

## Antígenos MICA y trasplante

### MICA antigens and transplantation

Luz M. Morera Barrios, Bertha B. Socarrás Ferrer, Lelyem Marcell Rodríguez, Frank Segura Cadiz, Antonio Bencomo Hernández

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés *human leukocyte antigens*), codificados por los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*), actúan como inductores de las respuestas inmunitarias en el trasplante; sin embargo, los productos de los genes relacionados a cadenas MHC clase I (MIC, del inglés *MHC class I chain-related genes*), constituyen también uno de los blancos del rechazo. La familia de los genes MIC consta de siete miembros, de los cuales solo MICA y MICB son funcionales. Los transcritos son glicoproteínas de superficie celular de 62 kDa que presentan homología en su secuencia con las moléculas HLA clase I y cuya función está relacionada con la inmunidad innata. En los órganos trasplantados ocurre un incremento en la expresión de los antígenos MICA como una señal temprana de "peligro" debido al trauma quirúrgico y la isquemia. Esta sobreexpresión antigénica puede llevar al rechazo mediado por anticuerpos anti-MICA que activan el complemento y por un incremento de la citotoxicidad debido a la estimulación en los linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) y los linfocitos CD8+  $\alpha\beta$  y  $\gamma\delta$ , del receptor conocido como NKG2D (NK grupo 2 miembro D).

**Palabras clave:** anticuerpos anti-MICA; receptor NKG2D; trasplante.

---

#### ABSTRACT

Human leukocyte antigens (HLA), encoded by major histocompatibility complex (MHC) genes, act as inducers of immune responses in transplantation. However, the products of the genes related to MHC class I chains (MIC) are also one of the targets of rejection. The family of MIC genes consists of seven members, of which only MICA and MICB are functional. Transcripts are cell surface glycoproteins of 62 kDa that

exhibit homology in sequence with HLA class I molecules and whose function is related to innate immunity. In transplanted organs an increase in the expression of MICA antigens occurs as an early sign of "danger" due to surgical trauma and ischemia. This antigenic overexpression can lead to rejection mediated by complement-activating anti-MICA antibodies and by increased cytotoxicity due to stimulation in natural killer (NK) lymphocytes and CD8 +  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  lymphocytes. Receptor known as NKG2D (NK group 2 member D).

**Keywords:** Anti-MICA antibodies; NKG2D receptor; transplantation.

---

## **INTRODUCCIÓN**

El descubrimiento de los antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés *human leukocyte antigens*), codificados por los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*), permitió la comprensión de muchos de los fenómenos relacionados con la inmunología del trasplante; sin embargo, la ocurrencia de rechazos en receptores de donantes HLA idénticos, puso en evidencia la importancia de otros sistemas de antígenos.<sup>1,2</sup>

En los inicios del siglo XXI, Stastny y Zwirner postularon que los productos de los genes relacionados a cadenas MHC clase I (MIC, del inglés *MHC class I chain-related genes*), MICA y MICB constituían uno de los blancos no-HLA responsables del rechazo de tipo humoral. Específicamente, demostraron la correlación entre la presencia de anticuerpos anti-MICA preformados y las complicaciones inmunológicas tempranas en los receptores renales en ausencia de anticuerpos anti-HLA específicos contra el donante.<sup>1</sup>

Aunque aún no se ha dilucidado completamente su papel en el rechazo celular, los antígenos MIC también pueden mediar la activación de células citotóxicas a través de la estimulación en los linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) y los linfocitos CD8+  $\alpha\beta$  y  $\gamma\delta$ , del receptor conocido como NKG2D (NK grupo 2 miembro D); tanto por una señal temprana de "peligro" debido al trauma quirúrgico y la isquemia, como por mecanismos tardíos relacionados con la inmunidad adaptativa.<sup>3</sup>

Los nuevos descubrimientos de la función de los antígenos MICA en la inmunopatogenia del rechazo, así como la disponibilidad de métodos más fiables y accesibles tanto para su tipificación, como para la detección y determinación de las especificidades de los anticuerpos anti-MICA, están revolucionando el campo de los estudios inmunológicos para la evaluación de los pacientes que requieren un trasplante.<sup>4,5</sup>

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ANTÍGENOS MICA**

La familia de los genes MIC está constituida por 7 miembros (MICA, MICB, MICC, MICH, MICE, MIF y MIFG), cercanos al locus HLA-B en el cromosoma 6, de los cuales solo MICA y MICB son funcionales y el resto son pseudogenes. Tienen un alto polimorfismo cuyo significado funcional aún se desconoce,<sup>6</sup> llegándose a reportar 105 alelos MICA, muchos de ellos específicos de diferentes poblaciones.<sup>1,5</sup>

