

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ МОЛЕКУЛЫ MICA И MICB В ОНКОЛОГИИ

Столбовая А.Ю.^{1,2,3}, Смирнов И.В.^{1,2}, Самойлович М.П.^{1,4}

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Молекулы MICA и MICB, родственные молекулам главного комплекса гистосовместимости I класса, появляются на мембранах поврежденных, трансформированных или инфицированных клеток. Эти гликопротеины связываются с NKG2D рецептором NK-клеток, что приводит к их активации и проявлению цитотоксической реакции в отношении экспрессирующих MICA и/или MICB клеток. Экспрессия лигандов NKG2D рецептора позволяет элиминировать опухолевые и поврежденные клетки. Под действием протеиназ образуются растворимые формы MICA/B белков. Связывание растворимых форм лигандов с NKG2D рецепторами вызывает их интернализацию и деградацию, что приводит к снижению активности NK-клеток.

Рост ряда опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, печени, почек, легких, кожи и кровеносной системы сопровождается повышением концентрации растворимых форм MICA/B в плазме крови пациентов. Высокая концентрация этих белков ассоциирована с более низкой общей и безрецидивной выживаемостью пациентов. Растворимые формы MICA/B способствуют формированию иммуносупрессивного микроокружения опухоли, а повышение их концентрации в плазме крови можно рассматривать как индикатор избегания опухолью иммунного надзора.

Роль белков MICA/B изменяется в процессе канцерогенеза. На ранней стадии формирования опухоли эти белки способствуют активации NK-клеток и уничтожению трансформированных клеток, а на поздней стадии процесса повышенная продукция их растворимых форм приводит к снижению противоопухолевой активности NK-клеток. Стандартные методы лечения онкологических заболеваний, такие как химиотерапия, вызывают повышение плотности молекул MICA/B на клетках опухолей. Кроме того, доклинические исследования показывают, что подавление шеддинга MICA/B с помощью антител или их производных также способствует усилению противоопухолевой активности NK-клеток.

В настоящем обзоре суммированы основные сведения о биологии молекул MICA/B, их экспрессии нормальными и трансформированными клетками, рассмотрена роль этих молекул в противо-

Адрес для переписки:

Столбовая Анастасия Юрьевна
ФГБУ «Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий имени академика
А.М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ
197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный,
ул. Ленинградская, 70.
Тел.: 8 (921) 312-00-25.
E-mail: anastasia.stolbovaya@gmail.com

Address for correspondence:

Stolbovaya Anastasia Yu.
A. Granov Russian Research Center for Radiology
and Surgical Technologies
197758, Russian Federation, St. Petersburg, Pesochny,
Leningradskaya str., 70.
Phone: 7 (921) 312-00-25.
E-mail: anastasia.stolbovaya@gmail.com

Образец цитирования:

А.Ю. Столбовая, И.В. Смирнов, М.П. Самойлович
«Стресс-индуцированные молекулы MICA и MICB
в онкологии» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24,
№ 3. С. 433-454.
doi: 10.15789/1563-0625-SIM-2480
© Столбовая А.Ю. и соавт., 2022

For citation:

A. Yu. Stolbovaya, I. V. Smirnov, M. P. Samoilovich
“Stress-induced MICA and MICB molecules in oncology”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2022, Vol. 24, no. 3, pp. 433-454.
doi: 10.15789/1563-0625-SIM-2480
DOI: 10.15789/1563-0625-SIM-2480

опухолем имунном надзоре, а также приведены сведения о возможности использования MICA/B в диагностике и терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: белки MICA/B, растворимые MICA/B, NKG2D рецептор, NK-клетки, противоопухолевый иммунитет, антитела к MICA/B

STRESS-INDUCED MICA AND MICB MOLECULES IN ONCOLOGY

Stolbovaya A. Yu.^{a, b, c}, Smirnov I. V.^{a, b}, Samoilovich M. P.^{a, d}

^a A. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

^b D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

^c V. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

^d St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. MICA and MICB molecules, MHC class I chain-related proteins, are expressed on the membranes of damaged, transformed or infected cells. These glycoproteins bind to the NKG2D receptor of NK cells, resulting in their activation and cytotoxic response against MICA- and/or MICB-expressing cells. Expression of NKG2D receptor ligands allows the elimination of tumor and damaged cells. Soluble forms of MICA/B proteins are produced as a result of protein cleavage. Binding of soluble ligands to NKG2D receptors causes their internalization and degradation, leading to a decrease in NK cell activity.

Malignant growth of gastrointestinal tissues, pancreas, liver, kidney, lung, skin, and blood cancers is accompanied by increased concentration of soluble MICA/B in blood plasma of the patients. High concentrations of these proteins are associated with lower overall and recurrence-free survival in the patients. Soluble MICA/B contribute to immunosuppressive tumor microenvironment, and increase in their plasma contents is considered an index of tumor escape from the immune surveillance.

The role of MICA/B protein changes during carcinogenesis is also under studies. At the early stage of tumor formation, these proteins contribute to activation of NK cells and elimination of transformed cells, whereas, at the later stage of this process, the increased production of its soluble forms leads to a decrease in anti-tumor activity of NK cells. Standard cancer treatment, such as chemotherapy, is accompanied by increased density of these molecules on the tumor cells. In addition, preclinical studies show that inhibition of MICA/B shedding with antibodies or their derivatives may also promote the anti-tumor activity of NK cells.

This review summarizes basic information on the biology of MICA/B molecules, their expression by normal and transformed cells, elucidates the role of these molecules in anti-tumor immune surveillance, and provides information on the potential use of MICA/B in diagnosis and therapy of malignant diseases.

Keywords: MICA/B, soluble MICA/B, NKG2D, NK cells, antitumor immunity, anti-MICA/B antibody

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 21-15-00021).

Введение

Внешние или внутренние негативные воздействия (действие ультрафиолетовой радиации, образование активных форм кислорода, механическое повреждение, ишемия и др.) приводят к нарушению метаболизма клетки и накоплению неправильно сложенных белков. Это состояние называют клеточным стрессом [31]. Аналогичные изменения могут быть вызваны активной пролиферацией клеток вследствие их опухолевой трансформации [31]. Клетки, находящиеся в состоянии стресса, распознаются и элиминируются клетками иммунной системы. Важную роль в этом процессе играют белки MICA/B, при-

надлежащие суперсемейству белков, подобных главному комплексу гистосовместимости I класса (MHC I) [8, 52]. Их экспрессия является сигналом для клеток иммунной системы, запускающим цитотоксическую реакцию в отношении стрессированных клеток [31].

Молекулы MICA/B представляют собой трансмембранные гликопротеины, являющиеся лигандами для киллинг-активирующего рецептора NKG2D. Экспрессия NKG2D рецепторов выявлена на NK-, CD8⁺T-, $\gamma\delta$ T- и NKT-клетках [38]. Система NKG2D рецептор – NKG2D лиганд позволяет клеткам иммунной системы распознавать и удалять опухолевые и стрессированные клетки вне зависимости от плотности молекул MHC I на их мембране [26].

Белки MICA/B циркулируют в крови в растворимой форме. Они образуются в результате

протеолитического отщепления (шеддинга) экстраклеточной части трансмембранных молекул под действием протеиназ семейств ADAM и MMP [76]. Рост опухолей часто сопровождается усилением шеддинга молекул MICA/B и возрастанием их концентрации в плазме крови [75]. Растворимые формы MICA/B, взаимодействуя с NKG2D рецепторами, вызывают снижение плотности рецепторов на мембране NK-клеток, и приводят к десенситизации NK-клеток [35]. Увеличение концентрации растворимых MICA/B белков в плазме крови у пациентов с онкологическими заболеваниями рассматривают в качестве индикатора ухода опухолей от иммунного надзора и высокого риска скоротечности заболевания [108].

Потенциал использования молекул MICA/B в диагностике и терапии онкологических заболеваний еще только начинает раскрываться исследователями. Показано, что уровни экспрессии этих лигандов в биоптатах опухолей, ассоциированных с пищеварительным трактом, коррелируют с прогнозом выживаемости пациентов. Повышение концентрации растворимых форм MICA/B в плазме крови также связано с негативным прогнозом общей и безрецидивной выживаемости пациентов с целым рядом онкологических заболеваний [108]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что повышение плотности молекул MICA/B на мембране опухолевых клеток увеличивало их чувствительность к цитотоксическому действию NK-клеток [21] даже в тех случаях, когда опухолевые клетки приобрели резистентность к Т-клеточной терапии [5].

В настоящем обзоре проанализирована биология молекул MICA/B, их участие в иммунологических процессах и потенциал использования этих белков в диагностике и терапии злокачественных новообразований.

Структура генов и белковых молекул MICA/B

Локусы генов MIC на коротком плече 6-й хромосоме были впервые описаны в 1994 году двумя группами исследователей и названы MHC class I chain-related genes (MIC) или Perth beta block transcript 11 (PERB11) [8, 52]. Описано 7 членов MIC-семейства. Однако только два из них (MICA и MICB) имеют функциональные транскрипты, остальные пять (MICC-G) являются псевдогенами. Гены MICA и MICB содержат 6 экзонов: четыре из них кодируют лидерный пептид и три домена экстраклеточной части, один – трансмембранный участок, и еще один – цитоплазматическую часть белка. Гены MIC характерны только для приматов, у других млекопитающих описаны функционально похожие, но не гомологичные им гены [7, 61].

Промоторы генов MICA и MICB содержат сайты связывания транскрипционных факторов Sp1, AP, HSF1. В промоторе MICB выявлен полиморфизм, который влияет на его транскрипционную активность [72]. Стрессовые воздействия, такие как тепловой шок, изменяют активность промоторов и, как следствие, экспрессию генов MICA/B [90]. Транскрипция генов MIC приводит к образованию мРНК длиной около 1400 п.н., на основе которых синтезируются полипептиды с молекулярной массой около 43 кДа [19].

MICA/B, аналогично молекулам MHC I, представляют собой трансмембранные гликопротеины, экстраклеточные части которых состоят из трех доменов: $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$. Однако в отличие от молекул MHC I, MICA/B не ассоциированы с $\beta 2$ -микроглобулином и не способны презентировать пептиды. Ввиду этого их относят к неклассическим молекулам MHC I класса [33]. Несмотря на гомологичное происхождение, сходство аминокислотных последовательностей молекул MICA и MICB с MHC I составляет всего около 25%. Напротив, сходство аминокислотных последовательностей MICA и MICB составляет 84% [12].

Подобно молекулам MHC I, гликопротеины MICA/B могут быть экспрессированы практически любым типом клеток. Отличие состоит в том, что структура промоторов обуславливает индуцибельный характер их экспрессии. Триггером усиления экспрессии выступают стрессирующие условия внешнего или внутреннего происхождения.

Аллельный полиморфизм генов MICA/B

Для молекул MICA/B, как и для классических молекул MHC I, характерен высокий аллельный полиморфизм. Он проявляется в однонуклеотидных заменах. У MICA/B замены распределены практически равномерно по всей длине их кодирующих последовательностей, тогда как в аллельных вариантах MHC I класса они преимущественно локализованы в участках, отвечающих за связывание презентруемых пептидов. В настоящее время описано около 100 аллелей MICA, кодирующих 79 вариантов этого белка, и около 40 аллелей MICB, кодирующих 26 вариантов этого белка. В европейской популяции преобладает 4 аллельных варианта MICA (MICA*008, MICA*009, MICA*004, MICA*002) и 1 вариант MICB (MICB*005) [12]. Аминокислотные замены располагаются как в участках, контактирующих с рецептором NKG2D, так и за их пределами. Таким образом, далеко не все замены изменяют аффинитет взаимодействия MICA/B с NKG2D рецептором [37].

