

MICA 基因与肿瘤免疫关系的研究进展 *

杜占慧 迟晓云 焦淑贤[△]

(青岛市中心血站输血医学研究所 山东 青岛 266071)

摘要 MICA 是主要组织相容性复合体 I 类分子链相关基因(MHC class I chain-related Gene, MIC) 家族的功能性基因之一,具有较高的多态性。MICA 蛋白在多数正常组织中并不表达,只在正常的胃肠道上皮和大多数上皮性肿瘤细胞表达。MICA 可与 C 型凝集素样活化性受体 NKG2D 结合,从而影响多种免疫效应细胞的功能,在肿瘤免疫中发挥着重要作用。本文就 MICA 基因与肿瘤免疫关系的研究进展进行综述。

关键词 MICA; NKG2D; 肿瘤免疫

中图分类号 R730.3 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 02-398-03

Research Progeress of the Relationship between MICA Gene and Tumor Immunology*

DU Zhan-hui, CHI Xiao-yun, JIAO Shu-xian[△]

(Insitute of Transfusion Medicine, Qingdao Blood Center, Qingdao 266071, China)

ABSTRACT: MICA is one of the functional genes in the family of MIC genes (MHC class I chain-related gene, MIC), which is highly polymorphism. Constitutive expression of MICA is limited to gut epithelium of normal tissue and epithelium cancer cell. As the NKG2D receptors, MICA can combine with NKG2D to effect the function of many immune effective cells. MICA plays a key role in tumor immunity and in this article we reviewed the research progress of the relationship between MICA gene and tumor immunology.

Key words: MICA; NKG2D; Tumor Immunology

Chinese Library Classification: R730.3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)02-398-03

前言

主要组织相容性复合体 I 类分子链相关基因 (major histocompatibility complex class I chain-related gene, MIC) 定位于人类第 6 条染色体短臂上,是跨越 MHC-I 类区域 2Mb 长度的非经典 HLA-I 类基因家族。此家族与经典 HLA-I 类基因同源性很高,具有高度多态性。MIC 基因家族包括 MICA, MICB, MICC, MICD, MICE, MIF 和 MIG 7 个成员,其中只有 MICA, MICB 为功能基因,具有编码、转录和表达功能,余者均为假基因^[1]。MICA 基因为距 HLA-B 位点最近的邻居,位于其着丝粒端约 46kb 处,全长约 11722bp,其编码蛋白与经典的 MHC-I 类分子重链相似,但不与 $\beta 2$ 微球蛋白结合,亦无抗原提呈功能^[2]。近年来研究发现 MICA 分子可通过与 C 型凝集素样活化性受体 NKG2D 结合从而影响多种免疫效应细胞的功能。此外,由于 MICA 蛋白在多数正常组织中并不表达,而表达于多种上皮性肿瘤细胞中,因此 MICA 与肿瘤免疫之间的关系逐渐引起人们的关注,成为近几年研究的热点。本文就 MICA 的结构、表达及与肿瘤免疫之间的关系进行综述。

1 MICA 基因结构与多态性

MICA 基因全长 11722bp,包括 6 个外显子,外显子 1 编码 L 前导肽,外显子 2-4 分别编码细胞外 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 结构域,外

显子 5 编码跨膜区(TM),外显子 6 编码胞内区。MICA 基因编码的产物是一条含有 383 个氨基酸、相对分子质量为 43kDa 的高度糖基化的蛋白质分子,结构与经典的 HLA-I 类分子 α 链相似,二者显著的差异在于 MICA 分子的 $\alpha 2$ 结构域有一个明显无序的多态结构,使其在晶体中形成一个环(loop)^[3]。

MICA 基因具有较高的多态性,目前至少发现 61 个等位基因。MICA 基因的多态性主要体现在外显子 3、4 和跨膜区微卫星序列。MICA 第 2、3、4 外显子的所有多态性位点都是双等位基因,且每个多态性位点只有 1 个替代碱基。此外,MICA 基因的跨膜区存在 GCT 三联核苷酸的重复序列,按重复序列的个数可以将 MICA 基因分为多种多态性。目前随着研究方法的改进和研究人群的扩大,所发现的 MICA 等位基因的数目越来越多。

