

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/08/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

**RELAÇÃO GENOTÍPICA E MOLECULAR
DE MICA E MICB EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

JOYCE MACHADO SILVA

**BOTUCATU – SP
2024**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

RELAÇÃO GENOTÍPICA E MOLECULAR DE MICA E MICB EM
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

JOYCE MACHADO SILVA

Profa Dra CAMILA FERREIRA BANNWART CASTRO

Prof Dr ERICK DA CRUZ CASTELLI

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, como requisito para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração em Biologia de Micro-organismos e Imunidade (BMI).

**BOTUCATU – SP
2024**

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

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

Silva, Joyce Machado.

Relação genotípica e molecular de MICA e MICB em indivíduos saudáveis / Joyce Machado Silva. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Camila Ferreira Bannwart Castro

Coorientador: Erick da Cruz Castelli

Capes: 21103003

1. Genes. 2. Histocompatibilidade. 3. Monócitos.
4. Sequenciamento de nucleotídeos em larga escala.

Palavras-chave: MICA; MICA/B solúvel; MICB; Monócitos; NGS.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE JOYCE MACHADO SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA GERAL E APLICADA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 27 dias do mês de fevereiro do ano de 2024, às 08:30 horas, no(a) Anfiteatro da UNIPEX (UNESP de Botucatu, Câmpus de Rubião Júnior), realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de JOYCE MACHADO SILVA, intitulada **RELAÇÃO GENOTÍPICA E MOLECULAR DE MICA E MICB EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. CAMILA FERREIRA BANNWART CASTRO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Patologia / Faculdade de Medicina de Botucatu Unesp, Profa. Dra. GISLANE LELIS VILELA DE OLIVEIRA (Participação Presencial) do(a) Departamento de Ciências Químicas e Biológicas / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp, Profa. Dra. IANE DE OLIVEIRA PIRES PORTO (Participação Presencial) do(a) Faculdade de Medicina / Universidade de Rio Verde. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. CAMILA FERREIRA BANNWART CASTRO

DEDICATÓRIA E AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho e agradeço o incentivo vindo de minha mãe, Aparecida. Foi a pessoa que esteve ao meu lado nesses 24 anos de vida, dando os melhores conselhos e sempre me desejando e fornecendo o melhor. Obrigada mãe, por tudo!

Agradeço ao meu pai, pelo incentivo e torcida pelo meu sucesso. Obrigada, pai!

Agradeço ao Renato, que também sempre me incentivou, escutou e aconselhou. Obrigada por sua amizade!

Ao Leonardo, meu companheiro que vem me ajudando desde o TCC com essas épocas mais “tensas”, pelo incentivo e torcida nesses últimos anos. Muito obrigada!

É claro, dedico esse trabalho em especial e agradeço por todo conhecimento repassado, por toda orientação e dedicação aos meus orientadores Prof^ª Camila e Prof^º Erick. Agradeço imensamente a oportunidade dessa pós-graduação!

Também não poderia deixar de agradecer e dedicar a toda equipe GeMBio este trabalho. Em especial à Viviane e Nayane, que ajudaram firmemente durante o desenvolvimento deste estudo. Bem como agradecer à Amanda, Gabriela, Ingrid, Isabelle e Raphaela por toda ajuda, incentivo e troca de conhecimentos. Meus sinceros agradecimentos a todos os integrantes GeMBio!

Por fim, gostaria de agradecer e dedicar esse trabalho a todos os professores que fizeram parte da minha formação. Obrigada a todos! Em especial, ao Gustavo e à Marcela, pelos quais tenho muito orgulho de dizer que pude realizar trabalhos/estudos durante minha graduação. Muito obrigada pelas oportunidades!

Finalizo assim esta etapa. Gratidão!

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – Brasil (FAPESP) – Processo nº2021/13672-3 e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Processo nº88887.712881/2022-00.

Meus sinceros agradecimentos a Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX) da Faculdade de Medicina de Botucatu e ao Laboratório de Genética Molecular e Bioinformática (GeMBio) pela infraestrutura oferecida. Agradeço aos funcionários da UNIPEX pelo apoio e ensinamentos durante a realização experimental deste trabalho nos laboratórios de cultivo celular, western blot e ELISA.

Gostaria de agradecer ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, pelo apoio deste projeto.

RESUMO

Os genes MICA e MICB pertencem ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) humano, considerada a região mais polimórfica do genoma. Codificam proteínas glicosiladas fixadas à membrana, que são semelhantes às moléculas de MHC-I, porém não se associam à β 2-microglobulina nem apresentam antígenos. MICA e MICB são ligantes do receptor ativador NKG2D, expresso em células natural killer (NK) e linfócitos TCD8. Após essa interação, a resposta imune citolítica mediada por NKG2D será ativada contra células infectadas por vírus e células tumorais. No entanto, MICA/B podem ocorrer em duas isoformas: ancoradas à superfície celular ou como moléculas solúveis (sMICA/B) liberadas no citosol. A versão solúvel pode ocorrer devido a polimorfismos que impedem a tradução da porção transmembrana ou por ação de metaloproteinases. Enquanto a isoforma de membrana ativa a citotoxicidade celular de NK e TCD8+, o contrário ocorre para a isoforma solúvel. Diversos contextos clínicos apresentam MICA/ MICB como protagonistas na sua fisiopatologia, como rejeição de transplantes, doenças autoimunes, infecções por patógenos intracelulares, neoplasias malignas e até disfunções gestacionais. Considerando a dualidade da interação dessas moléculas com o sistema imune, o objetivo deste projeto foi avaliar o impacto de polimorfismos frequentes em MICA e MICB e sua funcionalidade molecular. Avaliamos a diversidade desses dois genes via sequenciamento de segunda geração e um pipeline de bioinformática específico para análise de genes do MHC humano. Seleccionamos 19 amostras com genótipos de interesse (que codificam diferentes isoformas de MICA/B) para o cultivo de monócitos sem estímulo ou estimulado com LPS e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) por 18 horas e armazenamento do sobrenadante para avaliação de sMICA/sMICB por ELISA de alta sensibilidade. A ancestralidade das amostras foi majoritariamente europeia. O alelo MICA*008:01, cujo polimorfismo induz a produção de MICA solúvel, foi, de fato, correlacionado com maior produção de sMICA em indivíduos homozigotos. No entanto, não houve diferença estatística na quantificação de MICA entre os sobrenadantes de cultura com e sem estímulos. Maiores níveis de sMICB têm sido associados ao alelo MICB*004:01, porém nenhuma significância estatística foi encontrada em plasma e sobrenadante celular entre grupos de indivíduos portadores desse alelo ou não. A relação entre a produção dessas proteínas solúveis plasmáticas e de sobrenadante celular com os alelos foi realizada pela primeira vez com amostras brasileiras. Uma vez que MICA e MICB são alvos de pesquisa em diversas condições clínicas, esses resultados podem contribuir diretamente para um melhor entendimento da funcionalidade dessas moléculas solúveis de maneira alelo-específica. Portanto, esses dados contribuirão para a ampliação do banco de dados desses genes, que poderão ser usados para aprimoramento de diagnósticos, rastreamento de doenças e imunoterapias.

Palavras-chave: MICA, MICB, monócitos, NGS, MICA/B solúvel.

ABSTRACT

The MICA and MICB genes belong to the major histocompatibility complex (MHC), human, considered the most polymorphic region of the genome. They encode glycosylated proteins fixed to the membrane, which are similar to MHC-I molecules, but do not associate with β 2-microglobulin nor present antigens. MICA and MICB are ligands for the activating receptor NKG2D, expressed on natural killer (NK) cells and TCD8⁺ lymphocytes. Following this interaction, the NKG2D-mediated cytolytic immune response will be activated against virus-infected cells and tumor cells. However, MICA/B can occur in two isoforms: anchored to the cell surface or as soluble molecules released into the cytosol. The soluble version may occur due to polymorphisms that prevent the translation of the transmembrane portion or due to the action of metalloproteinases. While the membrane isoform activates the cellular cytotoxicity of NK and TCD8⁺, the opposite occurs for the soluble isoform. Several clinical contexts present MICA/MICB as protagonists in their pathophysiology, such as transplant rejection, autoimmune diseases, infections caused by intracellular pathogens, malignant cancer and even gestational dysfunctions. Considering the duality of the interaction of these molecules with the immune system, the objective of this project was to evaluate the impact of frequent polymorphisms in MICA and MICB and their molecular functionality. We assessed the diversity of these two genes via second-generation sequencing and a specific bioinformatics pipeline for analysis of human MHC genes. We selected 19 samples with genotypes of interest (encoding different isoforms of MICA/B) for culturing monocytes without stimulation or stimulated with LPS and hydrogen peroxide (H₂O₂) for 18 hours and storing the supernatant for evaluation of sMICA/ sMICB by high sensitivity ELISA. The ancestry of the samples was mostly European. The MICA*008:01 allele, whose polymorphism induces the production of soluble MICA, was, in fact, correlated with greater sMICA production in homozygous individuals. However, there was no difference statistically in the concentration of sMICA in culture supernatants with and without stimuli. Higher levels of sMICB have been associated with the MICB*004:01 allele, however no statistical significance was found in plasma and cell supernatant between groups of individuals carrying this allele or not. The relationship of these soluble plasma and cell supernatant proteins with the alleles of each one was carried out for the first time with Brazilian samples. Since MICA and MICB molecules are targets of research in several clinical conditions, these results can directly contribute to a better understanding of the functionality of these soluble molecules in an allele-specific manner. Therefore, these data will contribute to expanding the database of these genes, which can be used to improve diagnoses, disease tracking and immunotherapies.

