

LOS GENES MIC (MHC CLASS I CHAIN RELATED GENES): SU IMPORTANCIA EN LA RESPUESTA INMUNE NO ESPECÍFICA Y EN CONDICIONES PATOLÓGICAS

Jorge F. Mendoza-Rincón*, Oswaldo Partida*, Isabel Soto Cruz*,
Rosalba Rangel Corona*, Teresa Corona Ortega*,
Araceli García del Valle*, Benny Weiss Steider*

RESUMEN

Los genes humanos MHC clase I (Mica y MICB) están localizados dentro de la región de los genes de clase I del HLA en el cromosoma 6. Su organización, expresión y productos difieren considerablemente de los genes clásicos del HLA clase I. Las proteínas MIC son consideradas como marcadores de estrés en epitelio y fibroblastos, actuando como moléculas señalizadoras que son reconocidas por células asesinas naturales (NK) a través de un receptor denominado (NKG2D). Modelos moleculares actuales por difracción de rayos X han permitido conocer la unión de la proteína MICA con el receptor NKG2D formando complejos. Las moléculas de MICA parecen ser altamente flexibles y polimórficas, aunque la relevancia funcional y las implicaciones de su polimorfismo tienen que ser todavía discutidas.

Palabras Clave: MICA, MICB, HLA, Polimorfismo.

ABSTRACT

The human MHC class I chain-related genes (MICA and MICB) are located within the HLA class I region of chromosome 6. Their organization, expression and products differ considerably from classical HLA class I genes. MIC proteins are considered to be markers of stress in the epithelia, and act as ligands for cells expressing a common activatory natural killer-cell receptor (NKG2D). Molecular models are now available for the MICA protein, both bound and complexed with NKG2D. MICA molecules appear to be highly flexible and polymorphic, although the functional relevance and implications of their polymorphism have yet to be fully discerned.

Key Words: MICA, MICB, HLA, polymorphism.

ARTÍCULO RECIBIDO EL XX DE XXXX DEL XXXX Y ACEPTADO EL XXXX DE XXXX DEL XXXX.

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido sólo 8 años desde la descripción de los genes MIC (MHC Class I Chain Related Genes) y el estudio de ellos se ha incrementado considerablemente sobre todo a raíz de la identificación de cierta similitud estructural con los genes de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), su polimorfismo y su asociación con ciertas enfermedades^{1,2}. Asimismo, existen recientes reportes acerca de la regulación de la expresión de los genes MIC, su distribución en los tejidos y en células tanto normales como tumorales³. Sin embargo, todavía es poco lo que se conoce de la biología y función de estos genes en términos de su importancia en el reconocimiento de antígenos dada su postulada semejanza con moléculas de clase I y en su vinculación en diferentes padecimientos autoinmunes, infecciosos y de trasplante de órganos y tejidos.

En este trabajo, se revisan las principales características de los genes MIC, su polimorfismo, así como algunos aspectos funcionales postulados. Además, se menciona su relación con enfermedades recientemente descritas y se discute la posible función inmunológica de esta nueva familia de genes.

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES Y LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA DE LOS GENES MIC

El complejo principal de histocompatibilidad humano (MHC; siglas en inglés) contiene, adicionalmente a los bien conocidos genes de clase I del HLA, a los genes MIC que es una nueva familia de genes recientemente descrita y altamente divergente como los mismos genes del MHC^{1,2}. En esta familia, los genes MICA y MICB están estrechamente relacionados y codifican para transcritos de 1382 y 2367 pares de bases (pb) respectivamente^{1,5}. La molécula MICA es codificada por un gene de gran longitud que es poco común de 11722 (pb), que se encuentra localizado aproximadamente a 40 kilobases (kb) del

