

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2023.06.043

· 综述 ·

NK 细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展^①

胡绍雯 朱惠芳 (赣南医学院, 赣州 341000)

中图分类号 R730.51 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2023)06-1318-08

[摘要] 肿瘤免疫治疗是近年来有望治愈肿瘤的最有效策略之一,为肿瘤患者带来了新的希望。自然杀伤(NK)细胞作为抗肿瘤免疫的第一道防线,在控制肿瘤的起始和转移中发挥关键作用。NK 细胞的活性主要受其表面活化性受体和抑制性受体调控,其中 NKG2D 受体是目前研究较为深入的一个活化性受体,可识别并结合肿瘤细胞表面的 NKG2D 配体清除肿瘤细胞,是一个非常具有潜力的肿瘤免疫治疗靶点。本综述通过总结近年来 NK 细胞在肿瘤免疫治疗中的最新研究进展,并重点讨论抗肿瘤免疫中 NKG2D 受体-配体信号轴的作用机制,以及肿瘤细胞的相关免疫逃逸分子机制,为基于 NKG2D 配体的肿瘤免疫治疗提供理论依据和新的思路。

[关键词] NK 细胞;肿瘤免疫治疗;NKG2D;NKG2DL;CAR-NK

Research progress of NK cell-based immunotherapy

HU Shaowen, ZHU Huifang. Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China

[Abstract] Tumor immunotherapy is one of the most effective strategies to cure cancer in recent years, and brings new hope to cure human cancers. Natural killer (NK) cells are the first line of defense against tumors, which play a critical role in controlling the occurrence and metastasis of tumors. Activity of NK cells is tightly controlled surface activating receptors and inhibitory receptors. Among them, NKG2D receptor is one of the most important activating receptors which has been studied deeply. It can recognize NKG2D ligands on the surface of tumor cells and mediate their death. Therefore, NKG2D has been demonstrated to be a potential target in tumor immunotherapy. This review summarizes the recent progress of NK cells in tumor immunotherapy, and mainly focus on the mechanism of NKG2D receptor-ligand signal axis in exerting anti-tumor immunity, as well as the involved immune evasion mechanisms. It will provide potential novel thoughts and therapeutic strategies for NKG2D ligands-based cancer immunotherapy.

[Key words] NK cells; Tumor immunotherapy; NKG2D; NKG2DL; CAR-NK

肿瘤免疫治疗是通过调动机体自身免疫系统对肿瘤细胞进行杀伤和清除的生物学治疗方法。目前,该治疗手段在临床上对多种实体瘤表现出良好的治疗效果,且多个相关药物已获得美国 FDA (Food and Drug Administration) 批准用于临床。肿瘤免疫治疗由于其卓越的疗效和创新性,在 2013 年被 *Science* 杂志评为年度最重要的科学突破^[1]。

目前的肿瘤免疫疗法主要包括免疫检查点治疗、免疫细胞过继疗法和肿瘤疫苗等。免疫检查点

治疗是通过采用共抑制分子或配体的拮抗剂以及其他药物阻断信号通路,解除肿瘤患者的免疫抑制,进而刺激相关免疫杀伤细胞的活化,增强其杀伤肿瘤细胞的能力。目前,程序性死亡受体 1 (programmed cell death 1 receptor, PD-1) 和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的应用较为广泛,且针对 PD-1/程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的单克隆抗体治疗方法已在多种实体瘤的治疗中取得显著临床进展^[2]。然而随着临床研究的广泛开展,免疫检查点的局限性也暴露出来,实际上目前只有少数患者能够从 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗中获益。免疫细胞过继疗法是免疫细胞经体外修饰、活化和扩增后,成为具有抗肿瘤活性的效应细胞,再输入肿瘤患者体内对肿瘤细胞进行清除的方法,具有特异性高、对机体产生的不良反应小

①本文为国家自然科学基金资助项目(82003043);江西省自然科学基金资助项目(20202BAB216002)。

作者简介:胡绍雯,女,在读硕士,主要从事 NK 细胞在肿瘤免疫治疗方面的研究,E-mail: hwen1013@163.com。

通信作者及指导教师:朱惠芳,女,博士,副教授,硕士生导师,主要从事肿瘤免疫治疗和抗病毒天然免疫方面的研究,E-mail: zhuhuifang1985@163.com。

等特点。目前该方法已在多种恶性肿瘤及血液病的治疗中取得显著效果。其中应用较为广泛的是嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法。但缺点是输注大量CAR-T细胞可能诱导细胞因子风暴,也可因其持久性而产生非靶点效应,对其他细胞造成损伤^[3-4]。因此,亟需开发更多有效且毒副作用较弱的治疗手段。

近期研究表明,自然杀伤(natural killer, NK)细胞作为天然免疫系统中的主要效应细胞,在控制肿瘤的发生发展进程中发挥重要作用,是肿瘤免疫治疗中极具潜力的研究对象^[5-6]。NK细胞通过其表面表达的杀伤功能相关调节型受体,包括活化型受体和抑制型受体,对恶性转化的细胞进行免疫监视,维持机体稳态。其中活化型受体NKG2D及其对应的配体构成应激诱导的危险检测系统,可对癌变细胞作出直接反应,在肿瘤免疫监视中起决定性作用。近年来,NKG2D受体及其配体作为新的潜在肿瘤治疗靶点引起了众多研究者的关注。本文将重点讨论NK细胞表面NKG2D受体及其配体在肿瘤免疫中的作用及其表达调控机制。

1 NK细胞功能与简介

NK细胞是先天免疫系统具有直接杀伤效应的细胞毒性淋巴细胞,参与天然免疫和适应性免疫。其表现出的抗肿瘤效应不需要抗原致敏,且不受主要组织相容复合物(major histocompatibility complex, MHC)限制,是目前除T细胞以外最具潜力的肿瘤杀伤效应细胞,也是抗肿瘤免疫的第一道防线。近年研究发现,CAR-NK过继疗法与CAR-T疗法相比具有一定优势,其不会诱导自身反应,且NK细胞可识别多种肿瘤细胞类型,具有更广泛的抗瘤谱^[7];而基于NKG2D受体-配体的肿瘤免疫治疗是非常有潜力的肿瘤免疫疗法之一。

