

MICA-NKG2D 通路及其在垂体腺瘤中的研究进展

李珍珠 综述 李泽福 审校

滨州医学院附属医院神经外科, 山东 滨州 256600

摘 要: 垂体腺瘤是颅内常见的肿瘤, 临床症状主要以占位效应和(或)内分泌紊乱为主。在垂体腺瘤的发生发展过程中, 各种胞内、胞间信号通路起着十分重要的作用, 其中 MICA-NKG2D 信号通路在垂体腺瘤细胞逃脱机体免疫监视过程中发挥了主要作用。主要组织相容性复合物 I 类分子链相关蛋白 A (MICA) 作为自然杀伤细胞 2 族成员 D (NKG2D) 的配体, 能与其特异性结合, 并活化以自然杀伤细胞为主的免疫效应细胞, 从而发挥免疫监视作用。基于 MICA-NKG2D 信号通路的靶向治疗有望成为治疗垂体腺瘤的新手段。

关键词: NKG2D; MICA; 垂体腺瘤

垂体腺瘤 (Pituitary adenoma) 发病率较高, 占颅内肿瘤的第三位。治疗主要以手术为主, 然而部分肿瘤患者尤其是表现为侵袭性垂体腺瘤的患者术后复发率较高, 再次手术风险较大。随着免疫学的发展, 免疫治疗为这类垂体腺瘤的治疗提供了新的方向^[1]。MICA-NKG2D 信号通路已经被证实在多种上皮源性肿瘤(乳腺癌, 前列腺癌, 垂体腺瘤等)的免疫监视过程中起着重要作用, 被激活后能活化一系列免疫细胞达到杀伤肿瘤的目的。

1 NKG2D 与 MICA 的表达及其通路的作用机制

1.1 NKG2D 的表达

NKG2D (Nature Killer group 2 member D, NKG2D) 是 C 型凝集素超家族中的一员, 由 KLRK1 (killer cell lectin-like receptor subfamily member 1) 基因编码, 定位于人 12 p 12.13。NKG2D 为 II 型膜蛋白, 分子量为 42KD。在人类, NKG2D 表达于全部的 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞、大部分 NKT 细胞、少部分 $\gamma\delta$ T 细胞表面^[2]。NKG2D 及其配体结合后能够使相邻的死亡伴随蛋白 (DAP10) 发生磷酸化, 最终激活免疫细胞发挥细胞毒性作用^[3]。

1.2 MICA 的表达

MICA 蛋白在体内具有两种存在形式, 位于细胞膜表面的模型 MICA 蛋白 (mMICA) 和被分泌入肿瘤微环境及血液中的分泌型 MICA 蛋白 (sMICA)^[4]。正常情况下 mMICA 可在人体胃肠道及呼吸道上皮细胞中微量表达, 其量还不足以激活 NK

及其他淋巴细胞, 但在癌变、感染、自身免疫性疾病和器官移植等应激条件下, 其表达均可明显上调^[3,6]。体内外实验证明这种高表达有利于提高各种淋巴细胞对肿瘤细胞的识别、杀伤能力, 对肿瘤的发生、发展、转移起着限制作用。但是肿瘤细胞能通过一系列的机制逃避淋巴细胞的免疫监视, 例如通过降解膜表面的 mMICA 蛋白并产生分泌型 MICA (sMICA), 后者能够明显抑制淋巴细胞的功能发挥^[7]。

2002 年两个独立的研究小组分别报导了肿瘤细胞能产生 sMICA, 并在肿瘤患者的血清中证实了 sMICA 的存在, 之后, 在肝癌、结肠癌、前列腺癌等肿瘤患者体内皆发现有 sMICA 的存在, 并且通过统计分析发现血清中 sMICA 的多少与肿瘤的恶性程度、5 年存活率密切相关^[8], 后来证明 sMICA 功能是抑制淋巴细胞的抗肿瘤能力^[9]。在垂体腺瘤患者血清中, 不论是泌乳素型还是无功能性肿瘤, sMICA 的含量相比正常人明显升高^[10]。其产生的机制可能与金属蛋白酶和编码 MICA 的 mRNA 被选择性剪切相关。一方面有学者认为细胞膜上的 MICA 在金属蛋白酶的作用下发生脱落后形成 sMICA^[11], 最终释放进血液; 另一种观点认为 sMICA 的产生是因 mRNA 基因的异常剪切而产生。Boissel 等^[12]在慢性粒细胞白血病细胞内发现原来编码 mMICA 的 mRNA 被选择性剪切, 并且证明这种剪切与 sMICA 的分泌具有相关性。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81171119)