Keywords: MICA, MICB, monocytes, NGS, soluble MICA/B.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação das moléculas de MHC classe I, composta pelos domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$ associados a $\beta 2$ -microglobulina, contendo apenas uma região transmembrana e cauda citoplasmática; e de classe II composta pelos domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, duas regiões transmembrana e cauda citoplasmática.

Figura 2. Grupo de genes *MIC* composto pelos genes *MICA/B/C/D/E/F/G*, separado pelas cores azul (genes funcionais) e laranja (pseudogenes); em verde, o gene *HLA-B*.

Figura 3. A) Representação das moléculas de MICA e MICB composta pelos domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$, região transmembrana e cauda citoplasmática. B) Representação do gene *MICB* em que o éxon 1 codifica o peptídeo líder; éxons 2, 3 e 4 codificam os domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$, respectivamente; éxon 5 codifica a região transmembrana e éxon 6, a cauda citoplasmática.

Figure 4. MICA allele frequency (%) of a Brazilian sample (n=60).

Figure 5. MICB allele frequency (%) of a Brazilian sample (n=60).

Figure 6. The distribution of *MICA* variants along the MICA loci, their frequencies and effects, observed in a Brazilian sample (N = 60).

Figure 7. SNP positions distributed along *MICB* gene and their respective frequency in the studied population.

Figure 8. Ancestry distribution of healthy Brazilian individuals using the SNPofID 34plex subset of AIM markers. Ancestries: European (blue), African (yellow), and East Asian/Native American (green).

Figure 9. Values of soluble MICA of monocytes supernatant culture without stimulus (CO), with 200 ng/mL of lipopolysaccharide of *Escherichia coli* (LPS) and 0.025 mM of hydrogen peroxide (H_2O_2) for 18h, separated by groups: heterozygous for MICA*008:01, homozygous for MICA*008:01, complete molecules (individuals with alleles encoding proteins with 383 to 388 aa), and the defective molecules (individuals with copies of MICA*010:01 and MICA*017:01 alleles). For statistical analysis, the Kruskal-Wallis non-parametric test was used.

Figure 10. Values of soluble MICA of plasma of Brazilian individuals separated by group: homozygous for MICA*008:01, heterozygous for MICA*008:01, complete molecules (individuals with alleles encoding proteins with 383 to 388 aa), and the defective group (individuals with copies of alleles MICA*010:01 and MICA*017:01). For statistical analysis, the Kruskal-Wallis non-parametric test was used. * $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Figure 11. Values of soluble MICA of monocytes supernatant culture without stimulus (CO), with 200 ng/mL of lipopolysaccharide of *Escherichia coli* (LPS) and 0.025 mM of hydrogen peroxide (H₂O₂) for 18h of Brazilian individuals with MICA-129 Val/Val and MICA-129 Met/Val genotypes. For statistical analysis, the Kruskal-Wallis non-parametric test was used.

Figure 12. Values of soluble MICA (pg/mL) of monocytes supernatant culture of Brazilian individuals with MICA-129 Val/Val and MICA-129 Met/Val genotypes. For statistical analysis, Mann Whitney test was used. * $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Figure 13. Values of soluble MICB (pg/mL) of monocytes supernatant culture without stimulus (CO), with 200 ng/mL of lipopolysaccharide of *Escherichia coli* (LPS) and 0.025 mM of hydrogen peroxide (H₂O₂) for 18h, separated by groups: MICB protection, individuals that possess MICB*002 alleles (n=6), MICB Susceptibility molecules (individuals carrying the MICB*004 allele, n=9), and Others that englobes others alleles (n=4). For statistical analysis, the Kruskal-Wallis non-parametric test was used.

Figure 14. Values of soluble MICB (pg/mL) of plasma of Brazilian individuals separated into MICB protection (presence of MICB*002 allele), MICB susceptibility (presence of MICB*004 allele), and "others" groups. For statistical analysis, the Kruskal-Wallis non-parametric test with Dunn's post hoc test was used.

Figure S1. Gel electrophoresis of deletion of MICA checking in all samples of our Brazilian cohort. In this representative figure, the amplification of 2198pb confirms the presence of the MICA region. A control of MICA deleted was used (684pb).

Figure 2S. Amino acid sequence of MICA alleles. These partial amino acid sequences were selected in accordance with the positions and amino acid variations observed in the study cohort among 17 MICA alleles with respective frequency. The residues composing each interesting clinical polymorphism such as MICA-129 and MICA-181 are highlighted with different colors and indicated above the sequence.

Figure 3S. Amino acid sequence of MICA alleles. These partial amino acid sequences were selected in accordance with the positions and amino acid variations observed in the study cohort among 10 MICB alleles with respective frequency.

LISTA DE TABELAS

Table 1. Homozygous individuals for MICA*008 selected.

Table 2. Heterozygous individuals for MICA*008 selected.

Table 3. Homozygous individuals for membrane-bound MICA protein and individuals containing defective alleles (*MICA*017* and *MICA*010* described in the "Statistical Analysis" section) selected.

Table 4. Distribution of MICA alleles according to residue 129 (MICA-129) in the studied population, which affects the binding affinity with NKG2D.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAM - Metaloproteinase, ou *Metalloprotease protein*
AIM - Marcadores Informativos de Ancestralidade, do inglês *Ancestry Informative Markers*
AMPK (AMP-activated protein kinase)
AR - Artrite Reumatoide, ou *Rheumatoid Arthritis*
Arg - Arginina, ou *Arginine*
ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*)
BPD - Displasia Broncopulmonar, do inglês *Bronchopulmonary Dysplasia*
CO - Controle, ou *Control*
CO₂ - Dióxido de carbono, ou *carbon dioxide*
del - Deleção, ou *deletion*
DNA - Ácido Desoxirribonucleico, do inglês *Deoxyribonucleic Acid*
dNTP - Desoxinucleotídeo Trifosfato, do inglês *Desoxynucleoside Triphosphate*
ELISA - Ensaio Imunoenzimático Ligado a Enzimas, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
EM - Esclerose Múltipla
GPI - Glicosilfosfatidilinositol, do inglês *Glycosylphosphatidylinositol*
H₂O₂ - Peróxido de Hidrogênio, ou *Hydrogen Peroxide*
HIF-1α (*Hypoxia Inducible Factor 1 alpha*)
HLA - Antígenos Leucocitários Humanos, do inglês *Human Leukocyte Antigens*
IMGT - *The International Immunogenetics Information System*®
LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico
LPS - Lipopolissacarídeo, do inglês *Lipopolysaccharide*
MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*)
Met - Metionina, ou *Methionine*
MHC - Complexo Principal de Histocompatibilidade, do inglês *Major Histocompatibility Complex*
MIC - Complexo Principal de Histocompatibilidade Classe I Cadeia-Relacionada, do inglês *Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related*
mRNA - Ácido Ribonucleico mensageiro, do inglês *messenger Ribonucleic Acid*
MT1-MMP - Metaloproteinase da Matriz do Tipo 1, do inglês *Membrane-type 1 Matrix Metalloproteinase*
NF-κB (*Nuclear Factor kappa B*)
NGS - Sequenciamento de Próxima Geração, do inglês *Next-Generation Sequencing*
NK - Célula *Natural Killer*, ou *Natural Killer*
NKG2D - Grupo 2 de Células Natural Killer, Membro D, do inglês *Natural Killer Group 2, Member D*
PBMC - Células Mononucleares do Sangue Periférico, do inglês *Peripheral Blood Mononuclear Cells*
PCR - Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês *Polymerase Chain Reaction*
PI3K - *Phosphoinositide 3-kinase*
PI3K/Akt (*Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B*)
PLEK2 - *Pleckstrin 2*

PTC - *Protection Group*, ou Grupo de Proteção

RPMI - Roswell Park Memorial Institute

sMIC - *Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related* solúvel

SARS-CoV-2 - Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SC - *Susceptibility Group*, ou Grupo de Susceptibilidade

SLE - Systemic Lupus Erythematosus

SNP - Polimorfismo de Nucleotídeo Único, do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms*

Sp1 - *Specificity protein 1*

STR - Repetição Curta em Tandem, do inglês *Short Tandem Repeat*

TFN- α - Fator de Necrose Tumoral- α , do inglês *Tumor Necrosis Factor- α*

Thr - Treonina, ou *Threonine*

UPR (*Unfolded Protein Response*)