NK细胞根据其表面CD56表达的密度可分为CD56^{bright}和CD56^{dim}两个典型亚群,CD56^{bright}NK细胞主要存在于淋巴组织,可产生大量细胞因子,如IFN- γ 、TNF- α 、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)等,促进肿瘤细胞凋亡并抑制其增殖^[8-9]。此外,IFN- α 、IFN- β 和IL-12之间的协同作用可明显增强其杀伤活性。外周血循环中的NK细胞大多数表达CD56^{dim},可持续杀伤感染细胞和恶性转化细胞,通过免疫突触释放包含颗粒酶和穿孔素的溶细胞颗粒,诱导靶细胞凋亡^[10]。CD56^{dim}NK细胞亚群可表

达CD16受体与肿瘤细胞结合,通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)发挥抗肿瘤效应^[8]。

NK细胞可通过其表面表达的杀伤功能相关调节型受体识别正常和异常组织细胞,杀伤病毒感染细胞和肿瘤细胞,而对机体自身正常细胞无细胞毒作用。活化型杀伤细胞受体(activatory killer receptor, AKR)包括NK细胞受体蛋白1(natural killer cell receptor protein 1, NKR-P1)、自然胞毒受体(natural cytotoxicity receptor, NCR)和NKG2D等,可通过位于跨膜区的带电荷氨基酸残基与某些携带相反电荷的接头分子(如DNAX激活蛋白,即DAP-10、DAP-12或FcR)形成复合物,与相应配体结合后,接头分子所含的免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)被磷酸化,向细胞核内传递活化信号,激发NK细胞的杀伤作用。抑制型杀伤细胞受体(inhibitory killer receptor, IKR)包括杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptors, KIRs)、CD94/NKG2A等,与相应配体结合后,其含有的免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)中的酪氨酸发生磷酸化,并吸引酪氨酸磷酸化酶-1,从而抑制AKR的活化信号,削弱NK细胞的杀伤作用。生理状态下,机体组织细胞表面表达MHC I类分子,IKR介导的抑制作用占主导地位,表现为NK细胞失活,不攻击自身组织细胞。病毒感染细胞和肿瘤细胞表面MHC I类分子表达下调,或其结构发生异常可影响NK细胞表面IKR识别相应配体,使AKR占主导地位,从而激活并发挥杀伤效应,导致靶细胞坏死或凋亡。对于不表达MHC I类分子的靶细胞,NK细胞主要依赖非MHC I类分子特异性受体(即NCR, NKG2D,均属于AKR)发挥杀伤作用。NCR通过与接头分子DAP-12或含ITAM的CD3 ζ 或Fc ϵ RI γ 形成复合物,参与对多种肿瘤细胞的识别与杀伤;NKG2D与接头分子DAP-10形成复合物,参与杀伤应激状态下发生改变的细胞或新生转化细胞。无论是AKR还是IKR,都是肿瘤免疫治疗的潜在靶点。

2 NKG2D及NKG2DLs

NKG2D也称C型凝集素样受体,主要表达于NK细胞和 $\gamma\delta$ T细胞表面,也在NKT细胞及小部分CD8⁺T细胞中表达,在人类细胞中其编码基因NKG2D(KLRK1)位于一组被称为“NK复合体

(NKC)”的基因中,其中NK细胞表达的基因还包括KLRD1(CD94)、KLRC4(NKG2F)、KLRC3(NKG2E)、KLRC2(NKG2C)和KLRC1(NKG2A)^[11]。NKG2D与NKG2DL结合后可激活NK细胞产生细胞毒作用,与NK细胞不同的是,T细胞中的NKG2D通常只作为共刺激受体与NKG2DL结合后提供共刺激信号,不直接介导细胞毒作用。NKG2D是一种Ⅱ型跨膜锚定糖蛋白,经选择性剪切可产生两种不同的异构体,即NKG2D-L长异构体和NKG2D-S短异构体,分别与连接蛋白DAP-10和DAP-12信号亚单位相互作用,参与NK细胞调节。在人类细胞中,NKG2DL与DAP-10的跨膜结构域相关。与配体结合导致两个NKG2D单体的二聚化形成一个活性受体,该受体磷酸化DAP-10并触发NK细胞激活信号通路,从而招募下游信号通路所必需的其他信号分子,促进NK细胞内Ca²⁺浓度升高,肌动蛋白细胞骨架重组使肿瘤细胞与NK细胞间形成免疫突触,激活转录因子诱导NK细胞表达和分泌多种细胞因子,发挥细胞毒反应^[12-13]。DAP-10是一种细胞质结构,含有Tyr-X-X-Met(YXXM)基序的膜蛋白,当NKG2D与配体交联时,通过Src家族酪氨酸激酶介导的YXXM酪氨酸磷酸化招募并激活磷脂酰肌醇激酶3(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)的P85亚单位^[13]。而PI3K的激活是启动蛋白激酶B(PKB/Akt)磷酸化和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)1/2/MAP激酶旁路所必需的^[14]。这两个过程都是NKG2D介导的Ca²⁺动员、细胞介导的细胞毒作用和细胞生存途径的重要环节。此外,YXXM基序中的天冬酰胺还可募集转移蛋白-生长因子受体结合蛋白2(Grb2)启动丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)旁路,从而激活NK细胞。与DAP-10介导的细胞毒作用不同的是,DAP-12主要参与IFN- γ 的生成^[15-16]。由于人类细胞只表达NKG2D-L亚型,因此不能与DAP-12相互作用^[17]。NK细胞和CD8⁺T细胞在IL-2、IL-15等细胞因子的作用下均可上调NKG2D表达,而TGF- β 可降低NKG2D表达^[18-19]。

在人类细胞中主要有两种类型的配体NKG2DLs与NKG2D结合,一类是MHC I类分子相关基因A、B(MICA、MICB),另一类是UL-16结合蛋白(ULBP1~6)^[20]。MICA和MICB具有与MHC I α 类分子相似的3个胞外结构域,即 α 1、 α 2、 α 3结构域,而其他NKG2DLs由与经典的MHC I类分子类似的两个功能结构域,即 α 1结构域和 α 2胞外Ig样结