收稿日期: 2012-08-24; **修回日期:** 2012-11-13

作者简介: 李珍珠 (1987 年), 男, 在读硕士研究生, 从事垂体腺瘤免疫治疗研究。

通讯作者: 李泽福 (1969 年), 男, 博士, 滨州医学院附属医院神经外科主任, 主要从事垂体腺瘤的治疗研究。

1.3 MICA-NKG2D 通路作用机制

由于 MICA 蛋白具有两种不同存在形式,在与 NKG2D 受体结合后发挥不同的功能。mMICA 在与 NK 细胞表面的 NKG2D 结合后能活化以 NK 细胞为主的免疫杀伤细胞,并且这种活化信号能强烈克服其他的抑制信号的负作用,进而激活 NK 细胞等免疫细胞的细胞毒性作用。在人体中 mMICA 与 NK 细胞表面 NKG2D 结合后的下游信号传递是通过多聚体 DAP10 来完成的^[13]。DAP10 一方面能通过活化下游的 PI3K 的 P85 亚基及 Grb2 受体,最终激活 NK 细胞发挥细胞毒性;另一方面活化 Zap70 及 Syk 分子促发的信号通路,激活 NK 细胞发挥细胞毒性作用同时附加分泌各种细胞因子^[12]。但是,当 sMICA 与 NKG2D 结合后却能引起 NK 细胞表面的 NKG2D 表达量下降,抑制免疫细胞的杀伤功能,这是肿瘤逃逸机体免疫监视的主要机制之一^[13]。

2 NKG2D/MICA 通路的调控

现发现 MICA 的转录主要受到两条途径的调控:TLR 刺激及细胞因子途径^[14]。固有免疫早期阶段时,树突状细胞与 NK 细胞相互激活并发挥作用。Bissmann 等发现在巨噬细胞与 NK 细胞相互作用过程中,巨噬细胞表面活化的 Toll 样受体能够上调巨噬细胞的 MICA 基因转录,并提呈 MICA 抗原,激活 NK 细胞发挥杀伤作用。MICA 蛋白的表达也受到多种细胞因子的调控。如 Lin 等^[15]发现 NK-kB 能在转录水平上调 MICA 的 mRNA 表达,而 Friese 等^[16]发现 TGF- β 能抑制 MICA 在恶性胶质瘤细胞的表达。

3 NKG2D/MICA 在垂体腺瘤中的研究

MICA-NKG2D 信号通路如同 TCR-CD3 信号通路一样,在监视并清除垂体腺瘤细胞过程中发挥重要的作用。MA^[10]等通过 Elisa 发现相比正常人,垂体腺瘤患者血液中的 sMICA 蛋白高表达,尤其泌乳素腺瘤患者,之后通过 RT-PCR 发现编码 sMICA 蛋白的 MICA 基因也较正常人明显升高,这表明 sMICA 在垂体腺瘤的发生、发展过程中起到了重要的作用。但是,对于其他类型,如生长激素、促肾上腺激素型的垂体腺瘤是否具有相类似的现象尚未见报道。sMICA 蛋白分泌的增加是垂体腺瘤细胞逃脱机体免疫监视的重要方式之一^[10]。