Val - Valina, ou *Valine*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	20
2.1. OBJETIVOS GERAL.....	20
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
3. CAPÍTULO 1.....	20
3.1. ARTIGO EM PREPARAÇÃO.....	20
ABSTRACT.....	21
INTRODUCTION.....	22
METHODS.....	23
Healthy individuals.....	23
<i>MICA and MICB amplification.....</i>	<i>24</i>
Sequencing data processing.....	24
Ancestry markers analyzes.....	25
<i>MICA gene deleted (MICA-del) verification.....</i>	<i>25</i>
Monocyte cell culture.....	25
MICA and MICB expression by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)..	27
Statistical Analysis.....	28
RESULTS.....	28
MICA*008:01 is the most frequent allele in Brazil.....	28
MICB*005:01 is the most frequent allele in Brazilian sample.....	29
Ancestry distribution.....	31
The frequency of the MICA-129Val isoform in Brazil.....	32
The MICA-181 polymorphism.....	33
Frequency of the STR alleles from MICA.....	33
sMICA levels of monocytes supernatant and plasma.....	33
sMICB levels of monocytes supernatant.....	37
DISCUSSION.....	38
CONCLUSION.....	42
REFERENCES.....	43
4. CONCLUSÕES GERAIS.....	53
REFERÊNCIAS.....	53

1. INTRODUÇÃO

A importância dos mecanismos de regulação gênica de genes que modulam o sistema imunológico, têm se tornado cada vez maior na literatura científica, pois relacionam a influência das variantes genéticas nesses genes em diversas situações clínicas, como doenças infecciosas, doenças neoplásicas, transplantes, doenças autoimunes e problemas na gestação (AL-ABDALLAH et al., 2020; BOWDEN et al., 2021; CARAPITO et al., 2022; LUO et al., 2019; REN et al., 2022; SUTOH et al., 2022; TCHACROME et al., 2022). As respostas imunológicas estão intrinsecamente ligadas ao reconhecimento de padrões moleculares antigênicos, ocorrendo por meio da resposta imune inata ou da apresentação de peptídeos às células imunocompetentes (COX et al., 2024; MAHMUD et al., 2024). Nesse contexto, o entendimento dos genes que regulam essas respostas oferece perspectivas significativas para avanços nos campos de diagnóstico, terapia e desenvolvimento de vacinas. Essa compreensão do maquinário imunogenético proporciona oportunidades promissoras para aprimorar a precisão dos diagnósticos, desenvolver terapias mais eficazes e criar vacinas mais robustas e seguras.

O Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC, do inglês *Major Histocompatibility Complex*), no cromossomo 6 humano, em 6p21.3, contém diversos genes relacionados com o sistema imune (BRUIJNESTEIJN, 2023). Entre os mais conhecidos, estão os genes HLA, que codificam antígenos de histocompatibilidade expressos nas superfícies celulares e também presentes na circulação sob a forma de antígenos solúveis ou mediadores de comunicação celular (KAMAL; KERNDT; LAPPIN, 2024; LIBLAU et al., 2024; NORDQUIST; JAMIL, 2024).

Os genes HLA clássicos de classe I (HLA-A, -B, -C) codificam moléculas expressas em todas as células nucleadas (DENDROU et al., 2018). Sua função principal é a apresentação de peptídeos intracelulares, como os virais, para os linfócitos T citotóxicos (TCD8+) (DENDROU et al., 2018; LE BOUTEILLER, 2017). Os genes *HLA-E*, *-F* e *-G* codificam moléculas não-clássicas de histocompatibilidade de classe I, assim chamadas porque não têm expressão constitutiva em todas as células nucleadas e sua função principal não é a apresentação de antígenos, mas modulação da função de células do sistema imune (LE BOUTEILLER, 2017).

Os genes HLA de classe II (HLA-DRA, *HLA-DRB1*, *HLA-DQAI*, HLA-DQB1, por exemplo) codificam moléculas expressas nas superfícies de células apresentadoras de antígenos, tendo como função principal apresentar peptídeos derivados do meio extracelular aos linfócitos TCD4 (BARTON et al., 2023; LE BOUTEILLER, 2017). As moléculas do MHC de classe I são formadas por uma cadeia de $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$ associada à proteína $\beta 2$ -microglobulina (codificada fora da região do MHC), enquanto a de MHC-II possui 2 cadeias com as regiões $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\beta 1$, $\beta 2$, conforme representado na figura 1 (LJUNGGREN; KÄRRE, 1990; HORTON et al., 2004).

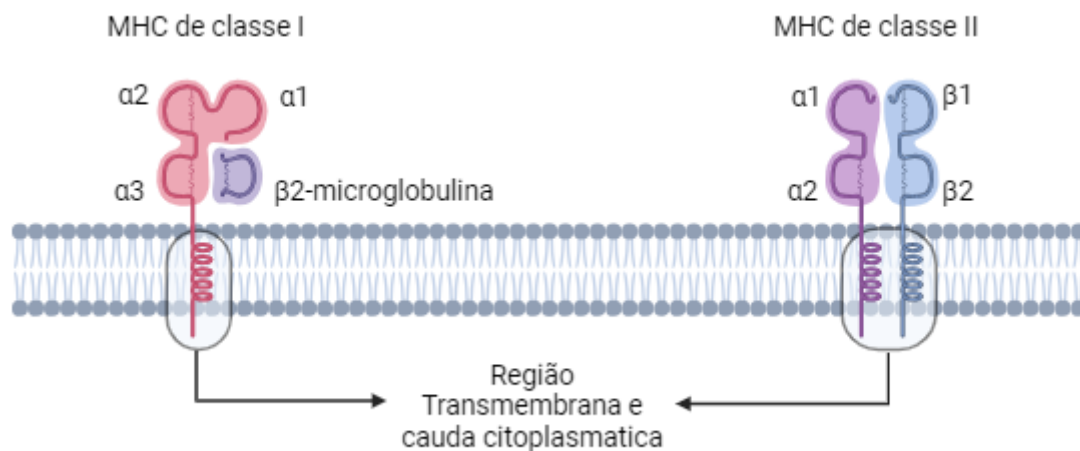


Figura 1. Representação das moléculas de MHC classe I, composta pelos domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$ associados a $\beta 2$ -microglobulina, contendo apenas uma região transmembrana e cauda citoplasmática; e de classe II composta pelos domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, duas regiões transmembrana e cauda citoplasmática.

Fonte: Elaboração própria a partir de recursos da plataforma especializada na criação de imagens Biorender (2023).

A imunidade inata tem papel fundamental na resposta imunológica, em que moléculas e células atuam no combate à infecções logo após a contaminação, garantindo proteção durante o período inicial do reconhecimento de antígenos (DEMARIA et al., 2019). Por outro lado, na resposta imune adaptativa, é necessário que haja apresentação antigênica através das moléculas de HLA-I e II aos linfócitos TCD8 e TCD4, respectivamente (ARNETH, 2021); e junto com o auxílio do mecanismo inato, que irá acarretar no desenvolvimento de uma memória imunológica que pode eliminar rapidamente um patógeno específico caso ocorram infecções subsequentes (ARNETH, 2021; DEMARIA et al., 2019). De modo geral, grande parte das moléculas do MHC apresentam um papel fundamental na resposta imune adaptativa. Contudo, existem genes localizados na região do MHC classe I que atuam na resposta imune inata, como o *MICA* e *MICB* (KLOSS et al., 2008).

Os genes *MIC* (do inglês, *Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related*) foram descritos pela primeira vez em 1994 em dois trabalhos independentes (BAHRAM et al., 1994; LEELAYUWAT et al., 1994). Os genes *MICA* e *MICB* estão localizados no MHC humano, com distâncias de 46,4 kb e 110 kb do *HLA-B*, respectivamente (BAHRAM et al., 1994; MIZUKI et al., 1997). Conforme apresentado na figura 2, outros genes da família *MIC* também foram descritos, como o *MICC*, *MICD*, *MICE*, *MICF* e *MICG*; contudo, caracterizados como pseudogenes devido à mutações e deleções, sendo *MICA* e *MICB* os únicos funcionais (BAHRAM et al., 1996; BAHRAM; Sies, 1996; BAHRAM, 2000).