В участках, кодирующих трансмембранную часть белка, аллельные варианты генов MICA содержат повторы триплета GCT, число которых

варьирует от четырех до десяти. Их обозначают как А4, А5, А6, А7, А8, А9 и А10. Некоторые из них также имеют дополнительный G нуклеотид (их обозначают как А5.1), появление которого приводит к формированию преждевременного стоп-кодона. В результате в белковых молекулах, кодируемых такими аллелями, отсутствуют цитоплазматические домены [28].

Рядом исследователей установлена взаимосвязь между полиморфизмом генов МІСА и течением вирусных инфекций, а также онкологических заболеваний [19]. Так, гликопротеин цитомегаловируса человека UL142 может вызывать уменьшение плотности молекул МІСА на мембране инфицированных клеток за счет взаимодействия с его цитоплазматическим доменом. В результате происходит накопление молекул МІСА внутри клетки, которое влечет за собой снижение вероятности распознавания инфицированных клеток НК-клетками. В то же время белок МІСА*008(А5.1), у которого отсутствует цитоплазматический домен, не взаимодействует с вирусным гликопротеином UL142, что способствует повышению резистентности хозяина к этому вирусу [13, 59, 98, 110]. Эти данные свидетельствуют о том, что некоторые аллельные варианты генов МІСА могли возникнуть в результате коэволюции приматов и вирусных возбудителей. Интересно, что для пациентов с плоскоклеточным раком ротовой полости наличие этой аллели связано с более низким уровнем выживаемости и повышенным содержанием растворимой формы МІСА в плазме крови [86]. Также у носителей аллели МІСА*008(А5.1) отмечен повышенный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, вызванной вирусами гепатита В или С [15]. Таким образом, действие естественного отбора относительно отдельных аллельных вариантов генов может быть разнонаправленным, что способствует сохранению их разнообразия.

Биологическое значение полиморфной природы МІСА/В до конца не выяснено. Упомянутые выше гипотезы о возникновении полиморфизма МІСА в результате коэволюции человека и вирусных возбудителей, а также в результате формирования механизмов противоопухолевого иммунного надзора, могут объяснить отбор аллельных вариантов с достаточно выраженными функциональными отличиями, такими как отсутствие цитоплазматического участка. Наличие вариантов генов МІСА и МІСВ, отличающихся друг от друга отдельными аминокислотами, они не объясняют. Возможно, молекулы МІСА/В имеют неизвестные на настоящее время функции, реализация которых может объяснить адаптивное значение наблюдаемого аллельного полиморфизма. Тем

не менее разнообразие молекул МІСА/В необходимо учитывать при создании диагностических систем, основанных на использовании моноклональных антител. Полиморфизм МІСА также может быть причиной отторжения трансплантированных органов. При условии совпадения по HLA маркерам, несоответствие между донором и реципиентом по аллелям МІСА является наиболее частой причиной отторжения трансплантата. При этом в плазме крови пациентов обнаруживают антитела к МІСА, а сама реакция отторжения опосредована системой комплемента [55].

МІСА и МІСВ – лиганды NKG2D-рецептора

Запуск цитотоксического ответа НК-клеток определяется балансом сигналов, поступающих от ингибирующих и активирующих мембранных рецепторов. При взаимодействии со здоровыми клетками, сигнал от ингибирующих рецепторов на мембране НК-киллеров преобладает, что предотвращает запуск цитотоксических механизмов [113]. Напротив, взаимодействие НК-клеток с поврежденными или трансформированными клетками приводит к сдвигу этого баланса в сторону киллинг-активирующих NKG2D-рецепторов, высвобождению перфоринов и гранзимов и продукции провоспалительных цитокинов [113].

Рецептор NKG2D (CD314) экспрессирован на мембранах CD8⁺T-, $\gamma\delta$ T-, НК-, NKT-клеток, а также на некоторых субпопуляциях CD4⁺T-лимфоцитов. Он представляет собой трансмембранный гомодимерный гликопротеин II типа, экстраклеточная часть которого содержит лектиновый домен С типа [12, 51]. Активации только NKG2D-рецепторов недостаточно для проявления клетками цитотоксических свойств и продукции цитокинов НК-клетками. Для запуска цитотоксической реакции необходима активация костимуляторных молекул 2В4 и НКр46 или наличие соответствующего цитокинового окружения: присутствия IL-2 и IL-15 [12, 51, 68]. Активированные Т-клетки также способны проявлять цитотоксическую активность при связывании рецептора NKG2D с лигандами, в том числе независимо от распознавания Т-клеточного рецептора [51].

Взаимодействие МІСА/В с NKG2D-рецепторами происходит в их $\alpha 1$ и $\alpha 2$ доменах. Его аффинитет ($K_D = 0,8-1,0 \mu M$) оказывается выше, чем взаимодействие $\alpha\beta$ T-клеточного рецептора и МНС I с пептидом ($K_D = 1-90 \mu M$) [82].

Взаимодействие МІСА/В и NKG2D-рецептора является одним из механизмов, инициирующих запуск цитотоксического ответа НК-клеток.

Экспрессия МІСА и МІСВ в клетках

Экспрессия МІСА/В может быть выявлена на большинстве типов клеток человека. В норме их мРНК обнаруживают практически во всех ор-

ТАБЛИЦА 1. ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ MICA И MICB (МРНК) В ОРГАНАХ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ [78]

TABLE 1. MICA AND MICB MRNA EXPRESSION IN HUMAN BODY [78]

Система органов Organ systems	Орган Organs	мРНК MICA* mRNA MICA*	мРНК MICB* mRNA MICB*
Пищеварительная система Digestive system	Желудок Stomach	++	+
	Тощая кишка Small intestine	+++	++
	Подвздошная кишка Ileum	+++	++
	Толстый кишечник Colon	+++	+
	Прямая кишка Rectum	+++	+
	Печень Liver	+	-
	Поджелудочная железа Pancreas	+	-
Дыхательная система Respiratory system	Легкие Lungs	+++	++
Сердечно-сосудистая и мышечные системы Cardiovascular and musculoskeletal systems	Сердце Heart	++	-
	Мышцы Muscles	+	-
Иммунная система Immune system	Селезенка Spleen	-	++
Нервная система Nervous system	Мозг Brain	-	-
	Фронтальная доля Frontal lobe	-	-
	Височная доля Temporal lobe	-	-
	Теменная доля Parietal lobe	-	-
	Затылочная доля Occipital lobe	-	-
	Мозжечок Cerebellum	-	-
Выделительная система Excretory system	Мочевой пузырь Bladder	+++	++
	Почки Kidneys	+++	++
Половая система Reproductive system	Матка Uterus	+++	+
	Шейка матки Cervix	+++	+++
	Яичник Ovary	+++	+++
	Плацента Placenta	++	-
	Семенники Testicles	+++	+
	Простата Prostate	+++	++

Примечание. «+++» – выраженная, «++» – умеренная, «+» – слабая активность гена по результатам нозерн-блота, «-» – отсутствие экспрессии гена.

Note. “+++”; strong, “++”; moderate, “+”, weak gene expression by Northern-blotting; “-”, no gene expression.

ганах человека, за исключением головного мозга (табл. 1) [78]. Молекулы МІСА выявляют на мембранах клеток эпителия пищеварительной (кишечника и желудка, поджелудочной железы, печени), дыхательной (bronхи) и выделительной (мочевой пузырь, мочеточник) систем, а также мембранах трофобласта, тимического эпителия и на некоторых клетках стромы красного костного мозга [30, 33, 62]. Низкая экспрессия этих белков обнаружена на клетках иммунной системы CD4⁺T-, CD8⁺T-, В-лимфоцитах, моноцитах/макрофагах и дендритных клетках [89]. Также МІСА выявлены на мембранах культивируемых клеток эндотелия, фибробластов и кератиноцитов [112]. Исследований, посвященных экспрессии молекул МІСВ, обнаружить не удалось. Возможно, это связано с тем, что многие доступные для исследователей моноклональные антитела связывают оба этих антигена, что делает невозможным дифференциальную оценку их экспрессии.

Интересно, что в норме клетки эпителия желудка, кишечника, мочевого пузыря, мочеточников способны к накоплению молекул МІСА/В в цитоплазме [30]. Многие опухолевые клетки также проявляют это свойство, благодаря чему могут избегать иммунного надзора со стороны NK-клеток [3, 30]. Биологическое значение этой особенности для нетрансформированных клеток эпителия кишечника не ясно.

Экспрессия МІСА/В может быть индуцирована или возрастать под действием стрессирующих факторов, таких как вирусная или бактериальная инфекция [88], под действием цитокинов [14], при повреждении ДНК [58] или гипертермии [33].

Опухолевая трансформация клеток также может сопровождаться возрастанием плотности белков МІСА/В на их мембране. Культивируемые опухолевые клетки человека могут экспрессировать либо МІСА, либо МІСВ, либо оба этих лиганда одновременно (табл. 2). Преимущественно на их мембранах выявляют только МІСА. В экспериментах с трансфицированными клетками, экспрессирующими МІСВ, показано, что этот белок может накапливаться в транс-отделе аппарата Гольджи и поздних эндосомах, лишь на короткое время появляясь на цитоплазматической мембране. Интернализация МІСВ с клеточной мембраны происходит посредством клатрин-опосредованного или кавеолин-зависимого эндоцитоза [3].

Экспрессия белковых молекул МІСА/В чаще всего повышена на клетках солидных опухолей эпителиального происхождения [35]. Тем не менее их наличие показано на культивируемых клетках меланомы, глиомы, остеосаркомы и лейкемии (табл. 2). Получены данные, свидетельствующие о том, что более дифференцированные

опухолевые клетки экспрессируют белок МІСА в большем количестве, по сравнению со слабо дифференцированными опухолевыми клетками [48].

С использованием клеток MDCK была создана модель экспрессии МІСА на поляризованных эпителиальных клетках. Молекулы, обладающие цитоплазматическим доменом, за счет наличия тандема из гидрофобных аминокислот (лейцина и валина) были локализованы преимущественно в базо-латеральной части мембраны. Напротив, молекулы МІСА*008(A5.1), лишённые цитоплазматического домена, оказывались в апикальной мембране клеток. Нарушение поляризации расположения МІСА на мембране может приводить к снижению иммунного надзора эпителиальных клеток со стороны Т- и NK-клеток, присутствующих в субэпителиальном пространстве [83].

Участие в иммунном надзоре и элиминации поврежденных и трансформированных клеток обуславливает специфику экспрессии МІСА/В. Тем не менее на множестве типов клеток в норме выявляют базовый уровень экспрессии МІСА. Функциональное значение этого явления не ясно. Полное отсутствие молекул МІСА/В на мембранах клеток головного мозга может быть связано с иммуно-привилегированным статусом этого органа. Тем не менее данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что опухоли головного мозга могут обладать экспрессией этих гликопротеинов. Эта особенность может быть использована в диагностических целях, например, для выявления слабодифференцированных опухолевых клеток глиобластом [25].