MICA 等位基因在不同人群的分布存在着差异,即存在遗传异质性。龚卫娟等对中国上海地区汉族、云南傣族和新疆维吾尔族等 3 个群体 MICA 基因外显子 2、3、4 多态性进行研究,发现 3 个民族 MICA 等位基因的分布和频率两两相比均有显著性差异,并且将上述 3 个群体与美国白人和日本人群 MICA 等位基因的构成比进行两两比较后发现,MICA 等位基因频率分布也存在差异,但美国白人与亚洲人群之间的差异要比亚洲人群相互之间的差异要大^[4]。肖翠英等也发现,在中国白马藏族、藏族、成都汉族和羌族人群中,A5 等位基因均常见,但基因

* 基金项目 青岛市科技发展计划基金资助项目 (编号 :10-3-3-1-9nsh)

作者简介 杜占慧,女,(1980),主治医师,博士,主要研究方向 免疫遗传学及干细胞研究

[△]通讯作者 焦淑贤,电话 0532-85717057, E-mail: jiaosxd@163.com

(收稿日期 2011-05-10 接受日期 2011-06-04)

频率却各不相同^[5]。由此可以看出,相同地区和相同民族的人群有着相似的 MICA 等位基因频率分布,在种族进化上较接近。

有研究报道,MICA 胞外区和跨膜区的等位基因存在连锁;此外,MICA 与 HLA-B 紧密邻接,二者之间也存在连锁不平衡^[6]。相同的 MICA 等位基因可与不同的 HLA-B 基因连锁;反过来,同一 HLA-B 等位基因也可与不同的 MICA 基因连锁。MICA 的多态性与连锁不平衡与某些自身免疫性疾病和肿瘤的关系一直是人们较关注的问题。

2 MICA 的表达与调控

经典的 HLA-I 类分子较广泛分布于人体细胞,但 MICA 分子表达较局限。MICA 大量表达于上皮细胞和成纤维细胞表面,在角质细胞、单核细胞表面有少量表达,在 T、B 细胞表面不表达。在人体,MICA 集中表达在肠道上皮中,其他组织如脑、心脏、肺、胸腺、肝脏、肾脏、皮肤、肾上腺、胎盘、扁桃体和脾脏中均无表达^[7]。此外,MICA 可在多种肿瘤细胞表面表达。Pende 等对不同组织来源的肿瘤细胞检测发现,MICA 在大多数上皮来源的肿瘤细胞(如肺癌、乳腺癌、肾癌及卵巢癌等)中和部分黑色素瘤细胞中均有表达^[8]。因此,MICA 在肿瘤的表达被认为是一种肿瘤相关性抗原(tumor associated antigens, TAA)^[9]。

MICA 在各种细胞表面的表达程度不一,说明不同细胞对 MICA 的表达有不同的调节作用。热休克等细胞应激处理可诱导或上调正常组织细胞中 MICA 的表达,该作用与 MICA 启动子中的热休克应答元件活化有关。MICA 在风湿性关节炎患者滑膜组织上以及感染巨细胞病毒的纤维母细胞和上皮细胞的表达提示感染和炎症也是影响该分子表达的重要的应激因素^[10]。因此,MICA 被认为是细胞处于应激状态的一种标志。有研究发现,某些细胞因子如 IL-15 和 I 型干扰素能诱导 MICA 在树突状细胞表面的表达^[11]。此外 DNA 损伤修复途径也可诱导 MICA 的表达^[12]。由此可见,体内外的刺激因素可调节 MICA 的表达。