构域组成,但缺少 α 3结构域^[21]。ULBP1,2,3,6是糖基化磷脂酰肌醇GPI锚定受体,而ULBP4,5是含跨膜区和胞内区的糖蛋白受体^[13]。值得注意的是,与经典的MHC I类分子相比,MICA和MICB在应激和恶性转化细胞中表达水平更高^[22-23]。MIC基因和ULBP基因的表达具有高度多态性,等位基因变异可改变其表达水平或与NKG2D相互作用的亲和力。因此,NKG2D-L基因多态性可能强烈影响NKG2D介导的NK细胞发挥细胞毒作用^[24]。MICA-129是迄今为止唯一被描述的影响NKG2D受体亲和力的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)^[25]。MICA-129(Rs1051792)二型性-129位蛋氨酸(Met)取代缬氨酸(Val)可改变MICA对NKG2D受体的亲和力:MICA-129Met的亲和力是MICA-129Val的10~50倍^[26]。研究ULBP的多态性很少见,可能由于在发现的基因中SNP数量有限。

NKG2DLs在正常组织中的表达受到限制,在实体瘤中广泛表达^[27]。其表达受多种机制调控。DNA损伤可诱导NKG2DLs表达,导致ATM-ATR DNA修复通路的激活^[28]。事实上,在HER2/HER3或BCR-ABL融合基因激活后,增殖信号可诱导MICA/B和ULBP表达^[29]。细胞应激,如热休克,也被报道可通过诱导热休克因子1介导MICA/B表达^[29]。NKG2D/NKG2D-L通路在肿瘤发生的早期被触发,并参与肿瘤细胞的清除。然而,在肿瘤进展过程中,NKG2D和/或NKG2DL是一系列肿瘤逃逸机制的靶点,会发生深刻的变化。癌症可通过选择免疫配基阴性的变种塑造免疫环境^[30]。因此,高水平表达NKG2DLs的肿瘤细胞可作为肿瘤免疫编辑过程的一部分被消除,该过程涉及NK细胞和NKG2D,并逐渐导致NKG2D耐药变异出现。肿瘤细胞持续表达NKG2DL可能由于NK细胞耗尽和免疫突触紊乱而导致全身免疫抑制^[31]。肿瘤细胞的表现遗传和转录调控机制经常受到干扰,可能使NKG2DL的表达发生改变^[28]。

3 肿瘤细胞逃逸NK细胞介导的抗肿瘤免疫机制

NK细胞可通过NKG2D或NKG2DLs在肿瘤细胞逃避机体免疫监视中发挥重要作用。NKG2D和(或)NKG2DLs是一系列肿瘤逃逸机制的靶点。NKG2DLs在健康组织中限制性表达,但通常在与转化相关的信号通路中被诱导,其活性在体内受到肿瘤细胞免疫编辑的反向调节,导致多种免疫逃逸机

制在晚期肿瘤中的表达^[27]。

NK细胞表面NKG2D受体表达下调可能是肿瘤患者NK细胞功能障碍的重要机制之一。多种转录因子,包括多种可溶性的常见 γ 链相关细胞因子(如IL-2、IL-12、IL-15和IL-18等)可通过其配体调节细胞表面NKG2D表达^[10, 32]。肿瘤微环境中的肿瘤细胞和免疫抑制细胞可产生多种细胞因子参与NK细胞介导的免疫逃逸机制,TGF- β 可通过抑制T细胞和NK细胞功能来帮助肿瘤逃避免疫杀伤。TGF- β 可下调免疫细胞中NKG2D和NKG2DL表达,降低DAP10在mRNA水平和蛋白质水平的表达,使NKG2D不能与NKG2DL结合形成复合物,从而阻滞信号传导,导致NK细胞功能缺陷^[33]。TGF- β 的功能不仅涉及破坏NK细胞上的NKG2D-NKG2DL识别系统,还参与介导CD8⁺T细胞中NKG2DLs表达^[34-35]。巨噬细胞迁移抑制因子(memory initialization file, MIF)作为一种肿瘤衍生蛋白,可抑制p53转录活性,也可促进肿瘤细胞迁移和转移,促进肿瘤血管生成,还可降低NK细胞和CD8⁺T细胞NKG2D的表达水平^[36]。前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)能够阻断IL-15上调NK细胞NKG2D表达,也可与NK细胞表面EP2/4结合并阻断AC-cAMP-PKA通路,从而抑制NKG2D转录^[37]。此外,肿瘤微环境在缺氧条件下也可直接或间接诱导分泌免疫抑制分子,如缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)可与Foxp3启动子区域结合下调Foxp3表达,诱导调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)形成,并调节骨髓来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的功能和分化,从而使NK细胞丧失上调NKG2D表达的能力^[38]。

肿瘤细胞也可通过下调其表面NKG2DL的表达实现免疫逃逸。在转录水平,肿瘤微环境中的细胞因子IFN- γ 可通过STAT1通路下调黑色素瘤细胞MICA的mRNA水平^[39]。EISELE等^[40]发现在肿瘤生长和恶性进展过程中,TGF- β 表达上调,能够选择性地介导MICA、ULBP2和ULBP4的转录,而其他NKG2DL在mRNA和细胞表面的表达则不受影响。IL-6可通过JAK-STAT3途径同时上调PD-L1并下调NKG2DL表达^[41]。转录后机制也可能调节肿瘤细胞表面NKG2DL表达。主要依靠内源性miRNA修饰NKG2DL转录产物从而改变mRNA的稳定性或抑制mRNA翻译。既往研究发现miR-20a、miR-93、miR-106b、miR-373及miR-520d可结合NKG2DL启动子的3'-非翻译区(untranslated region, UTR)下调