Растворимые формы МІСА/В

Молекулы МІСА/В могут быть отщеплены с поверхности цитоплазматической мембраны (шеддинг) с образованием растворимых форм [3]. Отщепление происходит в домене $\alpha 3$ экстраклеточного участка. Шеддинг молекул МІСА могут осуществлять протеиназы ADAM9, ADAM10, ADAM17, MMP9 и MMP14. Отщепление МІСВ происходит с участием протеиназ ADAM10, ADAM15, ADAM17 и MMP9 [9, 18, 84]. В $\alpha 3$ домене экстраклеточного участка выявлена последовательность NGTYQT, мутации в которой связаны с подавлением шеддинга [93]. Эта последовательность присутствует во всех известных аллельных вариантах белков МІСА/В. С $\alpha 3$ доменом взаимодействует дисульфидная изомераза Egr5, которая образует дисульфидные связи между остатками цистеинов в $\alpha 3$ домене, что приводит к конформационным изменениям и открытию сайта отщепления [46]. Показано, что молекулы МІСА/В локализуются в богатых холестерином кавеолах мембраны при присоединении остатков пальмитиновой кислоты к двум

ТАБЛИЦА 2. ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ MICA И MICB ЛИНИЯМИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

TABLE 2. MICA AND MICB PROTEIN EXPRESSION BY TUMOR CELL LINES

Происхождение Tumor origin	Клетки Cells	MICA*	MICB	Ссылки References
Карциномы кишечника Intestinal carcinomas	HCT116	+		[21, 34, 63, 74, 111]
	LoVo	+		[34]
	DLD1	+		[34]
	HT-29	+		[111]
	HUTU-80	+		[111]
	Colo205	-		[66]
	CaCo2	-	+	[72]
Карциномы печени Liver carcinomas	HepG2		+	[6, 21, 44]
	Hep3B	-		[44]
	Huh7		+	[44]
Карцинома поджелудочной железы Pancreatic carcinomas	PANC-1	+		[54, 103]
	Mia-PaCa-2		+	[48]
			-	
	PL12		+	[48]
	Panc89	+	+	[18]
	PancTu-1	+	+/-	[18]
	MRO87		+	[103]
	COLO-587		+/-	[103]
	CAPAN-1		+/-	[103]
	CAPAN-2		-	[103]
	MPANC-96		+	[103]
	HPAF-II		+	[103]
	BxPC3		+/-	[80]
PANC-A	+		[56]	
Аденокарцинома легкого Lung adenocarcinoma	HCC1534	+		[54]
	A549		+	[63]
			-	-
	H2228		+	[63]
Аденокарцинома молочной железы Breast adenocarcinoma	MDA-MB-231	+	+	[18, 21]
	MCF-7		+	[63]
Карцинома предстательной железы Prostate carcinoma	DU145	+		[81]
	PC3	+	+	[18, 81]
Карцинома шейки матки Cervical carcinoma	HeLa	+		[34, 60, 63, 72]
	CALO	+	+	[96]
	INBL	+	+	[96]
Карцинома почки Renal carcinoma	786-O	+		[42]
	Ketr-3	+		[42]

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Происхождение Tumor origin	Клетки Cells	MICA*	MICB	Ссылки References
Меланома Melanoma	A375	+		[24]
	M8	+		[60]
	MEL-JUSO	+		[54]
Остеосаркома Osteosarcoma	HOS	+	+/-	[104]
	U-2-OS	+	+/-	[63, 104]
	SaOS-2	+	+/-	[63, 104]
Промоноцитарная лейкомия Promonocytic leukemia	U937	+		[96, 111]
Моноцитарная лейкомия Monocytic leukemia	THP-1	+		[96, 111]
Острая лимфобластоидная лейкомия Acute lymphoblastoid leukemia	MOLT-4	-		[111]
Трансформированная лимфобластоидная линия Transformed lymphoblastoid lineages	BM-15	-		[111]
	Boleth	+		[111]
Хроническая миелоидная лейкомия Chronic myeloid leukemia	K562	+	+	[47, 79]
Множественная миелома Multiple myeloma	U226	+/-		[45]
Лейкемия Leukemia	NB4		+	[74]
Нейробластома Neuroblastoma	SK-N-SH	+		[21]
Астроцитоза Astrocytoma	U373	+		[34]
Глиома Glioma	T98G	+	+	[27, 63]
	A172	+	+	[27]
	U87MG		+	[63]
	U251	-	-	[63]

Примечание. «+» – молекулы выявлены на мембране клеток в средней или высокой плотности; «+/-» – выявлены на мембране в очень низкой плотности;
«-» – экспрессия не выявлена; пустые ячейки – отсутствие данных; объединенные ячейки MICA/B – использованы антитела, связывающие оба белка MICA и MICB.

Note. “+”, molecules detected on the cell membrane at medium or high density; “+/-”, detected on the membrane at very low density; “-”, no expression detected; empty boxes – no data; combined boxes MICA/B – antibodies binding both MICA and MICB proteins were used.

цистеинам их цитоплазматического конца [3, 4, 11]. Туда же происходит привлечение протеазы ADAM17, осуществляющей отщепление экстраклеточной части молекул [11]. Таким образом, происходит усиление эффективности шеддинга MICA/B с мембран клеток.

Линии опухолевых клеток различного гистогенетического происхождения образуют растворимые формы MICA/B (табл. 3). Концентрация

MICB в ростовых средах опухолевых культур часто оказывается выше, чем концентрация MICA. Интересно, что клеточные культуры остеосарком практически не экспрессируют MICB на мембране, а выделяют его в растворимой форме (табл. 2 и 3).

Молекулы MICA/B могут оказываться в ростовой среде клеточных культур не только в результате протеолитического отщепления их экс-

ТАБЛИЦА 3. КОНЦЕНТРАЦИЯ (пг/мл) РАСТВОРИМЫХ ФОРМ MICA И MICB В КУЛЬТУРАЛЬНЫХ ЖИДКОСТЯХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

TABLE 3. PRODUCTION OF SOLUBLE MICA/B (pg/ml) BY CULTURED CELL LINES

Тип рака Cancer type	Клеточные линии Cell lines	Концентрация* (пг/мл, если не указано иное) Concentration* (pg/ml, unless otherwise specified)		Ссылки References
		sMICA	sMICB	
Карциномы кишечника Intestinal carcinomas	HCT116	38		[66]
			2000	[74]
		3000		[76]
		10 пг/10⁶ клеток 10 pg/10 ⁶ cells		[41]
	HT-29	1500		[76]
	CaCo2		600	[73]
Карцинома печени Liver carcinoma	HepG2	1500		[21]
Карцинома поджелудочной железы Pancreatic carcinoma	PANC-1	0 пг/10⁶ клеток 0 pg/10 ⁶ cells		[41]
	Panc89	490	700	[18]
	PancTu-1	490	250	[18]
Карцинома легкого Lung carcinoma	A549	100 пг/10⁶ клеток 100 pg/10 ⁶ cells		[41]
Аденокарцинома молочной железы Breast adenocarcinoma	MDA-MB-231	600	490	[18]
		600 пг/10⁶ клеток 600 pg/10 ⁶ cells		[41]
	MCF-7	10 пг/10⁶ клеток 10 pg/10 ⁶ cells		[41]
	SKBR3	0		[74]
Карцинома предстательной железы Prostate carcinoma	DU145	135 000	8500	[81]
	PC3	< 1000		[76]
		0	2100	[18]
Карцинома шейки матки Cervical carcinoma	HeLa	500		[76]
		10 пг/10⁶ клеток 10 pg/10 ⁶ cells		[41]
Остеосаркома Osteosarcoma	HOS	36	1600	[104]
	U-2-OS	35	1200	[104]
	SaOS-2	42	1700	[104]
Лимфома Lymphoma	SUDHL-6	50		[40]
	KARPAS	42		[40]
	RAJI	38		[40]
	JEKO-1	90		[40]
	MEC-1	30		[40]
Лейкемия Leukemia	NB4		400	[74]
Множественная миелома Multiple myeloma	SKO-007(J3)	< 62,5	3533	[109]
	U266	< 62,5	525	[109]
	RPMI	< 62,5	< 156	[109]
	ARP-1	< 62,5	< 156	[109]

Примечание. * – клетки культивировали в стандартных для каждой линии условиях. Пустые ячейки обозначают отсутствие данных.

Note. *, cells were cultured under standard conditions for each line. Blank boxes denote the absence of data.

траклеточной части, но и выводиться в составе экзосом. Этот механизм обнаружен у клеток рака предстательной железы РС-3 и клеток рака шейки матки HeLa [6, 18].

Усиление шеддинга МІСА/В опухолевыми клетками имеет два основных последствия. Во-первых, происходит снижение плотности этих лигандов на мембране опухолевых клеток, что уменьшает вероятность их распознавания НК-клетками. Показано, что ингибирование шеддинга с помощью ингибиторов металлопротеиназ приводило к повышению плотности молекул МІСА на мембране опухолевых клеток и увеличению цитотоксической активности НК-клеток в отношении них [39, 100]. Во-вторых, растворимые формы МІСА/В способствуют снижению активности НК-клеток. Их связывание с NKG2D-рецепторами вызывает интернализацию рецепторов и деградацию внутри клеток. Это явление впервые было показано в экспериментах *in vitro* при добавлении рекомбинантного МІСА в растворимой форме к первичной культуре НК-клеток в концентрации 100 нг/мл [35]. Это значение существенно превышало уровни растворимой формы МІСА, наблюдаемые в культуральных средах опухолевых клеток (табл. 3) и периферической крови (табл. 4). Аналогичные результаты были получены при добавлении культуральной жидкости от клеток рака предстательной железы к периферическим мононуклеарным клеткам [81]. Снижение плотности NKG2D-рецепторов и уменьшение цитотоксических свойств НК-клеток было отмечено также при добавлении к ним экзосом, содержащих МІСА [6, 57]. В то же время в ряде исследований не удалось подтвердить этот феномен с использованием растворимой формы МІСА [18, 74]. Тем не менее у пациентов с метастазирующим раком предстательной железы, в крови которых детектировали высокую концентрацию растворимых МІС белков, наблюдают пониженный уровень NKG2D-рецепторов на мембране НК-клеток [23]. Возможно, что в опухолевом микроокружении концентрация МІСА может быть существенно выше, чем в периферической крови, что вызывает локальное снижение активности НК-клеток. Исследований, посвященных уровням растворимых лигандов NKG2D-рецептора в опухолевом окружении, нам обнаружить не удалось.

Физиологическая роль растворимых форм молекул МІСА/В в норме не очевидна. Возможно, они препятствуют избыточной активации НК-клеток и предотвращают повреждение здоровых участков тканей при инфекциях. Однако роль растворимых форм МІСА/В при развитии

онкологических заболеваний отчетливо прослеживается. Повышение их концентрации в плазме крови многие исследователи рассматривают как признак ухода опухолевых клеток от иммунологического надзора, опосредованного клетками, несущими NKG2D-рецептор.

