

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.12.006

MICA/B 蛋白在不同宫颈病变组织中的表达及意义 *

王振芳¹ 马泽坤² 郑博源² 祁光伟² 阿仙姑·哈斯木^{1Δ}

(1 新疆医科大学基础医学院病理学教研室 新疆 乌鲁木齐 830011; 2 新疆医科大学第五临床医学院 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要 目的:探讨主要组织相容性复合物 I 类相关蛋白 A/B(MICA/B)在不同宫颈病变组织及宫颈细胞系中的表达及定位。**方法:**采用免疫组织化学 SP 法检测宫颈炎组织、高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL)及宫颈鳞癌(cervical squamous cell carcinoma, CSCC)组织中 MICA/B 蛋白的表达情况。采用免疫荧光化学与激光共聚焦显微术结合的方法研究 3 种宫颈癌细胞系 C33a(HPV-)、Siha(HPV16+)、Hela(HPV18+)及正常宫颈上皮细胞系 H8 中 MICA/B 的表达和定位。**结果:**MICA/B 蛋白主要表达定位于细胞浆,部分细胞核,在宫颈鳞癌组织中阳性表达率(83.3%、81.8%)高于宫颈炎组织(39.3%、44.0%),差异具有统计学意义(均有 $P<0.001$);MICA 蛋白在 HSIL 组织的阳性表达率(81.8%)高于宫颈炎组织(39.3%),差异具有统计学意义($P=0.002$);与分化程度、临床分期、淋巴结转移等临床病理参数之间比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**MICA 蛋白随着宫颈组织病变的加重阳性表达率逐渐增高,MICB 蛋白在宫颈癌组织的表达高于宫颈炎组织。提示 MICA/B 蛋白可为宫颈癌的诊断及靶向治疗提供新方向。

关键词:宫颈鳞状细胞癌;MICA 蛋白;MICB 蛋白

中图分类号:R-33;R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)12-2229-05

Expression and Significance of Major Histocompatibility Complex Class I Related Protein A / B in Different Cervical Lesions*

WANG Zhen-fang¹, MA Ze-kun², ZHENG Bo-yuan², QI Guang-we², Axiangu·Hasimu^{1Δ}

(1 Department of Pathology and Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China;

2 The Fifth Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and localization of major histocompatibility complex (MHC) class I chain-related proteins A/B in cervical lesions tissues and cervical cancer cell lines. **Methods:** Immunohistochemistry SP method was used to detect the expression of MICA/B proteins in Cervicitis, SIL and CSCC tissues. The localization of MICA/B in three cervical cancer cell lines C33a (HPV-), Siha (HPV16+), Hela (HPV18+) and normal cervical epithelial cell line H8 were detected by using immunofluorescence and Laser confocal microscopy. **Results:** MICA/B proteins are mainly expressed in the cytoplasm and some nuclei. The positive expression rates in cancer tissues (83.3%, 81.7%) were significantly higher than those in cervicitis tissues (39.4%, 44.0%), The difference was statistically significant ($P<0.000$, $P<0.001$). The expression rate of MICA protein in HSIL tissues (81.8%) is higher than that in normal cervical tissues (39.3%), and the difference is statistically significant ($P=0.002$). There was no statistically significant difference with clinical pathological parameters such as the degree of differentiation, clinical stage, and lymph node metastasis ($P>0.05$). **Conclusion:** With the aggravation of cervical tissue lesions, the positive expression rate of MICA protein gradually increased, and the expression of MICB protein in cervical cancer tissues was higher than that in cervicitis tissues. It is suggested that MICA / B protein can provide a new direction for the diagnosis and targeted therapy of cervical cancer.