NKG2DL在翻译水平上的表达,促进肿瘤生长^[42]。晚期肿瘤细胞表面NKG2DL的持续表达和可溶性NKG2DL的脱落诱导了NKG2D的内化和降解,从而促进肿瘤逃逸机体的免疫识别^[43]。提示依赖于miRNA的肿瘤免疫逃逸机制在肿瘤早期阶段发挥作用。NKG2D的表达下调也可能是由于肿瘤细胞表面NKG2DL脱落,不仅调节免疫细胞中NKG2D受体表达,还调节肿瘤细胞中NKG2DL数量。MICA/B主要通过金属蛋白水解酶作用被切割脱落形成可溶性蛋白,ULBP则通过形成外泌体脱落来下调NKG2D在NK细胞和CD8⁺T细胞上的表达。可溶性NKG2DL是通过二硫键异构酶ERp5、去整合素的金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase, ADAM)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族等几种蛋白酶从癌细胞表面脱落产生的,在晚期癌症中可作为免疫抑制分子介导恶性肿瘤细胞逃避免疫识别^[44-45]。ERp5可与MICA结合形成二硫键复合物,并诱导MICA $\alpha 3$ 结构域构象发生改变,导致MICA发生蛋白水解^[46]。研究表明,血清中高浓度的可溶性NKG2DL可能通过下调NKG2D表达或蛋白酶水解性脱落MICA/MICB抑制肿瘤免疫和NK细胞活性,从而逃避肿瘤免疫监视机制^[44, 47-49]。越来越多的证据表明,可溶性NKG2DL可以限制免疫检查点阻断效果,血清中可溶性NKG2DL水平升高可作为实体瘤的新指标,并为癌细胞逃避NKG2D介导的免疫细胞攻击提供了一种潜在的逃避机制。与可溶性NKG2DL结合NKG2D受体并触发内化功能从而导致同源受体下调来减弱细胞毒效应相比,外泌体上表达的NKG2DL作为受体下调调节剂能在更大程度上削弱其细胞毒效应^[50]。可能是因为外泌体不仅能够保持配体的分子结构和生物活性,还能富集同一配体上的多个分子,从而成为NKG2DL的多能载体^[51]。

4 靶向NKG2D和NKG2DL的肿瘤治疗策略

NK细胞能有效清除高表达NKG2DL的肿瘤细胞,但晚期肿瘤细胞表面NKG2DL表达水平降低,导致NK细胞发挥的杀伤效应减弱。因此,可通过增强免疫细胞NKG2D和(或)增强肿瘤细胞表面NKG2DL表达,减弱甚至消除可溶性NKG2DL,有效激活抗肿瘤免疫应答。

上调NK细胞表面NKG2D表达可提高NK细胞免疫治疗的疗效。多种细胞因子已被报道可调节细胞表面NKG2D表达,并已被广泛应用于抗肿瘤治

疗^[10]。IL-2 是目前广泛应用于临床癌症治疗的细胞因子。在多发性骨髓瘤中, IL-2 可能通过促进 NKG2D 途径激活 NK 细胞的穿孔素效应机制溶解肿瘤细胞, 增强 CD16⁺NK 细胞的杀伤活性, 但大剂量使用可能会导致低血压、毛细血管渗漏综合征引起的水肿及氮质潴留导致的肾脏损害等副作用^[52]。与单独使用 IL-2 的抗肿瘤效果不同, IL-2 与 IL-18 联合使用可显著增强 NKG2D 表达^[53]。研究表明, 肿瘤暴露后采用 IL-15 过夜治疗后, NKG2D 表达增加, IFN- γ 的产生部分恢复。IL-15 是一种结构上与 IL-2 结构相似的细胞因子, 可能也有治疗实体瘤的潜力^[54]。

除了针对 NKG2D 表达的治疗外, 转录后机制可能调节肿瘤细胞表面 NKG2DL 的表达。很多研究已经明确了参与 NKG2DL 调控的相关途径。例如, 产生甲基硒醇(CH₃-SeH)的硒化合物通过诱导 MICA 和 MICB 转录在转录和转录后水平触发免疫激活, 并抑制可溶性 ULBP2 介导的免疫抑制^[55]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)途径的激活可增加 NKG2DL 表达。EGFR 激活导致富含 AU 元件的 RNA 结合蛋白(AU-rich element-RNA binding factor, AUF1)的细胞重新定位, 并通过靶向大多数人类 NKG2D 配体基因 3' 端富含 AU 的保守元件破坏 NKG2DL mRNA 的稳定^[56]。E2F 家族转录因子介导的途径可能直接激活癌细胞中的重组人维甲酸早期转录体(recombinant human retinoic acid early transcript, Raet1)基因, 并可能参与正常细胞的增殖^[57]。癌基因, 如 BCR-ABL 融合基因, 已被证实可直接控制 MICA 和 ULBP 表达^[57-58]。

由于应激可能诱导 NKG2DL 的表达, 因此 DNA 损伤剂、蛋白酶体抑制剂或组蛋白脱乙酰酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)的药物均可作为抗肿瘤药物。有研究表明, 选择性 HDACI 药物 Eninostat 可有效增加多种癌症类型细胞的 MICA/B 表达, 以促进 NK 细胞驱动的免疫应答^[59]。清除可溶性 NKG2DL 或抑制 NKG2DL 脱落也有利于发挥抗肿瘤效应。MMPs 和 ADAM 通过其药理作用, 抑制并降低了 NKG2DLs 的释放水平, 增加了其在细胞表面的表达, 并逆转了其免疫监视逃逸特性。MMPs 几乎在所有人类癌症中都有表达, 并在促进肿瘤血管生成、生长和转移方面发挥重要作用。用 MMP2/MMP9 抑制剂 IV (MMPi-IV) 治疗肺腺癌(lung adenocarcinoma, ADC) Coco 细胞(来源于一位名叫 Coco 的患有右肺腺癌的 54 岁男性, 经手术切除右肺上叶原