Изменение экспрессии МІСА/В линиями опухолевых клеток

Гипоксия может вызывать снижение уровней экспрессии МІСА и/или МІСВ на мембране опухолевых клеток, что отражается на их чувствительности к цитотоксическому действию НК-клеток. Так, помещение в гипоксические условия вызывало снижение плотности молекул МІСА на мембране клеток остеосарком HOS, U-2-OS и SaOS-2. В то же время этот фактор не оказывал влияния на плотность молекул МІСВ, возможно ввиду низкого уровня экспрессии этого лиганда при стандартных условиях культивирования [104]. Клетки рака легкого H1339 и предстательной железы DU145 реагировали снижением плотности молекул МІСА/В на мембране в ответ на гипоксию [77, 81].

Уровень экспрессии МІСА/В клетками опухоли может изменяться при повышении температуры культивирования. Эта реакция обусловлена наличием в промоторных областях их генов регуляторных элементов ответа на тепловой шок [90]. Активность промоторной области гена МІСВ в большей степени зависит от температуры, что приводит к более выраженному усилению экспрессии именно этого гена в ответ на гипертермию [90]. Так, краткосрочная инкубация клеток HeLa, аденокарциномы толстой кишки человека Colo205 и немелкоклеточного рака легкого NCI-H23 при температуре +42 °С приводила к усилению экспрессии генов МІСА и/или МІСВ [33, 49, 66]. Повышение плотности этих лигандов на мембране опухолевых клеток сопровождалось увеличением их чувствительности к цитотоксическому действию натуральных киллеров [66].

Рядом исследователей показано усиление экспрессии лигандов МІСА/В опухолевыми клетками при повреждении их ДНК. Добавление к клеткам карциномы легкого A549 агента MG132, действие которого приводило к повреждению ДНК клеток, вызывало 10-кратное усиление транскрипции гена МІСВ и увеличение плотности белковых молекул на мембране клеток на 70%. В результате этих изменений клетки A549 снижали свою резистентность к цитотоксической активности натуральных киллеров [58]. Некоторые опухолевые клетки реагировали повышением уровней экспрессии МІСА/В в ответ на

облучение. Таким образом вели себя клетки линий H2228, U-2-OS, U87MG, HeLa и SaOS2. Напротив, клетки линий U251, T98G, A549 и MCF7 не проявляли этого свойства [63].

Ремоделирование хроматина оказывает существенное влияние на транскриптом нормальных и трансформированных клеток. Гистоновые деацетилазы часто высоко экспрессированы в опухолевых клетках [32]. Показано, что низкая экспрессия MICA/B клетками карциномы Меркеля связана с гипоацетилизацией гистонов в промоторах их генов [71]. Ингибиторы гистоновых деацетилаз (бутират натрия, трихостатин А, валпроат натрия) вызывали увеличение экспрессии MICA/B в клетках HeLa и HepG2 [105].

Уровни экспрессии MICA/B на опухолевых клетках изменяются под действием внешних факторов, а увеличение их плотности на мембранах опухолевых клеток сопровождается увеличением их чувствительности к цитотоксическому действию NK-клеток. Это свойство может быть использовано для повышения эффективности лечения онкологических заболеваний. Например, известно, что локальная гипертермия опухолей усиливает действие проводимой химио- или лучевой терапии. По всей видимости, этот эффект связан с усилением экспрессии молекул MHC I, белков теплового шока (Hsp) и MICA/B опухолевыми клетками, что способствовало повышению эффективности их распознавания клетками иммунной системы [101].

MICA/B как прогностические маркеры при онкологических заболеваниях

Роль белков MICA/B в канцерогенезе меняется на различных его этапах ввиду происходящих изменений в балансе между ростом опухоли и противоопухолевым иммунным ответом. В этом отношении процесс развития опухолей можно разделить на три основных этапа. На первом из них происходит эффективное распознавание и уничтожение опухолевых клеток клетками иммунной системы. На втором этапе наступает состояние равновесия между ростом опухоли и противоопухолевым ответом. И на третьем этапе наблюдается уход опухолевых клеток от иммунного контроля, что сопровождается увеличением опухолевой массы [24]. Итак, повышение экспрессии белков MICA/B опухолевыми клетками на начальном этапе роста опухоли, вызванное активной их пролиферацией и ремоделированием хроматина, способствует их распознаванию и элиминации клетками иммунной системы, прежде всего натуральными киллерами. Действие противоопухолевого иммунного ответа и гипоксия могут приводить к отбору опухолевых клеток, которые

способны накапливать внутри себя MICA/B, не позволяя им появляться на цитоплазматической мембране. Это приводит к снижению вероятности их распознавания NK-клетками. Наконец, приобретение способности опухолевых клеток к усиленному шеддингу MICA/B способствует не только их непосредственному уходу от распознавания NK-клетками, но и снижению активности последних. Эти представления во многом определяют теоретическую основу для интерпретации диагностической роли MICA/B.

Гистологические исследования биопсий опухолей показали, что молекулы MICA/B были локализованы либо только на мембране опухолевых клеток, либо только в цитоплазматических везикулах, либо и на мембране, и в цитоплазматических везикулах одновременно. При этом клетки нормальных тканей, окружающих опухоли, не экспрессировали эти маркеры [106]. Повышенная экспрессия MICA у больных колоректальной карциномой была связана с большей продолжительностью жизни пациентов с III стадией заболевания [94]. Напротив, высокая экспрессия этого маркера клетками светлоклеточной карциномы почки была связана с низкой выживаемостью пациентов [106]. Экспрессия MICA/B на хорошо дифференцированных опухолевых клетках желудка на ранних стадиях ассоциирована с положительным прогнозом. На поздних стадиях этого заболевания появлялись слабо дифференцированные опухолевые клетки, которые в меньшей степени экспрессировали эти белки. При достижении опухолью размеров более 5 см, экспрессия MICA/B была связана с негативным прогнозом, по сравнению с опухолями меньшего размера [70].

Мета-анализ данных о клинической значимости экспрессии молекул MICA/B клетками опухолей различного гистогенеза показал отсутствие однозначной взаимосвязи между этим признаком и прогнозом выживаемости онкологических пациентов в целом. Высокая прогностическая значимость этого параметра отмечена для пациентов с опухолями, происходящими из органов пищеварительной системы, тогда как для пациентов с другими нозологиями она была существенно ниже. Причиной низкой прогностической значимости может быть утрата взаимосвязи между уровнями экспрессии лигандов опухолевыми клетками и вероятностью их элиминации вследствие отсутствия лимфоцитарной инфильтрации тканей или внутриклеточной локализации MICA/B. Эти факторы затрудняют однозначную интерпретацию результатов оценки

экспрессии МІСА/В опухолевыми клетками на гистологических срезах [108].

Концентрация растворимых форм МІСА/В в плазме крови может значительно повышаться у пациентов с различными онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, печени, почек, легких и кровеносной системы (табл. 4 и 5). У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой среднее значение концентрации растворимого МІСА в плазме крови было в 5 раз выше по сравнению с аналогичным показателем у здоровых волонтеров. У отдельных больных уровень этого фактора был выше в 150 раз. При этом выживаемость онкологических пациентов с высоким содержанием растворимого МІСА в плазме крови была достоверно ниже, чем аналогичных пациентов с нормальным значением этого показателя [50]. Высокое содержание растворимого МІСА (более 305 пг/мл) в крови пациентов с множественной миеломой было связано с низким уровнем их общей и безрецидивной выживаемости [69]. Аналогичное исследование, проведенное на пациентах с меланомой, показало более низкую общую и безрецидивную выживаемость пациентов с высоким уровнем растворимого МІСВ в плазме крови [99].

Мета-анализ, включавший в себя 13 исследований, подтвердил статистическую достоверность взаимосвязи между повышенным уровнем растворимых МІСА/В в плазме крови и негативным прогнозом выживаемости онкологических пациентов с различными нозологиями. Наибольшую ценность данные показатели имели для опухолей, происходящих из органов пищеварительной системы (рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, плоскоклеточный рак полости рта), меланомы, множественной миеломы и немелкоклеточного рака легких. Стоит отметить, что пороговый уровень растворимого МІСА, при котором исследователи прогнозировали неблагоприятный исход, варьировал в пределах от 50 пг/мл до 1000 пг/мл при различных нозологиях [108].

Некоторые исследователи рассматривают определение уровней экспрессии МІСА/В опухолевыми клетками или концентрации их растворимых форм в плазме крови как способ мониторинга эффективности противоопухолевой терапии. У четырех из шести пациентов с В-клеточными лимфомами после завершения курса химиотерапии или иммунохимиотерапии с применением ритуксимаба отмечено снижение концентрации растворимой формы МІСА в плазме крови, что коррелировало с эффективностью лечения [2]. У пациентов с аденокарциномой

поджелудочной железы после резекции опухоли отмечено уменьшение концентрации растворимого МІСА в плазме крови. Низкое значение этого параметра (меньше 290 пг/мл) было ассоциировано с более благоприятным исходом оперативного вмешательства [23].

Высказано предложение по использованию оценки интенсивности продукции растворимой формы МІСА опухолевыми клетками для прогнозирования эффективности вакцинотерапии онкологических заболеваний. Аутологичные клетки меланомы, используемые для создания противоопухолевых вакцин, продуцировали растворимую форму МІСА в процессе их культивирования. Показано наличие обратной взаимосвязи между интенсивностью накопления растворимого МІСА в ростовой среде таких клеток и последующей эффективностью вакцинотерапии [1].

Получены свидетельства, указывающие на то, что определение уровней экспрессии МІСА/В опухолевыми клетками на гистологических срезах биопсий, а также концентраций их растворимых форм в плазме крови может быть использовано для прогноза эффективности терапии, основанной на НК-клетках. Низкие уровни экспрессии этих лигандов на мембранах опухолевых клеток или высокая концентрация растворимой формы МІСА в плазме крови, приводили к снижению активности НК-клеток, которые введены пациентам, и ухудшению их ответа на терапию [16, 17, 39].

Иммуногистохимические исследования экспрессии МІСА/В на биопсийном материале и определение концентраций растворимых форм этих лигандов в периферической крови могут предоставлять ценную информацию, необходимую для выбора корректной тактики лечения пациентов на различных стадиях онкологического процесса. В то же время следует отметить, что изменения в экспрессии белков МІСА/В не являются специфической чертой канцерогенеза и могут быть вызваны рядом других факторов (вирусные заболевания, бактериальные инфекции, хроническое воспаление и т.д.). Ввиду этого оценка экспрессии МІСА/В и концентраций их растворимых форм в плазме крови не могут претендовать на роль самостоятельных прогностических маркеров для онкологических заболеваний. Тем не менее они могут быть успешно использованы в комбинации с другими диагностическими методами, позволяющими провести оценку состояния пациентов.