Key words: Cervical squamous cell carcinoma; Major histocompatibility complex (MHC) class I chain-related protein A(MICA); Major histocompatibility complex (MHC) class I chain-related protein B(MICB)

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)12-2229-05

前言

机体通过免疫监视和免疫应答清除机体的病原体及恶性细胞^[1]。MICA/B 蛋白是功能相似的跨膜糖蛋白,作为 NKG2D

的配体发挥免疫功能,在正常细胞少有表达,在 DNA 损伤、感染和肿瘤等情况下表达上调^[2,3]。肿瘤细胞表面的 MICA/B 蛋白与 NKG2D 受体结合激活 NK 细胞介导的细胞毒性,并为 CD8⁺T 细胞和 $\alpha\beta$ T 细胞提供共刺激信号,进而裂解肿瘤细胞^[4]。多项

* 基金项目:新疆维吾尔自治区科技支撑项目(2018E02066);国家自然科学基金项目(U1603119)

作者简介:王振芳(1993-),女,硕士研究生,研究方向:肿瘤分子病理,电话:15022973411,E-mail:wangzhenfang61@126.com

Δ 通讯作者:阿仙姑·哈斯木,女,博士,教授,博士生导师,研究方向:妇科肿瘤,E-mail:axiangu75@126.com

(收稿日期:2020-02-03 接受日期:2020-02-28)

研究表明 MICA/B 蛋白由于应激在乳腺癌、肝癌、卵巢癌、结肠癌等多种肿瘤组织中高表达^[5]。

宫颈癌是全球女性最常见恶性疾病之一。据报道,2018 年全球约 57 万妇女确诊为宫颈癌,死亡率达到 54.4%,且大多数发生在发展中国家。在我国女性恶性肿瘤中,宫颈癌死亡率位居第二位^[6],在新疆地区维吾尔族女性高发^[7]。宫颈癌的发生与高危 HPV 的持续性感染密切相关^[8],而个体的遗传易感性及机体的免疫状态对宫颈癌的发生也起着至关重要的作用^[9]。本研究旨在探讨 MICA 和 MICB 蛋白在新疆不同宫颈病变患者组织中的表达,结合临床病理参数进一步分析其在宫颈癌发生发展中的作用。

1 材料与方法

1.1 组织样本

临床组织样本取自新疆医科大学第一附属医院妇科住院进行手术患者的石蜡包埋组织。宫颈癌患者 60 例。根据 2018 年国际妇产科协会分期(FIGO)标准:I-IIA 期:51 例,≥ I-IB 期:9 例;根据肿瘤细胞分化程度,高分化鳞状细胞癌 11 例,中分化鳞状细胞癌 39 例,低分化鳞状细胞癌 10 例。其中淋巴结转移 47 例。HSIL 组织标本取自门诊活检标本石蜡包埋组织,宫颈炎症组织取自子宫肌瘤子宫全切患者,作为对照组。纳入标准:(1)手术前未接受治疗。(2)病理活检诊断为宫颈癌。(3)宫颈炎症组织 HSIL 组织经病理证实无癌变。(4)淋巴结转移以淋巴结清扫术后病理诊断为依据。(5)患者知情同意。排除标准:(1)非原发于宫颈癌的转移癌。(2)手术前接受过放化疗及其它生物治疗的患者。

1.2 细胞系

宫颈癌细胞株:HPV 阴性 C33a、HPV16 阳性 Siha、HPV18 阳性 Hela 均购自武汉普诺森生命科技有限公司,分别使用 MEM、MEM、DMEM 培养基进行培养。正常宫颈鳞状上皮细胞系:H8 细胞系购买自武汉普诺森生命科技有限公司,使用 1640 培养基进行培养。

1.3 主要试剂

兔抗人 MICA/B 多克隆抗体购自武汉博奥森公司,山羊抗

兔聚合物检测试剂盒、DAB 显色剂试剂盒、EDTA 抗原修复液、PBS 缓冲液均购于北京中杉金桥生物制品有限公司,FITC 结合的山羊抗兔 IgG 购自于美国 Proteintech 公司,抗荧光淬灭封片剂购自美国 SouthernBiotech 公司。

1.4 免疫组化染色方法及结果判定

采用免疫组化 SP 法检测宫颈组织中 MICA/B 的表达。将石蜡包埋组织切成 4 μm 厚度的切片,并于 62℃烤片 30 分钟后法严格照试剂盒说明书操作。MICA 一抗工作液浓度为 1:400,MICB 一抗工作液浓度为 1:200。免疫组化染色方法及结果判定:由 2 位病理医生双盲法阅片,根据表达量和染色强度进行评分^[10]。