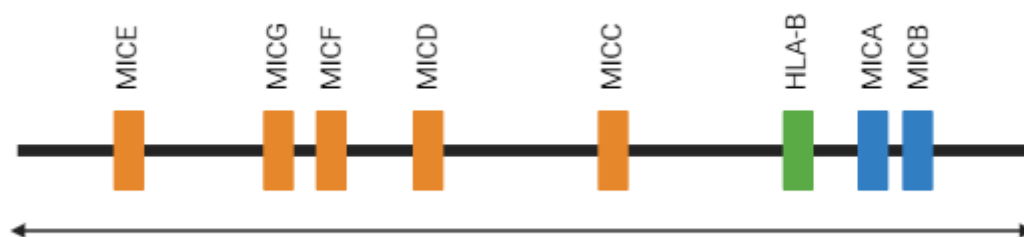
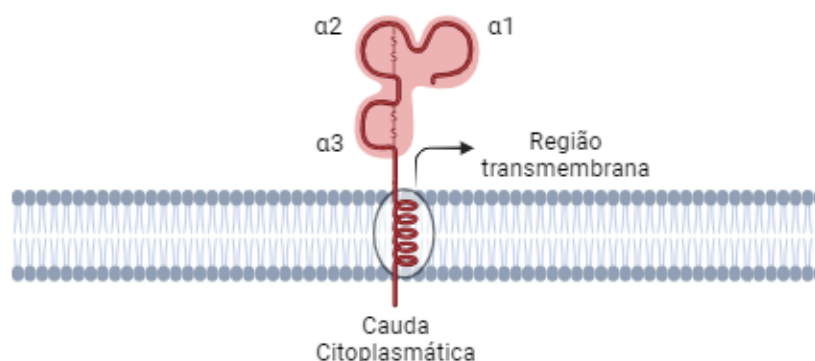


Figura 2. Grupo de genes *MIC* composto pelos genes *MICA/B/C/D/E/F/G*, separado pelas cores azul (genes funcionais) e laranja (pseudogenes); em verde, o gene *HLA-B*.

Fonte: Elaboração própria a partir de recursos da plataforma especializada na criação de imagens Biorender (2023).

Os genes *MICA* e *MICB* codificam polipeptídeos de aproximadamente 383 aminoácidos (BAHRAM, 2000; BAHRAM et al., 1996; BAHRAM; Spies, 1996; SCHMIEDEL; MANDELBOIM, 2018). As moléculas de MICA e MICB (MICA/B) apresentam 3 domínios extracelulares: $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$ (codificados pelos éxons 2, 3 e 4, respectivamente), além de uma região transmembrana (éxon 5) e uma cauda citoplasmática (éxon 6) (figura 3), semelhante às moléculas codificadas por outros genes da região do MHC de Classe I (BAHRAM et al., 1994; KLUSSMEIER et al., 2020). Porém, diferentemente das moléculas HLA-I, MICA/B não se ligam à proteína β_2 -microglobulina e não apresentam antígenos aos linfócitos (GROH et al., 1996).

1 Molécula MICA/MICB



2 Gene *MICB*

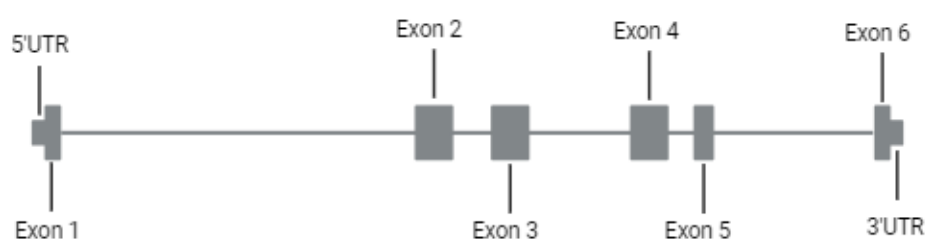


Figura 3. A) Representação das moléculas de MICA e MICB composta pelos domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$, região transmembrana e cauda citoplasmática. B) Representação do gene *MICB* em que o éxon 1 codifica o peptídeo líder; éxons 2, 3 e 4 codificam os domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$, respectivamente; éxon 5 codifica a região transmembrana e éxon 6, a cauda citoplasmática.

Fonte: Elaboração própria a partir de recursos da plataforma especializada na criação de imagens Biorender (2023).

Essas moléculas são encontradas ancoradas na membrana plasmática de células epiteliais, fibroblastos, queratinócitos e monócitos (BAHRAM et al., 1994; ZWIRNER; FERNÁNDEZ-VIÑA; STASTNY, 1998; GROH et al., 1999). No entanto, todas as células, com exceção das cerebrais, têm a expressão de MICA e MICB aumentada quando ocorre um estresse celular, apesar do tempo para a expressão dessas moléculas variar conforme a via pela qual a célula foi estressada, como exemplo as vias AMP, ATM, MAPK, UPR, NF- κ B, PI3K/Akt e HIF-1 α (BAHRAM, 2000; GROH et al., 1996). São moléculas altamente expressas em diversos tipos de células tumorais, como câncer gástrico, colorretal e leucemia mieloide aguda (ESPINOZA et al., 2021; ALVES DA SILVA et al., 2022; MAO et al., 2023).

No entanto, MICA/B pode apresentar a isoforma solúvel devido à ação de metaloproteinases na região transmembrana da molécula, como ADAM17 e ADAM15 (GROH et al., 2002; SALIH; RAMMENSEE; STEINLE, 2002), ou devido à polimorfismos do gene *MICA* que impedem a tradução do domínio transmembrana. Essa isoforma solúvel é liberada em exossomos (MIZUKI et al., 1997).

Uma importante região de microsatélite, STR (do inglês, *short tandem repeat*), está presente no éxon 5 do gene *MICA*, que codifica o domínio transmembrana (MICA-STR). Dessa maneira, os alelos podem ser classificados de acordo com o número de repetições de GCT (codifica Alanina), desde a presença de 4 até 10 Alaninas: MICA-A4, MICA-A5,

MICA-A6, MICA-A7, MICA-A8, MICA-A9, MICA-A10 e MICA-A5.1 (MIZUKI et al., 1997; PÉREZ-RODRÍGUEZ et al., 2000; CHOY; PHIPPS, 2010). Os alelos classificados como A5.1 contêm uma inserção de guanina (GGTC) após a segunda repetição, relacionada ao polimorfismo rs67841474 (Posição: 31412383), que ocasiona mudança do quadro de leitura e a um códon de parada prematuro na região transmembranar, resultando em uma molécula truncada (MIZUKI et al., 1997; BAHRAM, 2000). Os alelos MICA A5.1 são clinicamente importantes devido a um polimorfismo que afeta sua funcionalidade, resultando na ausência de aminoácidos hidrofóbicos na região transmembrana. Essas moléculas podem ancorar-se à superfície celular através de uma âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI) ou serem liberadas como solúveis por exossomos. Além disso, devido à sua proximidade com o sítio de clivagem da ADAM17, são facilmente liberadas na circulação, resultando em altas concentrações de MICA solúvel (sMICA) (ASHIRU et al., 2013; CHITADZE et al., 2013a, 2013b; CHEN; GYLLENSTEN, 2014).

De acordo com o banco de dados IMGT/HLA (versão 3.54 2023-10), há 531 alelos descritos para o gene *MICA* e 245 alelos para *MICB*. Alguns estudos demonstram associação do polimorfismo de *MICB* rs3132468 com o risco da síndrome do choque da dengue nas populações da Indonésia e de Taiwan (FARIDAH et al., 2023). Estudos como o de Visentainer et al. (2008), abordam a importância de polimorfismos de genes reguladores, incluindo *MICB*, em transplante de medula óssea. A relevância desse gene em contextos clínicos tem se destacado também em estudos com esclerose múltipla (EM), assim como a expressão e retenção do alelo MICB*002, que codifica MICB ligado a membrana, junto com certas funcionalidades de HLA-B (VEJBAESYA et al., 2015) parece possuir uma vantagem protetiva significativa contra o desenvolvimento de febre hemorrágica da dengue na dengue secundária (LUANGTRAKOOL et al., 2020).

As moléculas de MICA e MICB interagem com os receptores ativadores de proteínas transmembrana da família NKG2D, os quais são semelhantes a lectinas de tipo C, presentes em células citotóxicas como as células NK, células T $\gamma\delta$ e células T CD8+ (BAUER et al., 1999). A interação de NKG2D com essas moléculas sinalizadoras de estresse celular MICA/B desencadeia uma sinalização intracelular, que resulta em liberação de grânulos perforinas e granzimas, ocasionando a citotoxicidade sobre a célula-alvo (BILLADEAU et al., 2003). As moléculas solúveis de MICA/B mantêm a interação com os receptores NKG2D, contudo, os receptores serão internalizados ou ocupados com essa interação molecular, podendo inibir a atividade das células NK e, assim, levar célula-alvo a um mecanismo de escape da resposta imunológica (BAUER et al., 1999; GROH et al., 2002; DU et al., 2019).

Vários estudos apontam a clivagem de MICA da superfície celular como um eficiente mecanismo de escape da resposta imune (A PACHANI et al., 2022; KSHERSAGAR et al., 2022; WANG et al., 2023). A expressão dos ligantes do NKG2D, aqui incluindo MICA e MICB, é cuidadosamente regulada por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo processos epigenéticos, transcricionais, *splicing* alternativo, e regulação pós-transcricional, como a influência de microRNAs (KIM et al., 2006; STERN-GINOSSAR et al., 2008; TAN; HEINEMANN et al., 2012; SPILLANE; MAHER, 2023). Além disso, a localização das proteínas, seja no citoplasma ou na superfície celular, e a liberação de formas solúveis, que podem ocorrer por meio de clivagem ou na forma de exossomos, também são fatores

controladores (ARAI et al., 2021; MORIMOTO et al., 2023). Acredita-se que essa regulação rigorosa da expressão dos ligantes de NKG2D seja essencial para evitar respostas autoimunes indesejadas (GUERRA; LANIER, 2020).

Mao et al. (2023) demonstraram que a pleckstrin-2 (PLEK2), uma molécula conhecida por desempenhar um papel crítico na progressão tumoral, atua promovendo a fosforilação de Sp1 por meio da via PI3K-AKT. Esse mecanismo resulta na regulação positiva da expressão de metaloproteinases MT1-MMP, que por sua vez promovem a clivagem de MICA. Assim, o PLEK2 foi identificado como o responsável por suprimir a vigilância imunológica das células NK em pacientes com câncer gástrico, por meio dessa clivagem de MICA.

Em pacientes diagnosticados com hepatocarcinoma, foram observados níveis elevados de MICA solúvel, resultando em um tempo de vida significativamente menor para esses pacientes em comparação com aqueles com níveis mais baixos de sMICA (LUO et al., 2020). MICB solúvel (sMICB) foi encontrado em maior quantidade em soro de indivíduos com diferentes tumores malignos em comparação com os de indivíduos saudáveis (HOLDENRIEDER et al., 2006). Além disso, níveis séricos de sMICB aumentaram entre a pré-infecção e a doença aguda de crianças com infecções primárias sintomáticas pelo vírus da dengue na Ásia (LIBRATY et al., 2014).

Níveis séricos aumentados de MICA também foram observados em indivíduos com doença grave associados a infecções pelo SARS-CoV-2 (FARZAD et al., 2022). Também já foi relatado a presença de altos níveis de sMICA em indivíduos com infarto agudo do miocárdio em relação à indivíduos saudáveis (FU; SHI; YAO, 2016), abrindo a possibilidade dessa molécula ser um novo marcador para o diagnóstico precoce da doença.

O papel complexo do sistema MICA/sMICA no lúpus eritematoso sistêmico (LES) também tem sido alvo de estudos que descrevem concentrações de sMICA aumentadas em indivíduos com LES em comparação com indivíduos saudáveis (HERVIER et al., 2021). Por outro lado, a molécula de superfície de MICA é regulada positivamente em resposta a alguns estímulos do lúpus e desencadeia a ativação das células NK, sugerindo a necessidade de um controle rígido *in vivo* desse eixo (PÉREZ-FERRO et al., 2019).

Em trabalho recente, Castelli et al. (2021) detectaram variantes de *MICA* e *MICB* associadas com infecções sintomáticas de SARS-CoV-2 em casais discordantes. Os alelos *MICA**008, *MICA**019, *MICB**004 e a variante rs3131639/A foram altamente frequentes em pacientes sintomáticos comparados ao companheiro exposto ao vírus e não infectado. Essas variantes parecem estar relacionadas a uma alta expressão de MICA solúvel e a baixa expressão de MICB na superfície celular. Interessantemente, a frequência dessas variantes de MICB também foram associadas com febre hemorrágica da dengue e a gravidade da doença (LUANGTRAKOOL et al., 2020). Em pacientes diagnosticados com tuberculose na população chinesa, foi encontrada uma alta frequência do alelo *MICB**008, em comparação ao grupo controle (CHEN et al., 2019). No entanto o alelo mais frequente em pacientes brasileiros portadores de tuberculose foi o *MICA**008 (A5.1), assim como no grupo controle, demonstrando que não houve associação alelo-específica (SOUZA et al., 2012). No mesmo estudo foi verificado uma associação negativa do haplótipo *MICA**018 e HLA-B*18 com a tuberculose.

Outro olhar de interesse clínico é a força de interação entre MICA/B e NKG2D. É bem descrito na literatura que o dimorfismo MICA-129 (ID: rs1051792; Posição: 31411200), que ocorre devido a uma troca de valina (Val) por metionina (Met) no resíduo 129 da proteína MICA, no domínio a2, influencia diretamente na sinalização de NKG2D (STEINLE et al., 2001; RISTI; BICALHO, 2017). As moléculas de MICA contendo uma metionina na posição 129 (MICA-129 Met) foram caracterizadas com afinidade de 10 a 50 vezes maior para se ligar a NKG2D do que MICA-129 Val (STEINLE et al., 2001; RISTI; BICALHO, 2017). No entanto, MICA-129 Val possui níveis de sMICA muito maiores, pois, apesar de serem expressos em baixos níveis na superfície celular devido à uma alta retenção intracelular, são altamente suscetíveis à clivagem proteolítica da molécula (ISERNHAGEN et al., 2016; MICHITA et al., 2018).

O polimorfismo MICA-129 vem sendo constantemente investigado em estudos sobre tumores malignos (ZINGONI et al., 2018; OUNI et al., 2020), infecções por patógenos (PATEL et al., 2020), aborto espontâneo recorrente (VON LINSINGEN et al., 2018), bem como doenças autoimunes, como artrite reumatóide (AR) (ACHOUR et al., 2014; MARIASELVAM et al., 2018; IWASZKO et al., 2020), lúpus eritematoso sistêmico (YOSHIDA et al., 2011), diabetes tipo I (RAACHE et al., 2012) e até mesmo na eficácia de produtos biológicos anti-TNF em o tratamento da AR (IWASZKO et al., 2020). Este polimorfismo foi sugerido como um biomarcador genético herdado que contribui para um risco aumentado de câncer da mama em mulheres da Tunísia (OUNI et al., 2020). A presença de MICA-129 Val/Val foi associada a níveis significativamente mais elevados de sMICA e à progressão do mieloma múltiplo, sugerindo fortemente o uso de sMICA como marcador prognóstico da doença (ZINGONI et al., 2018).

Recentemente, Toledo-Stuardo et al. (2021) demonstraram que um dimorfismo em MICA no resíduo 181 (ID: rs1131897; Posição: 31411357), com troca de treonina (Thr) por arginina (Arg), está associado com risco para câncer gástrico. Essa mudança define a diferença entre alelo MICA*004 (Arg) dos alelo MICA*009/049 (Thr), sendo que o genótipo Thr/Thr foi mais frequente nos pacientes. A análise molecular do MICA-181 mostrou que a presença de Thr proporciona maior mobilidade à proteína de MICA do que a Arg na mesma posição, favorecendo a liberação da molécula solúvel. Isso poderia explicar, pelo menos em parte, alguns mecanismos de evasão imunológica desenvolvidos pelo tumor.

Além dos diversos polimorfismos clinicamente relevantes já descritos na literatura, a avaliação dos estudos genéticos também podem considerar a possibilidade de deleções parciais ou totais nos genes em análise. Foi observada uma deleção completa do gene MICA (MICA-del), juntamente com um códon de parada (TGA) no éxon 3 de MICB (MICB009N), que está em desequilíbrio de ligação com o alelo HLA-B denominado B48:01 (KOMATSU-WAKUI et al., 1999, 2001). Em ambos os casos, tanto MICA-del quanto MICB*009N, as proteínas não são produzidas (OTA et al., 2000). As associações de doenças relacionadas a esses polimorfismos ainda não são claras. No entanto, muitos estudos negligenciam essas deleções ou utilizam estratégias de amplificação parcial de exons para definir os alelos, o que compromete a detecção precisa da frequência real das deleções na população estudada.

As informações acima acerca de *MICA* e *MICB* demonstram a importância desses genes para diversos contextos clínicos de pesquisa básica e aplicada. Levando em consideração a dificuldade de padronização na detecção dessas moléculas solúveis, frente a diagnósticos e rastreamento de diversas doenças, o presente estudo detalha os alelos *MICA* e *MICB* mais prevalentes em amostras testadas. Foi então verificado se há deleções totais ou parciais desses genes para a correlação com proteínas solúveis no sobrenadante de cultura monocítica e no plasma de indivíduos com genótipos de interesse.

4. CONCLUSÕES GERAIS

Esse trabalho utilizou amplificações dos genes completos de MICA e MICB para realizar sequenciamento de NGS e, através de pipeline específico de bioinformática, caracterizamos os alelos mais frequentes encontrados em uma determinada população brasileira altamente miscigenada, com alta prevalência de ancestralidade européia, determinada por marcadores SNP 34-plex.

Também observamos a ausência de deleções do gene MICA para correta determinação das frequências. Os alelos de MICA e MICB mais frequentes nessa população, foram MICA*008, *009, *002, *004 para *MICA*; e MICB*005, *002, *004 para *MICB*. O dimorfismo MICA-129 Val foi o mais frequente, indicando predominância fraca de MICA com os receptores ativatórios NKG2D. Mais de 70% das amostras apresentam polimorfismo MICA-181 (Thr/Arg), que pode estar envolvida na alteração de mobilidade das moléculas, dificultando a interação com os receptores.

As concentrações de MICA solúvel em plasma foi significativamente maior para o grupo homozigoto para o MICA*008:01 (A5.1), quando comparado ao grupo de moléculas completas, conforme esperado. Quando avaliado os níveis solúveis de MICA em plasma, levando em consideração o dimorfismo MICA-129, observamos que indivíduos com o genótipo Val/Val obteve, significativamente, níveis maiores de MICA solúvel quando comparado aos indivíduos com o genótipo Met/Val. No entanto, a análise do sobrenadante de cultura não demonstrou significância estatística em nenhuma metodologia aplicada neste estudo. Já os níveis de sMICB, apesar de não apresentarem diferença estatística, apresentam um discreto aumento no grupo de susceptibilidade em relação ao grupo de proteção, porém isso não foi observado na cultura celular.

Portanto, as correlações entre os alelos descritos e a produção de moléculas solúveis encontradas no plasma e sobrenadante de monócitos, podem abrir caminhos para novos métodos de diagnósticos, rastreamento de doenças, incompatibilidade de enxertos e até imunoterapias antitumorais.

REFERÊNCIAS

A PACHANI, P. et al. A comparative study of smica in various body fluids of diagnosed cervical cancer patients and healthy women. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 65, n. 1, p. 37–45, jan. 2022.

ACHOUR, Y. et al. Association study of MICA gene polymorphisms with rheumatoid arthritis susceptibility in south Tunisian population. **International Journal of Immunogenetics**, v. 41, n. 6, p. 486–492, dez. 2014.

AL HADRA, B.; LUKANOV, T. I.; IVANOVA, M. I. HLA class I chain-related MICA and MICB genes polymorphism in healthy individuals from the Bulgarian population. **Human Immunology**, v. 83, n. 7, p. 551–555, jul. 2022.

AL-ABDALLAH, A. et al. Down-regulation of the human major histocompatibility complex

class I chain-related gene A (MICA) and its receptor is mediated by microRNA-146b-5p and is a potential mechanism of immunoediting in papillary thyroid carcinoma. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 113, p. 104379, abr. 2020.

ALVES DA SILVA, P. H. et al. MICA/B antibody induces macrophage-mediated immunity against acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 139, n. 2, p. 205–216, 13 jan. 2022.

ARAI, J. et al. Baseline soluble MICA levels act as a predictive biomarker for the efficacy of regorafenib treatment in colorectal cancer. **BMC cancer**, v. 22, n. 1, p. 428, 20 abr. 2022.

ARAI, J. et al. Enzymatic inhibition of MICA sheddase ADAM17 by lomofungin in hepatocellular carcinoma cells. **International Journal of Cancer**, v. 143, n. 10, p. 2575–2583, 15 nov. 2018.

ARAI, J. et al. Leukotriene receptor antagonists enhance HCC treatment efficacy by inhibiting ADAMs and suppressing MICA shedding. **Cancer immunology, immunotherapy: CII**, v. 70, n. 1, p. 203–213, jan. 2021.

ARAÚJO, H. V. DE et al. MicroRNAs and exosomes: promising new biomarkers in acute myeloid leukemias? **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 20, p. eRB5954, 2022.

ARNETH, B. Trained innate immunity. **Immunologic Research**, v. 69, n. 1, p. 1–7, fev. 2021.

ASHIRU, O. et al. A GPI anchor explains the unique biological features of the common NKG2D-ligand allele MICA*008. **The Biochemical Journal**, v. 454, n. 2, p. 295–302, 1 set. 2013.

ASHIRU, O. et al. Natural killer cell cytotoxicity is suppressed by exposure to the human NKG2D ligand MICA*008 that is shed by tumor cells in exosomes. **Cancer Research**, v. 70, n. 2, p. 481–489, 15 jan. 2010.

BAHRAM, S. et al. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 91, n. 14, p. 6259–6263, 5 jul. 1994.

BAHRAM, S. et al. Nucleotide sequence of the human MHC class I MICA gene. **Immunogenetics**, v. 44, n. 1, p. 80–81, 1996.

BAHRAM, S. MIC genes: from genetics to biology. **Advances in Immunology**, v. 76, p. 1–60, 2000.

BAHRAM, S.; SPIES, T. Nucleotide sequence of a human MHC class I MICB cDNA. **Immunogenetics**, v. 43, n. 4, p. 230–233, 1996.

BANNWART, C. F. et al. Downregulation of nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) pathway by silibinin in human monocytes challenged with *Paracoccidioides brasiliensis*. **Life**

Sciences, v. 86, n. 23–24, p. 880–886, 5 jun. 2010a.

BANNWART, C. F. et al. Inhibitory effect of silibinin on tumour necrosis factor- α and hydrogen peroxide production by human monocytes. **Natural Product Research**, v. 24, n. 18, p. 1747–1757, nov. 2010b.

BARANWAL, A. K. et al. Soluble Major Histocompatibility Complex Class I related Chain A (sMICA) levels influence graft outcome following Renal Transplantation. **Human Immunology**, v. 79, n. 3, p. 160–165, mar. 2018.

BARTON, A. et al. HLA-A, -B, -C, -DPB1, -DQB1 and -DRB1 allele frequencies of North Tanzanian Maasai. **Human Immunology**, v. 84, n. 2, p. 67–68, fev. 2023.

BAUER, S. et al. Pillars Article: Activation of NK Cells and T Cells by NKG2D, a Receptor for Stress-Inducible MICA. *Science*. 1999. 285: 727-729. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 200, n. 7, p. 2231–2233, 1 abr. 1999.

BILLADEAU, D. D. et al. NKG2D-DAP10 triggers human NK cell-mediated killing via a Syk-independent regulatory pathway. **Nature Immunology**, v. 4, n. 6, p. 557–564, jun. 2003.

BIRTSAS, V. et al. Distribution of MICA alleles and haplotypes associated with HLA-B in Greek population. **Human Immunology**, v. 82, n. 8, p. 588–592, ago. 2021.

BOWDEN, S. J. et al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. **The Lancet. Oncology**, v. 22, n. 4, p. 548–557, abr. 2021.

BRUIJNESTEIJN, J. HLA/MHC and KIR characterization in humans and non-human primates using Oxford Nanopore Technologies and Pacific Biosciences sequencing platforms. **HLA**, v. 101, n. 3, p. 205–221, mar. 2023.

CARAPITO, R. et al. The MHC class I MICA gene is a histocompatibility antigen in kidney transplantation. **Nature Medicine**, v. 28, n. 5, p. 989–998, maio 2022.

CASTELLI, E. C. et al. Hla-mapper: An application to optimize the mapping of HLA sequences produced by massively parallel sequencing procedures. **Human Immunology**, v. 79, n. 9, p. 678–684, set. 2018.

CASTELLI, E. C. et al. MHC Variants Associated With Symptomatic Versus Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Highly Exposed Individuals. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 742881, 2021.

Chain A (sMICA) and sMICB and Modulation of Plasma Membrane MICA Expression: Potential Mechanisms and Correlation With Natural Killer Cell Activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 633658, 2021.

CHEN, D.; GYLLENSTEN, U. MICA polymorphism: biology and importance in cancer. **Carcinogenesis**, v. 35, n. 12, p. 2633–2642, dez. 2014.

CHEN, E. et al. Positive association between MIC gene polymorphism and tuberculosis in Chinese population. **Immunology Letters**, v. 213, p. 62–69, set. 2019.

CHITADZE, G. et al. Generation of soluble NKG2D ligands: proteolytic cleavage, exosome secretion and functional implications. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 78, n. 2, p. 120–129, ago. 2013a.

CHITADZE, G. et al. Shedding of endogenous MHC class I-related chain molecules A and B from different human tumor entities: heterogeneous involvement of the “ α disintegrin and metalloproteases” 10 and 17. **International Journal of Cancer**, v. 133, n. 7, p. 1557–1566, 1 out. 2013b.

CHOY, M.-K.; PHIPPS, M. E. MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease. **Trends in Molecular Medicine**, v. 16, n. 3, p. 97–106, mar. 2010.

COX, S. T. et al. Functional Characterisation and Analysis of the Soluble NKG2D Ligand Repertoire Detected in Umbilical Cord Blood Plasma. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 1282, 2018.

COX, S. T. et al. Impact of donor NKG2D and MICA gene polymorphism on clinical outcomes of adult and paediatric allogeneic cord blood transplantation for malignant diseases. **European Journal of Haematology**, 21 mar. 2024.

CUI, T. X. et al. IL-17a-producing $\gamma\delta$ T cells and NKG2D signaling mediate bacterial endotoxin-induced neonatal lung injury: implications for bronchopulmonary dysplasia. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1156842, 2023.

DELANEAU, O. et al. Accurate, scalable and integrative haplotype estimation. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 5436, 28 nov. 2019.

DEMARIA, O. et al. Harnessing innate immunity in cancer therapy. **Nature**, v. 574, n. 7776,

DENDROU, C. A. et al. HLA variation and disease. **Nature Reviews. Immunology**, v. 18, n. 5, p. 325–339, maio 2018.