Потенциал использования МІСА/В и антител к ним в противоопухолевой терапии

Усиления противоопухолевой активности НК-клеток можно достичь путем повышения плотности молекул МІСА/В на мембране опухолевых

ТАБЛИЦА 4. КОНЦЕНТРАЦИЯ (пг/мл) РАСТВОРИМОГО MICA В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

TABLE 4. SOLUBLE MICA LEVELS (pg/ml) IN BLOOD OF CANCER PATIENTS

Система органов Organ systems	Злокачественное новообразование Cancer	Пациенты Patients		Здоровые доноры Healthy Control		p***	Ссылки References
		N*	C**	N*	C**		
Пищеварительная система Digestive system	Аденокарцинома желудка Gastric adenocarcinoma	24	42	18	22	0,05	[107]
		7	5500	12	800		[76]
	Аденокарцинома поджелудочной железы Pancreatic adenocarcinoma	81	(321,3)	43	≤ 10	0,05	[23]
		61	1107 (228)	26	211 (30)	0,002	[103]
		35	40	10	50		[20]
		459	(58,5)	143	(43,1)	≤ 0,05	[65]
	НВV-гепатоклеточная карцинома HBV-hepatocellular carcinoma	176	54,1	60	9,6	0,000004	[50]
	Гепатоклеточная карцинома Hepatocellular carcinoma	60	(950)				[53]
	Чешуйчатая карцинома полости рта Oral squamous carcinoma	113	50,2	20	34,2	NS	[87]
	Карцинома толстого кишечника Colon carcinoma	7	5500	12	800		[76]
Карцинома прямой кишки Rectum carcinoma	10	6500	12	800		[76]	
Дыхательная система Respiratory system	Немелкоклеточный рак легкого Non-small cell lung cancer	207	143,5	207	32,4	0,01	[91]
Выделительная система Excretory system	Карцинома почки Renal carcinoma	30	198,6		0		[42]

Таблица 4 (окончание)
Table 4 (continued)

Система органов Organ systems	Злокачественное новообразование Cancer	Пациенты Patients		Здоровые доноры Healthy Control		p***	Ссылки References
		N*	C**	N*	C**		
Кровь Blood	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	14	335	9	34		[73]
	Острый лимфобластоидный лейкоз Acute lymphoblastoid leukemia	2	435	9	34		[73]
	Хронический миелоидный лейкоз Chronic myeloid leukemia	4	409	9	34		[73]
	Лимфобластная неходжкинская лимфома Lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma	1	924	9	34		[73]
	Множественная миелома Multiple myeloma	40	(1980)			0,001	[45]
97		429	43	230	0,0001	[70]	
Кожа Skin	Меланома Melanoma	108	257,4	50	90,3	0,0005	[67]

Примечание. * – количество пациентов или здоровых доноров в исследовании. ** – приведены значения средних или медианы (указаны в скобках). Пустые ячейки обозначают отсутствие данных. *** – р-значение. Уровень статистической значимости различий. NS – отсутствие значимых различий.

Note. *, number of patients or healthy donors in the study. **, mean values or medians (in parenthesis) are represented. Blank boxes indicate no data. ***, p-value. The level of statistical significance of the differences. NS, no significant differences.

клеток. Стандартные методы терапии онкологических заболеваний, такие как химиотерапия или облучение, вызывают повреждение опухолевых клеток, что может приводить к усилению экспрессии МІСА/В и других лигандов NKG2D-рецептора на их мембранах. Этот механизм иммунного усиления эффективности темозоломида и облучения в отношении различных клеток глиобластом показан в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [95]. Получены сведения об увеличении экспрессии лигандов NKG2D-рецептора, в том числе МІСА и МІСВ, на опухолевых клетках эпителиального происхождения или меланомы при воздействии цисплатина [64], доцетакселя [22] и дакарбазина [36]. Однако эффективность распознавания опухолевых клеток NK-клетками может снижаться вследствие удаления МІСА/В с мембраны посредством шеддинга.

Наиболее прямым подходом к увеличению плотности МІСА/В на мембранах опухолевых клеток является комбинированное применение ингибиторов гистоновых деацетилаз и ингибиторов металлопротеиназ. Деацетилазы способство-

вали усилению экспрессии генов, кодирующих МІСА/В, а ингибиторы металлопротеиназ замедляли их шеддинг с мембран опухолевых клеток. Этот подход действительно приводил к повышению плотности молекул МІСА/В на мембране опухолевых клеток и способствовал замедлению их роста у мышей, которым переносили активированные цитокинами натуральные киллеры человека [39, 100].

Подавление шеддинга посредством низкомолекулярных ингибиторов протеиназ представляется затруднительным ввиду их большого количества и разнообразия. Учитывая тот факт, что отщепление экстраклеточных участков происходит внутри $\alpha 3$ доменов, имеющих высокое сходство у молекул МІСА/В области, авторы исследования предложили применять для этих целей моноклональные антитела. С использованием рекомбинантного $\alpha 3$ домена МІСА в качестве иммуногена, было получено три антитела, способных связываться как с МІСА, так и с МІСВ, и ингибировать их шеддинг. Показано, что введение этих реагентов мышам замедляло

ТАБЛИЦА 5. КОНЦЕНТРАЦИЯ (пг/мл) РАСТВОРИМОГО MICB В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

TABLE 5. SOLUBLE MICB LEVELS (pg/ml) IN BLOOD OF CANCER PATIENTS

Система органов Organ systems	Злокачественное новообразование Cancer	Пациенты Patients		Здоровые доноры Healthy control		p***	Ссылки References
		N*	C**	N*	C**		
Пищеварительная система Digestive system	Аденокарцинома желудка Gastric adenocarcinoma	24	40	18	18	0,05	[107]
		14	(360)		< 270		[74]
	Карцинома толстого кишечника Colon carcinoma	14	(340)		< 270		[74]
	Чешуйчатая карцинома полости рта Oral squamous carcinoma	60	23,6	50	21,2	NS	[85]
Кровь Blood	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	14	121	9	10		[73]
	Острый лимфобластоидный лейкоз Acute lymphoblastoid leukemia	2	185	9	10		[73]
	Хронический миелоидный лейкоз Chronic myeloid leukemia	4	207	9	10		[73]
	Лимфобластная неходжкинская лимфома Lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma	1	288	9	10		[73]
Кожа Skin	Меланома Melanoma	125	8600	30	6270	0,0005	[99]

Примечание. См. примечание к таблице 4.

Note. As for Table 4.

прогрессию опухолей, экспрессирующих MICA человека [21]. Несмотря на то, что в геноме грызунов отсутствуют гены MIC, NK-клетки мыши оказались способны распознавать опухолевые клетки, несущие на мембране MICA/B человека, благодаря консервативной структуре NKG2D-рецепторов. Другая группа исследователей независимо создала панель моноклональных антител к MICA/B и также обнаружила среди них реагенты, способные ингибировать шеддинг этих молекул. Они подтвердили наличие у этих антител способности к стимулированию противоопухолевой активности NK-клеток *in vitro* и *in vivo* [54].

В экспериментах на гуманизированных мышах показано, что моноклональные антитела, ингибирующие шеддинг MICA/B, в комбинации с ингибитором гистоновых деацетилаз, были способны усиливать цитотоксическую активность NK-клеток в отношении опухолевых клеток, устойчивых к T-клеточному ответу [5].

На момент подготовки настоящей публикации анонсировано начало первой фазы клинического испытания (NCT05117476) препарата CLN-619 (Cullinan oncology, США), представляющего гуманизированное моноклонально антитело к MICA/B. Предполагается изучение его терапев-

тического действия на пациентах с солидными опухолями на поздней стадии в формате монотерапии или в комбинации с пембролизумабом.

Исследование эффекта вакцинотерапии на примере пациентки с меланомой показало, что появление антител к МІСА, в результате проведенной вакцинотерапии, сопровождалось снижением уровня растворимой формы этого антигена в циркуляции и усилением реактивности НК-клеток пациентов за счет восстановления экспрессии NKG2D-рецептора на мембранах до нормального уровня [43]. Похожие результаты были получены с использованием экспериментальной модели меланомы. Комбинированная терапия, направленная против PD-L1 и растворимой формы МІСА, более эффективно подавляла рост опухолей по сравнению с односторонними методами [10]. Эти результаты дают основания полагать, что индукция появления антител к МІСА/В или введение моноклональных антител к этим антигенам может иметь позитивный эффект для пациентов с онкологическими заболеваниями, получающими традиционную терапию.

Еще один подход к увеличению плотности МІС лигандов на мембране опухолевых клеток предполагает использование фьюжн-белков, состоящих из экстраклеточной части МІСА и антигенсвязывающей части моноклональных антител, специфичных к мембранным маркерам опухолевых клеток. Подобные химерные молекулы были созданы на основе антител к CD24, СЕА, HER, CD20 и VEGFR2. Их добавление в ростовую среду усиливало противоопухолевую активность натуральных киллеров в отношении опухолевых клеток [29, 92, 102].

Приведенные данные свидетельствуют о возрастающем интересе к молекулам МІСА/В в качестве мишеней для терапии злокачественных

новообразований. Можно ожидать, что подходы, основанные на использовании специфичных антител к молекулам МІСА/В, будут иметь ряд преимуществ по сравнению со стандартными методами терапии на основе антител. Во-первых, один и тот же препарат может быть применен к широкому спектру онкологических заболеваний ввиду того, что экспрессия МІСА/В характерна для опухолей различного гистогенеза. Во-вторых, антитела к МІС могут усиливать противоопухолевый иммунный ответ как за счет увеличения плотности МІСА/В на мембранах опухолевых клеток, так и благодаря снижению уровня растворимых форм этих белков в циркуляции и восстановления активности НК-клеток. В-третьих, связывание антител с опухолевыми клетками также может стимулировать НК-клетки к активации через их Fc-рецепторы, т.е. активировать механизмы антитело-опосредованного лизиса клеток.

Заключение

Стресс-индуцируемые молекулы МІСА/В играют двойственную роль в противоопухолевом надзоре. Концентрация МІСА/В белков в крови может быть использована в качестве показателя для уточнения прогноза течения онкологического заболевания и мониторинга эффективности терапии.

Антитела к МІСА/В имеют широкий спектр применения и могут быть использованы как для исследования биологии НК-клеток, так и в диагностических целях. На настоящее время нет опубликованных данных о завершенных клинических испытаниях антител к МІСА/В на пациентах с онкологическими заболеваниями. Тем не менее результаты доклинических исследований позволяют рассматривать их и как потенциальные терапевтические средства.

Список литературы / References

1. Данилова А.Б., Данилов А.О., Фахрутдинова О.Л., Балдуева И.А., Моисеенко В.М. Иммунохимический анализ продукции МІС А опухолевыми клетками *in vitro* и *in vivo* в контексте создания и применения противоопухолевых вакцин // Вопросы онкологии, 2010. Т. 56, № 5. С. 576-582. [Danilova A.B., Danilov A.O., Fahrutdinova O.L., Baldueva I.A., Moiseenko V.M. Immunochemical assay of МІС А production by tumor cells *in vitro* and *in vivo* as a component of antitumor vaccine development. *Voprosy onkologii = Problems of Oncology*, 2010, Vol. 56, no. 5, pp. 576-582. (In Russ.)]
2. Клинова А.В., Кузьмина Е.Г., Абакушина Е.В., Каневский Л.М., Неприна Г.С., Павлов В.В., Коваленко Е.И. Циркулирующий белок МІСА у больных злокачественными лимфомами // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 2. С.151-162. [Klinkova A.V., Kuzmina E.G., Abakushina E.V., Kanevskiy L.M., Neprina G.S., Pavlov V.V., Kovalenko E.I. Circulating mica protein in patients with malignant lymphomas. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 2, pp. 151-162. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2016-2-151-162.
3. Agüera-González S., Boutet P., Reyburn H.T., Valés-Gómez M. Brief residence at the plasma membrane of the МНС class I-related chain В is due to clathrin-mediated cholesterol-dependent endocytosis and shedding. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, no. 8, pp. 4800-4808.

