

Роль стресс-индуцированных молекул MICA/B в противоопухолевом иммунном ответе

Е.В. АБАКУШИНА

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, Москва

На сегодняшний день центральным вопросом в иммунологии опухолей является природа молекул, которые опосредуют противоопухолевый иммунитет. Некоторые из таких молекул идентифицированы, остальные же объединены в группу стресс-индуцированных белков. Наиболее распространенными семействами таких молекул являются белки теплового шока (hsp). Относительно недавно были обнаружены гликопротеины MICA и MICB (major histocompatibility complex class I chain-related protein A or B), родственные антигенам МНС класса I, которые обнаруживаются на поверхности опухолевых клеток и являются лигандами для активирующего рецептора NK-клеток человека NKG2D. Взаимодействие лиганда MICA или MICB с рецептором NKG2D приводит к активации NK-клеток и субпопуляций Т-лимфоцитов и уничтожению измененных клеток. Как известно NK-клетки или натуральные киллеры - это особый класс эффекторных лимфоцитов врожденного иммунитета, участвующих в противовирусном и противоопухолевом иммунном ответе. Активность NK-клеток регулируется комплексом сигналов, полученных от стимулирующих и ингибирующих рецепторов, а также от растворимых факторов. Посредством этих рецепторов натуральные киллеры распознают молекулы, экспрессия которых указывает на вирусную инфекцию, трансформацию или повреждения, вызванные клеточным стрессом. Направленное изменение баланса активирующих и ингибирующих сигналов, опосредованных взаимодействием рецепторов NK-клеток с соответствующими лигандами, может помочь в активации цитотоксической активности NK-клеток против инфицированных или опухолевых клеток-мишеней. Натуральные киллеры играют важную роль в противоопухолевом иммунном надзоре и вовлечены в широкий спектр существенных биологических процессов в организме. Однако клетки опухолей в ряде случаев используют различные механизмы ускользания от цитотоксических лимфоцитов и иммунного надзора в целом. Примером такого механизма может служить сбрасывание стресс-индуцированных молекул с клеточной поверхности. Растворимые формы данных молекул блокируют активирующие рецепторы киллерных лимфоцитов и угнетают их эффекторные функции. Показано, что в этом случае иммунорегуляторные молекулы MICA/B могут быть обнаружены в сыворотке крови онкологических больных в высоких концентрациях. Таким образом, они могут служить ранним диагностическим маркером при развитии злокачественных новообразований. Мониторинг уровня опухоль-ассоциированных молекул MICA у пациентов может стать прогностически значимым критерием оценки течения онкологического заболевания.

Ключевые слова: стресс-индуцированные молекулы MICA/B, NK-клетки, противоопухолевый иммунитет, онкологические заболевания.

Успех в борьбе с онкологическими заболеваниями всегда зависит от ранней диагностики. Поэтому поиск новых современных методов лабораторной диагностики позволит выявить злокачественное новообразование на ранней стадии развития, определить характер данного заболевания и своевременно выбрать необходимую тактику лечения. Опухолевые маркеры могут помочь в мониторинге онкозаболеваний и явиться прогностически значимыми. Своевременная диагностика онкологических заболеваний - это возможность не только раннего выявления первых признаков злокачественного роста, но и воз-

можность полного излечения. Раннее выявление злокачественного новообразования является важным фактором снижения смертности.

Наука онкоиммунология или иммунология опухолей образовалась на стыке иммунологии и онкологии. Основная задача ученых - понять, каким образом иммунная система человека «узнает» злокачественные клетки и воздействует на них, какие «маркеры опасности» наиболее важны для клеток иммунной системы и почему не всегда удается справиться с опухолью?

Хорошо известно, что основными «сигналами опасности» для иммунной системы являют-

ся стресс-индуцированные молекулы семейства белков теплового шока (hsp10, hsp27, hsp60, hsp70, hsp90 и hsp100), grp (glucose-regulated protein) 78, гликопротеин gp96 или другие молекулярные шапероны, которые поддерживают функцию белков или восстанавливают клетку после повреждения. Однако белки теплового шока hsp60 и hsp70 могут быть представлены не только в опухолях, но и циркулировать в крови у нормальных индивидуумов [1].

В конце 90-х годов были открыты новые стресс-индуцированные молекулы MICA и MICB [2]. На поверхности нормальных клеток белки MICA/B отсутствуют, либо содержатся в незначительном количестве на клетках эндотелия и фибробластах, однако их экспрессия может индуцироваться в условиях клеточного стресса и многократно возрастать при опухолеобразовании [2, 3]. Экспрессия этих молекул была показана на ряде опухолей эпителиального происхождения, таких как карцинома легкого, молочной железы, яичников, простаты и толстой кишки, а так же и на опухолях гематопоезического происхождения. Образцы опухолевой ткани, полученные от таких пациентов, характеризовались повышенным содержанием инфильтрирующих опухоль гамма-дельта Т-клеток. Впоследствии оказалось, что опухоль-ассоциированные молекулы MICA и B являются лигандами для активирующего рецептора NKG2D не только гамма-дельта-Т-клеток, но и CD8⁺ альфа-бета-Т-клеток и NK (natural killer)-клеток, которые распознавали как аутологичные так и гетерологичные опухолевые клетки [4]. Хорошо известно, что NK-клетки представляют гетерогенную популяцию лимфоцитов системы врожденного и адаптивного иммунитета. Они обладают естественной цитолитической активностью, способны продуцировать цитокины и хемокины и участвуют в противовирусном и противоопухолевом контроле организма. При различных видах онкологических заболеваний сниженное количество и/или активность NK-клеток может служить прогностическим критерием метастазирования, плохого ответа на терапию и снижением общей выживаемости онкологических больных. Низкая активность NK-клеток может быть также фактором риска в развитии злокачественных новообразований [5]. Формирование определенного цитотоксического ответа NK-клетками зависит от комбинации на их поверхности различных активирующих и ингибирующих рецепторов, которые регулируют их функциональную активность. Многие из этих молекул принадлежат к семейству иммуноглобулиноподобных рецепторов (семейство KIR) либо