---

Los transcriptos son glicoproteínas de superficie celular de 62 kDA cuya función está relacionada con la inmunidad innata. Presentan homología en su secuencia con las moléculas HLA clase I, con extremos  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ ; un dominio transmembrana y uno citoplasmático; pero no se asocian a la  $\beta 2$ -microglobulina, ni presentan péptidos. En las moléculas HLA la posición polimórfica aparece en el surco de unión con el antígeno, pero en MICA se encuentra en el dominio  $\alpha 2$ .<sup>1</sup>

Se han descrito asociaciones entre algunas enfermedades y ciertos alelos de los genes MICA, incluida la enfermedad de Crohn, la diabetes mellitus tipo I, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis y la enfermedad de Behçet; no obstante, algunas de estas asociaciones podrían explicarse por un desequilibrio de ligamiento con los genes HLA u otros genes contiguos.<sup>7</sup>

Los genes MICA son codominantes, al igual que los HLA. Solo se encuentran constitutivamente en la superficie de las células endoteliales del tracto gastrointestinal, en fibroblastos, monocitos, queratinocitos y células dendríticas;<sup>5,8</sup> aunque no aparecen en las células del sistema linfohematopoyético, se pueden inducir experimentalmente en los linfocitos T. Se sobreexpresan durante la transformación tumoral y en situaciones de estrés celular tales como la isquemia por mal perfusión durante trasplante, las enfermedades autoinmunes e infecciones virales.<sup>9,10</sup>

## **ANTÍGENOS MICA Y RECHAZO DE TIPO HUMORAL**

Teniendo en cuenta que el endotelio constituye el blanco primario del sistema inmunitario en el rechazo y que expresa numerosas moléculas que potencialmente pudieran ser objeto de reconocimiento;<sup>1</sup> resulta comprensible que los fallos en los trasplantes estén relacionados más frecuentemente con los antígenos no-HLA como los MICA, que con los HLA.<sup>2</sup>

En las biopsias de riñón o páncreas con rechazo agudo o crónico se evidencia por técnicas de inmunofluorescencia un incremento en la expresión de los antígenos MICA.<sup>8</sup> La exposición a dichos antígenos alogénicos puede inducir la formación de anticuerpos anti-MICA que se consideran un factor de riesgo para la pérdida del injerto; no obstante, no se han precisado los mecanismos de aloinmunización.<sup>11</sup>

Los anticuerpos anti-MICA son mayormente aloanticuerpos y no están dirigidos contra antígenos propios, pero como frecuentemente se presentan de forma simultánea con los anti-HLA, no resulta fácil establecer su función en el rechazo.<sup>12</sup> El hecho de que los pacientes trasplantados que no presentan anticuerpos anti-HLA en suero, pueden ser positivos a C4d en las biopsias del injerto rechazado, probablemente sea una evidencia de la capacidad de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC, del inglés *complement-dependent cytotoxicity*), de los anticuerpos anti-MICA.<sup>6,13</sup>

El desarrollo *de novo* de anticuerpos postrasplante anti-MICA específicos contra el donante está relacionado con una menor supervivencia y una mayor intensidad del rechazo, el cual en estos casos frecuentemente es resistente a la terapia convencional. Incluso, antes de que aparezcan los signos clínicos de las respuestas inmunitarias ya puede detectarse un incremento en los títulos de dichos anticuerpos.<sup>1</sup>

Para garantizar la sobrevida de los pacientes, algunos grupos de trasplante han incorporado pruebas cruzadas virtuales en las que se tipifican los genes MICA del injerto mediante técnicas de biología molecular y se seleccionan receptores en los que por citometría de flujo tipo Luminex no se identifiquen anticuerpos anti-MICA específicos contra el donante.<sup>11</sup>

## ANTÍGENOS MICA Y RECHAZO DE TIPO CELULAR

Los modelos murinos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) han permitido demostrar que la activación a través del receptor NKG2D potencia la citotoxicidad y supervivencia de los linfocitos T CD8+ y contribuyen decisivamente a la inmunopatogenia de la enfermedad injerto contra hospedero (EIH), lo cual está asociado con un aumento de la expresión en el intestino de sus ligandos: los antígenos MICA.<sup>14,15</sup>

Las incompatibilidades en cuanto a los antígenos MICA entre el donante y el receptor afectan directamente la citotoxicidad mediada por la señalización a través de la molécula NKG2D, cuya afinidad es diferente con su ligando según la variante alélica de MICA. En los trasplantes HLA idénticos la gravedad de la EIH se relaciona con la disparidad de los genes MICA en la pareja.<sup>15</sup>

Según los mecanismos antes expuestos y teniendo en cuenta la distribución limitada de los antígenos MICA, es más probable que estos intervengan en la inmunopatogenia de la EIH crónica. No obstante, también pudieran actuar como un sistema menor de histocompatibilidad y participar en la respuesta aloinmune a punto de partida de ser presentados en el contexto de una molécula HLA.<sup>15,16</sup>