发肿瘤碎片标本和血液样本所获得的原代肺腺癌细胞, 这里简称为 Coco 细胞)可改善 NK 细胞依赖的细胞毒作用, 主要由 NKG2D 介导^[60]。MMP14 可介导 MICA 脱落, 在表达 MICA 的肿瘤细胞中调节肿瘤细胞对 NK 细胞杀伤的敏感性。短发夹状 RNA(short hairpin, shRNA)抑制 MMP14 表达阻断了 MICA 脱落, 而不依赖于 ADAMs^[61]。此外, MMP2 shRNA 能显著抑制肾癌 MICA 蛋白分解脱落, 提示 MMP 参与可溶性 MICA 蛋白的分解释放, 从而促进肿瘤逃避免疫监视机制^[62]。ADAM 家族参与了膜相关蛋白的蛋白水解性脱落过程, 因此与肿瘤微环境中关键细胞信号通路的调节有关^[63]。ADAM17(又称 TNF- α 转换酶, tumor necrosis factor- α converting enzyme, TACE)可参与肿瘤的发生、侵袭和体内、外肿瘤生长^[64]。既往研究表明, ADAM17 在胶质瘤中的表达约为正常人脑组织的 4.8 倍。ADAM10 促进胶质瘤细胞迁移, 调节胶质母细胞瘤启动细胞(GICs)的免疫原性。因此, 采用特定药物抑制剂阻断 ADAM10 和 ADAM17 功能或通过小干扰 RNA(siRNAs)抑制基因沉默可增强肿瘤细胞表面 ULBP2 表达^[65]。此外, 血清中可溶性 ULBP2(sULBP2)浓度降低, 而 ULBP2 的 mRNA 水平无明显变化。因此, 抑制 ADAM10 和 ADAM17 导致 NK 细胞以 ULBP2 依赖的方式增强免疫识别^[65]。本课题组的既往研究发现, 天然产物小分子化合物金轮霉素 Aurovertin B 和对映-贝壳杉烷型二萜化合物 Parvifoline AA(PAA)可分别诱导结直肠癌细胞和肝癌细胞表面 NKG2DL 表达增加, 显著提高 NK 细胞对 NKG2DL 的识别以发挥杀伤作用, 提示天然产物小分子化合物可作为 NK 细胞增敏剂为肿瘤免疫治疗提供新思路^[66-67]。

5 嵌合抗原受体 NK 细胞疗法

嵌合抗原受体 CAR 的细胞内信号结构域常被设计用来传递 NK 细胞激活所需的信号^[7]。NK 细胞表面的多种激活型受体作为信号分子可成为 CAR-NK 细胞修饰的靶点, NKG2D RNA CAR 的表达可显著增强 NK 细胞对几种实体瘤细胞的体外杀伤活性, 对已建立实体瘤的小鼠具有明显治疗作用^[68]。转移性结直肠癌来源的肿瘤起始细胞(cancer initiating cells, CICs)对 NK 细胞的识别和杀伤高度敏感, 这与激活 NK 细胞受体的 NCR 中的 NKp30 和 NKp44 配体在 CICs 上高表达有关, 表明 NK 细胞可用于 CICs 的靶向治疗^[69-70]。CAR-NK 细胞疗法可以

克服当前NK细胞在肿瘤免疫治疗中的诸多缺陷,并显示出优于CAR-T细胞的诸多优势^[71]。NK细胞无MHC限制性,且无需预先致敏;在免疫细胞过继疗法中不会诱发移植物抗宿主病(graft-versus-host-disease, GVHD);此外,NK细胞在体外分离和扩增较为容易,且NK细胞的寿命明显短于T细胞,因此不需要插入自杀载体来避免过继细胞的过度增殖^[72]。CAR-NK细胞疗法是新型肿瘤免疫治疗方法,在血液肿瘤和实体瘤的治疗中表现出较大潜力,但目前CAR-NK细胞疗法还停留于临床研究阶段,不及CAR-T细胞疗法应用广泛^[3]。因此应用CAR-NK细胞疗法在人体内如何发挥作用,以及可能出现的不良反应尚不明确。此外,NK细胞的来源及如何选用合适的细胞亚群也尚待探索。相信通过对CAR-NK细胞疗法研究的不断深入,上述问题将会逐步得到解决,CAR-NK细胞疗法将很可能成为肿瘤免疫治疗的有力策略。

6 小结

NKG2D可激活PI3K-Akt、ERK1/2-MAP以及Grb2-MAPK等通路促进NK细胞分泌TNF- α 、IFN- γ 、颗粒酶等,并上调凋亡相关因子配体(FasL)和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)表达,在非MHC限制性条件下对肿瘤细胞产生细胞毒效应,在抗病毒感染、延缓肿瘤进程等方面发挥重要作用。大量研究表明,持续暴露于肿瘤细胞表面的NKG2DLs,或是以外泌体形式或蛋白水解脱落的可溶性分子形式释放的NKG2DLs均可降低NK细胞表面受体的丰度,导致NK细胞依赖NKG2DLs的抗肿瘤效应受损。因此,NKG2D和NKG2DLs可成为肿瘤免疫治疗的新靶点。

肿瘤免疫治疗及肿瘤免疫逃逸机制是近年来研究的热点问题,其中对NKG2D以及NKG2DL的作用机制和表达调控的研究正逐步展开。目前已知的几种调控通路均是针对单一配体所产生的作用,尚未明确几种配体间的相互作用。此外,肿瘤微环境中的各种成分可能通过不同机制调节NKG2D和NKG2DL表达。NKG2D与NKG2DL的比值偏离正常值有助于肿瘤逃避NK细胞介导的免疫监视。基于这种肿瘤免疫逃逸途径,研究者正在探究利用药物手段控制影响NKG2D和NKG2DL表达的因素,作为治疗肿瘤的替代疗法。识别NKG2D介导的免疫逃逸途径有助于开发治疗癌症的新药,如能降解解

属蛋白酶(ADAM9、ADAM10、ADAM17、MMP9、MMP14和Erp5)以减少sNKG2DL产生的药物。此外,控制肿瘤细胞外泌体的脱落可能成为抑制肿瘤免疫逃逸的新途径,可缓解NKG2DL抑制免疫细胞功能。结合新技术来增强NK细胞对肿瘤细胞的细胞毒作用也值得研究。例如,重组蛋白技术可能被用来探索和鉴定具有识别NKG2D和肿瘤细胞双重能力的重组蛋白,成为连接免疫细胞和肿瘤细胞的桥梁,增强NK细胞的免疫监视功能。然而,许多与NKG2D和肿瘤逃逸相关的因素仍不明确。例如某些病毒对肿瘤细胞表面NKG2DL表达的调控机制;激素对免疫细胞、肿瘤细胞和TME成分的调控机制(基于激素的广泛靶点,可能对未来的肿瘤治疗产生直接或间接影响)。因此,关于NKG2D受体-配体信号轴在抗肿瘤免疫治疗中的作用和机制仍需更多的研究提供支持。

