de enxerto renal (BANASIK *et al.*, 2006). Além disso, estas células podem reconhecer antígenos referentes ao transplante via reconhecimento indireto (HEEGER *et al.*, 2012).

Anticorpos também atuam na rejeição de enxertos, quando reconhecem estruturas antigênicas nas células do doador diferentes daquelas das células do receptor. Por ocasião do transplante, os alvos aloimunes de reconhecimento dos anticorpos são epítomos presentes nas moléculas *HLA* do doador e também nos antígenos relacionados ao grupo ABO sanguíneo. Segundo Chinen *et al.* (2010), o papel dos anticorpos na rejeição de enxertos tem sua maior evidência na rejeição hiperaguda de órgãos primariamente vascularizados como os rins e o coração. Os anticorpos se ligam aos antígenos *HLA* nas células endoteliais, ocorrendo posterior fixação das proteínas do complemento e acúmulo de células polimorfonucleares. Estes leucócitos liberam enzimas, provável razão pela qual são causados danos endoteliais; então há o acúmulo de plaquetas e desenvolvimento de trombose resultando em necrose cortical renal ou infarte do miocárdio (AL-LAMKI *et al.*, 2008 citado por CHINEN *et al.*, 2010).

5.9 INFLUÊNCIA DE *MICA* NOS TRANSPLANTES

O papel do gene *MICA* vem sendo muito investigado na área de transplantes principalmente devido a sua atuação no sistema imune, como ligante do receptor NKG2D, por ser relacionado a uma maior expressão induzida por estresse e estar ligado à rejeição de enxertos. A molécula *MICA* pode agir como antígeno estimulando a resposta imunológica ao atuar como alvo da resposta de anticorpos, sendo a presença destes anticorpos anti-*MICA* correlacionada com a incidência de rejeição do enxerto (SUÁREZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2009a).

Em estudo realizado em 2000, foi sugerida uma potencial ação dos produtos de gene *MICA* ao serem detectados anticorpos anti-MICA no soro de pacientes transplantados renais com episódios de rejeição aguda. Entretanto, não pôde ser confirmado se tais anticorpos eram específicos contra os doadores, sugerindo a hipótese de que a presença destes anticorpos anti-MICA fosse devida a múltiplas transfusões sanguíneas recebidas na espera pelo transplante ou devido à gravidez, ou até mesmo de transplante anterior (ZWIRNER *et al.*, 2000).

Hankey *et al.* (2002) demonstraram que moléculas MICA foram expressas nas células epiteliais de enxertos de rim e pâncreas que mostraram evidência histológica de rejeição e/ou dano celular. A maioria dos pacientes receptores renais com rejeição aguda ou crônica apresentou no aloenxerto a presença de moléculas MICA, enquanto que em rins saudáveis não foram encontradas evidências de expressão do gene *MICA*.

Sumitran-Holgersson *et al.* (2002) apontaram em estudo para uma correlação significativa entre a ocorrência da perda do enxerto e os anticorpos anti-MICA presentes no período pré- e pós-transplante. Em estudo realizado onde se compararam soros coletados durante 10 anos após transplante renal em pacientes com e sem rejeição crônica de enxerto, foi determinada maior presença de anticorpos anti-MICA no grupo que apresentou rejeição (MIZUTANI *et al.*, 2005). Mizutani *et al.* (2006b) apontaram que 52% dos transplantados renais que haviam apresentado rejeição tinham anticorpos anti-MICA em comparação a 21% daqueles que apresentaram enxertos funcionais, com anticorpos mais frequentemente presentes em pacientes com rejeição em relação aos que não apresentaram rejeição. Em outro estudo, Mizutani *et al.* (2006a) analisaram amostras de soro de pacientes coletadas até um ano após o transplante e sugeriram, também, que MICA poderia induzir a produção de alo-anticorpos em pacientes já transplantados.

A hipótese de que anticorpos anti-MICA poderiam estar relacionados a rejeição em transplante renal também foi levantada por Zou *et al.* (2006b) ao serem apresentadas evidências de anticorpos MICA alelo específicos presentes em amostras de transplantes renais. Foram analisadas amostras sorológicas de 85 pacientes na lista de espera por um transplante, 66 pacientes pós-transplante e 59 amostras de enxertos rejeitados, sendo muitos dos pacientes já sensibilizados. Nos pacientes da lista de espera, em 24,7% do grupo foram detectados anticorpos anti-MICA, 22,7% dos pacientes pós-transplante detinham anticorpos anti-MICA e 18,6%

das amostras dos enxertos apresentam estes anticorpos. Em estudo realizado por Panigrahi *et al.* (2007) com pacientes pós transplante renal também indicou para relação entre presença de anticorpos anti-MICA e rejeição aguda de aloenxertos.

Zou *et al.* (2007) analisaram amostras sorológicas de 1910 pacientes antes de transplante renal e observaram que a pré-sensibilização contra antígenos MICA está associada a um aumento da rejeição do enxerto, podendo contribuir na rejeição do enxerto em pacientes com boa combinação para HLA. Suárez-Álvarez *et al.* (2009b) em estudo envolvendo transplante renal também encontraram correlação entre presença de anticorpos anti-MICA e o desenvolvimento de rejeição aguda e indicaram que estes anticorpos reconhecem epítomos comuns na proteína MICA e reagem a proteínas expressas por diferentes alelos *MICA*.

Todavia, estudos realizados posteriormente contradizem esta associação de anticorpos anti-MICA pré-transplante e rejeição de enxerto renal. Yao *et al.* (2011) apontaram que pacientes com anticorpos anti-MICA pré-transplante não apresentaram maior incidência de rejeição aguda do enxerto renal. Yu *et al.* (2012) também indicaram não haver associação, visto que não observaram diferença significativa entre pacientes com e sem anticorpos anti-MICA e incidência de rejeição aguda (Yu *et al.*, 2012 citado por LUO *et al.*, 2014). Se faz importante ressaltar que os acompanhamentos destes estudos foi feito apenas um ano após o transplante e que foram realizados em populações pequenas e com grupo étnico único (LUO *et al.*, 2014).

Lemy *et al.* (2010) compararam a presença de anticorpos anti-MICA e rejeição renal e apontaram para incidência similar de rejeição aguda do enxerto nos pacientes com estes anticorpos e nos pacientes sem os anticorpos anti-MICA durante o primeiro ano e após 10 anos do transplante. Enquanto que COX *et al.* (2011) ao sequenciarem os alelos *MICA* em doadores e receptores de transplante renal indicaram uma associação significativa entre incompatibilidade de *MICA*, produção de anticorpo anti-MICA pós-transplante e rejeição aguda do enxerto.

A presença de anticorpos MICA em pacientes pós-transplantados foi relacionada com rejeição aguda severa em transplantes de coração. Foram estudadas 190 amostras sorológicas de pré e pós transplante de coração de 44 pacientes, apontando para uma prevalência maior de anticorpos MICA (60,7%) em pacientes com rejeição aguda severa em relação aos pacientes sem rejeição (14,3% anticorpos MICA) (SUÁREZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2007). Por outro lado, a presença da proteína MICA

solúvel durante o primeiro ano pós transplante de coração foi associada a uma melhor aceitação do enxerto, isto é, menor incidência de rejeição, podendo estar relacionada a hipótese de que MICA solúvel modula de maneira negativa a expressão de NKG2D na superfície induzindo a internalização e degradação do receptor, o que afetaria as funções das células NK e das células T influenciando em uma menor capacidade citotóxica (SUÁREZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2006). Porém, no mesmo estudo é ressaltado que não são todos os pacientes transplantados que apresentaram MICA solúvel e que é possível que estas moléculas possam induzir diferentes efeitos imunológicos.

Smith *et al.* (2009) ao analisarem transplantados do coração, ao contrário do que já citado, não encontraram nenhuma correlação significativa de anticorpos anti-MICA pré ou pós transplante com taxa de sobrevivência do enxerto e rejeição aguda. Enquanto que Zhang *et al.* (2011) reportaram um aumento de rejeição do enxerto associada com anticorpos anti-MICA.

Os anticorpos anti-MICA foram analisados em relação ao transplante de pulmão, indicando que anticorpos anti-MICA podem contribuir na patogênese de rejeição crônica após transplante pulmonar, sendo que anticorpos contra moléculas MICA expressas pelos alelos *MICA*002*, *MICA*004*, *MICA*009* e *MICA*017* se mostraram presentes apenas em pacientes que desenvolveram patogênese de rejeição crônica e a frequência encontrada de anticorpos contra moléculas MICA expressas pelos alelos *MICA*019* e *MICA*001* foi significativamente maior em pacientes com rejeição em relação aos que não desenvolveram rejeição (ANGASWAMY *et al.*, 2010). Enquanto que, tratando-se de transplante de fígado não foi encontrada correlação entre a frequência de rejeição de enxerto e anticorpos anti-MICA (UZUNEL *et al.*, 2008; CISZEK *et al.*, 2013). No entanto, ao se analisar MICA solúvel neste contexto, foi observado que níveis elevados de MICA solúvel pós transplante de fígado estariam correlacionados ao aumento de incidência de *biliary cast syndrome*, síndrome relacionada a rejeição do fígado pós transplante (ZOU *et al.*, 2009 citado por LUO *et al.*, 2014).

Boukouaci *et al.* (2009) indicaram ao estudar transplante de células tronco hematopoiéticas que *MICA-129Val* aumenta o risco de doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (*chronic graft-versus-host disease - cGVHD*) de maneira alelo dose dependente, sugerindo que este efeito seria recessivo. Isto indicaria que a fraca ligação entre os receptores NKG2D e o produto do alelo *MICA-129Val* poderia interferir na patogênese da *cGVHD*. O mesmo estudo mostrou que o alelo *MICA*008*

pode ser considerado um biomarcador improvável para a susceptibilidade a *cGVHD*, após terem sido realizadas análises dos alelos *HLA-B*07*, *-B*08* e *-B*44* que apresentam ligação à *MICA*008* com variações de *MICA-129Val* e *MICA A5.1 STR* foi visto que não haveria associação com *cGVHD*. Além disso, foi visto que haveria uma associação entre o aumento de proteína MICA solúvel no pós-transplante e maior incidência de *cGVHD* independente do genótipo *MICA-129* e que a presença de anticorpos MICA antes do transplante seria um fator de proteção contra *cGVHD* (BOUKOUACI *et al.*, 2009).

Tonnerre *et al.* (2013) analisaram o contexto da mutação *MICA A5.1* relacionada ao alelo *MICA*008* apontando para um fenótipo endotelial no qual há uma expressão maior de MICA na superfície celular e propuseram que a incompatibilidade de *MICA* entre doador e receptor pode interferir na resposta a longo termo do transplante renal. Foi sugerido que a incompatibilidade do fenótipo de *MICA A5.1* dos enxertos de células endoteliais com os pacientes *MICA* do tipo selvagem (*wild type – WT*) promoveria o efector celular NKG2D dependente e resposta humoral anti-MICA.

Em estudo realizado em 2015, Isernhagen *et al.* apresentaram que pacientes com o alelo *MICA-129Met* teriam menor risco de desenvolverem doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (*acute graft-versus-host disease – aGVHD*) fatal e que pacientes com o genótipo *MICA-129Val/Val* estariam em maior risco. O alelo *MICA-129Met* aciona maior citotoxicidade das células NK e coestimula mais rapidamente as células T citotóxicas devido a sua maior afinidade com o receptor NKG2D, porém isto desencadeia uma modulação negativa mais rapidamente e mais forte dos receptores NKG2D nas células NK e nas células T citotóxicas, resultando em uma limitação destes efeitos funcionais inicialmente fortes, o que indicaria menor risco de desenvolverem *aGVHD*. Enquanto que pacientes com genótipo *MICA-129Val/Val* apresentam menor habilidade para esta modulação negativa do receptor NKG2D e para limitar a ativação das células T participam da resposta imunológica a aloenxertos (ISERNHAGEN *et al.*, 2015).

A influência de incompatibilidades de *MICA* e ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro foi analisada em doadores não relacionados para transplante de células hematopoiéticas, o que apontou para uma associação entre incompatibilidade de *MICA* e aumento da incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e doença do enxerto contra o hospedeiro crônica. Indicando para uma significativa redução de *aGVHD* e *cGVHD* quando presença de compatibilidade de *MICA* em casos

de compatibilidade de *HLA* com doadores não relacionados aos pacientes (CARAPITO *et al.*, 2016). Também Fuerst *et al.* (2016) apontaram para maior incidência de *aGVHD* em casos em que há incompatibilidade de *MICA-129* em estudo realizado analisando transplante de células tronco hematopoiéticas com doadores não relacionados aos pacientes.

QUADRO 3 – RELAÇÃO ENTRE *MICA* E PROGNÓSTICO DE TRANSPLANTES.

Órgão / tecido	Referência	Tempo de coleta da amostra	Análise	Número de pacientes	Indicação
Rim	SUMITRAN-HOLGERSSO N <i>et al.</i> , 2002.	Pré-transplante	Anticorpo	139	Aumento da rejeição mediada por anticorpo.
Rim	ZOU <i>et al.</i> , 2007.	Pré-transplante	Anticorpo	1910	Aumento da rejeição mediada por anticorpo e diminuição da sobrevida do enxerto.
Rim	LEMY <i>et al.</i> , 2010.	Pré-transplante	Anticorpo	425	Sem efeito.
Rim	YAO <i>et al.</i> , 2011.	Pré-transplante	Anticorpo	29	Sem efeito de aumento da incidência de rejeição aguda.
Rim	YU <i>et al.</i> , 2012.	Pré-transplante	Anticorpo	139	Sem efeito de aumento da incidência de rejeição aguda.
Rim e pâncreas	HANKEY <i>et al.</i> , 2002.	Pós-transplante	Expressão de <i>MICA</i>	53 pacientes de transplante renal e 19 pacientes de transplante de pâncreas.	Indicação de que <i>MICA</i> é expresso em enxertos com evidências de rejeição.

Rim	MIZUTANI <i>et al.</i> , 2005.	Pós-transplante	Anticorpo	145	Diminuição da sobrevida do enxerto.
Rim	MIZUTANI <i>et al.</i> , 2006a.	Pós-transplante	Anticorpo	139	Há o aumento de anticorpos anti-MICA em pacientes com rejeição do enxerto.
Rim	MIZUTANI <i>et al.</i> , 2006b.	Pós-transplante	Anticorpo	173	Anticorpos anti-MICA com maior frequência em pacientes com rejeição.
Rim	PANIGRAHI <i>et al.</i> , 2007.	Pós-transplante	Anticorpo	185	Aumento da rejeição mediada por anticorpo.
Rim	SUÁREZ-ÁLVAREZ <i>et al.</i> , 2009b.	Pós-transplante	Anticorpo	284	Aumento da rejeição mediada por anticorpo.
Rim	COX <i>et al.</i> , 2011.	Pós-transplante	Anticorpo	442	Aumento de incidência de rejeição.
Rim	TONNERRE <i>et al.</i> , 2013.	Pós-transplante	Anticorpo e mutação MICA A5.1	81	Incompatibilidade e de MICA entre doador e receptor pode interferir na resposta a longo termo do transplante.
Rim	ZOU <i>et al.</i> , 2006b.	Pré e pós-transplante, além de enxertos rejeitados.	Anticorpo	85 pré-transplante, 66 pós-transplante e 59 amostras de enxertos rejeitados.	Indicação de anticorpos MICA alelo específicos em amostras de transplantes renais, sem definir exato papel na rejeição.

Coração	SUÁREZ-ÁLVAREZ <i>et al.</i> , 2006.	Pós-transplante	MICA solúvel	34	A presença de sMICA durante o primeiro ano pós-transplante pode contribuir para aceitação do enxerto.
Coração	SUÁREZ-ÁLVAREZ <i>et al.</i> , 2007.	Pré e pós-transplante	Anticorpo	44	Aumento da rejeição mediada por anticorpo.
Coração	SMITH <i>et al.</i> , 2009.	Pré-transplante	Anticorpo	491	Sem efeito na rejeição mediada por anticorpo. Aumento da sobrevida do enxerto.
Coração	ZHANG <i>et al.</i> , 2011.	Pós-transplante	Anticorpo	168	Aumento da rejeição mediada por anticorpo.
Fígado	UZUNEL <i>et al.</i> , 2008.		Anticorpo	84	Sem efeito.
Fígado	ZOU <i>et al.</i> , 2009.	Pré e pós-transplante	MICA solúvel	133	Elevados níveis de MICA solúvel pós-transplante estariam correlacionados ao aumento de incidência de rejeição.
Fígado	CISZEK <i>et al.</i> , 2013.		Anticorpo	123	Sem efeito.
Pulmão	ANGASWAMY <i>et al.</i> , 2010.	Pós-transplante	Anticorpo	80	Desenvolvimento de anticorpos anti-MICA associado com rejeição crônica.
Células tronco hematopoiéticas	BOUKOUACI <i>et al.</i> , 2009.	Pré e pós-transplante	Anticorpos, MICA solúvel e	211 para genotipagem de MICA-129,	<i>MICA-129Val</i> aumenta o risco de cGVHD (dose dependente).

			genotipagem <i>MICA-129</i> .	subgrupo de 116 pacientes para análise de anticorpos e sMICA.	Indicação de aumento de sMICA no pós-transplante e aumento de cGVHD. Anticorpos anti-MICA pré-transplante seria fator de proteção contra cGVHD.
Células tronco hematopoiéticas	ISERNHAGEN <i>et al.</i> , 2015.	Pós-transplante	Alelos <i>MICA-129Val</i> e <i>MICA-129Met</i> .	452	Alelo <i>MICA-129Met</i> relacionado a menor risco de aGVHD fatal. Genótipo <i>MICA-129Val/Val</i> relacionado a maior risco de aGVHD.
Células hematopoiéticas	CARAPITO <i>et al.</i> , 2016.	Pós-transplante	Genotipagem de <i>MICA</i> .	922	Indicação de aumento de incidência de cGVHD e aGVHD quando há incompatibilidade e de <i>MICA</i> .
Células tronco hematopoiéticas	FUERST <i>et al.</i> , 2016.	Pós-transplante	Genotipagem de <i>MICA</i> .	2172	Maior incidência de aGVHD quando há incompatibilidade e de <i>MICA-129</i> .

Com base nos estudos apresentados (Quadro 3), há indícios de que em transplantes renais os anticorpos atuantes contra a proteína MICA decorrente da expressão dos alelos *MICA* presentes dentre a diversidade de alelos existentes estariam envolvidos no possível aumento da incidência de rejeição e diminuição da

sobrevida do enxerto (SUMITRAN-HOLGERSSON *et al.*, 2002; ZOU *et al.*, 2007; MIZUTANI *et al.*, 2005; MIZUTANI *et al.*, 2006a; MIZUTANI *et al.*, 2006b; PANIGRAHI *et al.*, 2007; SUÁREZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2009b; COX *et al.*, 2011), porém se faz importante ressaltar a existência de alguns estudos que apontam não haver correlação entre os anticorpos anti-MICA e rejeição ou tolerância do enxerto renal (LEMY *et al.*, 2010; YAO *et al.*, 2011; YU *et al.*, 2012). Se tratando de transplantes de pâncreas, foi visto que *MICA* é expresso em enxertos com evidências de rejeição (HANKEY *et al.*, 2002), mas se faz necessário um maior número de estudos sobre este tipo de transplante e sua associação com *MICA*.

Em transplantes de coração, mesmo havendo dados apresentados em estudo que indicam para uma possível não associação entre a presença de anticorpos anti-MICA e incidência de rejeição aguda do enxerto (SMITH *et al.*, 2009), de maneira geral os estudos apresentados sugerem que os anticorpos anti-MICA estariam associados com rejeição do enxerto (SUÁREZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2007; ZHANG *et al.*, 2011). Tratando-se de *MICA* solúvel, foi visto que esta pode contribuir para a aceitação do enxerto, possivelmente sendo um bom preditor de rejeição deste enxerto (SUÁREZ-ÁLVAREZ *et al.*, 2006).

Analisando-se transplantes de pulmão, é sugerido que os anticorpos anti-MICA podem contribuir na patogênese de rejeição crônica (ANGASWAMY *et al.*, 2010), porém se faz necessário mais estudos sobre tal associação. Em transplantes de fígado, há a indicação de que *MICA* solúvel no pós-transplante estaria associada com aumento da incidência de rejeição (ZOU *et al.*, 2009), porém se tratando de anticorpos não há correlação sugerida entre sua presença e a incidência de rejeição (UZUNEL *et al.*, 2008; CISZEK *et al.*, 2013); nesta conjuntura é válido indicar que a tolerância no transplante de fígado é mais facilmente induzida.

Em transplantes de células tronco hematopoiéticas, os estudos apresentados sugerem para uma maior incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro quando há incompatibilidade de *MICA-129* (FUERST *et al.*, 2016), um aumento do risco desta condição crônica (*cGVHD*) pela presença de *MICA-129Val* dose dependente (BOUKOUACI *et al.*, 2009) e desta condição aguda (*aGVHD*) pela presença do genótipo *MICA-129Val/Val* (ISERNHAGEN *et al.*, 2015), além disso *MICA* solúvel no pós-transplante estaria associada ao aumento de *cGVHD* e os anticorpos anti-MICA presentes no pré-transplante atuariam como fator de proteção contra *cGVHD* (BOUKOUACI *et al.*, 2009).

6. CONCLUSÃO

A análise geral dos estudos apresentados envolvendo transplantes de rim, fígado, pâncreas, pulmão, coração e células tronco hematopoiéticas sugerem uma expressão variada de *MICA* e associações de anticorpo anti-*MICA* e *MICA* solúvel com rejeição do enxerto que possivelmente sejam específicas em cada tecido, indicando que o prognóstico e a compatibilidade dos diferentes tipos de transplantes possam ser variáveis para cada órgão ou tecido, tendo resultados semelhantes sido apresentados por Luo *et al.* (2014) e Baranwal e Mehra (2017). Ainda assim, é possível inferir que *MICA*, principalmente os anticorpos anti-*MICA* (área com maior número de estudos envolvendo compatibilidade de transplantes e *MICA*), tem um impacto no contexto rejeição/tolerância do enxerto. Há indicativos de que em órgãos sólidos os anticorpos anti-*MICA* estariam mais associados com rejeição e menos com tolerância, porém um consenso absoluto desta associação ainda não foi determinado (Baranwal; Mehra, 2017).

O dimorfismo *MICA-129Val/Met* e sua associação com o resultado de transplantes podendo indicar rejeição, aceitação ou não apresentar relação se mostrou sendo mais explorado em transplantes de células tronco hematopoiéticas, indicando certa lacuna nos estudos realizados tratando de transplantes de órgão sólidos e sugerindo possível área a ser estudada.

Ao ser realizada comparação entre os resultados de diferentes estudos, percebeu-se que para uma possível melhor abordagem e direta associação entre *MICA* e rejeição/tolerância em transplantes seriam indicados estudos com um maior número amostral de pacientes, acompanhamento por um período mais longo pós-transplante para melhor obtenção de dados e grupos de pacientes com populações variadas, tendo indicações semelhantes também apresentadas por Luo *et al.* (2014).

O estudo de *MICA* como um fator imunológico ainda pouco explorado no contexto de biomarcador para teste de compatibilidade em transplantes se faz importante para o auxílio no esclarecimento de episódios de rejeição ainda não compreendidos pela imunologia e sua diversidade genética tem se mostrado de grande relevância em relação ao papel que desempenha na rejeição, por tanto se percebe a importância de se investir em estudos mais aprofundados sobre o tema e em técnicas de genotipagem que possam diminuir a incidência de ambiguidades

geradas e auxiliar na obtenção de compatibilidade em transplantes podendo possivelmente melhorar o prognóstico e quadro clínico dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, Z.; ASKAR, M. *MICA* (MHC class I polypeptide-related sequence A). **Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology**. Disponível em: <<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/MICAID41364ch6p21.html>>. Acesso em Outubro 2017.

AL-LAMKI, R. S.; BRADLEY, J. R.; POBER, J. S. Endothelial cells in allograft rejection. **Transplantation**, Baltimore, v. 86, n. 10, p. 1340-1348, 2008.

ANGASWAMY, N.; SAINI, D.; RAMACHANDRAN, S.; NATH, D. S.; PHELAN, D.; HACHEM, R.; TRULOCK, E.; PATTERSON, G. A.; MOHANAKUMAR, T. Development of antibodies to human leukocyte antigen precedes development of antibodies to major histocompatibility class I-related chain A and are significantly associated with development of chronic rejection after human lung transplantation. **Human Immunology**, New York, v. 71, n. 6, p. 560-565, 2010.

BAEK, I. C.; JANG J. P.; CHOI H. B.; CHOI E. J.; KO W. Y.; KIM T.G. Microarrays for high-throughput genotyping of MICA alleles using allele-specific primer extension. **Tissue Antigens**, Copenhagen, v. 82, p. 259–268, 2013.

BAHRAM, S.; BRESNAHAN, M.; GERAGHTY, D. E.; SPIES, T. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. **Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 91, p. 6259-6263, 1994.

BAHRAM, S.; MIZUKY, N.; INOKO, H.; SPIES, T. Nucleotide sequence of the human MHC class I MICA gene. **Immunogenetics**, New York, v. 44, n. 1, p. 80-81, 1996.

BAHRAM, S. MIC genes: from genetics to biology. **Advances in immunology**, New York, v. 76, p. 1-60, 2000.

BANASIK, M.; KLINGER, M. Chronic allograft nephropathy–immunologic and nonimmunologic factors. **Annals of Transplantations**, [S.I.], v.11, n. 1, p. 7-10, 2006.

BANNAI, M.; TOKUNAGA, K.; LIN, L.; KUWATA, S.; MAZDA, T.; AMAKI, I.; *et al.* Discrimination of human HLA-DRB1 alleles by PCR-SSCP (single-strand conformation polymorphism) method. **European journal of Immunogenetics**, Oxford, v. 21, n. 1, p. 1-9, 1994.

BARANWAL, A. K.; MEHRA, N. K. Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A (MICA) Molecules: Relevance in Solid Organ Transplantation. **Frontiers in Immunology**, [S.I.], v. 8, a. 182, 2017.

BAUER, S.; GROH, V.; WU, J.; STEINLE, A.; PHILLIPS, J. H.; LANIER, L. L.; SPIES, T. Activation of NK Cells and T Cells by NKG2D, a Receptor for Stress-Inducible MICA. **Science**, Washington, v. 285, n. 5428, p. 727-729, 1999.

BOUKOUACI, W.; BUSSON, M.; PEFFAULT DE LATOUR, R.; ROCHA, V.; SUBERBIELLE, C.; BENGOUFA, D.; DULPHY, N.; HAAS, P.; SCIEUX, C.; AMROUN, H.; GLUCKMAN, E.; KRISHNAMOORTHY, R.; TOUBERT, A.; CHARRON, D.; SOCIÉ, G.; TAMOUZA, R. *MICA-129* genotype, soluble MICA, and anti-MICA antibodies as biomarkers of chronic graft-versus-host disease. **Blood**, Washington, v. 114, n. 25, p. 5216-5224, 2009.

CARAPITO, R.; JUNG, N.; KWEMOU, M.; UNTRAU, M.; MICHEL, S.; PICHOT, A.; GIACOMETTI, G.; MACQUIN, C.; ILIAS, W.; MORLON, A.; *et al.* Matching for the nonconventional MHC-I *MICA* gene significantly reduces the incidence of acute and chronic GVHD. **Blood**, Washington, v. 128, n. 15, p. 1979-1986, 2016.

CHINEN, J.; BUCKLEY, R. H. Transplantation immunology: Solid organ and bone marrow. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [S.I.], v. 125, n. 2, p. S324-S335, 2010.

CHOY, MK.; PHIPPS, ME. MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease. **Trends in Molecular Medicine**, Cambridge, v. 16, p. 97-106, 2010.

CHUNG-JI, L.; YANN-JINN, L.; HSIN-FU, L.; CHING-WEN, D.; CHE-SHOA, C.; YI-SHING, L.; KUO-WEI, C. The increase in the frequency of MICA gene A6 allele in oral squamous cell carcinoma. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, [S.I.], v. 31, n. 6, p. 323-328, 2002.

CISZEK, M.; FORONCEWICZ, B.; MUCHA, K.; ŻOCHOWSKA, D.; ZIARKIEWICZ-WRÓBLEWSKA, B.; KRAWCZYK, M.; PACZEK, L. Anti-HLA and anti-MICA antibodies in liver transplant recipients: effect on long-term graft survival. **Clinical and Developmental Immunology**, [S.I.], v. 2013, a. 828201, 2013.

COLLINS, R. W.; STEPHENS, H. A.; CLARE, M. A.; VAUGHAN, R. W. High resolution molecular phototyping of *MICA* and *MICB* alleles using sequence specific primers. **Human immunology**, New York, v. 63, n. 9, p. 783-794, 2002.

COX, S. T.; STEPHENS, H. A.; FERNANDO, R.; KARASU, A.; HARBER, M.; HOWIE, A. J.; *et al.* Major histocompatibility complex class I-related chain A allele mismatching, antibodies, and rejection in renal transplantation. **Human Immunology**, New York, v.72, n.10, p. 827-834, 2011.

COX, S. T.; MADRIGAL, J.A.; SAUDEMONT, A. Diversity and characterization of polymorphic 5' promoter haplotypes of MICA and MICB genes. **Tissue Antigens**, Copenhagen, v. 84, n. 3, p. 293–303, 2014.

DELVES, P. J.; ROITT, I. M. The immune system: second of two parts. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 343, n. 1, p. 37-49, 2000a.

DELVES, P. J.; ROITT, I. M. The immune system: first of two parts. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 343, n. 1, p. 108-117, 2000b.

FIELDING CA, AICHELER R, STANTON RJ, WANG ECY, HAN S, SEIRAFIAN S, *et al.* Two Novel Human Cytomegalovirus NK Cell Evasion Functions Target MICA for Lysosomal Degradation. **PLoS Pathog**, [S.I.], v. 10, n. 5, 2014.

FODIL, N.; LALOUX, L.; WANNER, V.; PELLET, P.; HAUPTMANN, G.; MIZUKI, N. *et al.* Allelic repertoire of the human MHC class I MICA gene. **Immunogenetics**, New York, v. 44, n. 5, p. 351-357, 1996.

FUERST, D.; NEUCHEL, C.; NIEDERWIESER, D.; BUNJES, D.; GRAMATZKI, M.; WAGNER, E.; WULF, G.; GLASS, B.; PFREUNDSCHUH, M.; EINSELE, H. *et al.* Matching for the *MICA-129* polymorphism is beneficial in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. **Blood**, Washington, v. 128, n. 26, p. 3169-3176, 2016.

GAO. X.; SINGLE, R. M.; KARACKI, P.; MARTI, D.; O'BRIEN, S. J.; CARRINGTON, M. Diversity of MICA and Linkage Disequilibrium with HLA-B in Two North American Populations. **Human Immunology**, New York, v. 67, n. 3, p. 152-158, 2006.

GROH, V.; BAHRAM, S.; BAUER, S.; HERMAN, A.; BEAUCHAMP, M.; SPIES, T. Cell stress-regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 93, n. 22, p. 12445-12450, 1996.

GROH, V.; STEINLE, A.; BAUER, S.; SPIES, T. Recognition of Stress-Induced MHC Molecules by Intestinal Epithelial $\gamma\delta$ T Cells. **Science**, Washington, v. 279, n. 5357, p. 1737-1740, 1998.

GROH, V.; RHINEHART, R.; SECRIST, H.; BAUER, S.; GRABSTEIN, K. H.; SPIES, T. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived $\gamma\delta$ T cells of MICA and MICB. **Immunology**, Oxford, v. 96, n. 12, p. 6879-6884, 1999.

HANKEY, K. G.; DRACHENBERG, C. B.; PAPADIMITRIOU, J. C.; KLASSEN, D. K.; PHILOSOPHE, B.; BARLETT, S. T.; GROH, V.; SPIES, T.; MANN, D. L. MIC expression in renal and pancreatic allografts. **Transplantation**, Baltimore, v. 73, n. 2, p. 304-306, 2002.

HEEGER, P. S.; DINAVAHI, R. Transplant Immunology for Non-Immunologist. **Mount Sinai School of Medicine**, New York, v. 79, n. 3, p. 376-387, 2012.

HUANG, F. Y.; LEE, Y. J.; CHEN, M. R.; HSU, C. H.; LIN, S. P.; SUNG, T. C.; CHANG, S. C.; CHANG, J. G. Polymorphism of transmembrane region of *MICA* gene and Kawasaki disease. **Experimental and Clinical Immunogenetics**, [S.I.], vol. 17, n. 3, p. 130-137, 2000.

Imunogenetics Information System. Disponível em: <<http://www.imgt.org/IMGTrepertoireRPI/Proteins/tables/index.php?species=human&gene=MICA>>. Acesso em: 29/04/2017

ISERNHAGEN, A.; MALZAHN, D.; VIKTOROVA, E.; ELSNER, L.; MONECKE, S.; VON BONIN, F.; *et al.* The MICA-129 dimorphism affects NKG2D signaling and

outcome of hematopoietic stem cell transplantation. **EMBO Molecular Medicine**, [S.I.] v. 7, n. 11, p. 1480–1502, 2015.

ISERNHAGEN, A.; SCHILLING, D.; MONECKE, S.; SHAH, P.; ELSNER, L.; WALTER, L.; *et al.* The MICA-129 Met/Val dimorphism affects plasma membrane expression and shedding of the NKG2D ligand MICA. **Immunogenetics**, New York, v. 68, n. 2, p. 109–23, 2016.

KATSUYAMA, Y. ; OTA, M. ; ANDO, H. ; SAITO, S. ; MIZUKI, N. ; KERA, J. ; BAHRAM, S. ; NOSE, Y. ; INOKO, H. Sequencing based typing for genetic polymorphisms in exons 2, 3 and 4 of the mica gene. **Tissue antigens**, Copenhagen, v. 54, n. 2, p. 178-184, 1999.

KOMATSU-WAKUI, M.; TOKUNAGA, K.; ISHIKAWA, Y.; KASHIWASE, K.; MORIYAMA, S.; TSUCHIYA, N.; ANDO, H.; SHIINA, T.; GERAGHTY, D. E.; INOKO, H.; JUJI, T. MIC-A polymorphism in japanese and a MICA-MICB null haplotype. **Immunogenetics**, New York, v. 49, n. 7-8, p. 620-628, 1999.

LEELAYUWAT, C.; TOWNEND, D. C.; DEGLI-ESPOSTI, M. A.; ABRAHAM, L. J.; DAWKINS, R. L. A new polymorphic and multicopy MHC gene family related to nonmammalian class I. **Immunogenetics**, New York, v. 40, n. 5, p. 339-351, 1994.

LEMY, A.; ANDRIEN, M.; WISSING, K. M.; RYHAHI, K.; VANDERSARREN, A.; RACAPE, J. *et al.* Major histocompatibility complex class 1 chain-related antigen A antibodies: sensitizing events and impact on renal graft outcomes. **Transplantation**, Baltimore, v. 90, n. 2, p. 168-174, 2010.

LOPEZ-VAZQUEZ, A.; RODRIGO, L.; FUENTES, D. *et al.* MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. **Gut**, [S.I.], v. 50, p. 336–340, 2002.

LUO, L.; LI, Z.; WU, W.; LUO, G.; XU, C.; SUN, Z.; MEI, H. Role of MICA antibodies in solid organ transplantation. **Clinical transplantation**, [S.I.], v. 28, n. 2, p. 152-160, 2014.

MARIN, M. L. C.; SAVIOLI, C. R.; YAMAMOTO, J.H.; KALIL, J.; GOLDBERG, A. C. MICA polymorphism in a sample of the São Paulo population, Brazil. **European Journal of Immunogenetics**, Oxford, v. 31, n. 2, p. 63-71, 2004.

MARTINEZ-BORRA, J.; GONZALEZ, S.; LÓPEZ-VAZQUEZ, A.; GELAZ, M. A.; ARMAS, J. B.; KANGA, U.; MEHRA, N. K.; LÓPEZ-LARREA, C. *HLA-B27* Alone Rather than B27-Related Class I Haplotypes Contributes to Ankylosing Spondylitis Susceptibility. **Human Immunology**, New York, v. 61, n. 2, p. 131-139, 2000.

MCKAY, D.B. The role of innate immunity in donor organ procurement. **Seminars in Immunopathology**, [S.I.], v. 33, n. 2, p. 169-184, 2011.

MENDOZA-RINCON, J.; ARGUELLO, J. R.; PEREZ-RODRIGUES, M.; MCWHINNIE, A.; MARSH, S. G.; FISCHER, G.; MADRIGAL, J. A. Characterization of the mica

polymorphism by sequence-specific oligonucleotide probing. **Immunogenetics**, New York, v. 49, n. 6, p. 471-478, 1999.

MIZUKI, N.; OTA, M.; KIMURA, M.; OHNO, S.; ANDO, H.; KATSUYAMA, Y.; YAMAZAKI, M.; WATANABE, K.; GOTO, K.; NAKAMURA, S.; BAHRAM, S.; INOKO, H. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the *MICA* gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 94, n. 4, p. 1298-1303, 1997a.

MIZUKI, N.; ANDO, H.; KIMURA, M.; OHNO, S.; MIYATA, S.; YAMAZAKI, M.; TASHIRO, H.; WATANABE, K.; ONO, A.; TAGUCHI, S.; SUGAWARA, C.; FUKUZUMI, Y.; OKUMURA, K.; GOTO, K.; ISHIHARA, M.; NAKAMURA, S.; YONEMOTO, J.; KIKUTI, Y. Y.; SHIINA, T.; CHEN, L.; ANDO, A.; IKEMURA, T.; INOKO, H. Nucleotide sequence analysis of the HLA class I region spanning the 237-kb segment around the HLA-B and -C genes. **Genomics**, Baltimore, v. 42, n. 1, p. 55-66, 1997b.

MIZUTANI, K.; TERASAKI, P.; ROSEN, A.; ESQUENAZI, V.; MILLER, J.; SHIH, R. N.; PEI, R.; OZAWA, M.; LEE, J. Serial Ten-Year Follow-Up of HLA and MICA Antibody Production Prior to Kidney Graft Failure. **American Journal of Transplantation**, Copenhagen, v. 5, p. 2265-2272, 2005

MIZUTANI, K.; TERASAKI, P. I.; SHIH, R. N.; PEI, R.; OZAWA, M.; LEE, J. Frequency of MIC Antibody in Rejected Renal Transplant Patients without HLA Antibody. **Human Immunology**, New York, v. 67, p. 223-229, 2006a.

MIZUTANI, K.; TERASAKI, P.; BIGNON, J. D.; HOURMANT, M.; CESBRON-GAUTIER, A.; SHIH, R. N. J.; PEI, R.; LEE, J.; OZAWA, M. Association of kidney transplant failure and antibodies against *MICA*. **Human Immunology**, New York, v. 67, n. 9, p. 683-691, 2006b.

MURO, M.; LOPEZ-HERNANDEZ, R.; LIORANTE, S. *et al.* MICA Molecules in disease and transplantation, a double-edged sword? **Current Immunology Reviews**, [S.I.], v. 8, n. 4, p. 307-325, 2012.

NORRIS, S.; KONDEATIS, E.; COLLINS, R.; SATSANGI, J.; CLARE, M.; CHAPMAN, R.; DONALDSON, P. Mapping MHC-encoded susceptibility and resistance in primary sclerosing cholangitis: the role of *MICA* polymorphism. **Gastroenterology**, [S.I.], v. 120, n. 6, p. 1475-1482, 2001.

NOVOTA, P.; KOLESAR, L.; SLAVCEV, A.; CERNA, M. Fluorescence-based automated fragment analysis of microsatellite polymorphism within the transmembrane region of the mic-a gene. **Folia Biologica**, Krakow, v. 50, p. 2123, 2004.

OLIVEIRA, L. A.; RIBAS, F.; BICALHO, M. G.; TSUNETO, L. T.; PETZL-ERLER, M. L. High frequencies of alleles MICA*020 and MICA*027 in Amerindians and evidence of positive selection on exon 3. **Genes and Immunity**, Houndmills, v. 9, p. 697-705, 2008.

OTA, M.; KATSUYAMA, Y.; MISUKI, N.; ANDO, H.; FURIHATA, K.; ONO, S.; PIVETTI-PEZZI, P.; TABBARA, K. F.; PALIMERIS, G. D.; NIKBIN, B.; DAVATCHI, F.; CHAMS, H.; GENG, Z.; BAHRAM, S.; INOKO, H. Trinucleotide repeat polymorphism within exon 5 of the MICA gene (MHC class I chain-related gene A): allele frequency data in the nine population groups Japanese, Northern Han, Hui, Uygur, Kazakhstan, Iranian, Saudi Arabian, Greek and Italian. **Tissue Antigens**, Copenhagen, v. 49, n. 5, p. 431-555, 1997.

PANIGRAHI, A.; GUPTA, N.; SIDDIQUI, J.A.; MARGOUB, A.; BHOWMIK, D.; GULERIA, S.; MEHRA, N.K. Post transplant development of MICA and anti-HLA antibodies is associated with acute rejection episodes and renal allograft loss. **Human Immunology**, New York, v. 68, n. 5, p. 362–7, 2007.

PENDE, D.; RIVERA, P.; MARCENARO, S.; CHANG, CC.; BIASSONI, R.; *et al.* Major histocompatibility complex class I-related chain A and UL16-binding protein expression on tumor-cell lines of different histotypes: Analysis of tumor susceptibility to NKG2D dependent natural killer-cell cytotoxicity. **American Association for Cancer Research**, [S.I.], v. 62, n. 21, p. 6178–6186, 2002.

PETERSDORF, E. W.; SHULER, K. B.; LONGTON, G. M.; SPIES, T.; HANSEN, J. A. Population study of allelic diversity in the human MHC class I-related MIC-A gene. **Immunogenetics**, New York, v. 49, p. 605-612, 1999.

PIANCATELLI, D.; DEL BEATO, T.; OUMHANI, K.; EL AOUAD, R.; ADORNO, D. mica polymorphism in a population from north morocco, metalsa berbers, using sequence-based typing. **Human Immunology**, New York, v. 66, p. 931-936, 2005.

PIETRA, B. A.; WISEMAN, A.; BOLWERK, A.; RIZEQ, M.; GILL, R. G. CD4 T cell-mediated cardiac allograft rejection requires donor but not host MHC class II. **The Journal of Clinical Investigation**, [S.I.], v. 106, n. 8, p. 1003–1010, 2000.

PYO, C. W.; HUR, S. S.; KIM, Y. K.; CHOI, H. B.; KIM, T. Y.; KIM, T. G. Distribution of MICA Alleles and Haplotypes Associated With HLA in the Korean Population. **Human Immunology**, New York, v. 64, n. 3, p. 378-384, 2003.

REES, M.T.; DOWNING, J.; DARKE, C. A Typing System for the Major Histocompatibility Complex Class I Chain Related Genes A and B Using Polymerase Chain Reaction with Sequence-Specific Primers. **Genetic Testing**, [S.I.], v. 9, n. 2, p. 93110, 2005.

RIBAS, F.; OLIVEIRA, L. A.; PETZL-ERLER, M. L.; BICALHO, M. G. Major histocompatibility complex class I chain-related gene A polymorphism and linkage disequilibrium with HLA-B alleles in Euro-Brazilians. **Tissue Antigens**, Copenhagen, v. 72, n. 6, p. 532-538, 2008.

RISTI, M.; BICALHO, M. G. MICA and NKG2D: Is There an Impact on Kidney Transplant Outcome? **Frontiers in Immunology**, [S.I.], v. 8, a. 179, 2017.

ROMPHRUK, A. V.; NARUSE, T. K.; ROMPHRUK, A.; KAWATA, H.; PUAPAIROJ, C.; KULSKI, J. K.; LEELAYUWAT, C. ; INOKO, H. diversity of mica (perb11.1) and hla

haplotypes in northeastern thais. **Tissue antigens**, Copenhagen, v. 58, n. 2, p. 83-89, 2001.

SELIGER, B.; ABKEN, H.; FERRONE, S. HLA-G and MIC expression in tumors and their role in anti-tumor immunity. **Trends in Immunology**, Oxford, v. 24, n. 2, p. 82–87, 2003.

SHIINA, T.; TAMIYA, G.; OKA, A.; TAKISHIMA, N.; YAMAGATA, T.; KIKKAWA, E.; *et al.* Molecular dynamics of MHC genesis unraveled by sequence analysis of the 1,796,938-bp *HLA* class I region. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 96, n. 23, p. 13282-13287, 1999.

SMITH, J. D.; BRUNNER, V. M.; JIGJIDSUREN, S.; HAMOUR, I. M.; MCCORMACK, A. M.; BANNER, N. R.; ROSE, M. L. Lack of effect of MICA antibodies on graft survival following heart transplantation. **American Journal of Transplantation**, Copenhagen, v. 9, n. 8, p. 1912-1919, 2009.

STEINLE, A.; LI, P.; MORRIS, D. L.; GROH, V. ; LANIER, L. L. ; STRONG, R. K. ; SPIES, T. Interactions of human NKG2D with its ligands MICA, MICB, and homologs of the mouse RAE-1 protein family. **Immunogenetics**, New York, v. 53, n. 4, p. 279-287, 2001.

STEPHENS, H. A. F. MICA and MICB genes: can the enigma of their polymorphism be resolved? **Trends in Immunology**, Oxford, v. 22, n. 7, p. 378-385, 2001.

SUÁREZ-ÁLVAREZ, B.; LÓPEZ-VÁZQUEZ, A.; DÍAZ-MOLINA, B.; BERNARDO-RODRÍGUEZ, M. J.; ALVAREZ-LÓPEZ, R.; PASCUAL, D.; ASTUDILLO, A.; MARTÍNEZ-BORRA, J.; LAMBERT, J. L.; GONZÁLEZ, S.; LÓPEZ-LARREA, C. The predictive value of soluble major histocompatibility complex class I chain-related molecule A (*MICA*) levels on heart allograft rejection. **Transplantation**, Baltimore, v. 82, n. 3, p. 354-361, 2006.

SUÁREZ-ÁLVAREZ, B.; LÓPEZ-VÁZQUEZ, A.; GONZALEZ, M. Z.; FDEZ-MORERA, J. L.; DÍAZ-MOLINA, B.; BLANCO-GELAZ, M. A.; PASCUAL, D.; MARTÍNEZ-BORRA, J.; MURO, M.; ÁLVAREZ-LÓPEZ, M. R.; LÓPEZ-LARREA, C. The relationship of anti-MICA antibodies and *MICA* expression with heart allograft rejection. **American Journal of Transplantation**, Copenhagen, v. 7, n. 7, p. 1842–1848, 2007.

SUÁREZ-ÁLVAREZ, B.; LOPEZ-VAZQUEZ, A.; BALTAR, J. M.; ORTEGA, F.; LOPEZ-LARREA, C. Potential role of NKG2D and its ligands in organ transplantation: new target for immunointervention. **American Journal of Transplantation**, Copenhagen, v. 9, n. 2, p. 251–257, 2009a.

SUÁREZ-ÁLVAREZ, B.; ALONSO-ARIAS, R.; BRAVO-MENDOZA, C.; LÓPEZ-VÁZQUEZ, A.; ORTEGA, T.; BALTAR, J. M.; COTO, E.; ORTEGA, F.; LÓPEZ-LARREA, C. Identification of epitopes and immunodominant regions on the MICA protein defined by alloantibodies from kidney transplant patients. **Transplantation**, Baltimore, v. 88, n. 3S, p. S68-S77, 2009b.

SUGIMURA, K.; OTA, M.; MATSUZAWA, J.; KATSUYAMA, Y.; ISHIZUKA, K.; MOCHIZUKI, T.; MIZUKI, N.; SEKI, S. S.; HONMA, T.; INOKO, H.; ASAKURA, H. A close relationship of triplet repeat polymorphism in MHC class I chain-related gene A (MICA) to the disease susceptibility and behavior in ulcerative colitis. **Tissue Antigens**, Copenhagen, v. 57, p. 9-14, 2001.

SUMITRAN-HOLGERSSON, S.; WILCZEK, H. E.; HOLGERSSON, J.; SODERSTROM, K. Identification of the nonclassical HLA molecules, MICA, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts. **Transplantation**, Baltimore, v. 74, n. 2, p. 268-277, 2002.

TIAN, W.; BOGGS, D. A.; DING, W.; CHEN, D.; FRASER, P. A. MICA genetic polymorphism and linkage disequilibrium with *HLA-B* in 29 African-American families. **Immunogenetics**, New York, v. 53, n. 9, p. 724-728, 2001.

TONNERRE, P.; GERARD, N.; CHATELAIS, M.; POLI, C.; ALLARD, S.; CURY, S.; BRESSOLLETTE, C.; CESBRON-GAUTIER, A.; CHARREAU, B. *MICA* variant promotes allosensitization after kidney transplantation. *Journal of the American Society Nephrology*, [S.I.], v. 24, n. 6, p. 954-966, 2013.

TSUCHIYA, N.; SHIOTA, M.; MORIYAMA, S.; OGAWA, A.; KOMATSU-WAKUI, M.; MITSUI, H.; GERAGHTY, D. E.; TOKUNAGA, K. MICA allele typing of HLA-B27 positive Japanese patients with seronegative spondylarthropathies and healthy individuals: differential linkage disequilibrium with HLA-B27 subtypes. **Arthritis Rheumatoidis**, New York, v. 41, n. 1, p. 68-73, 1998.

UZUNEL, M.; KASIMU, H.; JOSHI, M.; GE, X.; LIU, J.; XU, B.; JAKSCH, M.; JORNS, C.; NOWAK, G.; SUMITRAN-HOLGERSSON, S. Evidence for no relevance of anti-major histocompatibility complex class I-related chain A antibodies in liver transplantation. **Liver Transplantation**, [S.I.], v. 14, n. 12, p. 1793-1802, 2008.

WALLACE, G. R.; VERITY, D. H.; DELAMAINE, L. J.; OHNO, S.; INOKO, H.; OTA, M.; MIZUKI, N.; YABUKI, K.; KONDIATIS, E.; STEPHENS, H. A. F.; MADANAT, W.; KANAWATI, C. A.; STANFORD, M. R.; VAUGHAN, R. W. *MIC-A* allele profiles and *HLA* class I associations in Behçet's disease. **Immunogenetics**, New York, v. 49, n. 7-8, p. 613-617, 1999.

WANG, W. Y.; TIAN, W.; ZHU, F. M.; LIU, X. X.; LI, L. X.; WANG, F. *MICA*, *MICB* polymorphisms and linkage disequilibrium with *HLA-B* in a Chinese Mongolian population. **Scandinavian Journal of Immunology**, [S.I.], v. 83, n. 6, p. 456-462, 2016.

WANG, Y. J.; ZHANG, N.J.; CHEN, E.; CHEN, C. J.; BU, Y. H.; YU, P. *MICA/B* genotyping of Tujias from Zhangjiajie, Hunan Province, China. **Human Immunology**, New York, v. 77, n. 4, p. 340-341, 2016a.

WANG, Y. J.; ZHANG, N.J.; CHEN, E.; CHEN, C. J.; BU, Y. H.; YU, P. Allele polymorphism and haplotype diversity of *MICA/B* in Tujia nationality of Zhangjiajie, Hunan Province, China. **Human Immunology**, New York, v. 77, n. 5, p. 411-417, 2016b.

Weizmann Institute of Science. Disponível em: < <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MICA>>. Acesso em: 09/05/2017.

YAO, Q. C.; WANG, W.; LI, X. B.; YIN, H.; ZHANG, X. D. Expression characteristics of major histocompatibility complex class I-related chain A antibodies and immunoadsorption effect in sensitized recipients of kidney transplantation. **Chinese Medical Journal (Engl)**, [S.l.], v. 124, n. 5, p. 669-673, 2011.

YU, L.; ZHANG, X.; LUO, M.; XIAO, L.; XU, J.; DU, C.; LIU, R. Impact of MICA antibodies on acute graft rejection early after kidney transplantation. **Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao**, [S.l.], v. 32, n. 5, p. 651-654, 2012.

ZACARIAS, F. R. **Polimorfismo do gene MICA e seu desequilíbrio de ligação com HLA-B**. 140 f. Dissertação (Mestrado em Genética) – Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

ZHANG, Y.; LAZARO, A. M.; LAVINGIA, B.; STASTNY, P. Typing for all Known MICA alleles by group-specific PCR and SSOP. **Human Immunology**, New York, v. 62, n. 6, p. 620-631, 2000.

ZHANG, Y.; LAZARO, A. M.; ZOU, Y.; LAVINGIA, B.; MORAES, E.M.; MORAES, R. J.; STASTNY, P. MICA polymorphism in South American Indians. **Immunogenetics**, New York, v. 53, n. 10-11, p. 900-906, 2002.

ZHANG, Y.; HAN, M.; VORHABEN, R.; GIANG, C.; LAVINGIA, B.; STASTNY, P. Study of MICA Alleles in 201 African Americans by Multiplexed Single Nucleotide Extension (MSNE) Typing. **Human Immunology**, New York, v. 64, n. 1, p. 130-136, 2003.

ZHANG, Q.; CECKA, J. M.; GJERTSON, D. W.; GE, P.; ROSE, M. L.; PATEL, J. K.; *et al.* HLA and MICA: targets of antibody-mediated rejection in heart transplantation. **Transplantation**, Baltimore, v. 91, n. 10, p. 1153-1158, 2011.

ZOU, Y.; STASTNY, P. Alternatively spliced forms of MICA and MICB lacking exon 3 in a human cell line and evidence of presence of similar RNA in human peripheral blood mononuclear cells. **Immunogenetics**, New York, v. 54, p. 671-674, 2002.

ZOU, Y.; HAN, M. ; WANG, Z.; STASTNY, P. MICA Allele-Level Typing by Sequence-based Typing by Sequence-based Typing with Computerized Assignment of Polymorphic Sites and Short Tandem Repeats within the Transmembrane Region. **Human Immunology**, New York, v. 67, p. 145-151, 2006a.

ZOU, Y.; HEINEMANN, F. M.; GROSSE-WILDE, H.; SIRECI, G.; WANG, Z.; LAVINGIA, B.; STASTNY, P. Detection of Anti-MICA Antibodies in Patients Awaiting Kidney Transplantation, during the post-Transplant Course, and in Eluates from Rejected Kidney Allografts by Luminex Flow Cytometry. **Human Immunology**, New York, v. 67, p. 230-237, 2006b.

ZOU, Y.; STASTNY, P.; SUSAL, C.; DOHLER, B.; OPELZ, G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 357, p. 1293–1300, 2007.

ZOU, Y.; YANG, X.; JIANG, X.; WANG, H.; HAO, Q.; LIU, Y.; YU, P. High levels of soluble major histocompatibility complex class I related chain A (*MICA*) are associated with biliary cast syndrome after liver transplantation. **Transplant Immunology**, [S.l.], v. 21, n. 4, p. 210-214, 2009.

ZWIRNER, N. W.; DOLE, K.; STASTNY, P. Differential Surface Expression of MICA by Endothelial Cells, Fibroblasts, Keratinocytes, and Monocytes. **Human Immunology**, New York, v. 60, n. 4, p. 323-330, 1999.

ZWIRNER, N. W.; MARCOS, C. Y. ; MIRBAHA, F. ; ZOU, Y. ; STASTNY, P. Identification of MICA as a new polymorphic alloantigen recognized by antibodies in sera of organ transplant recipients. **Human Immunology**, New York, v. 61, n. 9, p. 917-924, 2000.