En cuanto a la participación de los antígenos MICA en el rechazo celular de los trasplantes de órganos sólidos, en las biopsias de riñones que han sufrido rechazos agudos es posible detectar una acumulación de células NK con liberación de granzimas, lo que sugiere un aumento de la actividad citotóxica. Es probable que haya una vinculación entre el rechazo humoral y el celular a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, del inglés *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), en la cual los anticuerpos anti-MICA específicos del donante pudieran "reclutar" a las células NK.<sup>17</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morales-Buenrostro LE, Rodriguez-Romo R, de Leo-Cervantes C, Lopez M, Perez-Garrido J, Uribe-Uribe N, et al. Evidence on the role of HLA and MICA antibodies in renal graft loss. *Gac Med Mex.* 2008;144(4):315-22.
2. Terasaki PI. Deduction of the fraction of immunologic and non-immunologic failure in cadaver donor transplants. *Clin Transpl.* 2003:449-52.
3. Chauveau A, Tonnerre P, Pabois A, Gavlovsky PJ, Chatelais M, Coupel S, et al. Endothelial cell activation and proliferation modulate NKG2D activity by regulating MICA expression and shedding. *J Innate Immun.* 2014;6(1):89-104.
4. Sanchez-Zapardiel E, Castro-Panete MJ, Mancebo E, Morales P, Laguna-Goya R, Morales JM, et al. Early renal graft function deterioration in recipients with preformed anti-MICA antibodies: partial contribution of complement-dependent cytotoxicity. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(1):150-60.
5. Baranwal AK, Mehra NK. Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A (MICA) Molecules: Relevance in Solid Organ Transplantation. *Front Immunol.* 2017 Feb 28;8:182. doi: 10.3389/fimmu.2017.00182.

6. Vernaza Kwiers AA, Gutiérrez Y, Moscoso J, Ortiz L, Blake E, Cuero C, et al. Frecuencia de anticuerpos HLA y MICA en pacientes en lista de espera de trasplante renal fallecido, su relación con factores de sensibilización y su posible efecto en el rechazo del injerto renal, en Panamá. *Rev Med Panama*. 2015;35(2):24-9.
7. Choy MK, Phipps ME. MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease. *Trends Mol Med*. 2010;16(3):97-106.
8. Costa R, Malheiro J, Tafulo S, Santos C, Almeida M, Pedroso S, et al. Impact of pre-transplant anti-MICA sensitization in graft rejection and survival. *Port J Nephrol Hypert*. 2015;29(2):130-8.
9. Luo L, Li Z, Wu W, Luo G, Xu C, Sun Z, et al. Role of MICA antibodies in solid organ transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28(2):152-60.
10. Chen D, Gyllensten U. MICA polymorphism: biology and importance in cancer. *Carcinogenesis*. 2014 Dec;35(12):2633-42. doi: 10.1093/carcin/bgu215.
11. Ming Y, Hu J, Luo Q, Ding X, Luo W, Zhuang Q, et al. Acute Antibody-Mediated Rejection in Presence of MICA-DSA and Successful Renal Re-Transplant with Negative-MICA Virtual Crossmatch. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127861.
12. Mo J. Efficacy of the Mica Antibody for transplant patients. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A659. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2387
13. Cai J, Terasaki PI, Zhu D, Lachmann N, Schonemann C, Everly MJ, et al. Complement-fixing antibodies against denatured HLA and MICA antigens are associated with antibody mediated rejection. *Exp Mol Pathol*. 2016;100(1):45-50.
14. Karimi MA, Bryson JL, Richman LP, Fesnak AD, Lechner TM, Satake A, et al. NKG2D expression by CD8+ T cells contributes to GVHD and GVT effects in a murine model of allogeneic HSCT. *Blood*. 2015;125(23):3655-63.
15. Carapito R, Jung N, Kwemou M, Untrau M, Michel S, Pichot A, et al. Matching for the nonconventional MHC-I MICA gene significantly reduces the incidence of acute and chronic GVHD. *Blood*. 2016;128(15):1979-86.
16. Spierings E. Minor histocompatibility antigens: past, present, and future. *Tissue Antigens*. 2014 Oct;84(4):374-60. doi: 10.1111/tan.12445.
17. Risti M, Bicalho MdG. MICA and NKG2D: Is There an Impact on Kidney Transplant Outcome? *Front Immunol*. 2017 Feb;8:179. doi: 10.3389/fimmu.2017.00179.

Recibido: 12 de agosto de 2016.

Aprobado: 21 de marzo de 2017.

*Lic. Luz M Morera Barrios*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268.  
Correo electrónico: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)