参考文献:

- [1] Breakthrough of the year 2013. Notable developments [J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1435-1441. DOI: 10.1126/science.342.6165.1444.
- [2] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [3] ZHANG C, OBEROI P, OELSNER S, *et al.* Chimeric antigen receptor-engineered NK-92 cells: An off-the-shelf cellular therapeutic for targeted elimination of cancer cells and induction of protective antitumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 533. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00533.
- [4] 丁 烁, 赵 磊, SHILPAKAR R, 等. 实体瘤 CART 治疗面临的挑战 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(4): 632-563. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.04.030.
- [5] VALIPOUR B, VELAEI K, ABEDELAHI A, *et al.* NK cells: An attractive candidate for cancer therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19352-19365. DOI: 10.1002/jcp.28657.
- [6] BALD T, KRUMMEL M F, SMYTH M J, *et al.* The NK cell-cancer cycle: Advances and new challenges in NK cell-based immunotherapies [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(8): 835-847. DOI: 10.1038/s41590-020-0728-z.
- [7] 刘 欣, 赵 娜. CAR-NK细胞在肿瘤免疫学治疗中的应用 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(4): 358-363. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20200058.
- [8] CALIGIURI M A. Human natural killer cells [J]. *Blood*, 2008, 112(3): 461-469. DOI: 10.1182/blood-2007-09-077438.
- [9] FU B, TIAN Z, WEI H. Subsets of human natural killer cells and their regulatory effects [J]. *Immunology*, 2014, 141(4): 483-489. DOI: 10.1111/imm.12224.
- [10] DUAN S, GUO W, XU Z, *et al.* Natural killer group 2D receptor and its ligands in cancer immune escape [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 29. DOI: 10.1186/s12943-019-0956-8.
- [11] BAUER S, GROH V, WU J, *et al.* Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA [J]. *Science*, 1999, 285(5428): 727-729. DOI: 10.1126/science.285.5428.727.
- [12] PAUL S, LAL G. The molecular mechanism of natural killer