作为 MICA 蛋白的配体,NKG2D 膜蛋白广泛表达于各种淋巴细胞表面,参与机体的固有免疫及适

应性免疫应答。NKG2D 所介导的活化信号能激活免疫细胞,杀伤表达 mMICA 的靶细胞,以发挥抗肿瘤效应^[17]。在垂体腺瘤患者体内 NK 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞表面的 NKG2D 明显下调,并且低表达 NKG2D 的 NK 细胞对 K562 细胞系的杀伤作用也相应的下降,这进一步证实在垂体腺瘤的发生、发展过程中 MICA-NKG2D 信号通路的异常对垂体腺瘤的发生、发展起到了促进作用。然而,对于垂体腺瘤产生 sMICA 及 sMICA 是如何引起免疫细胞表面的 NKG2D 低表达的具体分子机制尚不清楚。

4 基于 MICA-NKG2D 信号通路免疫治疗

既然 MICA-NKG2D 信号通路在垂体腺瘤的发生、发展中起着重要的作用,那么可以通过药物或者临床策略来干预 MICA-NKG2D 信号通路,达到治疗垂体腺瘤的目的。目前,作用于 MICA-NKG2D 信号通路的靶向治疗研究主要集中在前列腺癌、宫颈癌、乳腺癌等,垂体腺瘤中的研究较少^[18]。

4.1 MICA 蛋白的调控

MICA 抗体能特异性的结合肿瘤细胞表面的 mMICA 蛋白,并与之形成抗原抗体复合物,一方面通过激活补体系统杀伤肿瘤细胞^[19],另一方面抗原抗体复合物在被抗原提呈细胞(DC)识别后,被提呈给 CTL 细胞,最终达到杀伤肿瘤细胞的目的。

sMICA 蛋白能下调免疫细胞表面活化性受体 NKG2D 的表达,进而降低机体免疫细胞的杀伤功能。体外实验证明抑制 sMICA 的生成可以恢复免疫细胞的杀肿瘤作用。金属蛋白酶拮抗剂(MMP)能有效的抑制前列腺癌、乳腺癌细胞分泌 sMICA 蛋白,Huang^[20]等发现组蛋白乙酰化酶与金属蛋白酶拮抗剂具有协同作用,经组蛋白乙酰化酶与金属蛋白酶拮抗剂共同处理的肿瘤细胞,sMICA 蛋白的分泌量下降更加明显,并且恢复表达膜蛋白 NKG2D 的免疫细胞能更有效的杀伤肿瘤细胞。

4.2 化疗与强化 NKG2D 表达相结合

尽管基于细胞水平的免疫治疗研究被广泛报道,但现今应用于临床的还比较少。免疫治疗结合传统的化疗被认为具有更大的前景。化疗药物往往在抑制肿瘤细胞的生长同时抑制了机体免疫细胞杀伤肿瘤能力,甚至能摧毁机体的免疫防御系统。但是化疗后的肿瘤细胞更容易暴露其表面 mMICA 抗原,而且现已经证明多种化疗药能有效地降低肿瘤患者体内的 sMICA 蛋白的分泌。通过抽取肿瘤患者外周血并分离出外周血单个核细胞

(PBMC), 对之体外培养, 应用 IL-2/OKT3 等细胞因子刺激, 能有效的提高 NKG2D 的表达, 然后再回输入肿瘤患者体内, 帮助机体重建免疫系统, 达到抑制甚至消灭肿瘤的目的^[21]。

5 结语

垂体腺瘤系良性肿瘤, 发病率较高, 占颅内肿瘤的第三位, 临床症状主要以占位效应和(或)内分泌紊乱为主。针对侵袭性垂体腺瘤, 传统的治疗方法效果不理想, 新起的免疫治疗提供了新的方向。MICA-NKG2D 信号通路在垂体腺瘤的发生、发展中起着重要作用, 有望被用于治疗垂体腺瘤的作用靶点。抑制肿瘤细胞分泌 sMICA 蛋白及通过有效的方法上调免疫细胞的 NKG2D 分子的表达, 或许能达到抑制甚至杀灭垂体腺瘤细胞的目的, 具有十分重要的临床意义。