4. Agüera-González S., Gross C.C., Fernández-Messina L., Ashiru O., Estes G., Hang H.C., Reyburn H.T., Long E.O., Valés-Gómez M. Palmitoylation of MICA, a ligand for NKG2D, mediates its recruitment to membrane microdomains and promotes its shedding. *Eur. J. Immunol.*, 2011, Vol. 41, no. 12, pp. 3667-3676.
5. de Andrade F.L., Kumar S., Luoma A.M., Ito Y., Alves da Silva P.H., Pan D., Pyrdol J.W., Yoon C.H., Wucherpfennig K.W. Inhibition of MICA and MICB shedding elicits NK cell-mediated immunity against tumors resistant to cytotoxic T cells. *Cancer Immunol.*, 2020, Vol. 8, no. 6, pp. 769-780.
6. Ashiru O., Boutet P., Fernández-Messina L., Agüera-González S., Skepper J.N., Valés-Gómez M., Reyburn H.T. 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, Vol. 70, no. 2, pp. 481-489.
7. Bahram S. MIC genes: from genetics to biology. *Adv. Immunol.*, 2001, Vol. 76, no. 1995, pp. 1-60.
8. Bahram S., Bresnahan M., E D., Spies T. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. *Immunology*, 1994, Vol. 91, no. 7, pp. 6259-6263.
9. Bargostavan M.H., Eslami G., Esfandiari N., Shahemabadi A.S. MMP9 promoter polymorphism (-1562 C/T) does not affect the serum levels of soluble MICB and MICA in breast cancer. *Iran. J. Immunol.*, 2016, Vol. 13, no. 1, pp. 45-53.
10. Basher F., Dhar P., Wang X., Wainwright D.A., Zhang B., Sosman J., Ji Z., Wu J.D. Antibody targeting tumor-derived soluble NKG2D ligand sMIC reprograms NK cell homeostatic survival and function and enhances melanoma response to PDL1 blockade therapy. *J. Hematol. Oncol.*, 2020, Vol. 13, no. 1, pp. 1-16.
11. Boutet P., Agüera-González S., Atkinson S., Pennington C.J., Edwards D.R., Murphy G., Reyburn H.T., Valés-Gómez M. Cutting edge: the metalloproteinase ADAM17/TNF-alpha-converting enzyme regulates proteolytic shedding of the MHC class I-related chain B protein. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, pp. 49-53.
12. Carapito R., Bahram S. Genetics, genomics, and evolutionary biology of NKG2D ligands. *Immunol. Rev.*, 2015, Vol. 267, no. 1, pp. 88-116.
13. Chalupny N.J., Rein-Weston A., Dosch S., Cosman D. Down-regulation of the NKG2D ligand MICA by the human cytomegalovirus glycoprotein UL142. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006, Vol. 346, no. 1, pp. 175-181.
14. Chauveau A., Tonnerre P., Pabois A., Gavlovsky P.J., Chatelais M., Coupel S., Charreau B. Endothelial cell activation and proliferation modulate NKG2D activity by regulating MICA expression and shedding. *J. Innate Immun.*, 2014, Vol. 6, no. 1, pp. 89-104.
15. Chen D., Gyllenstein U. Review MICA polymorphism: biology and importance in cancer. *Carcinogenesis*, 2014, Vol. 35, no. 12, pp. 2633-2642.
16. Chen Y., Lin G., Guo Z.-Q., Zhou Z.-F., He Z.-Y., Ye Y.-B. Effects of MICA expression on the prognosis of advanced non-small cell lung cancer and the efficacy of CIK therapy. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 7, e69044. doi: 10.1371/journal.pone.0069044.
17. Chen Y., Lin W.-S., Zhu W.-F., Lin J., Zhou Z.-F., Huang C.-Z., Chen G., Shi Y., Guo Z.-Q., Ye Y.-B. Tumor MICA status predicts the efficacy of immunotherapy with cytokine-induced killer cells for patients with gastric cancer. *Immunol. Res.*, 2016, Vol. 64, no. 1, pp. 251-259.
18. Chitadze G., Lettau M., Bhat J., Wesch D., Steinle A., Fürst D., Mytilineos J., Kalthoff H., Janssen O., Oberg H.H., Kabelitz D. 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. *Int. J. Cancer*, 2013, Vol. 133, no. 7, pp. 1557-1566.
19. Choy M.K., Phipps M.E. MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease. *Trends Mol. Med.*, 2010, Vol. 16, no. 3, pp. 97-106.
20. Dambrauskas Z., Svensson H., Joshi M., Hyltander A., Naredi P., Iresjö B.M. Expression of major histocompatibility complex class I-related chain A/B (MICA/B) in pancreatic carcinoma. *Int. J. Oncol.*, 2014, Vol. 44, no. 1, pp. 99-104.
21. de Andrade L.F., Tsoucas D., Badrinath S., Ito Y., Yoon C., Yuan G.-C., Kobold S., Luoma A.M., May K.F., Franz B., Dranoff G., Pyrdol J.W., Tay R.E., Harvey C.J., Wucherpfennig K.W. Antibody-mediated inhibition of MICA and MICB shedding promotes NK cell-driven tumor immunity. *Science*, 2018, Vol. 359, no. 6383, pp. 1537-1542.
22. di Modica M., Sfondrini L., Regondi V., Varchetta S., Oliviero B., Mariani G., Bianchi G.V., Generali D., Balsari A., Triulzi T., Tagliabue E. Taxanes enhance trastuzumab-mediated ADCC on tumor cells through NKG2D-mediated NK cell recognition. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, no. 1, pp. 255-265.
23. Duan X., Deng L., Chen X., Lu Y., Zhang Q., Zhang K., Hu Y., Zeng J., Sun W. Clinical significance of the immunostimulatory MHC class I chain-related molecule A and NKG2D receptor on NK cells in pancreatic cancer. *Med. Oncol.*, 2011, Vol. 28, no. 2, pp. 466-474.
24. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The Immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*, 2004, Vol. 21, pp. 137-148.
25. Flüh C., Chitadze G., Adamski V., Hattermann K., Synowitz M., Kabelitz D., Held-Feindt J. NKG2D ligands in glioma stem-like cells: expression in situ and in vitro. *Histochem. Cell Biol.*, 2018, Vol. 149, no. 3, pp. 219-223.

26. Frazao A., Rethacker L., Messaoudene M., Avril M.F., Toubert A., Dulphy N., Caignard A. NKG2D/NKG2-Ligand pathway offers new opportunities in cancer treatment. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 661. doi: 10.3389/fimmu.2019.00661.
27. Friese M.A., Platten M., Lutz S.Z., Naumann U., Aulwurm S., Bischof F., Bühring H.J., Dichgans J., Rammensee H.G., Steinle A., Weller M. MICA/NKG2D-mediated immunogene therapy of experimental gliomas. *Cancer Res.*, 2003, Vol. 63, no. 24, pp. 8996-9006.
28. Frigoul A., Lefranc M.-P. MICA: Standardized IMGT allele nomenclature, polymorphisms and diseases. *Research Signpost India Recent Res. Dev. Human Genet.*, 2005, Vol. 37661, no. 3, pp. 95-145.
29. Germain C., Larbouret C., Cesson V., Donda A., Held W., Mach J.P., Pèlegri A., Robert B. MHC class I-related chain a conjugated to antitumor antibodies can sensitize tumor cells to specific lysis by natural killer cells. *Clin. Cancer Res.*, 2005, Vol. 11, no. 20, pp. 7516-7522.
30. Ghadially H., Brown L., Lloyd C., Lewis L., Lewis A., Dillon J., Sainson R., Jovanovic J., Tigue N.J., Bannister D., Bamber L., Valge-archer V., Wilkinson R.W. MHC class I chain-related protein A and B (MICA and MICB) are predominantly expressed intracellularly in tumour and normal tissue. *Br. J. Cancer*, 2017, Vol. 116, no. 9, pp. 1208-1217.
31. Gleimer M., Parham P. Stress management: MHC class I and class I-like molecules as reporters of cellular stress. *Immunity*, 2003, Vol. 19, no. 4, pp. 469-477.
32. Glozak M.A., Seto E. Histone deacetylases and cancer. *Oncogene*, 2007, Vol. 26, no. 37, pp. 5420-5432.
33. Groh V., Bahramt S., Bauer S., Herman A., Beauchamp M., Spies T. Cell stress-regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1996, Vol. 93, no. 10, pp. 12445-12450.
34. Groh V., Rhinehart R., Heather S., Bauer S., Grabstein K.H., Spies T. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived T cells of MICA and MICB. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1999, Vol. 96, no. 6, pp. 6879-6884.
35. Groh V., Wu J., Yee C., Spies T. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nature*, 2002, Vol. 419, no. 6908, pp. 734-738.
36. Hervieu A., Rébé C., Végran F., Chalmin F., Bruchard M., Vabres P., Apetoh L., Ghiringhelli F., Mignot G. Dacarbazine-mediated upregulation of NKG2D ligands on tumor cells activates NK and CD8 T cells and restrains melanoma growth. *J. Invest. Dermatol.*, 2013, Vol. 133, no. 2, pp. 499-508.
37. Holmes M.A., Li P., Petersdorf E.W., Strong R.K. Structural Studies of Allelic Diversity of the MHC Class I homolog MIC-B, a stress-inducible ligand for the activating immunoreceptor NKG2D. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, no. 3, pp. 1395-1400.
38. Houchins J.P., Yabe T., McSherry C., Bach F.H. DNA sequence analysis of NKG2, a family of related cDNA clones encoding type II integral membrane proteins on human natural killer cells. *J. Exp. Med.*, 1991, Vol. 173, no. 4, pp. 1017-1020.
39. Huang B., Sikorski R., Sampath P., Thorne S.H. Modulation of NKG2D-ligand cell surface expression enhances immune cell therapy of cancer. *J. Immunother.*, 2011, Vol. 34, no. 3, pp. 289-296.
40. Huergo-Zapico L., Gonzalez-Rodriguez A.P., Contesti J., Gonzalez E., López-Soto A., Fernandez-Guizan A., Acebes-Huerta A., de Los Toyos J.R., Lopez-Larrea C., Groh V., Spies T., Gonzalez S. Expression of ERp5 and GRP78 on the membrane of chronic lymphocytic leukemia cells: association with soluble MICA shedding. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2012, Vol. 61, no. 8, pp. 1201-1210.
41. Isernhagen A., Malzahn D., Viktorova E., Elsner L., Monecke S., von Bonin F., Kilisch M., Wermuth J.M., Walther N., Balavarca Y., Stahl-Hennig C., Engelke M., Walter L., Bickeböller H., Kube D., Wulf G., Dressel R. The MICA-129 dimorphism affects NKG2D signaling and outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *EMBO Mol. Med.*, 2015, Vol. 7, no. 11, pp. 109-123.
42. Jia H.-Y., Liu J.-L., Zhou C.-J., Kong F., Yuan M.-Z., Sun W.-D., Wang J., Liu L., Zhao J.-J., Luan Y. High expression of MICA in human kidney cancer tissue and renal cell carcinoma lines. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2014, Vol. 15, no. 4, pp. 1715-1717.
43. Jinushi M., Hodi F.S., Dranoff G. Therapy-induced antibodies to MHC class I chain-related protein A antagonize immune suppression and stimulate antitumor cytotoxicity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2006, Vol. 103, no. 24, pp. 9190-9195.
44. Jinushi M., Takehara T., Tatsumi T., Kanto T., Groh V., Spies T., Kimura R., Miyagi T., Mochizuki K., Sasaki Y., Hayashi N. Expression and role of MICA and MICB in human hepatocellular carcinomas and their regulation by retinoic acid. *Int. J. Cancer*, 2003, Vol. 104, no. 3, pp. 354-361.
45. Jinushi M., Vanneman M., Munshi N.C., Tai Y.-T., Prabhala R.H., Ritz J., Neuberger D., Anderson K.C., Carrasco D.R., Dranoff G. MHC class I chain-related protein A antibodies and shedding are associated with the progression of multiple myeloma. *PNAS*, 2008, Vol. 105, no. 4, pp. 1285-1290.
46. Kaiser B.K., Yim D., Chow I.T., Gonzalez S., Dai Z., Mann H.H., Strong R.K., Groh V., Spies T. Disulphide-isomerase-enabled shedding of tumour-associated NKG2D ligands. *Nature*, 2007, Vol. 447, no. 7143, pp. 482-486.