- cells function and its importance in cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1124. DOI: 10.3389/fimmu. 2017. 01124.
- [13] WU J, SONG Y, BAKKER A B, *et al.* An activating immunoreceptor complex formed by NKG2D and DAP10[J]. *Science*, 1999, 285(5428):730-732. DOI:10.1126/science. 285. 5428. 730.
- [14] UPSHAW J L, ARNESON L N, SCHOON R A, *et al.* NKG2D-mediated signaling requires a DAP10-bound Grb2-Vav1 intermediate and phosphatidylinositol-3-kinase in human natural killer cells [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7 (5) : 524-532. DOI: 10.1038/ni1325.
- [15] GILFILLAN S, HO E L, CELLA M, *et al.* NKG2D recruits two distinct adapters to trigger NK cell activation and costimulation [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(12):1150-1155. DOI:10.1038/ni857.
- [16] ZOMPI S, HAMERMAN J A, OGASAWARA K, *et al.* NKG2D triggers cytotoxicity in mouse NK cells lacking DAP12 or Syk family kinases [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4 (6) : 565-572. DOI: 10.1038/ni930.
- [17] WU J, CHERWINSKI H, SPIES T, *et al.* DAP10 and DAP12 form distinct, but functionally cooperative, receptor complexes in natural killer cells [J]. *J Exp Med*, 2000, 192 (7) : 1059-1068. DOI:10.1084/jem. 192. 7. 1059.
- [18] ROBERTS A I, LEE L, SCHWARZ E, *et al.* NKG2D receptors induced by IL-15 costimulate CD28-negative effector CTL in the tissue microenvironment [J]. *J Immunol*, 2001, 167 (10) : 5527-5530. DOI:10.4049/jimmunol. 167. 10. 5527.
- [19] CRANE C A, HAN S J, BARRY J J, *et al.* TGF-beta downregulates the activating receptor NKG2D on NK cells and CD8⁺T cells in glioma patients [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12 (1) : 7-13. DOI:10.1093/neuonc/nop009.
- [20] ZINGONI A, MOLFETTA R, FIONDA C, *et al.* NKG2D and its ligands: "One for All, All for One" [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:476. DOI:10.3389/fimmu. 2018. 00476.
- [21] ZHANG J, BASHER F, WU J D. NKG2D Ligands in tumor immunity: Two sides of a coin [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 97. DOI:10.3389/fimmu. 2015. 00097.
- [22] CHAVEZ-BLANCO A, CHACON-SALINAS R, DOMINGUEZ-GOMEZ G, *et al.* Viral inhibitors of NKG2D ligands for tumor surveillance[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(11):1375-1387. DOI:10.1080/14728222. 2016. 1202928.
- [23] GONZALEZ S, LOPEZ-SOTO A, SUAREZ-ALVAREZ B, *et al.* NKG2D ligands: Key targets of the immune response[J]. *Trends Immunol*, 2008, 29 (8) : 397-403. DOI: 10.1016/j. it. 2008. 04. 007.
- [24] ZUO J, MOHAMMED F, MOSS P. The biological influence and clinical relevance of polymorphism within the NKG2D ligands [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1820. DOI: 10.3389/fimmu. 2018. 01820.
- [25] STEINLE A, LI P, MORRIS D L, *et al.* Interactions of human NKG2D with its ligands MICA, MICB, and homologs of the mouse RAE-1 protein family[J]. *Immunogenetics*, 2001, 53(4) : 279-287. DOI:10.1007/s002510100325.
- [26] ISERNHAGEN A, SCHILLING D, MONECKE S, *et al.* The MICA-129Met/Val dimorphism affects plasma membrane expression and shedding of the NKG2D ligand MICA [J]. *Immunogenetics*, 2016, 68(2):109-123. DOI:10.1007/s00251-015-0884-8.
- [27] LOPEZ-SOTO A, HUERGO-ZAPICO L, ACEBES-HUERTA A, *et al.* NKG2D signaling in cancer immunosurveillance [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8) : 1741-1750. DOI:10.1002/ijc. 28775.
- [28] HUERGO-ZAPICO L, ACEBES-HUERTA A, LOPEZ-SOTO A, *et al.* Molecular bases for the regulation of NKG2D ligands in cancer [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 106. DOI: 10.3389/fimmu. 2014. 00106.
- [29] VENKATARAMAN G M, SUCIU D, GROH V, *et al.* Promoter region architecture and transcriptional regulation of the genes for the MHC class I -related chain A and B ligands of NKG2D[J]. *J Immunol*, 2007, 178(2) :961-969. DOI: 10.4049/jimmunol. 178. 2. 961.
- [30] DUNN G P, OLD L J, SCHREIBER R D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting [J]. *Immunity*, 2004, 21(2) :137-148. DOI:10.1016/j. immuni. 2004. 07. 017.
- [31] COUDERT J D, SCARPELLINO L, GROS F, *et al.* Sustained NKG2D engagement induces cross-tolerance of multiple distinct NK cell activation pathways [J]. *Blood*, 2008, 111 (7) : 3571-3578. DOI:10.1182/blood-2007-07-100057.
- [32] ZHUANG L, FULTON R J, RETTMAN P, *et al.* Activity of IL-12/15/18 primed natural killer cells against hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(1) : 75-83. DOI: 10.1007/s12072-018-9909-3.
- [33] WILTON K M, OVERLEE B L, BILLADEAU D D. NKG2D-DAP10 signaling recruits EVL to the cytotoxic synapse to generate F-actin and promote NK cell cytotoxicity [J]. *J Cell Sci*, 2019, 133(5):jcs230508. DOI:10.1242/jcs. 230508.
- [34] GORELIK L, FLAVELL R A. Transforming growth factor-beta in T-cell biology [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2 (1) : 46-53. DOI:10.1038/nri704.
- [35] FRIESE M A, WISCHHUSEN J, WICK W, *et al.* RNA interference targeting transforming growth factor-beta enhances NKG2D-mediated antglioma immune response, inhibits glioma cell migration and invasiveness, and abrogates tumorigenicity in vivo [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(20) :7596-7603. DOI:10.1158/0008-5472. CAN-04-1627.
- [36] YAO J, LENG L, SAULER M, *et al.* Transcription factor ICBP90 regulates the MIF promoter and immune susceptibility locus [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2) : 732-744. DOI: 10.1172/JCI81937.
- [37] DULAIMI DAL, KLIBI J, OLIVO PIMENTEL V, *et al.* Critical contribution of NK group 2 member d expressed on invariant natural killer T cells in concanavalin A-induced liver hepatitis in mice [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1052. DOI: 10.3389/fimmu. 2018. 01052.
- [38] HSU T S, LAI M Z. Hypoxia-inducible factor 1alpha plays a predominantly negative role in regulatory T cell functions [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104 (5) : 911-918. DOI: 10.1002/JLB. MR 1217-481R.
- [39] XU L J, MA Q, ZHU J, *et al.* Combined inhibition of JAK1, 2/ Stat3/PDL1 signaling pathway suppresses the immune escape of castration-resistant prostate cancer to NK cells in hypoxia [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (6) : 8111-8120. DOI: 10.3892/mmr. 2018. 8905.
- [40] EISELE G, WISCHHUSEN J, MITTELBRONN M, *et al.* TGF-beta and metalloproteinases differentially suppress NKG2D ligand surface expression on malignant glioma cells [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 9) :2416-2425. DOI:10.1093/brain/awl205.
- [41] XU L, CHEN X, SHEN M, *et al.* Inhibition of IL-6-JAK/Stat3 signaling in castration-resistant prostate cancer cells enhances the NK cell-mediated cytotoxicity via alteration of PD-L1/ NKG2D ligand levels [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12 (3) : 269-286. DOI:10.1002/1878-0261. 12135.
- [42] STERN-GINOSSAR N, GUR C, BITON M, *et al.* Human microRNAs regulate stress-induced immune responses mediated by the receptor NKG2D [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(9) :1065-1073. DOI:10.1038/ni. 1642.
- [43] YI M, XU L, JIAO Y, *et al.* The role of cancer-derived microRNAs in cancer immune escape [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1) :25. DOI:10.1186/s13045-020-00848-8.