3 MICA 与肿瘤免疫

3.1 MICA 介导的免疫细胞杀瘤作用

与 MICA 特异性结合的膜分子 NKG2D 是 NK 细胞活化性受体,属 C 型凝集素样受体,结构上表现为同型二聚体结构。人类 NKG2D 表达于所有的 NK 细胞上,在未受刺激的外周血 CD8+ $\alpha\beta$ T、 $\gamma\delta$ T 细胞和巨噬细胞也有表达,所以同时参与调节固有性免疫应答和适应性免疫应答^[13]。NKG2D-MICA 的相互作用可有效的激起 NK 细胞和 CTL 细胞的杀瘤作用。研究表明,NK 细胞和 CD8+ $\alpha\beta$ T 细胞能够消除高度表达 MICA 的肿瘤细胞,并在小鼠肿瘤模型中激发起针对该肿瘤细胞系的抗肿瘤免疫应答^[14,15]。张彩等人研究了临床部分肿瘤组织及肿瘤细胞系中 MICA 的表达情况,并分析了肿瘤细胞中 MICA 的表达与对 NK 杀伤敏感性的关系,结果发现 MICA 表达阳性的肿瘤细胞对 NK 杀伤敏感性明显高于 MICA 阴性者;用鼠抗人 NKG2D 抗体阻断后,NK 细胞杀伤明显降低^[16]。这说明 NKG2D 与 MICA 的相互识别、活化在 NK 细胞抗肿瘤免疫中起重要作用。Busche 等在小鼠体内试验中,通过腺病毒转染本不表达 MICA 的人类肺腺癌细胞株 Colo699,使其稳定高表达 MICA,将这种转染后的肿瘤细胞接种于免疫缺陷小鼠 SCID

皮下,并输入人类 NK 细胞株 NKL,结果 5 只小鼠均未发现肿瘤,而接种没有转染 MICA 的 Colo699 的小鼠均发现肿瘤^[17]。而且 NK 细胞的激活性受体 NKG2D 与肿瘤细胞膜 MICA 配体相识别杀伤肿瘤细胞的作用可以克服 NK 细胞抑制性受体(killer inhibitory receptor, KIR)与肿瘤细胞上的 MHC-I 分子的不识别杀伤作用的限制。由此可见,NK 细胞杀伤 MICA 表达阳性的上皮性肿瘤可能是机体先天性杀伤肿瘤的一种重要机制,即使肿瘤细胞上的 MHC-I 类分子与 NK 细胞共价结合抑制 NK 的杀伤作用,NK 仍然能够同时识别肿瘤细胞表面的 MICA 分子并杀死肿瘤细胞^[18]。因此,NKG2D 与 MICA 的相互作用在肿瘤免疫中起着非常重要的作用,靶细胞上 NKG2D 配体的表达水平几乎决定了机体 NK 细胞免疫应答强弱。

$\gamma\delta$ T 细胞是另一种表面表达 NKG2D 受体的 T 淋巴细胞亚群,具有抗感染和抗肿瘤作用。MICA 的表达同样可激活 $\gamma\delta$ T 细胞,发挥免疫杀伤作用。Stefania 等发现,细胞表面高表达 MICA 分子的多发性骨髓瘤细胞对 $\gamma\delta$ T 细胞的杀伤敏感性要高于低表达者,MICA-NKG2D 的结合可以增强 $\gamma\delta$ T 细胞受体介导的细胞毒性^[19]。因此,肿瘤细胞表面 MICA 可介导免疫细胞对肿瘤的杀伤作用。

3.2 MICA 介导的免疫逃逸作用

在完全具有免疫能力的动物体内,表达 NKG2D 配体的肿瘤仍能够生长发育,这一现象说明在肿瘤小鼠和肿瘤病人中可能存在着依赖 NKG2D 的免疫逃逸机制。

MICA 分子可分为膜型 MICA 和可溶性 MICA(soluble MICA, sMICA) 两种,许多恶性肿瘤患者血清中存在 sMICA。Groh 等研究表明,sMICA 能诱导 T 细胞表面 NKG2D 的内化和降解,并发现恶性胃肠肿瘤患者的血清中含高水平的 sMICA 分子,且浸润至肿瘤部位的 TIL 细胞和外周血 T 淋巴细胞表面 NKG2D 受体的表达明显低下,从而认为是这些从肿瘤细胞表面释放的 sMICA 分子导致了 NKG2D 的下调,并进一步严重影响了抗原特异性 T 淋巴细胞的反应性^[20]。同样,Wang H 等也报道 sMICA 能够下调 NK 细胞表面 NKG2D 的表达,在使用 MICA 抗体后,NKG2D 的表达得以恢复^[21]。段小辉等通过研究 sMICA 在原发性肝癌中的表达发现,肝癌患者血清中 sMICA 水平均高于正常人,并且血清中 sMICA 的水平与肝癌的临床分期有关。并且该研究小组认为 sMICA 除了可以下调 NK 细胞表面 NKG2D 的表达外,sMICA 分子表达增高致使肿瘤细胞表面膜型 MICA 表达量不足从而降低了肿瘤的免疫原性也是 sMICA 导致肿瘤发生免疫逃逸的机制之一^[22]。