*Unidad de Investigación en Diferenciación Celular y Cáncer, Lab. de Oncología. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. E-mail: jflavio@servidor.unam.mx

centrómero en dirección al locus HLA-B¹¹. También MICB es codificado por un gene extenso de 12930 pb que está localizado a 70 kb del centrómero pero en relación con el gene de MICA, por lo tanto a 110 kb de la posición del HLA-B (Figura 1)¹¹. La organización genómica de MICA y MICB es muy similar a los genes del MHC pero contiene ciertas características que los diferencian de los genes de clase I¹². Dentro de estas diferencias se encuentran la presencia de un extenso intrón de 6840 pb para MICA y 7352 para MICB que los separa de los dos primeros exones, lo que no se presenta en los genes del MHC. Asimismo, cuentan con un sexto exon de 302 pb para MICA y de 1338 para MICB que codifica para la parte citoplasmática y para la secuencia 3' no traducida (3' UT). El exceso en la secuencia 3'UT es por consiguiente responsable de la diferencia de aproximadamente 1 kb de longitud entre los transcritos de MICA y MICB^{1,5}. Como es de esperarse el alto grado de similitud observado entre las regiones codificadoras de MICA y MICB se extiende a lo largo de ambos genes⁴.

En lo que se refiere a los genes que conforman esta familia consiste de: MICA, MICB, MICC, MICD, MICE, MICE y MICG. Donde sólo MICA y MICB codifican para transcritos de mRNA; es decir para proteínas. Los 5 genes restantes son en realidad pseudogenes por las mutaciones puntuales y lesiones presentes en los mismos, así que no originan a proteína alguna². Como se mencionó, el gene MICA se encuentra muy cerca del gene HLA-B y por el momento es el

más polimórfico de los miembros de esta familia. En lo que se refiere a MICB en un inicio se pensó que era poco su polimorfismo, pero en la actualidad se han descrito nuevas variantes²⁰. A diferencia de los genes clásicos del MHC, que en el pasado han estado bajo intensa investigación por su polimorfismo y función biológica, relativamente poco es lo que se conoce de los genes MIC. Los genes MICA y MICB son similares en estructura, aunque si los comparamos con las moléculas de MHC clase I sólo poseen una semejanza del 19%, 25% y 35% en lo que se refiere a los dominios alfa 1 ($\alpha 1$), alfa 2 ($\alpha 2$) y alfa 3 ($\alpha 3$) (1) de los genes del HLA. A pesar de esta observación, se ha postulado que las proteínas codificadas por los genes MICA y MICB se pliegan de una manera semejante a las moléculas MHC de clase I. Un hecho que llama la atención es que a diferencia de las moléculas de MHC, las moléculas de MICA y MICB no están asociadas con beta 2 microglobulina³, no se unen a linfocitos CD8¹ y probablemente no presentan péptidos en su superficie⁶. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que el producto del gene MICA es reconocido por células T del intestino⁷. Esta evidencia sugiere que MICA y posiblemente MICB pueden estar involucrados en la vigilancia inmunológica del intestino.

POLIMORFISMO DE LOS GENES MIC

Inicialmente, Bahram y colaboradores identificaron mediante secuenciación del DNA de líneas celulares homocigóticas 16 variantes alélicas para el gene MICA y sólo 5 para el gene de

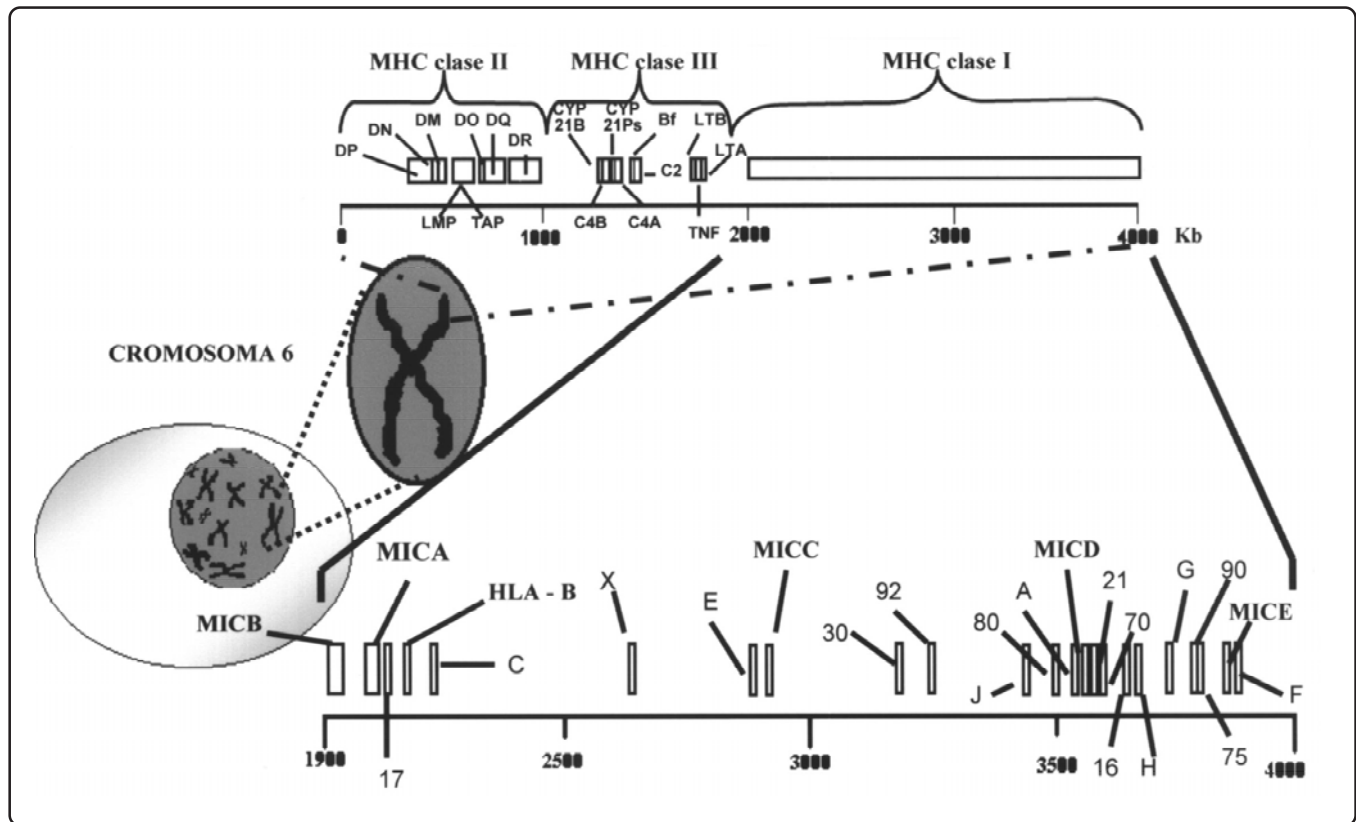


Figura 1. Localización genómica de los genes MIC con respecto a los genes MHC clase I.

MICB¹. Actualmente, el número de variantes alélicas se ha incrementado considerablemente hasta llegar a 54 para el caso de MICA y de 16 para MICB³⁵. Evidentemente, esta identificación de nuevos alelos ha estado motivada por el creciente interés en conocer la asociación de esta nueva familia de genes en estudios de poblaciones, su vínculo con los genes HLA-B, debido a su cercanía, y en consecuencia su participación en diversos padecimientos donde HLA-B está involucrado, ya que se ha demostrado una estrecha asociación del gene MICA y del HLA-B en ciertas enfermedades^{8,9}.

Por otro lado, también existe un interés por desarrollar estrategias moleculares que puedan emplearse en estudios clínicos y de esta manera poder tipificar a los genes MICA y MICB, en los casos en que su determinación molecular sea indispensable para establecer algún diagnóstico debido a la asociación demostrada de estos genes con el HLA-B, o en estudios de poblaciones en los que la determinación del polimorfismo de los genes MICA y MICB, es importante para un mejor conocimiento de la evolución de las características de esa población y para estudios clínicos, entre otros. En términos del interés anteriormente citado, nuestro grupo desarrolló un sistema para tipificar a los diferentes alelos encontrados para el gen MICA, utilizando la determinación de las secuencias del gene MICA por el empleo de plantillas moleculares específicas (SSOP, por sus siglas en inglés)¹⁰. Con base en esta estrategia se demostró que este sistema es altamente reproducible y confiable en términos de que se pueden identificar las diferentes variantes alélicas del gene MICA y, a diferencia de la secuenciación directa del DNA el tiempo de identificación se reduce considerablemente¹⁷. En la actualidad nos encontramos desarrollando nuevas plantillas moleculares para los alelos recientemente descritos del gene MICA, por el interés que representa el estudio del polimorfismo de este gene en estudio de poblaciones y en la identificación de su asociación en los padecimientos ya descritos.

TIPOS CELULARES DONDE SE EXPRESAN ESTOS GENES

En un inicio fue postulada la expresión de los antígenos de MICA y MICB a través de la detección de su mRNA en células

de origen epitelial y en fibroblastos⁸. De particular interés es la demostración de que células epiteliales gastrointestinales expresan a estos antígenos y que dicha expresión está regulada por la participación del promotor de proteínas de choque térmico que codifica el gene respectivo conocido como HSP70⁹. Recientemente con el desarrollo de anticuerpos policlonales para MICA, que es el más polimórfico de los genes de esta familia, se ha puesto en evidencia la expresión de estos antígenos en otros tipos celulares (Tabla 1). Estos estudios también demostraron por inmunoprecipitación y por western blot, que el antígeno MICA tiene una masa molecular de 62 Kda, que es mucho mayor que la reportada para clase I que es de 44 Kda, y, que su expresión no está regulada por interferón γ , que es un inductor clásico para moléculas de clase I. Otro aspecto que llama la atención es que la expresión de MICA no es detectada en células de origen linfóide, aunque si éstas son estimuladas con el activador de la proliferación fitohemaglutinina se induce su expresión¹⁵.

De los resultados obtenidos para MICA utilizando anticuerpos policlonales se demuestra que la expresión de este antígeno no está restringida sólo a células de tejido conectivo y epitelial como inicialmente fue reportado por Bahram, sino que también puede inducirse su expresión en células T CD4+ y CD8+ siempre y cuando éstas se activen a proliferar. Esto representa otra diferencia con moléculas de clase I donde el reconocimiento es exclusivamente por linfocitos T CD8+. Un reporte reciente ha descrito que tanto células NK como linfocitos CD8+ $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$ pero en menor medida linfocitos CD4+, se unen a moléculas MICA y probablemente a MICB a través del receptor denominado NKG2D presente tanto en células NK como en linfocitos T^{21,22}. Por último, llama la atención la expresión de MICA en monocitos, de hecho en esta población se observó una expresión elevada de dicho antígeno, las implicaciones que puede tener esta observación necesitan clarificarse en términos de un posible circuito de respuesta inmune donde la interacción de esta importante célula efectora contribuya a desempeñar alguna función en la que esté involucrado la molécula de MICA.

Líneas celulares	Células normales	Células Tumorales (carcinomas)
THP-1	Keratinocitos	pulmón
U937	Células endoteliales	mama
HeLa	Monocitos	riñón
A431	Células epiteliales gastrointestinales	ovario
Raji	Linfocitos CD4 + PHA	próstata
MOLT-4	Linfocitos CD8 + PHA	colón
HUV-EC-C	Células de la mucosa intestinal *Komatsu-Wakui Immunogenetics 1999 49:620-628	

Significado de la abreviaturas: THP-1 línea monocítica humana, U-937 línea pro-monocítica humana, HeLa línea con fenotipo epitelial, A431 carcinoma epidermoide de pulmón, Raji línea de células B, MOLT-4 línea de células T, HUV-EC-C línea de células endoteliales humana.

Tabla 1. Identificación de MICA en diferentes tipos celulares.

MICA Y SU ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES AUTOIMUNES, INFLAMATORIAS E INFECCIOSAS

Está demostrado que el gene MICA está asociado con ciertas enfermedades como la espondilitis anquilosante, la psoriasis, el síndrome de Reiteris y la enfermedad de Behcet (Tabla 2).

Incluso ha sido demostrada cierta especificidad alélica particularmente relacionada con alelos HLA-B o HLA-C⁸. 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 postulada. Recientemente, un trabajo de un grupo japonés y de 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 enfermedad^{9,19}. Sin embargo, llama la atención que en una población española, en un estudio similar no se encontró ninguna asociación con MICA, pero sí con el HLA-B51¹⁸. Estos resultados ponen en evidencia que la presencia de MICA en este tipo de padecimientos no necesariamente debe estar asociada a los mismos, ya que también depende de la población bajo estudio. De manera adicional a los estudios en la enfermedad de Behcet, datos recientes han mostrado la presencia de éste en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la uveítis, la psoriasis y la artritis reumatoide. De hecho, la localización de los genes MIC, su estructura y la expresión de las moléculas de estos genes en ciertos tipos celulares, son una base importante para suponer cierta susceptibilidad a enfermedades dependiendo del alelo expresado. Estos datos indican que MICA tiene efectos mucho más amplios en ciertas enfermedades que deben de tomarse en cuenta para estudiar sus posibles implicaciones clínicas.