DU, C. et al. MICA immune complex formed with α 3 domain-specific antibody activates human NK cells in a Fc-dependent manner. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 7, p. 207, 6 ago. 2019.

EISSMANN, P. et al. Multiple mechanisms downstream of TLR-4 stimulation allow expression of NKG2D ligands to facilitate macrophage/NK cell crosstalk. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 184, n. 12, p. 6901–6909, 15 jun. 2010.

ESPINOZA, I. et al. Expression of MHC class I polypeptide-related sequence A (MICA) in colorectal cancer. **Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)**, v. 26, n. 10, p. 765–776, 30 out. 2021.

FARIDAH, I. N. et al. Genetic Association Studies of MICB and PLCE1 with Severity of Dengue in Indonesian and Taiwanese Populations. **Diagnostics**, v. 13, n. 21, p. 3365, 1 nov. 2023.

FARZAD, F. et al. Prognostic Value of Serum MICA Levels as a Marker of Severity in COVID-19 Patients. **Immunological Investigations**, v. 51, n. 6, p. 1856–1866, ago. 2022.

FERRARI DE ANDRADE, L. et al. Inhibition of MICA and MICB Shedding Elicits NK-Cell-Mediated Immunity against Tumors Resistant to Cytotoxic T Cells. **Cancer Immunology Research**, v. 8, n. 6, p. 769–780, jun. 2020.

FERREIRA, L. B. et al. Genomic ancestry of a sample population from the state of São Paulo, Brazil. **American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council**, v. 18, n. 5, p. 702–705, 2006.

FU, C.; SHI, Y.; YAO, Z. sMICA as novel and early predictors for acute myocardial infarction. **European Journal of Medical Research**, v. 21, n. 1, p. 25, 16 jun. 2016.

GROH, V. et al. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 96, n. 12, p. 6879–6884, 8 jun. 1999.

GROH, V. et al. 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**, v. 93, n. 22, p. 12445–12450, 29 out. 1996.

GROH, V. et al. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. **Nature**, v. 419, n. 6908, p. 734–738, 17 out. 2002.

GUERRA, N.; LANIER, L. L. Editorial: Emerging Concepts on the NKG2D Receptor-Ligand Axis in Health and Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 562, 2020.

GUTIÉRREZ-BAUTISTA, J. F. et al. Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related α (MICA) STR Polymorphisms in COVID-19 Patients. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 13, p. 6979, 23 jun. 2022.

HAMADA, S. et al. Soluble MICB in Plasma and Urine Explains Population Expansions of NKG2D+CD4 T Cells Inpatients with Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. **Open Journal of Immunology**, v. 7, n. 1, p. 1–17, mar. 2017.

HEINEMANN, A. et al. Tumor suppressive microRNAs miR-34a/c control cancer cell expression of ULBP2, a stress-induced ligand of the natural killer cell receptor NKG2D. **Cancer Research**, v. 72, n. 2, p. 460–471, 15 jan. 2012.

HERVIER, B. et al. Increased Concentrations of Circulating Soluble MHC Class I-Related

HIZEM, S. et al. Polymorphisms in genes coding for the NK-cell receptor NKG2D and its ligand MICA in recurrent miscarriage. **American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)**, v. 72, n. 6, p. 577–585, dez. 2014.

HOLDENRIEDER, S. et al. Soluble MICB in malignant diseases: analysis of diagnostic significance and correlation with soluble MICA. **Cancer immunology, immunotherapy: CII**, v. 55, n. 12, p. 1584–1589, dez. 2006.

HORTON, R. et al. Gene map of the extended human MHC. **Nature Reviews. Genetics**, v. 5, n. 12, p. 889–899, dez. 2004.

ISERNHAGEN, A. et al. Impact of the MICA-129Met/Val Dimorphism on NKG2D-Mediated Biological Functions and Disease Risks. **Frontiers in Immunology**, v. 7, p. 588, 2016.

IWASZKO, M. et al. Association of MICA-129Met/Val polymorphism with clinical outcome of anti-TNF therapy and MICA serum levels in patients with rheumatoid arthritis. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 20, n. 6, p. 760–769, dez. 2020.

JIA, H.-Y. et al. Regulation Roles of MICA and NKG2D in Human Renal Cancer Cells. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 16, n. 9, p. 3901–3905, 2015.

KAMAL, S.; KERNDT, C. C.; LAPPIN, S. L. Genetics, Histocompatibility Antigen. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

KIM, J.-Y. et al. Increase of NKG2D ligands and sensitivity to NK cell-mediated cytotoxicity of tumor cells by heat shock and ionizing radiation. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 38, n. 5, p. 474–484, 31 out. 2006.

KLOSS, M. et al. Interaction of monocytes with NK cells upon Toll-like receptor-induced expression of the NKG2D ligand MICA. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 181, n. 10, p. 6711–6719, 15 nov. 2008.

KLUSSMEIER, A. et al. High-Throughput MICA/B Genotyping of Over Two Million Samples: Workflow and Allele Frequencies. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 314, 2020.

KOMATSU-WAKUI, M. et al. MIC-A polymorphism in Japanese and a MIC-A-MIC-B null haplotype. **Immunogenetics**, v. 49, n. 7–8, p. 620–628, jul. 1999.

KSHERSAGAR, J. et al. Downregulation of MICA/B tumor surface expressions and augmented soluble MICA serum levels correlate with disease stage in breast cancer. **Breast Disease**, v. 41, n. 1, p. 471–480, 2022.

LE BOUTEILLER, P. HLA Class I Chromosomal Region, Genes, and Products: Facts and Questions. **Critical Reviews in Immunology**, v. 37, n. 2–6, p. 317–357, 2017.

LEELAYUWAT, C. et al. A new polymorphic and multicopy MHC gene family related to

- nonmammalian class I. **Immunogenetics**, v. 40, n. 5, p. 339–351, 1994.
- LI, H.; DURBIN, R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. **Bioinformatics (Oxford, England)**, v. 25, n. 14, p. 1754–1760, 15 jul. 2009.
- LI, Z. et al. A single amino acid substitution causes loss of expression of a MICA allele. **Immunogenetics**, v. 51, n. 3, p. 246–248, mar. 2000.
- LIBLAU, R. S. et al. The immunopathogenesis of narcolepsy type 1. **Nature Reviews. Immunology**, v. 24, n. 1, p. 33–48, jan. 2024.
- LIBRATY, D. H. et al. Circulating levels of soluble MICB in infants with symptomatic primary dengue virus infections. **PloS One**, v. 9, n. 5, p. e98509, 2014.
- LIU, X. et al. Characterization of the major histocompatibility complex class I chain-related gene B (MICB) polymorphism in a northern Chinese Han population: the identification of a new MICB allele, MICB*023. **Human Immunology**, v. 72, n. 9, p. 727–732, set. 2011.
- LJUNGGREN, H. G.; KÄRRE, K. In search of the “missing self”: MHC molecules and NK cell recognition. **Immunology Today**, v. 11, n. 7, p. 237–244, jul. 1990.
- LÓPEZ-COBO, S. et al. Immunoassays for scarce tumour-antigens in exosomes: detection of the human NKG2D-Ligand, MICA, in tetraspanin-containing nanovesicles from melanoma. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. 47, 2 maio 2018.
- LUANGTRAKOOL, P. et al. Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A and B (MICA and MICB) Gene, Allele, and Haplotype Associations With Dengue Infections in Ethnic Thais. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, n. 5, p. 840–846, 4 ago. 2020.
- LUO, Q. et al. Tumor-Derived Soluble MICA Obstructs the NKG2D Pathway to Restrain NK Cytotoxicity. **Aging and Disease**, v. 11, n. 1, p. 118–128, fev. 2020.
- LUO, X. et al. Relationship between the rs2596542 polymorphism in the MICA gene promoter and HBV/HCV infection-induced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. **BMC medical genetics**, v. 20, n. 1, p. 142, 16 ago. 2019.
- MAHMUD, M. T. et al. Association of HLA gene polymorphisms with Helicobacter pylori related gastric cancer-a systematic review. **HLA**, v. 103, n. 2, p. e15394, fev. 2024.
- MAO, D. et al. Pleckstrin-2 promotes tumour immune escape from NK cells by activating the MT1-MMP-MICA signalling axis in gastric cancer. **Cancer Letters**, v. 572, p. 216351, 28 set. 2023.
- MARIASELVAM, C. M. et al. Association of MICA-129 polymorphism and circulating soluble MICA level with rheumatoid arthritis in a south Indian Tamil population. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, n. 3, p. 656–663, mar. 2018.

MARTIN M., et al. WhatsHap: fast and accurate read-based phasing [Homepage on the Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 5];085050. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/085050v2>

MICHITA, R. T. et al. A Valine Mismatch at Position 129 of MICA Is an Independent Predictor of Cytomegalovirus Infection and Acute Kidney Rejection in Simultaneous Pancreas–Kidney Transplantation Recipients. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 9, p. 2618, 4 set. 2018.