现在理论普遍认为,肿瘤患者的血清中之所以会存在 sMICA 是由于金属蛋白酶的细胞外表面部分被水解后引起膜 MICA 的脱落而形成 sMICA^[23]。此外,有研究表明内质网蛋白-5(ERp5)与二硫化物形成复合体后也可导致 sMICA 的释放;提高骨髓瘤患者血浆中 CD38+ 细胞 ERp5 的表达可使 sMICA 的表达水平升高^[24,25]。据此推断,肿瘤细胞可通过提高金属蛋白酶和 ERp5 的表达水平来产生高水平的 sMICA 从而破坏 NK 细胞介导的肿瘤杀伤作用。

由此可见,肿瘤细胞上的膜型 MICA 与 NK 细胞上活化性受体 NKG2D 结合,有效的介导 NK 细胞的杀瘤作用;而 sMICA 通过下调 NK 细胞表面 NKG2D 的表达来抑制 NK 细胞的功能从而使肿瘤发生免疫逃逸^[26,27]。

4 展望

NKG2D 是目前发现的免疫系统效应最强的激活性受体,因此作为其重要配体之一的 MICA 通过 MICA-NKG2D 系统同时参与调节固有性免疫应答和适应性免疫应答,对肿瘤发生具有免疫监视作用。这些特点为 MICA 在肿瘤免疫、临床诊断、治疗与预后各方面的研究开辟了广阔前景,有望成为新的肿瘤生物治疗途径。通过增加肿瘤细胞膜表面 MICA 的表达来激活抗肿瘤免疫应答将是一个肿瘤治疗的新方向。但由于 sMICA 对机体的抗肿瘤免疫作用起负调节作用。因此,在肿瘤的治疗过程中提高 MICA 表达的同时也要采取措施抑制金属蛋白酶和 ERp5 的表达,以防产生 sMICA 使肿瘤细胞发生免疫逃逸。如何降低 sMICA 的产生,是否有药物能抑制其产生或逆转其功能也将会是今后研究的一个重点及热点问题。

参考文献(References)