представляют собой лектиноподобные рецепторы (лектины типа C). Как те, так и другие, могут ингибировать или активировать NK-клетки [6].

Было обнаружено, что белки семейства ULBP (UL16-binding protein), связывающие протеины человеческого цитомегаловируса UL16, в норме не экспрессирующиеся на клеточной поверхности, также служат лигандами для активирующего рецептора NKG2D [7]. Как и MICA/B, поверхностные белки ULBP1-6 лишь в небольших количествах представлены на клетках здоровых тканей, однако их экспрессия может возрастать при вирусных инфекциях или злокачественном перерождении клеток. Взаимодействие лигандов с рецептором NKG2D приводит к активации NK-клеток и субпопуляций Т-лимфоцитов и быстрому уничтожению измененных клеток. Однако трансформированные клетки способны ускользать от иммунного надзора, сбрасывая молекулы MICA/B со своей поверхности и блокируя активирующий рецептор NKG2D [8, 9]. Таким образом, противоопухолевый иммунный ответ, опосредованный Т- и NK-клетками напрямую зависит от уровня экспрессии лигандов для активирующего рецептора NKG2D. Эти растворимые формы стресс-индуцированных молекул MICA (sMICA) могут быть обнаружены в сыворотке крови онкологических больных [10]. Holdenrieder S. и соавторы проанализировали уровень таких растворимых форм молекул в сыворотке крови у 512 индивидуумов. Было показано, что у пациентов с различными онкологическими заболеваниями уровень sMICA более чем в 5 раз выше (n=296, медиана 161 пг/мл) чем у здоровых доноров (n=62, медиана 30 пг/мл) [10]. У пациентов с начальными стадиями заболевания был промежуточный уровень sMICA (n=154, медиана 84 пг/мл). Повышенный уровень sMICA у онкологических больных значительно коррелирован со стадией заболевания и метастазированием (p=0.015 и p=0.007, соответственно). Таким образом, определение уровня sMICA в сыворотке крови может быть новым маркером в диагностике и прогнозе опухолевого роста, а также служить источником дополнительной информации на этапах лечения больных. Повышенный уровень молекул MICA/B в сыворотке крови больных также может указывать на наличие неблагоприятного течения опухолевого процесса и служить в качестве одного из прогностических факторов. Обнаружение растворимых форм молекул MICA в сыворотке крови онкологических больных, а также анализ взаимосвязи между их количеством и качеством иммунного ответа поможет в преодолении иммунной толерантности

[11]. В последнее время много внимания уделяется опухолевым антигенам MICA как лигандам активирующих рецепторов NKG2D в качестве мишеней для иммунотерапии, как многообещающего метода лечения онкологических заболеваний [12].

Полученные знания откроют перспективы для разработки новых подходов к ранней диагностике и таргетной терапии онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cell stress proteins. Ed. by S.K. Calderwood. Springer. V7. 2007.
2. 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. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6879-6884.
3. Bahram S. MIC genes: from genetics to biology. *Adv Immunol* 2000; 76: 1-60.
4. Bauer S, Groh V, Wu J. et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science* 1999, 30, 285, 5428, 727-729.
5. Whiteside TL, Herberman RB. The role of natural

killer cells in human disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53: 1-23.

6. Vivier E, Nunes JA, Vely F. Natural killer cell signaling pathways. *Science* 2004; 306: 1517-1519.

7. Steinle A, Li P, Morris DL, et al. Interactions of human NKG2D with its ligands MICA, MICB, and homologs of the mouse RAE-1 protein family. *Immunogenetics* 2001; 53: 279-287.

8. Carbone E, Neri P, Mesuraca M, et al. HLA class I, NKG2D, and natural cytotoxicity receptors regulate multiple myeloma cell recognition by natural killer cells. *Blood* 2005; 105: 251-258.

9. Salih HR, Antropius H, Gieseke F, et al. Functional expression and release of ligands for the activating immunoreceptor NKG2D in leukemia. *Blood* 2003; 102: 1389-1396.

10. Holdenrieder S., Stieber P., Peterfi A., et al. Soluble MICA in malignant diseases. *Int J Cancer* 2006, 1, 118(3): 684-7.

11. Zwirner N, Fuertes M, Girart M-V, et al. Cytokine-driven regulation of NK cell function in tumor immunity: role of the MICA-NKG2D system. *Cytokine and growth factor reviews* 2007, 18:159-170.

12. Kenneth F. May. Isolation of human anti-MICA antibody from cancer patient responding to immunotherapies. June 2012, ASCO Annual meeting.