参 考 文 献

- [1] Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(1): 47-68.
- [2] Hayakawa Y. Targeting NKG2D in tumor surveillance. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(6): 587-99.
- [3] Pedro Roda-Navarro I, Hugh T. The Traffic of the NKG2D/Dap10 Receptor Complex during Natural Killer (NK) Cell Activation. *Biological Chemistry*, 2009, 284(24): 16463-16472.
- [4] Ashiru O, Boutet P, Fernández-Messina L, 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 Res*, 2010, 70(2): 481-489.
- [5] Cerwenka A. New twist on the regulation of NKG2D ligand expression. *J Exp Med*, 2009 Feb 16, 206(2): 265-268.
- [6] Eagle RA, Jafferji I, Barrow AD. Beyond Stressed Self: Evidence for NKG2D Ligand Expression on Healthy Cells. *Curr Immunol Rev*, 2009, 5(1): 22-34.
- [7] Fuertes MB, Rossi LE, Peralta CM, et al. Premalignant quiescent melanocytic nevi do not express the MHC class I chain-related protein A. *Medicina (B Aires)*, 2011, 71(4): 357-360.
- [8] Schneider CL, Hudson AW. The human herpesvirus-7 (HHV-7) U21 immunoevasin subverts NK-mediated cytotoxicity through modulation of MICA and MICB. *PLoS Pathog*, 2011, 7(11): e1002362.
- [9] Benitez AC, Dai Z, Mann HH, et al. Expression, signaling proficiency, and stimulatory function of the NKG2D lymphocyte receptor in human cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(10): 4081-4086.
- [10] Ma L, Li G, Su Y, et al. The soluble major histocompatibility complex class I-related chain A protein reduced NKG2D expression on natural killer and T cells from patients with prolactinoma and non-secreting pituitary adenoma. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(2): 241-247.
- [11] Huergo-Zapico L, Gonzalez-Rodriguez AP, Contesti J, et al. Expression of ERp5 and GRP78 on the membrane of chronic lymphocytic leukemia cells: association with soluble MICA shedding. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, DOI: 10.1007.
- [12] Champsaur M, Lanier LL. Effect of NKG2D ligand expression on host immune responses. *Immunol Rev*, 2010, 235(1): 267-285.
- [13] Hessmann M, Rausch A, Rückerl D, et al. DAP10 contributes to CD8(+) T cell-mediated cytotoxic effector mechanisms during Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunobiology*, 2011, 216(5): 639-647.
- [14] Eissmann P, Evans JH, Mehrabi M, et al. Multiple mechanisms downstream of TLR-4 stimulation allow expression of NKG2D ligands to facilitate macrophage/NK cell crosstalk. *J Immunol*, 2010, 184(12): 6901-6909.
- [15] Lin D, Lavender H, Soilleux EJ, et al. NF- κ B regulates MICA gene transcription in endothelial cell through a genetically inhibitable control site. *J Biol Chem*, 2012, 287(6): 4299-310.
- [16] Slavuljica I, Krmpotic A, Jonjic S. Manipulation of NKG2D Ligands by Cytomegaloviruses: Impact on Innate and Adaptive Immune Response. *Front Immunol*, 2011, 2(5): 18-25.
- [17] Elias S, Mandelboim O. Battle of the midguts: Innate microRNA Networking. *RNA Biol*, 2012, 9(6): 792-798.
- [18] Huang B, Sikorski R, Sampath P, et al. Modulation of NKG2D-ligand and cell surface expression enhances immune cell therapy of cancer. *J Immunother*, 2011, 34(3): 289-296.
- [19] Duan X, Deng Let, Yu RL, et al. Clinical significance of the immunostimulatory MHC class I chain-related molecule A and NKG2D receptor on NK cells in pancreatic cancer. *Med Oncol*, 2011, 28(2): 466-474.
- [20] Huang B, Sikorski R, Sampath P, et al. Modulation of NKG2D-ligand and cell surface expression enhances immune cell therapy of cancer. *J Immunother*, 2011, 34(3): 289-296.
- [21] Kohga K, Takehara T, Tatsumi T, et al. Sorafenib inhibits the shedding major histocompatibility complex class-I-related chain A on hepatocellular carcinoma cells by down-regulating a disintegrin and metalloproteinase 9. *Hepatology*, 2010, 51(3): 1264-1273.