- [44] CHITADZE G, LETTAU M, BHAT J, *et al.* Shedding of endogenous MHC class I -related chain molecules A and B from different human tumor entities: heterogeneous involvement of the "a disintegrin and metalloproteases" 10 and 17 [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(7):1557-1566. DOI:10. 1002/ijc. 28174.
- [45] HUERGO-ZAPICO L, GONZALEZ-RODRIGUEZ A P, CONTESTI J, *et al.* Expression of ERp5 and GRP78 on the membrane of chronic lymphocytic leukemia cells: Association with soluble MICA shedding[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(8): 1201-1210. DOI:10. 1007/s00262-011-1195-z.
- [46] KAISER B K, YIM D, CHOW I T, *et al.* Disulphide-isomerase-enabled shedding of tumour-associated NKG2D ligands [J]. *Nature*, 2007, 447(7143):482-486. DOI: 10. 1038/nature05768.
- [47] JINUSHI M, TAKEHARA T, TATSUMI T, *et al.* Impairment of natural killer cell and dendritic cell functions by the soluble form of MHC class I -related chain A in advanced human hepatocellular carcinomas [J]. *J Hepatol*, 2005, 43 (6) : 1013-1020. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2005. 05. 026.
- [48] SONG H, KIM J, COSMAN D, *et al.* Soluble ULBP suppresses natural killer cell activity via down-regulating NKG2D expression [J]. *Cell Immunol*, 2006, 239(1) : 22-30. DOI: 10. 1016/j. cellimm. 2006. 03. 002.
- [49] KAMEI R, YOSHIMURA K, YOSHINO S, *et al.* Expression levels of UL16 binding protein 1 and natural killer group 2 member D affect overall survival in patients with gastric cancer following gastrectomy [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1) : 747-754. DOI: 10. 3892/ol. 2017. 7354.
- [50] FEDERICI C, SHAHAJ E, CECCHETTI S, *et al.* Natural-killer-derived extracellular vesicles: Immune sensors and interactors [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:262. DOI: 10. 3389/fimmu. 2020. 00262.
- [51] SALIH H R, HOLDENRIEDER S, STEINLE A. Soluble NKG2D ligands: Prevalence, release, and functional impact [J]. *Front Biosci*, 2008, 13:3448-3456. DOI: 10. 2741/2939.
- [52] KONJEVIC G, MIRJACIC MARTINOVIC K, VULETIC A, *et al.* In-vitro IL-2 or IFN-alpha-induced NKG2D and CD161 NK cell receptor expression indicates novel aspects of NK cell activation in metastatic melanoma patients [J]. *Melanoma Res*, 2010, 20 (6) :459-467. DOI:10. 1097/CMR. 0b013e32833e3286.
- [53] SONG H, HUR D Y, KIM K E, *et al.* IL-2/IL-18 prevent the down-modulation of NKG2D by TGF-beta in NK cells via the c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway [J]. *Cell Immunol*, 2006, 242(1) :39-45. DOI: 10. 1016/j. cellimm. 2006. 09. 002.
- [54] EASOM N J W, STEGMANN K A, SWADLING L, *et al.* IL-15 overcomes hepatocellular carcinoma-induced nk cell dysfunction [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1009. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 01009.
- [55] HAGEMANN-JENSEN M, UHLENBROCK F, KEHLET S, *et al.* The selenium metabolite methylselenolol regulates the expression of ligands that trigger immune activation through the lymphocyte receptor NKG2D [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (45) : 31576-31590. DOI:10. 1074/jbc. M114. 591537.
- [56] VANTOUROUT P, WILLCOX C, TURNER A, *et al.* Immunological visibility: Posttranscriptional regulation of human NKG2D ligands by the EGF receptor pathway [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(231) : 231ra49. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3007579.
- [57] JUNG H, HSIUNG B, PESTAL K, *et al.* RAE-1 ligands for the NKG2D receptor are regulated by E2F transcription factors, which control cell cycle entry [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(13) : 2409-2422. DOI:10. 1084/jem. 20120565.
- [58] BOISSEL N, REA D, TIENG V, *et al.* BCR/ABL oncogene directly controls MHC class I chain-related molecule A expression in chronic myelogenous leukemia[J]. *J Immunol*, 2006, 176(8) : 5108-5116. DOI:10. 4049/jimmunol. 176. 8. 5108.
- [59] ZHU S, DENMAN C J, COBANOGU Z S, *et al.* The narrow-spectrum HDAC inhibitor entinostat enhances NKG2D expression without NK cell toxicity, leading to enhanced recognition of cancer cells [J]. *Pharm Res*, 2015, 32(3) : 779-792. DOI: 10. 1007/s11095-013-1231-0.
- [60] LE MAUX CHANSAC B, MISSE D, RICHON C, *et al.* Potentiation of NK cell-mediated cytotoxicity in human lung adenocarcinoma: Role of NKG2D-dependent pathway [J]. *Int Immunol*, 2008, 20(7) :801-810. DOI:10. 1093/intimm/dxn038.
- [61] LIU G, ATTERIDGE C L, WANG X, *et al.* The membrane type matrix metalloproteinase MMP14 mediates constitutive shedding of MHC class I chain-related molecule A independent of A disintegrin and metalloproteinases [J]. *J Immunol*, 2010, 184(7) :3346-3350. DOI: 10. 4049/jimmunol. 0903789.
- [62] YANG F Q, LIU M, YANG F P, *et al.* Matrix metalloproteinase 2 (MMP2) mediates MHC class I polypeptide-related sequence A (MICA) shedding in renal cell carcinoma[J]. *Actas Urol Esp*, 2014, 38(3) :172-178. DOI: 10. 1016/j. acuro. 2013. 09. 015.
- [63] LISI S, D'AMORE M, SISTO M. ADAM17 at the interface between inflammation and autoimmunity [J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(1 Pt A) :159-169. DOI: 10. 1016/j. imlet. 2014. 08. 008.
- [64] ZHENG X, JIANG F, KATAKOWSKI M, *et al.* ADAM17 promotes glioma cell malignant phenotype[J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(2) :150-164. DOI: 10. 1002/mc. 20772.
- [65] WOLPERT F, TRITSCHLER I, STEINLE A, *et al.* A disintegrin and metalloproteinases 10 and 17 modulate the immunogenicity of glioblastoma-initiating cells [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16 (3) :382-391. DOI: 10. 1093/neuonc/not232.
- [66] ZHU H, WANG F, JU X, *et al.* Aurovertin B sensitizes colorectal cancer cells to NK cell recognition and lysis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503 (4) : 3057-3063. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2018. 08. 093.
- [67] ZHU H, WANG B, KONG L, *et al.* Parvifoline AA promotes susceptibility of hepatocarcinoma to natural killer cell-mediated cytotoxicity by targeting peroxiredoxin [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(8) :1122-1132. e6. DOI:10. 1016/j. chembiol. 2019. 04. 003.
- [68] XIAO L, CEN D, GAN H, *et al.* Adoptive transfer of NKG2D CAR mRNA-engineered natural killer cells in colorectal cancer patients[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(6) : 1114-1125. DOI: 10. 1016/j. ymthe. 2019. 03. 011.
- [69] TALLERICO R, TODARO M, DI FRANCO S, *et al.* Human NK cells selective targeting of colon cancer-initiating cells: A role for natural cytotoxicity receptors and MHC class I molecules [J]. *J Immunol*, 2013, 190(5) : 2381-2390. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1201542.
- [70] KLAPDOR R, WANG S, MORGAN M, *et al.* Characterization of a novel third-generation anti-CD24-CAR against ovarian cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (3) : 660. DOI: 10. 3390/ijms20030660.
- [71] 方芳, 肖卫华, 田志刚. NK细胞肿瘤免疫治疗的研究进展 Development of NK cell-based tumor immunotherapy [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35 (9) : 1025-1030. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2019. 09. 001.
- [72] XIA J, MINAMINO S, KUWABARA K. CAR-expressing NK cells for cancer therapy: A new hope [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(5) :354-359. DOI:10. 5582/bst. 2020. 03308.

[收稿 2021-04-08 修回 2021-06-02]

(编辑 陈阳)