LOS GENES MIC Y SU FUNCIÓN EN LA RESPUESTA INMUNE

Es ampliamente conocida la función del reconocimiento específico de antígenos presentados en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) a través de la unión a receptores de células T con fenotipo $\alpha\beta$ (TCRs)³⁵. Dado que este reconocimiento es montado como consecuencia de una respuesta de los componentes celulares del sistema inmune adaptativo, podría esperarse una amplia respuesta a diferentes

antígenos. Sin embargo, por lo general no ocurre así; existen otras moléculas que son reconocidas por otro tipo de antígenos diferentes a las moléculas de clase I. Entre éstas se encuentran las moléculas de MICA y MICB, que además son reconocidas por una segunda clase de células T que presentan receptores $\gamma\delta$. Se ha propuesto que este tipo de células participarían en el reconocimiento de antígenos microbianos y regularían así las respuestas tanto innatas como adquiridas de la respuesta inmune^{33,34}. Además, dado que las moléculas de MICA y MICB parecen estar reguladas por elementos de choque térmico y de que en condiciones fisiológicas normales, la detección del mRNA para MICB es más escasa que la de MICA, aunque esto cambiará radicalmente en condiciones de estrés. Se ha observado que la transcripción del gene para MICB se ve incrementada en comparación con MICA bajo condiciones estresantes producidas por proteínas de choque térmico, ya que ambos genes contienen secuencias promotoras similares a las encontradas en los genes de dichas proteínas conocidas como HSP70⁴. Por otro lado, la similitud de los genes de la familia MIC con los del MHC-I encontrada en varios mamíferos, refuerzan la idea de que los genes MIC tienen una función importante en la respuesta inmune. Dado, los elevados niveles de expresión del gene MICA detectados en células epiteliales y su elevada expresión observada junto con la de los genes MICB, después de la aparición de las proteínas de choque térmico, pueden representar un nuevo mecanismo molecular donde la presentación de las células epiteliales en estrés fisiológico, desencadenan una respuesta del sistema inmune. Esta idea ha sido apoyada recientemente por resultados recientes¹². Estas evidencias sugieren que los genes MIC participarían en la presentación de antígenos no peptídicos y probablemente en la vigilancia inmunológica del intestino. Asimismo, dado el hecho de que el intestino es uno de los principales sitios de la enfermedad del injerto contra huésped GVHD (por sus siglas en inglés: Graft Versus Host Disease), después de un trasplante de médula ósea, se ha especulado que los genes de la familia MIC también pueden estar involucrados en este padecimiento.

PERSPECTIVAS Y CONCLUSIÓN

La familia de genes MIC codifica para moléculas de proteínas

Padecimiento	Antígenos HLA asociados	Antígenos MICA involucrados	Referencia
Enfermedad de Behcet	HLA-B51	MICA-009	19,23,26
Enfermedad autoinmune de Addison	HLA-DR3/DQ2	MICA 5.1	24
Psoriasis		MICA- 006	25
Enfermedad de Takayasu	HLA-B52, HLA-B54, HLA-B39, HLA-DRBI*1301	MICA 1.2, MICA 1.4	27
Enfermedad de Buerger	HLA-B52, HLA-B54	MICA 1.2, MICA 1.4	27
Uveítis	HLA-B27	MICA 1.4	28,29
Espondiloartropatías	HLA-B27	MICA 1.4	30,31
Artritis psoriática	HLA-Cw*0602	MICA 1.1, MICA 002	32

Tabla 2. Enfermedades descritas donde se ha demostrado la presencia del antígeno MICA.

que poseen similitudes estructurales con los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) para moléculas de clase I. Estos genes están regulados por proteínas de choque térmico y son reconocidos por receptores específicos compartidos por células T con receptores $\gamma\delta$, linfocitos CD8+ y células NK. Existen 7 genes identificados en esta familia: de MICA a MICG, pero únicamente los genes de MICA y MICB son expresados. Todos los genes de la familia MIC tienen una estructura muy parecida a las moléculas de clase I del MHC, aunque se diferencian de éstas por no unirse a $\beta 2$ microglobulina y a péptidos específicos para poder expresarse de manera estable en la superficie de sus células blanco. Un aspecto que llama la atención es que la expresión de los genes MIC no está regulada por $INF\gamma$, como en el caso de las moléculas del MHC. Sin embargo, su expresión es controlada por elementos promotores presentes en proteínas de choque térmico. La importancia clínica de los genes MIC se ha incrementado constantemente en el estudio de enfermedades de tipo infeccioso, inflamatorio o autoinmune. Además, recientemente se está investigando si la falta de expresión de esta molécula puede estar relacionada con el desarrollo de malignidad en ciertos tumores. Es de esperarse que la importancia de esta familia de genes aumente con el desarrollo de nuevos métodos de detección, que permitan investigar su participación en condiciones de salud o enfermedad.

REFERENCIAS

- Bahram S, Bresnahan M, Geraghty DE, Spies T. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6259-6263
- Bahram S and Spies T. Nucleotide sequence of a human MHC class I MICB cDNA. *Immunogenetics* 1996; 43: 230-233.
- Bahram S and Spies T. The MIC gene family. *Res Immunol* 1996; 147:328-333.
- 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. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:12445-12450.
- Fodil N, Laloux L, Wanner V, Pellet P, Hauptmann G, Mizuki N, Inoko H, Spies T, Theodorou I and Bahram S. Allelic repertoire of the human MHC class I MICA gene. *Immunogenetics* 1996; 44:351-357.
- Bahram S and Spies T. The MIC gene family. Non-polymorphic antigen presentation molecules. *Res Immunol* 1996b; 147: 328-333.
- Bahram S and Spies T. Nucleotide sequence of a human MHC class I MICB cDNA. *Immunogenetics* 1996; 43:230-233.
- Bahram S, Shiina T, Oka A, Tamiya G and Inoko H. Genomic structure of the human MHC class I MICB gene. *Immunogenetics* 45:161-162.
- Fodil N, Laloux L, Wanner V, Pellet P, Hauptmann G, Mizuki N, Inoko H, Spies T, Theodorou I and Bahram S. 1996. Allelic repertoire of the human MHC class I MICA gene. *Immunogenetics* 44:351-357.
- Pellet P, Renaud M, Fodil N, Laloux L, Inoko H, Hauptmann G, Debre P, Bahram S and Theodorou I. 1997. Allelic repertoire of the human MICB gene. *Immunogenetics* 46:434-436.
- Groh V, Bahram S, Bauer S, Herman A, Beauchamp M and Spies T. Cell stress-regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:12445-12450.
- Bahram S, Shiina T, Oka A, Tamiya G and Inoko H. Genomic structure of the human MHC class I MICB gene. *Immunogenetics* 1996; 45:161-162.
- Malissen M, Malissen B and Jordan BR. Exon/intron organization and complete nucleotide sequence of an HLA gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:893-897.
- Marsh SGE, Packer R, Heyes JM, Bolton B, Fauchet R, Charron D and Bodmer JG. The 12th International Histocompatibility Workshop cell lines panel. In D. Charron (ed.): *HLA: Genetic diversity of HLA functional and medical implications*. 1997; 26-28, EDK, Paris.
- Zwirner NW, Fernández-Viña MA and Stastny P. MICA, a new polymorphic HLA-related antigen, is expressed mainly by keratinocytes, endothelial cells, and monocytes. *Immunogenetics* 1998; 47:139-148.
- Komatsu-Wakui M, Tokunaga K, Ishikawa Y, Kashiwase K, Moriyama S, Tsuchiya N, Ando H, Shiina T, Geraghty DE, Inoko H and Fuji T. MIC-A polymorphism in Japanese and MIC-A-MIC-B null haplotype. *Immunogenetics* 1999; 49:620-628.
- Mendoza-Rincon JF, Arguello JR, Perez-Rodriguez M, McWhinnie A, Marsh SG, Fisher G and Madrigal JA. Characterization of the MICA polymorphism by sequence-specific oligonucleotide probing. *Immunogenetics* 1999; 49:471-478.
- Gonzalez-Escribano MF, Rodriguez MR, Aguilar F, Alvarez A, Sanchez-Roman J, Nuñez-Rodal A. Lack of association of MICA transmembrane region polymorphism and Behcet's disease in Spain. *Tissue Antigens* 1999; 54:278-281.
- Yabuki K, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Palimeris G, Stavropoulos C, Koumantaki Y, Spyropoulou M, Giziaki E, Kaklamani V, Kaklamani E, Inoko H and Ohno S. Association of MICA gene and HLA-B*5101 with Behcet's disease in Greece. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:1921-1926.
- Fisher G, Perez-Rodriguez M, Arguello JR, Cox ST, McWhinnie A, Travers PJ and Madrigal JA. Three novel MICB alleles. *Tissue Antigens* 2000; 55:166-170.
- Bauer S, Groh V, Wu J, Steinle A, Phillips JH, Lanier LL and Spies T. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science* 1999; 285:727-729.
- Wu J, Song Y, Bakker ABH, Bauer S, Spies T, Lanier LL and Phillips JH. An activating immunoreceptor complex formed by NKG2D and DAP10. *Science* 1999; 285: 730-732.
- Yao Z, Volgger A, Keller E, Chandanayingyong D and Albert ED. Allelic variation in the intron 2 and 3 of the MICA gene. *J Biol Regul Homeost Agents* 1999; 13:4750.
- Gambelunghé G, Falorni A, Ghaderi M, Laureti S, Tortoioli C, Santeusano F, Brunetti P and Sanjeevi CB. Microsatellite polymorphism of the MHC class I chain-related (MIC-A and MIC-B) genes marks the risk for autoimmune Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3701-3707.
- Tay GK, Hui J, Gaudieri S, Schmitt-Egenolf M, Martinez OP, Leelayuwat C, Williamson JF, Eiermann TH and Dawkins RL. PERB11

VERTIENTES

(MIC): a polymorphic MHC gene is expressed in skin and single nucleotide polymorphism are associated with psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2000; 119:553-558.

26. Ota M, Mizuki N, Katsuyama Y, Tamiya G, Shiina T, Oka A, Ando H, Kimura M, Goto K, Ohno S and Inoko H. The critical region for Behcet disease in the human major histocompatibility complex is reduced to a 46-kb segment centromeric of HLA-B, by association analysis using refined microsatellite mapping. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1406-1410.

27. Kimura A, Kobayashi Y, Takahashi M, Ohbuchi N, Kitamura H, Nakamura T, Satoh M, Sasaoka T, Hiroi S, Arimura T, Akai J, Aerbajinai W, Yasukochi Y and Numano F. MICA gene polymorphism in Takayasu's arteritis and Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998; 66: S107-113.

28. Goto K, Ota M, Maksymowych WP, Mizuki N, Yabuki K, Katsuyama Y, Kimura M, Inoko H and Ohno S. Association between MICA gene A4 and acute anterior uveitis in white patients with and without HLA-B27. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:436-441.

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

30. Yabuki K, Ota M, Goto K, Kimura T, Nomura E, Ohno S, Mizuki N, Katsuyama Y, Maksymowych WP, Bahram S, Kimura M and Inoko H. Triplet repeat polymorphism in the MICA gene in HLA-B27 positive and negative caucasian patients with ankylosing spondylitis. *Hum Immunol* 1999; 60:83-86.

31. Nasution AR, Mardjuadi A, Kunmartini S, Suryadhana NG, Setyohadi B, Sudarsono D, Lardy NM and Feltkamp TE. HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24:1111-1114.

32. Gonzalez S, Martinez-Borra J, Torre-Alonso JC, Gonzalez-Roces S, Sanchez del Rio J, Rodriguez Perez A, Brautbar C, Lopez-Larrea C. The MICA-A9 triplet repeat polymorphism in the transmembrane region confers additional susceptibility to the development of psoriatic arthritis and is independent of the association of Cw*0602 in psoriasis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1010-1016.

33. Kaufmann SH. $\gamma\delta$ and other unconventional T lymphocytes: what do they see and what do they do?. *Proc Acad Natl Sci USA* 1996; 93:2272-2279.

34. Hayday AC. $\gamma\delta$ cells: A Right time and right place for a conserved third way of protection. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:975-1026.

35. Ota M, Bahram S, Katsuyama Y, Saito S, Nose Y, Sada M, Ando H and Inoko H. On the MICA deleted-MICB null, HLA-B*4801 haplotype. *Immunogenetics* 2000; 56:268-271.