MIZUKI, N. et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 4, p. 1298–1303, 18 fev. 1997.

MORIMOTO, Y. et al. MUC1-C is a master regulator of MICA/B NKG2D ligand and exosome secretion in human cancer cells. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 11, n. 2, p. e006238, fev. 2023.

NORDQUIST, H.; JAMIL, R. T. Biochemistry, HLA Antigens. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

OBUCHI, N. et al. Identification of MICA alleles with a long Leu-repeat in the transmembrane region and no cytoplasmic tail due to a frameshift-deletion in exon 4. **Tissue Antigens**, v. 57, n. 6, p. 520–535, jun. 2001.

ONYEAGHALA, G. et al. Association between MICA polymorphisms, s-MICA levels, and pancreatic cancer risk in a population-based case-control study. **PloS One**, v. 14, n. 6, p. e0217868, 2019.

OTA, M. et al. On the MICA deleted-MICB null, HLA-B*4801 haplotype. **Tissue Antigens**, v. 56, n. 3, p. 268–271, set. 2000.

OUNI, N. et al. MICA-129 Met/Val polymorphism could be a genetic biomarker for Familial Breast Cancer in the Tunisian population. **International Journal of Immunogenetics**, v. 47, n. 5, p. 406–413, out. 2020.

p. 45–56, out. 2019.

PATEL, S. S. et al. Influence of major histocompatibility complex class I chain-related gene A polymorphisms on cytomegalovirus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy**, v. 13, n. 1, p. 32–39, mar. 2020.

PÉREZ-FERRO, M. et al. A subgroup of lupus patients with nephritis, innate T cell activation and low vitamin D is identified by the enhancement of circulating MHC class I-related chain A. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 196, n. 3, p. 336–344, jun.

2019.

PÉREZ-RODRÍGUEZ, M. et al. A new MICA allele with ten alanine residues in the exon 5 microsatellite. **Tissue Antigens**, v. 55, n. 2, p. 162–165, fev. 2000.

PHILLIPS, C. Forensic genetic analysis of bio-geographical ancestry. **Forensic Science International. Genetics**, v. 18, p. 49–65, set. 2015.

RAACHE, R. et al. Association of major histocompatibility complex class 1 chain-related gene a dimorphism with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults in the Algerian population. **Clinical and vaccine immunology: CVI**, v. 19, n. 4, p. 557–561, abr. 2012.

RAJ, A.; STEPHENS, M.; PRITCHARD, J. K. fastSTRUCTURE: variational inference of population structure in large SNP data sets. **Genetics**, v. 197, n. 2, p. 573–589, jun. 2014.

RAREONGJAI, S. et al. Interferon Gamma and Soluble MICA as A New Biomarker for Immunological Severity Detection in HIV Infected Patients Undergoing Retroviral Therapy. **Journal of Health Science and Medical Research**, v. 40, n. 2, p. 181–192, 13 jan. 2022.

REN, X. et al. Analysis of the association between MICA gene polymorphisms and schizophrenia. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 36, n. 11, p. e24721, nov. 2022.

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

SALIH, H. R.; RAMMENSEE, H.-G.; STEINLE, A. Cutting edge: down-regulation of MICA on human tumors by proteolytic shedding. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 169, n. 8, p. 4098–4102, 15 out. 2002.

SCHMIEDEL, D.; MANDELBOIM, O. NKG2D Ligands-Critical Targets for Cancer Immune Escape and Therapy. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 2040, 2018.

SERRITELLA, A. V. et al. The Human Soluble NKG2D Ligand Differentially Impacts Tumorigenicity and Progression in Temporal and Model-Dependent Modes. **Biomedicines**, v. 12, n. 1, p. 196, 16 jan. 2024.

SOUZA, A. M. DE et al. A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. **Genetics and Molecular Biology**, v. 42, n. 3, p. 495–508, 2019.

SOUZA, C. F. et al. HLA and MICA genes in patients with tuberculosis in Brazil. **Tissue Antigens**, v. 79, n. 1, p. 58–63, jan. 2012.

STEINLE, A. et al. Interactions of human NKG2D with its ligands MICA, MICB, and homologs of the mouse RAE-1 protein family. **Immunogenetics**, v. 53, n. 4, p. 279–287, 2001.

STERN-GINOSSAR, N. et al. Human microRNAs regulate stress-induced immune responses mediated by the receptor NKG2D. **Nature Immunology**, v. 9, n. 9, p. 1065–1073, set. 2008.

SUÁREZ-ALVAREZ, B. et al. Post-transplant soluble MICA and MICA antibodies predict subsequent heart graft outcome. **Transplant Immunology**, v. 17, n. 1, p. 43–46, dez. 2006.

SUTOH, Y. et al. Low MICA Gene Expression Confers an Increased Risk of Graves' Disease: A Mendelian Randomization Study. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, v. 32, n. 2, p. 188–195, fev. 2022.

TAN, G.; SPILLANE, K. M.; MAHER, J. The Role and Regulation of the NKG2D/NKG2D Ligand System in Cancer. **Biology**, v. 12, n. 8, p. 1079, 2 ago. 2023.

TCHACROME, I. et al. Diseases association with the polymorphic major histocompatibility complex class I related chain a: MICA gene. **Transplant Immunology**, v. 75, p. 101665, dez. 2022.

TIAN, W. et al. Gender-specific associations between MICA-STR and nasopharyngeal carcinoma in a southern Chinese Han population. **Immunogenetics**, v. 58, n. 2–3, p. 113–121, abr. 2006.

TICA, V. et al. MIC-A genotypes 4/5.1 and 9/9 are positively associated with type 1 diabetes mellitus in Brazilian population. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1005, p. 310–313, nov. 2003.

TOLEDO-STUARDO, K. et al. Major Histocompatibility Complex Class I-Related Chain A (MICA) Allelic Variants Associate With Susceptibility and Prognosis of Gastric Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 645528, 2021.

TONG, H. V. et al. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma: functional roles of MICA variants. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 20, n. 10, p. 687–698, out. 2013.

TONNERRE, P. et al. MICA variant promotes allosensitization after kidney transplantation. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 24, n. 6, p. 954–966, maio 2013.

VAN DER AUWERA, G. A.; O'CONNOR, B. D. Genomics in the cloud: using Docker, GATK, and WDL in Terra. O'Reilly Media, 2020.

VEJBAESYA, S. et al. HLA Class I Supertype Associations With Clinical Outcome of Secondary Dengue Virus Infections in Ethnic Thais. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 212, n. 6, p. 939–947, 15 set. 2015.

VISENTAINER, J. E. L. et al. TNF, IFNG, IL6, IL10 and TGFB1 gene polymorphisms in South and Southeast Brazil. **International Journal of Immunogenetics**, v. 35, n. 4–5, p. 287–293, ago. 2008.

VON LINSINGEN, R. et al. MICA-129 A/G dimorphism, its relation to soluble mica plasma level and spontaneous preterm birth: A case-control study. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 129, p. 9–14, set. 2018.

WALDHAUER, I. et al. Tumor-associated MICA is shed by ADAM proteases. **Cancer Research**, v. 68, n. 15, p. 6368–6376, 1 ago. 2008.

WANG, C.-M. et al. MICA*019 Allele and Soluble MICA as Biomarkers for Ankylosing Spondylitis in Taiwanese. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 6, p. 564, 16 jun. 2021.

WANG, S. et al. Associations between MICA and MICB Genetic Variants, Protein Levels, and Colorectal Cancer: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 32, n. 6, p. 784–794, 1 jun. 2023.

WANG, W. et al. MICA Gene Deletion in 3411 DNA Samples from Five Distinct Populations in Mainland China and Lack of Association with Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) in a Southern Chinese Han population. **Annals of Human Genetics**, v. 80, n. 6, p. 319–326, nov. 2016.

WEI, A. et al. Clinical Significance of Plasma Soluble MICB in Children With EBV-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 45, n. 4, p. e446–e454, 1 maio 2023.

XIE, Z. et al. Gene Set Knowledge Discovery with Enrichr. **Current Protocols**, v. 1, n. 3, p. e90, mar. 2021.

YOON, S. E. et al. The impact of sMICA/sMICB on immunochemotherapy outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1194315, 2023.

YOSHIDA, K. et al. Role of the MICA polymorphism in systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, v. 63, n. 10, p. 3058–3066, out. 2011.

ZHANG, S. et al. Identification of a novel allele MICA*010:02. **Tissue Antigens**, v. 79, n. 3, p. 216–217, mar. 2012.

ZINGONI, A. et al. MICA-129 Dimorphism and Soluble MICA Are Associated With the Progression of Multiple Myeloma. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 926, 2018.

ZWIRNER, N. W.; FERNÁNDEZ-VIÑA, M. A.; STASTNY, P. MICA, a new polymorphic HLA-related antigen, is expressed mainly by keratinocytes, endothelial cells, and monocytes. **Immunogenetics**, v. 47, n. 2, p. 139–148, 1998.