

LOS GENES MICA Y MICB: SU POLIMORFISMO E IMPORTANCIA BIOLÓGICA

Jorge Flavio Mendoza Rincón

RESUMEN

Los genes MICA y MICB se encuentran localizados en el brazo corto del cromosoma seis en el humano, junto a los genes HLA-B clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés), aunque su homología con estos genes es relativamente baja su identificación inicial hizo pensar que poseían una función muy similar a los genes del MHC. Sin embargo, las moléculas que son codificadas por los genes MIC no presentan antígenos en su superficie, no contienen $\beta 2$ microglobulina y no son inducidas por interferón α como las moléculas del MHC. La familia de genes MIC se compone de dos genes funcionales: MICA y MICB; además de cinco pseudogenes adicionales: MICC, MICD, MICE, MICE y MICG los cuales no codifican para proteína alguna. Se ha visto que el polimorfismo de estos genes es grande debido a que el gene MICA cuenta con 68 alelos distintos descritos hasta el momento, para el gene MICB hay reportados 25 alelos, el significado de su polimorfismo aún no es del todo claro. Debido a esto varios grupos de investigadores han realizado estudios en distintas poblaciones del mundo con el fin determinar el polimorfismo de estos genes y en algunos casos buscar si existe relación entre ellos y enfermedades autoinmunes, inflamatorias, infecciosas o tumorales. En esta revisión se analizará el polimorfismo del gene MICA y MICB, su importancia funcional y fisiológica, además de que se reporta por primera vez el análisis molecular del exon 2 del gene MICA en una muestra en población mestiza mexicana.

Palabras Claves: Familia MIC, polimorfismo.

MICA and MICB genes: their polymorphism and biological function

SUMMARY

The MHC class I-chain related gene A and B (MICA and MICB) are distantly related members of the MHC class I gene family that had been identified initially in the human MHC, the HLA complex. The HLA class I region harbors seven MIC genes, MICA to MICG, of which only MICA and MICB genes turned out to be polymorphic, the international immunogenetics (IMGT)/HLA sequence database currently contains 68 MICA and 25 MICB alleles described so far. The functional significance of MICA and MICB polymorphism is less clear than for classical class I genes. However, allelic substitutions might result in differences in binding affinity of the various MICA (or MICB) alleles and the highly conserved NKG2D that broadly binds to a variety of distantly related class molecules such as MICA/MICB and ULBP. Thus, the allelic polymorphisms of MICA (and MICB) might be highly relevant for different diseases. Such studies have already been performed for many human diseases, mainly autoimmune disorders, infectious and cancer. Here, we describe some functional aspects of the polymorphism observed of MICA and MICB and more importantly, we describe the results of typing exon 2 of a Mexican mestizo population.

Key Words: MIC Family, polymorphism.

ARTÍCULO RECIBIDO EL 17 DE JUNIO DEL 2007 Y ACEPTADO EL 10 DE OCTUBRE DEL 2007.

DESCUBRIMIENTO, LOCALIZACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS GENES MIC (MICA, MICB, MICC, MICD, MICE, MICE Y MICG)

El descubrimiento de esta familia de genes se debe a dos grupos de trabajo distintos; uno encabezado por Bahram en 1994¹, quien les da el nombre de genes MHC class I-Chain-related genes (MIC), por otro lado Leelayuwat y su grupo de investigadores que

también en 1994 descubren esta familia de genes, pero ellos les dieron el nombre de PERB^{1,2}. Posteriormente, por convención internacional se acuerda nombrarlos de manera genérica genes MIC aunque es importante señalar, como se verá mas adelante, que este acrónimo no define por completo la funcionalidad de esta familia de genes ya que no son moléculas presentadoras de antígenos, su expresión está restringida a ciertos tejidos y no son inducidas por las moléculas clásicas para las moléculas del MHC³.

Laboratorio de Oncología Molecular (L9), UMIÉZ, FES-Zaragoza, UNAM.

Los genes MICA y MICB están localizados a 46.4 y 141.2

VERTIENTES

kilobases (kb) respectivamente del centrómero en dirección al locus del HLA-B (ver figura 1). El gene MICA codifica para transcritos de 1382 pares de bases (pb) y MICB codifica para transcritos de 2376 pares de bases.

La molécula MICA es codificada por un gene muy largo y poco usual de 11722 pares de bases, para MICB se reporta una secuencia de nucleótidos de 12930 pares de bases. La organización genómica de MICB es muy similar a la de MICA pero tiene otras características que los diferencian de los genes de clase I. A diferencia de los genes de clase I presentan un extenso intrón de 6840 pb para el gene MICA y de 7352 para MICB el cual separa los dos primeros exones^{4,5}.

A nivel de proteínas MICA y MICB muestran una similitud del 19%, 25% y 35% en lo que se refiere a los dominios α 1, α 2 y α 3 si los comparamos con las moléculas de clase I.

Los genes MICA y MICB están formados por 6 exones donde tenemos que el primer exón codifica para el péptido señal, los exones 2, 3 y 4 codifican los dominios externos α mencionados anteriormente, el exón 5 codifica para el segmento hidrofóbico transmembránico y el 6 para el dominio intracitoplásmico¹. Se ha observado que a diferencia de las moléculas del HLA las moléculas de MICA y MICB no están asociadas a β 2-microglobulina y probablemente no presentan péptidos en su

superficie. Pero en diversos estudios se ha sugerido la posibilidad de que MICA y posiblemente MICB estén involucradas en la vigilancia inmunológica del intestino⁶.

MICA fue aislado a partir de fibroblastos y células epiteliales (keratina) humanas, aunque es importante señalar que de manera constitutiva MICA y MICB sólo se expresan en epitelio gástrico. Su expresión es independiente del enlace a péptidos y ambas moléculas funcionan como ligandos para las células NK, células T con receptores $\gamma\delta$ T y células T CD8⁺ y CD4⁺ con receptores $\alpha\beta$. También MICA y MICB son frecuentemente expresados en tumores epiteliales^{7,8,9}.

POLIMORFISMO DEL GENE MICA Y MICB

Desde su descubrimiento en 1994 se ha observado que esta familia de genes, en particular el gene MICA presenta un gran polimorfismo y los investigadores han realizado diversos estudios para determinarlo y de ahí poder establecer que importancia funcional puede tener este gran polimorfismo. Como ejemplo de los esfuerzos realizados para determinar la importancia biológica del polimorfismo del gene MICA, nuestro grupo estableció una metodología mediante plantillas moleculares para determinar las variaciones que se dan entre los diferentes alelos presentes en el gen MICA y MICB¹⁰.

Otro ejemplo es el trabajo realizado por Zhang y colaboradores

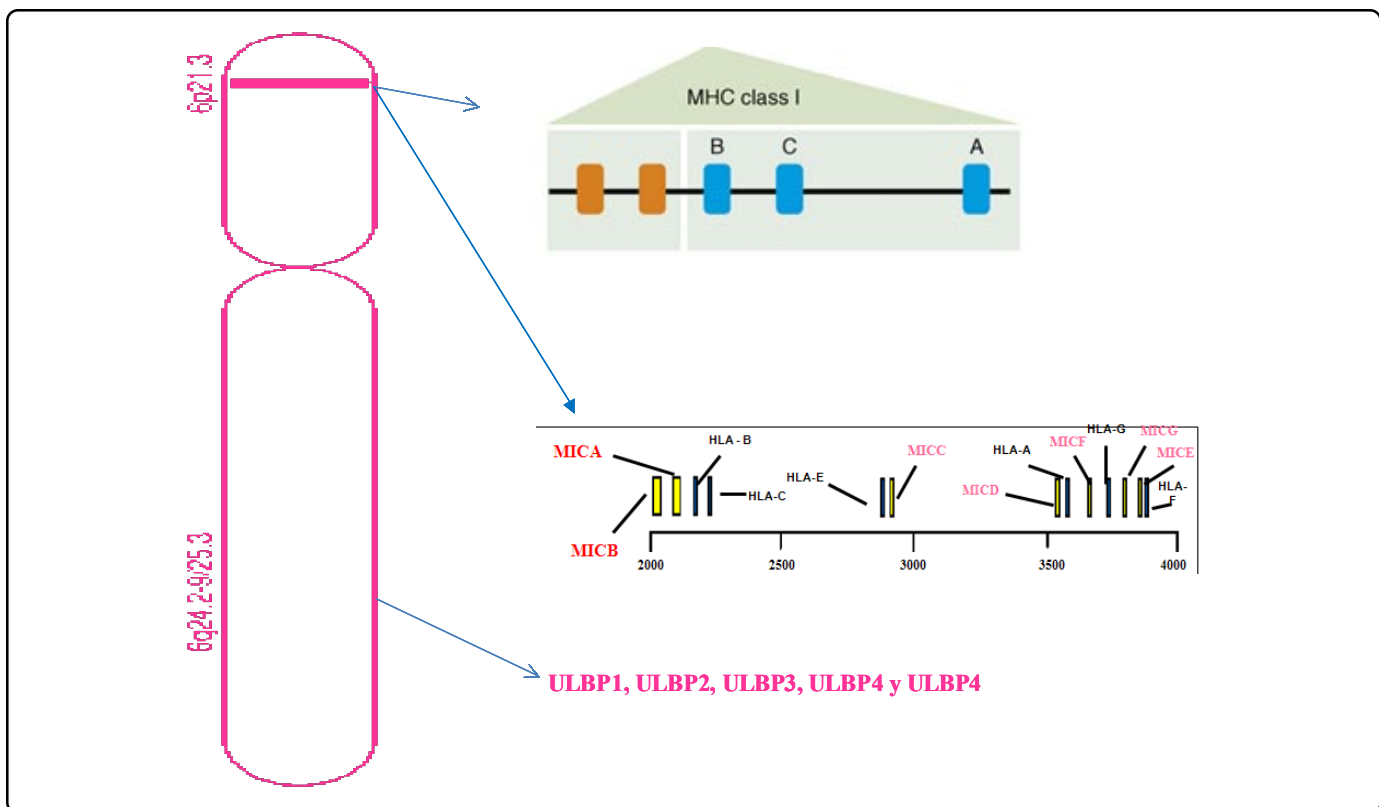


Figura 1. Localización de los genes MIC en el cromosoma 6 humano. En el brazo corto de este cromosoma se encuentran los genes del MHC. Y en la región 6p21.3 los genes MICA, MICB, MICC, MICE y MIF que se muestran en la parte media del esquema. En la parte inferior, región 6p24.2-9/25.3, los genes que codifican para otras proteínas que son reconocidas por el mismo receptor al que se unen MICA y MICB y que se denominan ULBPs.

que en 2001 publicaron un artículo en el cual se dedicaron al estudio de las variaciones del exón 2, 3 y 4 del gene MICA basándose en el polimorfismo en la posición 69 del exón 2 y en la posición 615-616 del exón 4 en una población de 103 norteamericanos caucásicos, los cuales no guardaban ninguna relación familiar. Lo que este grupo de trabajo encontró fue que de los 55 alelos conocidos del gene MICA, tan sólo dicha población presentaron 15 alelos. Esta información que encontraron refleja que esta población tiene un polimorfismo limitado en el gene MICA¹¹.

Así mismo también se ha investigado el polimorfismo del gene MICB, tal es el caso del grupo de González y colaboradores que en 2003¹² analizaron la incidencia de los alelos MICB en una población española, debido a que también a MICB se le ha asociado con la incidencia de enfermedades que son propias del HLA. Llevaron a cabo el estudio empleando la técnica de PCR y el sistema de secuenciación específica de oligos específicos como método para detectar los alelos de MICB. El estudio fue realizado en una población de 100 individuos españoles sanos que no guardaban ningún parentesco familiar entre ellos. La extensión del polimorfismo de los alelos de MICB fue más baja a lo esperado inicialmente y tan solo detectaron nueve alelos¹².

Como se puede observar el estudio de estos genes es importante ya que como se menciono antes el polimorfismo de MICA y MICB es grande y los estudios que se han realizado hasta el momento indican que diferentes tipos de poblaciones no siempre presentan los mismos alelos, por lo tanto se esperaría que la población mexicana presentará alelos diferentes a los reportados para otras poblaciones como lo son los caucásicos, japoneses, amerindios entre otros.

Para el caso particular de la población mestiza mexicana nuestro grupo reportó en 2006 el análisis molecular del exon 2, que es uno de los más polimórficos, en 103 muestras de donadores sanos que incluyeron mayoritariamente a la población estudiantil de la FES-Zaragoza¹³. Los resultados obtenidos muestran que los alelos MICA encontrados con mayor frecuencia fueron MICA*002^a-*004^a con 24%, seguido por MICA*010 (19%), MICA*002^a (19%). Estos datos representan el primer reporte de este gen en la población mexicana y contribuyen a la caracterización molecular del genoma de nuestra población. Evidentemente, la caracterización posterior de los exones 3, 4 y 5 de este gen y de MICB definirá claramente si los alelos encontrados en la población mestiza mexicana son similares o diferentes a los de otras poblaciones ya descritas.

Es importante señalar que en la actualidad existen 68 alelos identificados para el gene MICA y 25 alelos para el gene MICB¹⁴. Básicamente las regiones más polimórficas de los genes MICA/MICB son los exones 2, 3 y 4 que codifican para la región extracelular de las proteínas MICA/MICB. Sin embargo, también en el exon 5 que codifica para la región transmembranal de estas proteínas se han reportado características particulares en la secuencias de sus nucleótidos. Interesantemente, en esta región

se presenta un polimorfismo por microsatélites que para el caso particular del gene MICA se trata de 5 alelos que se diferencian por el número de tripletes de GCT / AGC que contienen según el caso: A4, A5, A6 y A9. Adicionalmente un nucleótido de inserción G/C que se denomina como alelo A5.1. Para el caso del gene MICB el grado de polimorfismo presente en el exon 5 es más limitado, pero lo que si se ha demostrado es la presencia de 15 alelos debido a un polimorfismo presente en el intron 1 de este gene.

POLIMORFISMO DE LOS GENES MICA Y MICB: ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES

Se han reportado recientemente diversos estudios que señalan que tanto los genes MICA como MICB están involucrados en diferentes patologías, aquí describiremos algunas de ellas.

Transplante de órganos y tejidos

Debido a que los genes MICA y MICB se encuentran muy cerca del gene HLA-B de clase I y del HLA-Cw ambos indispensables de determinar para un adecuado trasplante y evitar la enfermedad injerto contra huésped (GVHD) se ha considerado recientemente la determinación de los genes MICA y MICB adicionalmente a los del MHC para conseguir un mejor trasplante. Estudios recientes han demostrado que efectivamente tanto MICA como MICB del paciente deben ser compatibles con los del donador para conseguir un mejor resultado en el trasplante mismo y en el mejor pronóstico de vida para los pacientes. Estos resultados se han demostrado claramente por lo menos en el trasplante de médula ósea y en el trasplante de riñón^{15,16}.

Enfermedades autoinmunes, infecciosas e inflamatorias

Se ha demostrado que el gene MICA está asociado con ciertas enfermedades como la espondilitis anquilosante, la psoriasis, el síndrome de Reiteris y la enfermedad de Behcet¹⁷. Incluso, se ha encontrado cierta especificidad alélica particularmente relacionada con alelos HLA-B o HLA-C en algunas enfermedades inflamatorias, infecciosas, degenerativas o autoinmunes (tabla 1), como la enfermedad autoinmune de Addison¹⁸, la psoriasis y la Diabetes tipo 1¹⁹⁻²⁵. En todas estas enfermedades existe un daño del tejido conectivo o epitelial, lo que sugiere la participación de algún agente tejido específico adicional a la asociación con el HLA postulado. Recientemente, un grupo de trabajo japonés y otro griego muestran de manera independiente la asociación de MICA con la enfermedad de Behcet más que con el alelo B51 que generalmente se asume como el componente de este tipo de enfermedad²⁶. De manera adicional a los estudios en la enfermedad de Behcet's, datos recientes han mostrado la presencia de éste en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la uveítis aguda²⁷, la psoriasis y artritis psoriática^{28,29,30}. De hecho, la localización de los genes MIC, su estructura y la expresión de las moléculas de estos genes en algunos tipos celulares son una base importante para suponer cierta susceptibilidad a enfermedades dependiendo del alelo expresado.

Varios estudios han mostrado que el polimorfismo del gene

MICA esta asociado a la presencia de diversas enfermedades principalmente de origen autoinmune (tabla 1). Entre estas se encuentran diabetes mellitus, artritis reumatoide, enfermedad de Bechet e IBD. Para el caso del gene MICB existen reportes recientes de su participación en artritis reumatoide, enfermedad celiaca entre otras (ver tabla 1).

Aún no se ha mencionado cual es la importancia del polimorfismo de los genes MIC, y ésta radica en que se ha observado que la presencia de algunos alelos del gene MICA está relacionada con ciertas enfermedades autoinmunes propias del HLA, como se ha venido demostrando en diversos trabajos realizados por varios investigadores, por ejemplo se ha asociado la presencia de alelos MICA con la enfermedad de Behcet; publicado por Mizuki y su grupo de trabajo en 1997; en donde hicieron un estudio en el cual trabajaron con 77 personas japonesas que padecían la enfermedad de Behcet y encontraron una alta incidencia del alelo A6 en personas que presentaban la enfermedad de Behcet. Más interesante aún fue el hallazgo del haplotipo A6/HLA-B51 en personas que padecían la enfermedad¹⁷.

Otro estudio poblacional desarrollado para indagar más sobre el polimorfismo de MICA y su relación con la enfermedad de Behcet fue desarrollado por Picco y colaboradores; el estudio se realizó en 18 pacientes que presentaban de manera completa e incompleta la enfermedad de Behcet juvenil además de contar con 20 individuos sanos como control (todos ellos italianos). A todos los individuos que participaron en el estudio se les determinó el HLA-B dando como resultado que 10 de las personas que presentaban la enfermedad de Behcet eran HLA-B51 y siete pacientes presentaron el alelo MICA A6. Los pacientes con la enfermedad presentaron el alelo MICA A6 en un 70% en comparación con los individuos de control que lo presentaron en un 25%^{24,31,18,19}.

PERSPECTIVAS

Como se puede ver aún queda mucho camino por recorrer para determinar el polimorfismo de MIC puesto que son muchos los alelos que se han descrito hasta el momento para MICA y MICB, además de que estudios en población mexicana no existen y menos aún que relacionen alelos específicos de los genes MIC

con enfermedades propias de la población mexicana. Es por estas razones que nuestro trabajo se enfoca en la realización de un estudio en el cual se persigue la caracterización de los alelos que pudiera presentar la población mestiza mexicana con la finalidad de caracterizar los exones 2, 3 y 4 del gene MICA y MICB los cuales se ha visto que son los más polimórficos, además de que codifican para los dominios extracelulares de la molécula.

Este trabajo es de gran importancia para el desarrollo de la investigación de los genes MIC puesto que abre la posibilidad de que una vez que se tengan caracterizados los alelos de MICA y MICB presentes en la población mestiza mexicana podrán utilizarse en el diagnóstico y en la determinación de la relación entre alelos específicos de estos genes con enfermedades propias de nuestra población y de esta manera en futuro se podría contar con un diagnóstico molecular.

AGRADECIMIENTOS

Los resultados presentados en esta revisión fueron financiados con recursos de los Proyectos **PAPIIT IN217906** y **CONACYT 41793-M**

BIBLIOGRAFIA

1. Bahram S, Bresnahan M, Geraghty DE, Spies T 1994. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 91: 6259-6263
2. Leelayuwat C, Townend DC, Degli-Esposti MA, Abraham IJ, Dawkins RL. 1994. A new polymorphic and multicopy MHC gene family related to nonmammalian class I. *Immunogenetics* 40: 339-351
3. Mendoza Rincón JF. 2007. Human MICA and MICB genes: Their biological function and relevance to infection and cancer. In *Advances in Cancer Research at UNAM*. J. Mass Oliva Ed, Manual Moderno. p328.
4. Bahram S and Spies T. 1996a. The MIC gene family. Non-polymorphic antigen presentation molecules. *Res Immunol*. 147:328-332.
5. Bahram S and Spies T. 1996b. Nucleotide sequence of a human MHC class I MICB cDNA. *Immunogenetics*. 43:230-33.
6. Mendoza Rincón JF, Partida Rodríguez O, Soto Cruz I, Corona Ortega MT, Rangel Corona R, García del Valle A, Weiss Steider B. 2001. *Vertientes* 4:11-18.
7. Collins RW. 2004. Human MHC class I chain related (MIC) genes: their biological function and relevance to disease and transplantation. *Eur J Immunogenet*. 31(3):105-14.
8. Steinle A, Li P, Morris DL, Groh V, Lanier LL, Spies T. 2001. Interactions of human NKG2D with its ligands MICA, MICB, and homologous of the mouse RAE-1 protein family. *Immunogenetics* 53(4): 279.
9. Zwirner NB, Fernández-Viña MA and Stastny P. 1998. MICA, a new polymorphic HLA-related antigen, is expressed mainly by keratinocytes, endothelial cells and monocytes. *Immunogenetics*. 47:139-48.
10. Mendoza-Rincón J, Argüello JR, Pérez-Rodríguez M, McWhinnie A, Marsh SGE, Fischer G and Madrigal JA. 1999. Characterization of the MICA polymorphism by sequence-specific oligonucleotide probing.

Padecimiento	MICA	MICB
Artritis Reumatoide	-	MICB*004
Diabetes Mellitus		
Enfermedad Celiaca	MICA-A5.1	MICB0106
Artritis Psoriatica	MICA-A9	
Enfermedad celiaca		MICB*002/ MICB*008
Enfermedad de Behcet's	MICA*009	
Colitis ulcerativa	MICA	MICB
Enfermedad de Crohn's	MICA	MICB

Tabla 1. Enfermedades vinculadas con la presencia de algún alelo específico de MICA / MICB.

Immunogenetics. 49:471-8.

11. Zhang Y, Lazaro AM, Lavingia B and Stastny P. 2001. Typing for all known MICA alleles by group-specific PCR and SSOP. *Hum Immunol*. 62(6):620-31.

12. González S, Rodríguez-Rodero S, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, Rodrigo L, López-Larrea C. 2003. MICB typing by PCR amplification with sequence specific primers. *Immunogenetics*. 54(12): 850-5.

13. García del Valle A. 2006. Análisis Molecular del exon 2 del gene MICA en una población mestiza mexicana. Tesis de Maestría. FES-Zaragoza, UNAM.

14. <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>

15. Kitcharoen K, Witt CS, Romphruk AV, Christiansen FT and Leelayuwat C. 2006. MICA, MICB, MHC beta block matching in bone marrow transplantation: Relevance to transplantation outcome. *Human Immunol* 67: 238-246.

16. Mizutani K, Tarasaki Pi, Shih RNJ, Pei R, Ozawa M and Lee J. 2006. Frequency of MIC antibody in rejected renal transplant patients without HLA antibody. *Human Immunol* 67: 223-229.

17. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, Yamasaki M, Watanabe K, Goto K, Nakamura S, Bahram S, Inoko H. 1997. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: A strong association of six GCT repetitions with Behcet's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94:1298-1303.

18. Gambelungh G, Falorni A, Ghaderi M, Laureti S, Tortoioli C, Santeusanio F, Bruneti P, Sanjeevi C. Microsatellite Polymorphism on the MHC Class I Chain-Related (MIC-A and MIC-B) Genes Marks the Risk for Autoimmune Addison' Disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 10: 3701-3707.

19. Gambelungh G, Hhaderi M, Tortoioli C, Falorni A, Santeusanio F, Brunetti P, Sanjeevi C, Falorni A. Two Distinct MICA Gene Markers Discriminate Major Autoimmune Diabetes Types. *The Journal of Endocrinology and Metabolism* 2001; 8: 3754-3760.

20. Wallace GR, Verity DH, Delamaine LJ, Ohno S, Inoko H, Ota M, Mizuki N, Yabuki K, Kondiatis E, Stephens HA, Madanat W, Kanawati CA, Stanford MR, Vaughan RW. 1999. MICA allele profiles and HLA class I associations in Behcet's disease. *Immunogenetics*. 49(7-8):613-7.

21. Lee YJ, Huang FY, Wang CH, Lo FS, Tsan KW, Hsu CH, Huang CY, Chang SC and Chang JG. 2000. Polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene and type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13(5):489-496.

22. Nejentsev S, Gombos Z, Laine AP, Veijola R, Knip M, Simell O, Vaarala O, Akerblom HK and Ilonen J. 2000. Non-class II HLA gene associated with type 1 diabetes maps to the 240-kb region near HLA-B. *Diabetes* 49(12) 2217-2221.

23. Choi HB, Han H, Youn JI, Kim TY, Kim TG. 2000. MICA 5.1 allele is a susceptibility marker for psoriasis in the Korean population. *Tissue Antigens* 56(6):548-50.

24. Picco P, Porfirio B, Gattorno M, Buoncompagni A, Falcini F, Cusano R, Bordo D, Pistoia V, Ravazzolo R, Seri M. 2002. MICA gene polymorphisms in an Italian paediatric series of juvenile Behcet's disease. *Int J Mol Med*. 10(5):575-8.

25. Tica V, Nikitina-Zake L, Donadi E, Sanjeevi CB. 2003. MIC-A genotypes 4/5.1 and 9/9 are positively associated with 1 diabetes mellitus in Brazilian population. *Ann N Y Acad Sci*. Nov;1005:310-3.

26. Yabuki K, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Palimeris G, Stavropoulos C, Koumantaki Y, Spyropoulou M, Giziaki E, Kaklamani V, Kakalmani E, Inoko H and Ohno S. 1999. Association of MICA gene and HLA-B*5101 with Behcet's disease in Greece. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 40:1921-1926.

27. Goto K, Ota M, Ohno S, Mizuki N, Ando H, Katsuyama Y, Maksymowych WP, Kimura M, Bahram S, Inoko H. 1998. MICA gene polymorphisms and HLA-B27 subtypes in Japanese patients with HLA-B27 associated acute anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 634-637.

28. González S, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, García Fernández S, Torre-Alonso JC, L, López-Larrea C. 2002. MICA rather than MICB, TNFA, or HLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis. *J Reumathol* 29: 973-978.

29. González S, Martínez-Borra J, Torre-Alonso JC, Gonzáles-Roces S, Sánchez del Río J, Rodríguez-Pérez A, Brautbar C, López-Larrea C. 1999. The MICA-A9 triplet repeat polymorphism in the transmembrane region confers additional susceptibility to develop psoriatic arthritis, and is independent of the association of cw*0602 in psoriasis. *Arthritis Rheum* 42: 1010-1016.

30. González S, Rodríguez-Rodero S, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, Rodrigo L, López-Larrea C. 2003. MICB typing by PCR amplification with sequence specific primers. *Immunogenetics*. 54(12): 850-5.

31. Park SH, Park KS, Seo Y, Min DJ, Kim WU, Kim TG, Cho ChS, Mok JW, Park KS, Kim HY. 2002. Association of MICA polymorphism with HLA-51 and disease severity in Korean patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci*. 17: 366-370.