47. Kato N., Tanaka J., Sugita J., Toubai T., Miura Y., Ibata M., Syono Y., Ota S., Kondo T., Asaka M., Imamura M. Regulation of the expression of MHC class I-related chain A, B (MICA, MICB) via chromatin remodeling and its impact on the susceptibility of leukemic cells to the cytotoxicity of NKG2D-expressing cells. *Leukemia*, 2007, Vol. 21, no. 10, pp. 2103-2108.
48. Kaur K., Safaie T., Ko M.-W., Wang Y., Anahid J. ADCC against MICA/B is mediated against differentiated oral and pancreatic and not stem-like/poorly differentiated tumors by the NK cells; loss in cancer patients due to down-modulation of CD16 receptor. *Cancers*, 2021, Vol. 13, 239. doi: 10.3390/cancers13020239.
49. Kim J.Y., Son Y.O., Park S.W., Bae J.H., Joo S.C., Hyung H.K., Chung B.S., Kim S.H., Kang C.D. Increase of NKG2D ligands and sensitivity to NK cell-mediated cytotoxicity of tumor cells by heat shock and ionizing radiation. *Exp. Mol. Med.*, 2006, Vol. 38, no. 5, pp. 474-484.
50. Kumar V., Yi Lo P.H., Sawai H., Kato N., Takahashi A., Deng Z., Urabe Y., Mbarek H., Tokunaga K., Tanaka Y., Sugiyama M., Mizokami M., Muroyama R., Tateishi R., Omata M., Koike K., Tanikawa C., Kamatani N., Kubo M., Nakamura Y., Matsuda K. Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 9, e44743. doi: 10.1371/journal.pone.0044743.
51. Lanier L.L. NKG2D receptor and its ligands in host defense. *Cancer Immunol. Res.*, 2016, Vol. 118, no. 24, pp. 6072-6078.
52. Leelayuwat C., Degli-Esposti M.A., Abraham L.J., Dawkins R.L., Townend D.C. A new polymorphic and multicopy MHC gene family related to nonmammalian class I. *Immunogenetics*, 1994, Vol. 40, no. 5, pp. 339-351.
53. Li J.J., Pan K., Gu M.F., Chen M.S., Zhao J.J., Wang H., Liang X.T., Sun J.C., Xia J.C. Prognostic value of soluble MICA levels in the serum of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Chin. J. Cancer*, 2013, Vol. 32, no. 3, pp. 141-148.
54. Lombana T.N., Matsumoto M.L., Iii J.B., Berkley A.M., Toy E., Cook R., Gan Y., Du C., Liu P., Sandoval W., Ye Z., Schartner J.M., Kim J., Lombana T.N., Matsumoto M.L., Iii J.B., Berkley A.M., Toy E., Cook R., Gan Y., Du C., Liu P., Schnier P., Sandoval W., Ye Z., Schartner J.M., Kim J., Spiess C. High-resolution glycosylation site-engineering method identifies MICA epitope critical for shedding inhibition activity of anti-MICA antibodies. *mAbs*, 2019, Vol. 11, no. 1, pp. 75-93.
55. Lu J., Luo L., Guo Y., Long D., Wei L., Shan J., Feng L., Li S., Yang X., Lu Y., Krams S., Li Y. The effect of MICA antigens on transplant outcomes: a systematic review. *J. Evid. Based Med.*, 2011, Vol. 4, no. 2, pp. 106-121.
56. Lu Y., Hu J., Sun W., Duan X., Chen X. Hypoxia-mediated immune evasion of pancreatic carcinoma cells. *Mol. Med. Rep.*, 2015, Vol. 11, no. 5, pp. 3666-3672.
57. Lundholm M., Schröder M., Nagaeva O., Baranov V., Widmark A., Mincheva-Nilsson L., Wikström P. Prostate tumor-derived exosomes down-regulate NKG2D expression on natural killer cells and CD8⁺ T cells: mechanism of immune evasion. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 9, e108925. doi: 10.1371/journal.pone.0108925.
58. Luo D., Dong X.W., Yan B., Liu M., Xue T.H., Liu H., You J.H., Li F., Wang Z.L., Chen Z.N. MG132 selectively upregulates MICB through the DNA damage response pathway in A549 cells. *Mol. Med. Rep.*, 2019, Vol. 19, no. 1, pp. 213-220.
59. Mellergaard M., Skovbakke S.L., Schneider C.L., Lauridsen F., Andresen L., Jensen H., Skov S. N-glycosylation of asparagine 8 regulates surface expression of major histocompatibility complex class I chain-related protein A (MICA) alleles dependent on threonine 24. *J. Biol. Chem.*, 2014, Vol. 289, no. 29, pp. 20078-20091.
60. Menier C., Riteau B., Carosella E.D., Rouas-Freiss N. MICA triggering signal for NK cell tumor lysis is counteracted by HLA-G1-mediated inhibitory signal. *Int. J. Cancer*, 2002, Vol. 100, no. 1, pp. 63-70.
61. Meyer A., Carapito R., Ott L., Radosavljevic M., Georgel P., Adams E.J., Parham P., Bontrop R.E., Blancher A., Bahram S. High diversity of MIC genes in non-human primates. *Immunogenetics*, 2014, Vol. 66, no. 9-10, pp. 581-587.
62. Mincheva-Nilsson L., Nagaeva O., Chen T., Stendahl U., Antsiferova J., Mogren I., Hernestål J., Baranov V. Placenta-derived soluble MHC class I chain-related molecules down-regulate NKG2D receptor on peripheral blood mononuclear cells during human pregnancy: a possible novel immune escape mechanism for fetal survival. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 6, pp. 3585-3592.
63. Nakajima N.I., Niimi A., Isono M., Oike T., Sato H., Nakano T., Shibata A. Inhibition of the HDAC/Suv39/G9a pathway restores the expression of DNA damage-dependent major histocompatibility complex class I-related chain A and B in cancer cells. *Oncol. Rep.*, 2017, Vol. 38, no. 2, pp. 693-702.
64. Okita R., Yukawa T., Nojima Y., Maeda A., Saisho S., Shimizu K., Nakata M. MHC class I chain-related molecule A and B expression is upregulated by cisplatin and associated with good prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2016, Vol. 65, no. 5, pp. 499-509.
65. Onyeaghala G., Nelson H.H., Thyagarajan B., Linabery A.M., Panoskaltsis-Mortari A., Gross M., Anderson K.E., Prizment A.E. Soluble MICA is elevated in pancreatic cancer: results from a population based case-control study. *Mol. Carcinog.*, 2017, Vol. 56, no. 9, pp. 2158-2164.
66. Ostberg J.R., Dayanc B.E., Yuan M., Oflazoglu E., Repasky E.A. Enhancement of natural killer (NK) cell cytotoxicity by fever-range thermal stress is dependent on NKG2D function and is associated with plasma

membrane NKG2D clustering and increased expression of MICA on target cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2007, Vol. 82, no. 5, pp. 1322-1331.

67. Paschen A., Sucker A., Hill B., Moll I., Zapatka M., Xuan D.N., Geok C.S., Gutmann I., Hassel J., Becker J.C., Steinle A., Schadendorf D., Ugurel S. Differential clinical significance of individual NKG2D ligands in melanoma: soluble ULBP2 as an indicator of poor prognosis superior to S100B. *Clin. Cancer Res.*, 2009, Vol. 15, no. 16, pp. 5208-5215.

68. Raullet D.H., Gasser S., Gowen B.G., Deng W., Jung H. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 31, pp. 413-441.

69. Rebmann V., Schütt P., Brandhorst D., Opalka B., Moritz T., Reza Nowroussian M., Grosse-Wilde H. Soluble MICA as an independent prognostic factor for the overall survival and progression-free survival of multiple myeloma patients. *Clin. Immunol.*, 2007, Vol. 123, no. 1, pp. 114-120.

70. Ribeiro C.H., Kramm K., Gálvez-jirón F., Pola V., Bustamante M., Contreras H.R., Sabag A., Garrido-tapia M., Hernández C.J., Zúñiga R., Collazo N., Sotelo P.H., Morales C., Mercado L., Catalán D., Aguillón J.C., Molina M.C. Clinical significance of tumor expression of major histocompatibility complex class I-related chains A and B (MICA / B) in gastric cancer patients. *Oncol. Rep.*, 2016, Vol. 35, pp. 1309-1317.

71. Ritter C., Fan K., Paulson K.G., Nghiem P., Schrama D., Jürgen C. Reversal of epigenetic silencing of MHC class I chain-related protein A and B improves immune recognition of Merkel cell carcinoma. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 21678. doi 10.1038/srep21678.

72. Rodríguez-Rodero S., González S., Rodrigo L., Fernández-Morera J.L., Martínez-Borra J., López-Vázquez A., López-Larrea C. Transcriptional regulation of MICA and MICB: a novel polymorphism in MICB promoter alters transcriptional regulation by Sp1. *Eur. J. Immunol.*, 2007, Vol. 37, no. 7, pp. 1938-1953.

73. Salih H.R., Antropius H., Gieseke F., Lutz S.Z., Kanz L., Rammensee H.G., Steinle A. Functional expression and release of ligands for the activating immunoreceptor NKG2D in leukemia. *Blood*, 2003, Vol. 102, no. 4, pp. 1389-1396.

74. Salih H.R., Goehlsdorf D., Steinle A. Release of MICB molecules by tumor cells: mechanism and soluble MICB in sera of cancer patients. *Hum. Immunol.*, 2006, Vol. 67, no. 3, pp. 188-195.

75. Salih H.R., Holdenrieder S., Steinle A. Soluble NKG2D ligands: prevalence, release, and functional impact. *Front. Biosci.*, 2008, Vol. 13, pp. 3448-3456.

76. Salih H.R., Rammensee H.-G., Steinle A. Cutting edge: down-regulation of MICA on human tumors by proteolytic shedding. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, no. 8, pp. 4098-4102.

77. Schilling D., Tetzlaff F., Konrad S., Li W., Multhoff G. A hypoxia-induced decrease of either MICA/B or Hsp70 on the membrane of tumor cells mediates immune escape from NK cells. *Cell Stress Chaperones*, 2015, Vol. 20, no. 1, pp. 139-147.