1.5 免疫荧光染色

使用 4%多聚甲醛固定细胞爬片后,PBS 洗涤细胞爬片。使用 0.1%TrixonX-100(使用山羊血清及 PBS 稀释)配置的一抗工作液覆盖整个细胞爬片,湿盒孵育 60 分钟。PBS 洗涤细胞爬片后,使用 FITC 结合的山羊抗兔二抗工作液(配置方法同一抗工作液)孵育 60 分钟,再用 PBS 洗涤。避光条件下使用防荧光淬灭剂封片,放于暗处 30 分钟后可使用激光共聚焦显微镜进行观察。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 23 软件分析,计数资料采用例数或百分数表示,多组间比较采用卡方检验,用 Fisher 确切概率法计算 *P* 值,以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义;多组之间进一步两两比较采用 Boferroni 进行校正。

2 结果

2.1 宫颈病变组织中 MICA/B 蛋白表达情况

光学显微镜观察到 MICA/B 蛋白的阳性表达呈棕黄色颗粒,其中 MICA 蛋白主要定位于细胞质,MICB 蛋白主要分布于细胞核和细胞质。MICA/B 蛋白在对照组、HSIL 及宫颈癌组织中均有不同程度阳性表达(见图 1)。MICA 在宫颈炎症组织、HSIL 组织、宫颈癌组织中阳性表达率分别为 39.3%、81.8%、83.3%,MICB 蛋白在宫颈炎症组织、HSIL 组织、宫颈癌组织中阳性表达率分别为 44.0%、66.7%、81.7%。统计分析表明宫颈

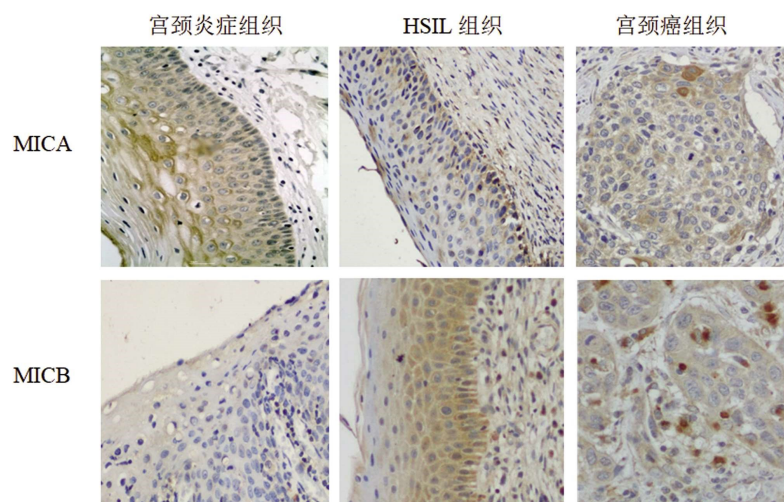


图 1 MICA、MICB 蛋白在对照组、HSIL 组织、宫颈鳞癌组织中的表达(400×)

Fig.1 Expression of MICA and MICB proteins in cervicitis, HSIL tissue, and Cervical squamous cell cancer tissue (400 ×)

癌组织中 MICA 蛋白在宫颈癌组织、HSIL 组织的表达高于宫颈炎症组织,差异存在统计学意义($P<0.0167$);MICB 蛋白在宫颈癌组织的表达高于宫颈炎症组织,差异存在统计学意义($P<0.0167$);MICA/B 蛋白在 HSIL 与宫颈癌组织中的表达无

统计学差异($P>0.0167$)。MICA/B 的阳性表达与宫颈癌患者的肿瘤分化程度、淋巴结转移、临床分期、肿瘤大小均无统计学意义(表 1)。

表 1 宫颈鳞癌组织、HSIL 组织和宫颈炎症组织中 MICA/B 蛋白表达及临床参数的统计分析 / 例(%)

Table 1 Statistical analysis of MICA / B protein expression and clinical parameters in cervical squamous cell carcinoma tissue, HSIL tissue, and cervicitis tissue / cases (%)

Characteristics	N	MICA				MICB			
		-	+	χ^2	<i>P</i>	-	+	χ^2	<i>P</i>
Cervicitis		17(60.7)	11(39.3)	19.659	0.0001*	14(56.0)	11(44.0)	12.031	0.002*
HSIL		4(18.2)	18(81.8)			3(33.3)	6(66.7)		
CSCC	60	10(16.7)	50(83.3)			11(18.3)	49(81.7)		
Differentiated									
High	11	4(36.4)	7(63.6)	4.248	0.091	2(18.2)	9(81.8)	3.737	0.121
Moderate	39	4(10.3)	35(89.7)			5(12.8)	34(87.2)		
Poor	10	2(20)	8(80)			4(40)	6(60)		
L/N metastasis									
No	47	8(17.0)	39(83.0)	0.02	0.889	9(19.1)	38(80.2)	0.096	0.756
Yes	13	2(15.4)	11(84.6)			2(15.4)	11(84.6)		
FIGO stage									
I-IIA	51	8(15.6)	43(75.4)	0.235	0.637	9(17.6)	42(82.4)	0.107	0.664
≥ IB	9	2(22.2)	7(77.8)			2(22.2)	7(77.8)		
Tumor size									
≥ 0.5 cm	29	4(13.8)	25(86.2)	0.334	0.732	4(13.8)	25(86.2)	0.773	0.379
<0.5cm	31	6(19.4)	25(80.6)			7(22.6)	24(77.4)		

Note: *, $P<0.05$.

2.2 宫颈细胞系中 MICA/B 蛋白表达情况

激光共聚焦显微镜观察到 3 种宫颈癌细胞系 C33a (HPV-)、SiHa (HPV16+), HeLa (HPV18+)及正常宫颈上皮细胞

系 H8 中均有 MICA/B 蛋白的表达,主要表达于细胞浆内,部分在细胞核内表达。在宫颈癌细胞系之间以及宫颈癌细胞系与正常宫颈上皮之间的定位未发现显著差异。(见图 2)。

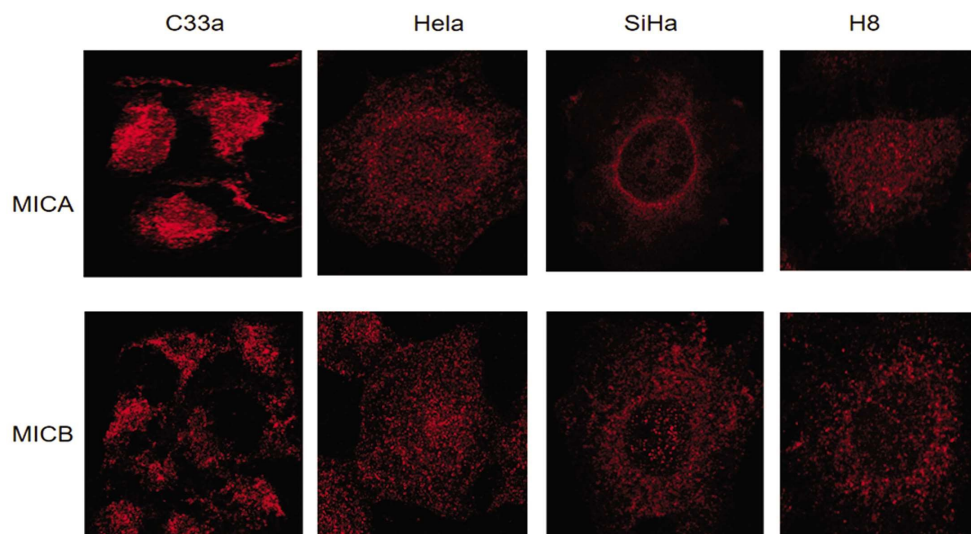


图 2 MICA、MICB 蛋白在宫颈癌细胞系 C33a、HeLa、SiHa 及正常宫颈上皮细胞系 H8 中的表达(600×)

Fig.2 Expression of MICA and MICB proteins in cervical cancer cell lines C33a, HeLa, SiHa and normal cervical epithelial cell line H8(600×)

3 讨论

MIC-NKG2D 介导 NK 细胞激活是免疫监视的有效机制, NKG2D 受体结合肿瘤细胞表面 MICA/B 蛋白并激活 NK 细胞, NK 细胞识别并清除肿瘤细胞。在肿瘤细胞与机体免疫系统相互作用的过程中, 肿瘤细胞制定逃避 NK 细胞免疫监视的策略, 从而导致肿瘤逃逸和癌症进展^[11,12]。MICA/B 蛋白在多种上皮起源的肿瘤细胞中表达升高, 然而未见 MICA/B 蛋白在新疆宫颈癌高发人群维吾尔族宫颈病变组织的表达水平与定位的报道。因此我们选择了新疆维吾尔族宫颈癌患者宫颈上皮组织、HSIL 组织及宫颈炎上皮组织, 采用免疫组化方法探讨 MICA 蛋白在不同宫颈病变组织的表达定位水平, 并分析其与临床病理参数之间的关系。

我们的研究发现 MICA/B 蛋白的阳性表达率分别为 39.3%、44%。宫颈炎组织中 MICA/B 蛋白为什么会呈阳性表达呢? 研究表明, MICA/B 蛋白在胃上皮等有限的组织低表达, 损伤、热休克以及感染等应激状态可导致 MICA/B 的表达上调, 故 MICA/B 蛋白又被称为“应激蛋白”^[13]。MIC-NKG2D 途径启动机体应激反应免疫应答, DNA 损伤、感染、炎症等细胞应激状态可使 MICA/B 蛋白表达上调。风湿性关节炎患者滑膜组织和感染巨细胞病毒的细胞中 MICA/B 蛋白的阳性表达, 证实炎症和病毒感染也是影响 MICA/B 蛋白表达原因^[14]。宫颈炎是由性交、流产、诊断性刮宫等机械性刺激以及淋病奈瑟菌、念珠菌以及滴虫等病原体造成的宫颈糜烂, 宫颈增生肥大等病变。因此可能是由于这些机械刺激或者病原体而引起的应激反应造成宫颈炎组织中的 MICA/B 蛋白阳性表达。

MICA 蛋白在 HSIL 阳性表达率 (81.8%) 高于宫颈炎组织的阳性表达率 (39.3%), 差异具有统计学意义。HSIL 即宫颈鳞状上皮病变是宫颈癌前病变, 往往伴有高危型 HPV 感染, HPV 病毒感染可能上调了 MICA 蛋白的表达。

在 60 例宫颈癌样本中, MICA/B 蛋白阳性表达率 (83.3%、81.8%) 均高于宫颈炎组织 (39.3%、44%), 差异具有统计学差异。Cho 等人研究表明 MICA 蛋白在宫颈鳞癌组织中表达高于宫颈炎组织^[15]。墨西哥学者采用组织芯片分析 200 例宫颈癌, 426 个 SIL 组织和 541 个匹配的非相邻正常宫颈上皮组织中 MICA 分子的表达情况, 发现从宫颈炎组织逐渐发展为 SIL 并最终发展为宫颈癌的这个过程中, MICA 分子的表达水平也呈现递增趋势, 并且晚期宫颈癌中 MICA 的表达高于早期宫颈癌^[16]。这提示 MICA 蛋白与宫颈癌的进展有关。然而在我们的研究中并未发现 MICA 蛋白在 SIL 与宫颈癌组织, 早期宫颈癌与晚期宫颈癌之间的表达差异, 这可能受样本量的限制, 尚需扩大样本量深入研究。

我们探讨了宫颈癌细胞系 C33a (HPV-)、Siha (HPV16+)、Hela (HPV18+) 以及正常宫颈上皮细胞系 H8 中 MICA/B 的表达和定位, 发现 3 种宫颈细胞系及正常宫颈上皮细胞中均有 MICA/B 蛋白的表达, 主要定位于细胞内, 没有观察到肿瘤细胞系和正常宫颈上皮细胞系的 MICA/B 蛋白之间表达差异, 与已有报道一致^[5], 现普遍认为 MICA/B 蛋白只在胃肠道上皮细胞, 内细胞等有限的正常细胞表达^[17], 尚不清楚正常宫颈上皮细胞表达 MICA/B 蛋白的机制, 此研究在正常宫颈上皮细胞

内发现了 MICA/B 蛋白的表达, 表明 MICA/B 蛋白可能在正常细胞中有更加广泛的分布, 有待进一步的研究。

本研究结果表明 MICA 蛋白主要表达于细胞质, 与徐弘等学者研究结果相同^[18]。表达于细胞膜表面的 MICA 蛋白可与 NKG2D 结合发挥抗肿瘤效应, 而细胞内的 MICA 蛋白无法被 NKG2D 识别, 从而逃避免疫监视, 这可能是导致肿瘤进展的原因。有研究在宫颈细胞膜上发现了 MICA 蛋白的表达^[19], 可能与 MICA 基因丰富的多态性可能导致蛋白表达不同有关, 有研究表明 MICA*010 编码的蛋白由于 a1 结构域中的单个氨基酸取代会干扰稳定的蛋白质折叠, 导致该等位基因编码的蛋白不表达于细胞表面^[20]; MICA*004 等位基因将上调 MICA 蛋白的表达^[21]。也可能与细胞表面 MICA 蛋白的脱落有关, MICA 脱落有两种机制, 一种是通过二硫键异构酶 (Erp5) 和金属蛋白酶协同作用, 通过蛋白水解脱落细胞表面结合的 MICA 蛋白^[22]。另一种是 MICA 基因跨膜区域具有短串联重复卫星多态性, 其中 A5.1 编码的 MICA 蛋白容易脱落形成可溶性 MICA^[23], 导致 NKG2D 无法识别肿瘤细胞从而未能诱导抗肿瘤免疫应答, 增加了宫颈癌的患病风险^[24], 多项研究证实可溶性 MICA 在恶性肿瘤患者的血清呈高水平^[25,26]。

本研究结果表明 MICA 蛋白的表达随着宫颈病变的加重表达逐渐增高, MICB 蛋白在宫颈鳞癌组织表达高于宫颈炎组织, 差异具有统计学意义, 与其他临床病理参数无统计学意义, 表明 MICA/B 与宫颈癌的发生有关, 与肿瘤的进展以及预后因素需要扩大样本量来分析, 也有可能是临床病理参数之间确无该蛋白表达差异。综上所述, MICA/B 蛋白在宫颈癌的发生中发挥着重要作用, 可能为宫颈癌的诊断以及治疗提供靶点。

参考文献 (References)

- [1] VOKES N I, ALLEN E M V. Tumor Evolution: A Problem of Histocompatibility[J]. Cell, 2017, 171(6): 1252
- [2] LUCAS F D A, TAY R E, PAN D, et al. Antibody-mediated inhibition of MICA and MICB shedding promotes NK cell-driven tumor immunity[J]. Science, 2018, 359(6383): 1537-1542
- [3] HAN Y, SUN F, ZHANG X, et al. CD24 targeting bi-specific antibody that simultaneously stimulates NKG2D enhances the efficacy of cancer immunotherapy [J]. Journal of cancer research and clinical oncology, 2019, 145(5): 1179-1190
- [4] TURSUN M, WANG Z, GUO W, et al. Characterization of a novel MICB variant in an individual from the Chinese Uyghur population, MICB*005:09, by cloning and sequencing [J]. Int. J. Immunogenet, 2019, 46(1): 17-19
- [5] GHADIALLY H, BROWN L, LLOYD C, et al. MHC class I chain-related protein A and B (MICA and MICB) are predominantly expressed intracellularly in tumour and normal tissue [J]. Br. J. Cancer, 2017, 116(9): 1208-1217
- [6] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- [7] 吐松古, 艾买尔, 阿依扎丹, 等. 新疆维吾尔族妇女宫颈癌人乳头状瘤病毒型别分布的 Meta 分析[J]. 中国保健营养, 2017, 27(30)
- [8] Kong TW, Kim M, Kim YH, et al. High-risk human papillomavirus

- testing as a primary screening for cervical cancer: position statement by the Korean Society of Obstetrics and Gynecology and the Korean Society of Gynecologic Oncology [J]. *J Gynecol Oncol*, 2020, 31(1): e31
- [9] VARGHESE B. Pretransplant anti-MICA antibodies and Impact on Renal Allograft Outcome [D]. Christian Medical College, Vellore, 2019
- [10] 周建华, 王地, 王焕瑞, 等. $\gamma\delta$ T 细胞对膀胱癌细胞的细胞毒活性及 MICA/B 蛋白在膀胱癌中的表达 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2018, v.50(4): 17-23
- [11] Das Ghosh D, Mukhopadhyay I, Bhattacharya A, et al. Impact of genetic variations and transcriptional alterations of HLA class I genes on cervical cancer pathogenesis [J]. *International journal of cancer*, 2017, 140(11): 2498-2508
- [12] Mariya, Lazarova, Alexander, et al. The NKG2D axis: an emerging target in cancer immunotherapy [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2019, 23(4): 281-294
- [13] Ben Chaaben A, Ouni N, Douik H, et al. Soluble MICA and anti-MICA Antibodies as Biomarkers of Nasopharyngeal Carcinoma Disease[J]. *Immunological investigations*, 2019, 10(9): 1-12
- [14] Raulet DH. Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands[J]. *nature reviews immunology*, 2003, 3(10): 781-790
- [15] Cho H, Chung JY, Kim S, et al. MICA/B and ULBP1 NKG2D ligands are independent predictors of good prognosis in cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 957
- [16] Weiss-Steider B, Soto-Cruz I, Martinez-Campos CA, et al. Expression of MICA, MICB and NKG2D in human leukemic myelomonocytic and cervical cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 37
- [17] CHEN E, CHEN C, CHEN F, et al. Positive association between MIC gene polymorphism and tuberculosis in Chinese population [J]. *Immunol. Lett*, 2019, 213: 62-69
- [18] 徐弘, 陈炯, 赵跃, 等. NKG2D 和分泌型 MICA 在胰腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 051(4): 591-594
- [19] Quint K, Tonigold M, Di Fazio P, et al. Pancreatic cancer cells surviving gemcitabine treatment express markers of stem cell differentiation and epithelial-mesenchymal transition[J]. *International Journal of Oncology*, 2019, 41(6)
- [20] Li Z, Groh V, Strong RK, et al. A single amino acid substitution causes loss of expression of a MICA allele[J]. *Immunogenetics*. 2000, 51(3): 246-8
- [21] Lin D, Hiron T K, O'callaghan CA. Intragenic transcriptional interference regulates the human immune ligand MICA [J]. *The EMBO journal*, 2018, 37(10)
- [22] Yang X, Kuang S, Wang L, et al. MHC class I chain-related A: Polymorphism, regulation and therapeutic value in cancer [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 103: 111-117
- [23] Tommerre P, Gérard N, Gavlovsky P-J, et al. MICA mutant A5. 1 influences BK polyomavirus reactivation and associated nephropathy after kidney transplantation [J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2016, 214(5): 807-816
- [24] Cox ST, Danby R, Hernandez D, et al. Corrigendum: Functional Characterisation and Analysis of the Soluble NKG2D Ligand Repertoire Detected in Umbilical Cord Blood Plasma [J]. *Frontiers in immunology*, 2020, 11: 87
- [25] Ben Chaaben A, Ouni N, Douik H, et al. Soluble MICA and anti-MICA Antibodies as Biomarkers of Nasopharyngeal Carcinoma Disease[J]. *Immunological investigations*, 2019, (9): 1-12
- [26] Maurer S, Kropp KN, Klein G, et al. Platelet-mediated shedding of NKG2D ligands impairs NK cell immune-surveillance of tumor cells [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(2): e13648270