- [1] Bahram S. MIC genes: from genetics to biology [J]. Adv Immunol, 2000,76(1):1-60
- [2] Bahram S, Bresnahan M, Geraghty DE, et al. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(14):6259-6263
- [3] Bahram S, Mizuki N, Inoko H, et al. Nucleotide sequence of the human MHC class I MICA gene[J]. Immunogenetics, 1996,44:80-81
- [4] 龚卫娟, 范丽安, 杨珏琴, 等. 三个群体 MICA 基因外显子 2、3 和 4 的多态性研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2002, 19(4):336-339
Gong Wei-juan, Fan Li-an, Yang Yu-qin, et al. Analysis on polymorphism in exons 2,3 and 4 of the MICA gene in three different Chinese populations [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2002, 19(4):336-339
- [5] 肖翠英, 张思仲, 程璐, 等. 中国四个人群中 MICA 基因多态性研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2000, 17 (6): 424-428
Xiao Cui-ying, Zhang Si-zhong, Cheng Lu, et al. Studies on the polymorphism of MICA gene in four Chinese populations [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2000, 17 (6): 424-428
- [6] Fodil N, Pellet P, Laloux L, et al. MICA haplotypic diversity [J]. Immunogenetics, 1999, 49:557-560
- [7] Siemens DR, Hu N, Sheikh AK, et al. Hypoxia Increases Tumor Cell Shedding of MHC Class I Chain Related Molecule: Role of Nitric Oxide [J]. Cancer Res, 2008,68(12):4746-4753
- [8] Pende D, Rivera P, Marcenaro S, et al. Major histocompatibility complex class I-related chain A and UL16-binding protein expression on tumor cell lines of different histotypes: analysis of tumor susceptibility to NKG2D-dependent natural killer cell cytotoxicity [J]. Cancer Res, 2002, 62(21):6178-6186
- [9] Groh V, Rhinehart R, Secrist H, et al. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB[J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999, 96(12):6879-6884
- [10] Raulet DH. Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands [J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3 (10):781-790
- [11] Zwirner NW, Fuertes MB, Girart MV, et al. Cytokine-driven regulation NK cell functions in tumor immunity: Role of the MICA2-NKG2D system[J]. Cytokine Growth Factor Reviews,2007, 18 (122): 159-170
- [12] Gasser S, Orsulic S, Brown EJ, et al. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor [J]. Nature, 2005, 436 (7054): 1186-1190
- [13] Pardoll DM. Stress, NK receptors, and immune surveillance [J]. Science, 2001, 294 (5542): 534-536
- [14] Diefenbach A, Jensen ER, Jamieson AM, et al. Rae 1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumor immunity [J]. Nature, 2001, 413(6852):165-171
- [15] Cerwenka A, Baron JL, Lanier LL. Ectopic expression of retinoic acid early inducible-1 gene (RAE-1) permits natural killer cell-mediated rejection of a MHC class I-bearing tumor in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2001, 98(20):11521-11526
- [16] 张彩, 许晓群, 张建华, 等. MHC I 类样分子(MICA) 在部分肿瘤组织和肿瘤细胞系中的表达及临床意义 [J]. 中国肿瘤临床,2005,32 (21):1208-1211
Zhang Cai, Xu Xiao-qun, Zhang Jian-hua, et al. The Expression of MICA in Some Tumor Specimens and Tumor Cells and the Clinical Significance [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology,2005,32(21): 1208-1211
- [17] Busche A, Goldmann T, Naumann U, et al. Natural killer cell-mediated rejection of experimental human lung cancer by genetic over expression of major histocompatibility complex class I chain-related gene A [J]. Hum Gene Ther, 2006, 17 (2): 135-146
- [18] Smyth ML, Godfrey DL, Trapani JA, et al. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy [J]. Nat Immunol, 2001,2(4): 293-299
- [19] Girlanda S, Fortis C, Belloni D, et al. MICA expressed by multiple myeloma and monoclonal gammopathy if undermined significance plasma cells costimulates pamidronate-activated gammadelta lymphocytes[J]. Cancer Res, 2005, 65 (16): 7502-7508
- [20] Groh V, Wu J, Yee C, et al. Tumor derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T2 cell activation [J]. Nature, 2002, 17:734-738
- [21] Wang H, Yang D, Xu W, et al. Tumor-derived soluble MICs impair CD3 (+) CD56 (+) NKT-like cell cytotoxicity in cancer patients[J]. Immunol Lett, 2008, 30,120(1-2):65-71
- [22] 段小辉, 孙维佳, 邓银梅, 等. NKG2D-sMICA 在原发性肝细胞癌中的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2010,19(1):57-60
Duan Xiao-hui, Sun Wei-jia, Deng Lang-mei, et al. The clinical significance of natural killer cell stimulatory receptor NKG2D and its soluble ligand MICA expression in hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2010,19(1):57-60
- [23] Salih HR, Goehlsdorf D, Steinle A. Release of MICB molecules by tumor cells: mechanism and soluble MICB in sera of cancer patients [J]. Hum Immunol,2006, 67:188 -195
- [24] Kaiser BK, Yim D, Chow IT, et al. Disulphide isomerase-enabled shedding of tumour-associated NKG2D ligands[J]. Nature, 2007, 447: 482-486
- [25] Jinushi M, Vanneman M, Munshi NC, et al. MHC class I chain - related protein A antibodies and shedding are associated with the progression of multiple myeloma [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105:1285-1290
- [26] Holdenrieder S, Stieber P, Peterfi A, et al. Soluble MICA in malignant diseases[J]. Int Cancer, 2006, 118 (3):684 -687
- [27] Rebmann V, Schutt P, Brandhorst D, et al. Soluble MICA as an independent prognostic factor for the overall survival and progression-free survival of multiple myeloma patients [J]. Clin Immunol, 2007, 123 (1):114-120