78. Schrambach S., Ardizzone M., Leymarie V., Sibilja J., Bahram S. *In vivo* expression pattern of MICA and MICB and its relevance to auto-immunity and cancer. *PLoS One*, 2007, Vol. 2, no. 6, e518. doi: 10.1371/journal.pone.0000518.

79. Sconocchia G., Spagnoli G.C., Del Principe D., Ferrone S., Anselmi M., Wongsena W., Cervelli V., Schultz-Thater E., Wyler S., Carafa V., Moch H., Terracciano L., Tornillo L. Defective infiltration of natural killer cells in MICA/B-positive renal cell carcinoma involves 2-integrin-mediated interaction. *Neoplasia*, 2009, Vol. 11, no. 7, pp. 662-671.

80. Shi P., Yin T., Zhou F., Cui P., Gou S., Wang C. Valproic acid sensitizes pancreatic cancer cells to natural killer cell-mediated lysis by upregulating MICA and MICB via the PI3K/Akt signaling pathway. *BMC Cancer*, 2014, Vol. 14, no. 1, pp. 1-10.

81. Siemens D.R., Hu N., Sheikhi A.K., Chung E., Frederiksen L.J., Pross H., Graham C.H. Hypoxia increases tumor cell shedding of MHC class I chain-related molecule: role of nitric oxide. *Cancer Res.*, 2008, Vol. 68, no. 12, pp. 4746-4754.

82. Strong R.K., McFarland B.J. NKG2D and related immunoreceptors. *Adv. Protein Chem.*, 2004, Vol. 68, pp. 281-312.

83. Suemizu H., Radosavljevic M., Kimura M., Sadahiro S., Yoshimura S., Bahram S., Inoko H. A basolateral sorting motif in the MICA cytoplasmic tail. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2002, Vol. 99, no. 5, pp. 2971-2976.

84. Sun D., Wang X., Zhang H., Deng L., Zhang Y. MMP9 mediates MICA shedding in human osteosarcomas. *Cell Biol. Int.*, 2011, Vol. 35, no. 6, pp. 569-574.

85. Tamaki S., Kawakami M., Ishitani A., Kawashima W., Kasuda S., Yamanaka Y., Shimomura H., Imai Y., Nakagawa Y., Hatake K., Kirita T. Soluble MICB serum levels correlate with disease stage and survival rate in patients with oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.*, 2010, Vol. 30, no. 10, pp. 4097-4101.

86. Tamaki S., Kawakami M., Yamanaka Y., Shimomura H., Imai Y., Ishida J. ichi, Yamamoto K., Ishitani A., Hatake K., Kirita T. Relationship between soluble MICA and the MICA A5.1 homozygous genotype in patients with oral squamous cell carcinoma. *Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 130, no. 3, pp. 331-337.

87. Tamaki S., Sanefuzi N., Kawakami M., Aoki K., Imai Y., Yamanaka Y., Yamamoto K., Ishitani A., Hatake K., Kirita T. Association between soluble MICA levels and disease stage IV oral squamous cell carcinoma in Japanese patients. *Hum. Immunol.*, 2008, Vol. 69, no. 2, pp. 88-93.
88. Tieng V., le Bouguéne C., du Merle L., Bertheau P., Desreumaux P., Janin A., Charron D., Toubert A. Binding of Escherichia coli adhesin AfaE to CD55 triggers cell-surface expression of the MHC class I-related molecule MICA. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2002, Vol. 99, no. 5, pp. 2977-2982.
89. Trembath A.P., Markiewicz M.A. More than decoration: Roles for natural killer group 2 member D ligand expression by immune cells. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 231. doi: 10.3389/fimmu.2018.00231.
90. Venkataraman G.M., Suci D., Groh V., Boss J.M., Spies T. Promoter region architecture and transcriptional regulation of the genes for the MHC class I-Related chain A and B ligands of NKG2D. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 2, pp. 961-969.
91. Wang L.P., Niu H., Xia Y.F., Han Y.L., Niu P., Wang H.Y., Zhou Q.L. Prognostic significance of serum sMICA levels in non-small cell lung cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2015, Vol. 19, no. 12, pp. 2226-2230
92. Wang T., Sun F., Xie W., Tang M., He H., Jia X., Tian X., Wang M., Zhang J. A bispecific protein rG7S-MICA recruits natural killer cells and enhances NKG2D-mediated immunosurveillance against hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.*, 2016, Vol. 372, no. 2, pp. 166-178.
93. Wang X., Lundgren A.D., Singh P., Goodlett D.R., Stephen R., Wu J.D. An six-amino therapeutic target to inhibit shedding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010, Vol. 387, pp. 476-481.
94. Watson N.F.S., Spendlove I., Madjd Z., McGilvray R., Green A.R., Ellis I.O., Scholefield J.H., Durrant L.G. Expression of the stress-related MHC class I chain-related protein MICA is an indicator of good prognosis in colorectal cancer patients. *Int. J. Cancer*, 2006, Vol. 118, no. 6, pp. 1445-1452.
95. Weiss T., Schneider H., Silginer M., Steinle A., Pruschy M., Polic B., Weller M., Roth P. NKG2D-Dependent antitumor effects of chemotherapy and radiotherapy against glioblastoma. *Clin. Cancer Res.*, 2017, Vol. 24, no. 4, pp. 882-895.
96. Weiss-Steider B., Soto-Cruz I., Martinez-Campos C.A., Mendoza-Rincon J.F. Expression of MICA, MICB and NKG2D in human leukemic myelomonocytic and cervical cancer cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2011, Vol. 30, no. 1, pp. 1-8.
97. Wensveen F.M., Jelenc V., Polic B. NKG2D: a master regulator of immune cell responsiveness. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 441. doi: 10.3389/fimmu.2018.00441.
98. Wills M.R., Ashiru O., Reeves M.B., Okecha G., Trowsdale J., Tomasec P., Wilkinson G.W.G., Sinclair J., Sissons J.G.P. Human cytomegalovirus encodes an MHC class I-like molecule (UL142) that functions to inhibit NK cell lysis. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 175, no. 11, pp. 7457-7465.
99. Wu B.J., Li W.P., Qian C., Ding W., Zhou Z.W., Jiang H. Serum soluble MICB (sMICB) correlates with disease progression and survival in melanoma patients. *Tumor Biol.*, 2013, Vol. 34, no. 1, pp. 565-569.
100. Wu Y., Li J., Jabbarzadeh Kaboli P., Shen J., Wu X., Zhao Y., Ji H., Du F., Zhou Y., Wang Y., Zhang H., Yin J., Wen Q., Cho C.H., Li M., Xiao Z. Natural killer cells as a double-edged sword in cancer immunotherapy: a comprehensive review from cytokine therapy to adoptive cell immunotherapy. *Pharmacol. Res.*, 2020, Vol. 155, 104691. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104691].
101. Wust P., Hildebrandt B., Sreenivasa G., Rau B., Gellermann J., Riess H., Felix R., Schlag P.M. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol.*, 2002, Vol. 3, no. 8, pp. 487-497.
102. Xei W., Liu F., Wang Y., Ren X., Wang T., Chen Z., Tang M., Sun F., Li Z., Wang M., Zhang J. VEGFR2 targeted antibody fused with MICA stimulates NKG2D mediated immunosurveillance and exhibits potent anti-tumor activity against breast cancer. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, no. 13, pp. 16455-16471.
103. Xu X., Rao G.S., Groh V., Spies T., Gattuso P., Kaufman H.L., Plate J., Prinz R.A. Major histocompatibility complex class I-related chain A/B (MICA/B) expression in tumor tissue and serum of pancreatic cancer: role of uric acid accumulation in gemcitabine-induced MICA/B expression. *BMC Cancer*, 2011, Vol. 11, 194. doi: 10.1186/1471-2407-11-194.
104. Yamada N., Yamanegi K., Ohyama H., Hata M., Nakasho K., Futani H., Okamura H., Terada N. Hypoxia downregulates the expression of cell surface MICA without increasing soluble MICA in osteosarcoma cells in a HIF-1-dependent manner. *Int. J. Oncol.*, 2012, Vol. 41, no. 6, pp. 2005-2012.
105. Zhang C., Wang Y., Zhou Z., Zhang J., Tian Z. Sodium butyrate upregulates expression of NKG2D ligand MICA/B in HeLa and HepG2 cell lines and increases their susceptibility to NK lysis. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2009, Vol. 58, no. 8, pp. 1275-1285.
106. Zhang X., Yan L., Jiao W., Ren J., Xing N. The clinical and biological significance of MICA in clear cell renal cell carcinoma patients. *Tumor Biol.*, 2016, Vol. 37, pp. 2153-2159.
107. Zhao S., Wang H., Nie Y., Mi Q., Chen X., Hou Y. Midkine upregulates MICA/B expression in human gastric cancer cells and decreases natural killer cell cytotoxicity. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2012, Vol. 61, no. 10, pp. 1745-1753.
108. Zhao Y., Chen N., Yu Y., Zhou L., Niu C., Liu Y., Tian H., Lv Z., Han F., Cui J. Prognostic value of MICA / B in cancers: a systematic review. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 56, pp. 96384-96395.

109. Zingoni A., Cecere F., Vulpis E., Fionda C., Molfetta R., Soriani A., Petrucci M.T., Ricciardi M.R., Fuerst D., Amendola M.G., Mytilineos J., Cerboni C., Paolini R., Cippitelli M., Santoni A. Genotoxic stress induces senescence-associated ADAM10-dependent release of NKG2D MIC ligands in multiple myeloma cells, *J. Immunol.*, 2015, Vol. 195, no. 2, pp. 736-748.
110. Zou Y., Bresnahan W., Taylor R.T., Stastny P. Effect of human cytomegalovirus on expression of MHC class I-Related chains A. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 5, pp. 3098-3104.
111. Zou Y., Mirbaha F., Lazaro A., Zhang Y., Lavingia B., Stastny P. MICA is a target for complement-dependent cytotoxicity with mouse monoclonal antibodies and human alloantibodies. *Hum. Immunol.*, Vol. 63, pp. 30-39.
112. Zwirner N.W., Dole K., Stastny P. Differential surface expression of MICA by endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, and monocytes. *Hum. Immunol.*, 1999, Vol. 60, no. 4, pp. 323-330.
113. Zwirner N.W., Fuertes M.B., Girart M.V., Domaica C.I., Rossi L.E. Cytokine-driven regulation of NK cell functions in tumor immunity: role of the MICA-NKG2D system. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2007, Vol. 18, no. 1-2, pp. 159-170.

Авторы:

Столбовая А.Ю. — научный сотрудник лаборатории гибридной технологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ; лаборант-исследователь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Смирнов И.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гибридной технологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ; младший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Самойлович М.П. — д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории гибридной технологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры цитологии и гистологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Stolbovaya A.Yu., Research Associate, Laboratory of Hybridoma Technology, A. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; Research Laboratory Assistant, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Postgraduate Student, V. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

Smirnov I.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Hybridoma Technology, A. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; Junior Research Associate, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Samoylovich M.P., PhD, MD (Biology), Main Research Associate, Head, Laboratory of Hybridoma Technology, A. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation; Professor, Department of Cytology and Histology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation