

自然杀伤细胞免疫功能相关糖结合蛋白的研究进展*

阳佳君 刘夏薇 舒健 张坤 李铮**

(西北大学生命科学学院功能糖组学实验室, 西安 710069)

摘要 自然杀伤(NK)细胞是固有免疫系统的重要组成部分, 其作为抵抗病原体和癌变细胞的第一道机体防线, 通过释放穿孔素、颗粒酶等介导的细胞毒作用杀伤靶细胞. 随着糖组学的飞速发展, 大量研究报道糖基化异常往往与细胞的病变相关, 这为免疫学研究及疾病的治疗策略提供了全新的研究角度. NK 细胞作为固有免疫系统的主要效应细胞之一, 其活性及功能受细胞表面糖基化修饰及相关糖结合蛋白(例如 siglec、selectin 及 galectin)的影响较大, siglec 通过与肿瘤细胞表面上调的唾液酸化糖链结合以抑制 NK 细胞活化, selectin 与其配体相互作用促进 NK 细胞的免疫功能, galectin 结合 β -半乳糖苷介导 NK 细胞免疫进程. 因此, 本文从糖组学的角度概述与 NK 细胞免疫功能相关的糖结合蛋白及与其相互作用糖链的最新研究进展, 并且讨论了病变过程中糖结合蛋白异常对肿瘤进程的影响, 以及其在疾病治疗策略方面的应用前景.

关键词 NK 细胞, 免疫, 糖基化, 糖结合蛋白

学科分类号 Q7

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0020

自然杀伤(NK)细胞是从骨髓衍生发展而来的免疫细胞, 成熟后转移到外周组织, 以及脾脏、肝脏、肺等器官, 其作为固有免疫系统的重要部分, 构成抵抗病原体和癌变细胞的第一道机体防线^[1]. NK 细胞通过释放穿孔素、颗粒酶、肿瘤坏死因子、人凋亡因子(FAS)及人凋亡因子相关配体(FASL)等介导的细胞毒作用来溶解靶细胞, 增强靶细胞对 NK 细胞介导的细胞毒性作用的敏感性, 同时通过分泌促炎症细胞因子和趋化因子来活化和招募机体内其他免疫细胞^[2]. NK 细胞的活性由其表面受体调节, 包括杀伤活化受体和抑制受体, 例如 NK 细胞免疫球蛋白样受体(KIRs), 它可以识别人白细胞抗原(HLA)蛋白, 当抑制性 KIRs 与 HLA I 类分子结合时导致 NK 细胞功能受到抑制^[3], 反之, 活化性 KIRs 与 HLA I 类分子结合或者抑制性 KIRs 丢失时则引起 NK 细胞活化^[4]. 研究表明, 许多癌症细胞通过逃避 NK 细胞杀伤活化受体或者过结合 NK 细胞杀伤抑制受体降低 NK 细胞的杀伤活性, 从而逃避 NK 细胞免疫监控.

糖组学是研究生物体内所有糖链结构、表达和

功能的一个新兴研究领域^[5], 糖组学的发展为免疫学研究及疾病的治疗策略提供了全新的切入点. 近年来, 大量研究报道, 异常糖基化与许多疾病的发生发展密切相关, 特别是 NK 细胞作为固有免疫系统的主要效应细胞之一, 其活性及功能受糖结合蛋白的影响较大. 因此, 本文从糖组学的角度概述与 NK 细胞免疫功能相关的糖结合蛋白及与其相互作用的糖链研究进展, 并且讨论了病变过程中发生的糖结合蛋白异常对肿瘤进程的影响, 以及其在疾病治疗策略方面的应用前景.

1 NK 细胞与糖基化

细胞表面糖基化复杂, 其在细胞各项生命活动中发挥的作用举足轻重, 蛋白质糖基化修饰异常往往与细胞的病变相关. 大量研究表明, 肿瘤细胞表

* 国家自然科学基金资助项目(81372365).

** 通讯联系人.

Tel: 029-88304104, E-mail: zhengli@nwu.edu.cn

收稿日期: 2017-01-12, 接受日期: 2017-04-22

面糖基化修饰对免疫系统有较大影响, 肿瘤发生过程中, 糖基化的改变影响机体的免疫应答, 从而调控肿瘤进程. 细胞表面糖链主要以两种方式与蛋白质相连: N-乙酰葡萄糖胺与天冬酰胺连接的 N-糖链, 以及 N-乙酰半乳糖胺、N-乙酰葡萄糖胺、半乳糖等与丝氨酸或苏氨酸连接的 O-糖链^[6]. N-糖链在肿瘤转移中扮演着重要角色, 例如, N-糖链分支酶 β -1、6-乙酰氨基葡萄糖转移酶 V 的活性增加, 会减少正常细胞与肿瘤细胞之间的相互作用, 促进肿瘤细胞的分离与侵袭^[7]. β -1、6-乙酰氨基葡萄糖转移酶 III 表达上调, 减少肿瘤细胞与细胞外基质的黏附作用, 从而抑制黑色素瘤细胞的转移. HNK-1 聚糖广泛存在于人类 NK 细胞抗原及诸多黏附分子中, 可以抑制星形细胞肿瘤的侵袭和转移^[8]. 另一方面, 肿瘤细胞 O-糖基化修饰影响机体免疫应答. 例如, Core2 β 1-6 N-乙酰葡萄糖胺基转移酶 (C2GnT) 是调控 O-糖链表达的关键酶, 含有 C2GnT 的癌细胞通过表达 O-糖链逃逸 NK 细胞免疫作用, 所以拥有 C2GnT 的细胞具有更强的抵抗 NK 细胞杀伤的能力^[9]. 此外, O-甘露糖参与病毒侵入宿主细胞、癌细胞转移、细胞黏附等过程^[10]. 唾液酸化及岩藻糖基化修饰在 N-、O-糖链结构中十分常见, 其在肿瘤形成的各个步骤都发挥重要作用^[11], 例如纤维肉瘤细胞利用 α 2-6 连接的唾液酸逃逸免疫监控^[12], 唾液酸化糖链的高表达通常与恶性肿瘤的不良预后反应密切相关^[13].

NK 细胞作为固有免疫系统重要的组成部分, 糖基化异常与其功能发挥息息相关. 研究表明, NK 细胞免疫受体-配体糖基化类型的改变会影响病毒感染进程, 在 HIV-1 病毒感染过程中, HIV-1 病毒改变 HLA I 糖基化类型, 这种现象作为宿主回应机制, 或者作为病毒的免疫逃逸策略, 取决于糖基化类型改变之后 HLA I 和 NK 细胞受体的结合是被加强还是减弱^[14-15], 在其他病毒和细菌感染中也发现了此现象, 例如丙型肝炎病毒利用糖基化的改变抑制 HLA I 的表达, 从而逃避 NK 细胞免疫监控^[16]. 与之相似, 肿瘤细胞通过改变表面蛋白糖基化修饰影响 NK 细胞应答. Salzberger 等^[17]使用衣霉素(TUN)和栗树精胺(CSP)等糖基化抑制剂来检测糖基化修饰对 NK 细胞杀伤活化受体 KIR3DL1 与其配体 HLA-B*57:01 结合及对 NK 细胞功能的影响, 发现当靶细胞表面 HLA-B*57:01 的 N-糖基化被抑制后, KIR3DL1 与 HLA-B*57:01 的结合减弱, 进而抑制 NK 细胞功能, 这说明

HLA-B*57:01 的 N-糖链对于其结合 KIR3DL1 是至关重要的, 并且可以影响 NK 细胞的功能. 硫酸乙酰肝素是高度硫酸化的聚糖, 可以阻碍肿瘤浸润、转移以及转移灶处的血管生成, PG545 是抑制肿瘤血管生成和乙酰肝素酶表达的肿瘤抑制物^[18], 研究表明, PG545 的抗肿瘤作用依赖于 NK 细胞活性: PG545 通过招募 TLR9 配体 CpG 来增强其活性, 同时, CpG 的积累促进 IL-12 的产生, IL-12 进一步刺激 NK 细胞活化, 总之, PG545 促进 NK 细胞的活化及增殖, 间接增强了 PG545 的抗肿瘤作用.

2 与 NK 细胞免疫效应相关的糖结合蛋白

糖结合蛋白(GBPs)有两个主要的家族: 凝集素和糖胺聚糖结合蛋白. 目前研究发现: 影响固有免疫系统中 NK 细胞免疫功能的糖结合蛋白多为凝集素家族成员, 其中与 NK 细胞功能密切相关的有 3 类凝集素: 结合唾液酸的免疫球蛋白样凝集素(siglec)、选凝素(selectin)及半乳凝素(galectin), 其对 NK 细胞免疫功能的影响范围广泛, 包括病原体的识别、细胞黏附、NK 细胞活化等.

2.1 Siglec: 结合唾液酸化糖链, 抑制 NK 细胞杀伤活化受体

Siglec 是结合唾液酸化糖链的凝集素表面受体分子, 其结构包括一个 V 型氨基端免疫球蛋白结构域以调控唾液酸的识别, 以及若干个不同的免疫球蛋白结构域. 根据其序列相似性和进化保守性, siglec 被分为两类: 第一类包括 Sn(唾液酸黏附素, siglec-1)、CD22 (siglec-2)、MAG (siglec-4) 和 siglec-15, 均存在于哺乳动物体内; 第二类是 CD33 相关 siglec, 其中 siglec-5、-6、-7、-8、-9、-10、-11、-14 和 -16 存在于人体, siglec-E、-F、-G 和 -H 存在于鼠科动物^[19], 在 NK 细胞中表达的 siglec 是 siglec-7 和 siglec-9. 哺乳动物糖组存在的大部分唾液酸化糖链可以被 siglec 识别并作为配体, 并且参与 siglec 黏附、细胞信号转导等过程, 但是 siglec 所识别的配体结构的区域选择性和空间性存在差异^[20], 例如 siglec-7 和 siglec-11 识别 Neu5Ac(α 2-8)Neu5A 结构, 而 siglec-9 和 siglec-8 等识别的配体结构一般包括唾液酸和硫酸基团^[21].

Siglec 与经典的 NK 细胞杀伤抑制受体 CD94/NKG2A、KIRs 类似, 在胞质区域都拥有 1 个或多个免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIMs)^[22]. 肿瘤细胞表面唾液酸化糖链结合 NK 细胞表面 siglec 后, 启动

胞内 ITIMs, 间接抑制 NK 细胞杀伤活化受体与其配体的结合. Xiao 等^[23]用抗体-唾液酸化酶复合物去除肿瘤细胞表面糖链的唾液酸之后, 破坏了 siglec 与肿瘤细胞的结合, 并且增强了 NK 细胞杀伤活化受体与配体的结合, 从而提高 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤敏感性. Jandus 等^[24]发现, 除 PBMCs 及初生黑色素瘤外, siglec-7 和 siglec-9 配体在许多类型的肿瘤细胞中均高度表达, 并影响 NK 细胞介导的细胞毒作用; 使用唾液酸苷酶去除 K562 及 HeLa 细胞系的唾液酸化糖链, 然后将其分别与 NK 细胞共培养, 发现干扰素、肿瘤坏死因子和巨噬细胞炎症蛋白的表达量较唾液酸苷酶处理前大幅增加, NK 细胞毒作用显著增强, 但对于不含有唾液酸化糖链的 721.221 细胞系处理前后并无显著差异; 此研究揭示了 NK 细胞杀伤抑制受体

siglec-9 和 siglec-7 的唾液酸化配体在肿瘤细胞中广泛表达, 其优先与 NK 细胞表面 siglec-7 和 siglec-9 结合, 进而抑制 NK 细胞杀伤活性. Belisle 等^[25]发现卵巢癌细胞表面 MUC16 表达上调, 并且作为 siglec-9 配体促进肿瘤细胞黏附及转移. 此外, 神经节苷脂也可作为 siglec 配体参与调节 NK 细胞免疫应答. Ito 等^[26]发现, 神经节苷脂在肾细胞癌 (RCC) 中表达上调, 并与 siglec-7 高度结合, 神经节苷脂结合 NK 细胞表面的 siglec 受体产生抑制信号, 帮助肿瘤细胞逃逸 NK 细胞毒性作用^[27]. 综上所述, 在恶性转化细胞中, 由于糖合成途径异常, 导致肿瘤细胞唾液酸化糖链表达上调, 其与 NK 细胞表面 siglec 结合, 抑制 NK 细胞的杀伤活性 (图 1).

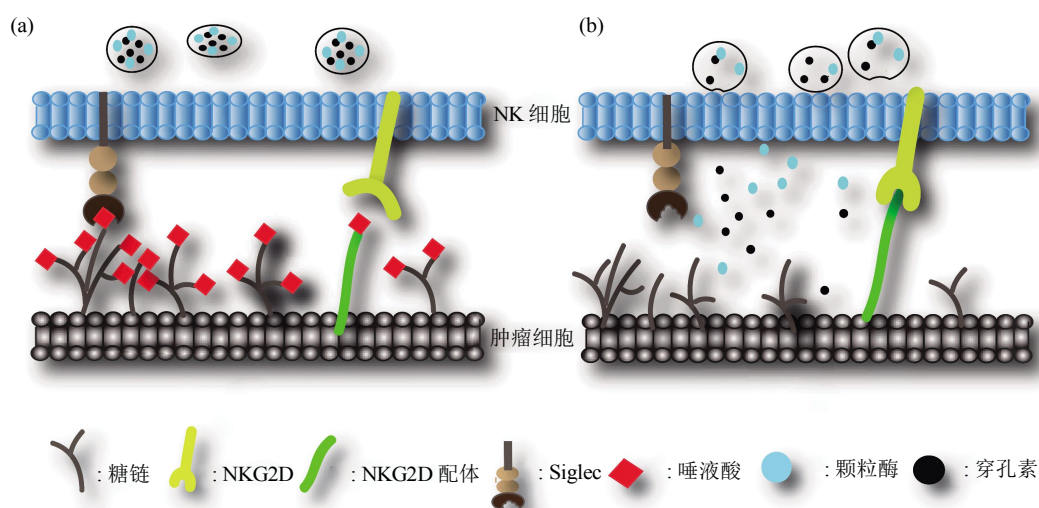


Fig. 1 The tumor cell surface of hypersialylated glycans effects on NK cells

图 1 肿瘤细胞表面上调的唾液酸化聚糖对 NK 细胞的影响

(a) 肿瘤细胞表面唾液酸化聚糖表达上调, 与 NK 细胞杀伤抑制受体 siglec 结合, 抑制 NK 细胞杀伤活性; NK 细胞表面杀伤活化受体 (如 NKG2D) 由于其配体糖基化修饰发生改变, 导致二者的结合受阻, 从而无法启动 NK 细胞活化途径. (b) 肿瘤细胞表面聚糖不含有唾液酸时, NK 细胞杀伤抑制受体 siglec 由于缺乏配体而不能激活; NK 细胞表面活化受体与配体正常结合, NK 细胞杀伤活性激活, 释放颗粒酶、穿孔素等作用于靶细胞.

2.2 Selectin: 调控 NK 细胞免疫监视作用

选凝素 (selectin) 是 C 型凝集素家族成员, 存在于白细胞 (L-selectin)、血小板 (P-selectin)、内皮细胞 (E-selectin), 属于 II 型膜蛋白, 其 N 端有一个 C 型凝集素结构域, 连接着一个表皮生长因子结构域及若干个串联重复的蛋白结构域^[28]. Selectin 的糖类配体包括 E-选凝素配体-1 (ESL-1)、P-选凝素糖蛋白配体-1 (PSGL-1)、CD34、人皮肤淋巴细胞相

关抗原 (CLA)、糖蛋白 GlyCAM-1 等 (表 1), 黏蛋白是 selectin 的天然配体, 其携带唾液酸化、岩藻糖基化或硫酸化糖链, 黏蛋白的高度糖基化及糖型的改变是肿瘤细胞的显著特征, 例如, 黏蛋白 O-糖链的唾液酸化 Lewis X (SLe^x) 和唾液酸化 Lewis A (SLe^a) 在肿瘤细胞中大幅增加, 并且参与调控肿瘤细胞, 侵袭淋巴腺及静脉^[29].

Table 1 Classifications and characteristics of selectins
表 1 Selectins 分类及特征

名称	别名	表达部位	配体	功能	参考文献
E-selectin	SELE, CD62E, ELAM1, ESEL, LECAM2	内皮细胞	唾液酸化 Lewis X、Lewis A, ESL-1, PSGL-1, CD44, DR3, LAMP1, LAMP2, CD44v, Mac2-BP, α2-3 连接的唾液酸化鞘糖脂, MUC16	介导白细胞招募及黏附, 调控肿瘤细胞黏附到内皮细胞	[30-31]
L-selectin	SELL, CD62L, LAM1, LECAM1, LEU8, LNHR, LSEL, LYAM1, PLNHR, TQ1	白细胞	GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1, PSGL-1, MUC16, 硫酸乙酰肝素, 唾液酸化, 岩藻多糖, Lewis X	介导白细胞招募及黏附、淋巴细胞运动到淋巴结或者次级淋巴器官	[32-33]
P-selectin	SELP, CD62, CD62P, GMP140, GRMP, LECAM3, PADGEM, PSEL	血小板, 血管内皮细胞	PSGL-1, 硫酸乙酰肝素, 岩藻多糖, TIM-1 糖蛋白, 唾液酸化 Lewis X	介导白细胞招募及黏附、血小板的招募和聚集	[34]

Selectin 在免疫系统中发挥积极作用(图 2), 例如缺乏 L-selectin 或者 L-selectin 配体时, NK 细胞介导的抑制肿瘤细胞转移作用被减弱^[35], 此外, 肿瘤细胞的生长速度与 selectin 表达量呈反比关系^[36]. Sobolev 等^[37]通过免疫活性老鼠 C57BL/6 探究

selectin 的肿瘤监视作用, 发现 NK 细胞的招募功能由于缺少 selectin 而受到破坏, 肿瘤重量显著增加, 但是肿瘤重量在同时缺少 NK 细胞和 selectin 时并没有进一步增长, 表明 selectin 和 NK 细胞是通过同一通路抑制肿瘤生长. Perfilyeva 等^[38]发现,

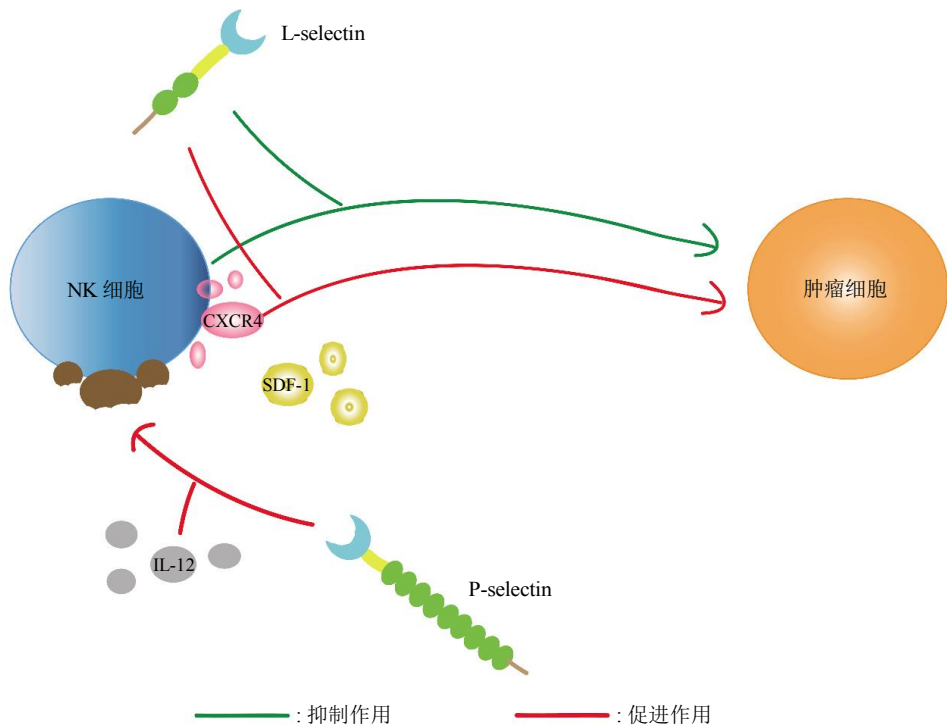


Fig. 2 The positive roles of selectin for NK cell activity
图 2 Selectin 对 NK 细胞免疫功能的积极作用

Selectin 在免疫系统中发挥积极作用: L-selectin 抑制肿瘤细胞的转移及降低其生长速度; 趋化因子 SDF-1 通过招募免疫活性细胞从而促进肿瘤细胞溶解, L-selectin 会刺激 SDF-1 的特异性配体 CXCR4 在 NK 细胞中表达, 间接地促进肿瘤细胞溶解; NK 细胞表面存在大量的 P-selectin 配体(PSGL-1), 当其与 P-selectin 结合后促进 NK 细胞发挥免疫效应, IL-12 可增强 NK 细胞结合 P-selectin 的能力, 进而帮助 NK 细胞发挥免疫功能.

L-selectin 会刺激趋化因子 SDF-1 的特异性配体 CXCR4 在 NK 细胞中表达, SDF-1 通过招募免疫活性细胞从而促进肿瘤细胞溶解, 但是由于癌症患者体内 L-selectin 水平较低, 间接地抑制了 SDF-1 介导的肿瘤细胞溶解作用. 此外, NK 细胞大量表达 P-selectin 糖蛋白配体 1(PSGL-1), 当其与靶细胞表面 P-selectin 结合后促进 NK 细胞发挥免疫效应, 但是自然状态下 PSGL-1 与 P-selectin 的结合率较低, 而 IL-12 可将 NK 细胞与 P-selectin 的结合率从 15%提高到 65%左右, 由此可见, IL-12 可增强 NK 细胞结合 P-selectin 的能力, 进而促进 NK 细胞发挥免疫功能^[39]. 虽然 P-selectin 具有抑制肿瘤发展的作用, 但是血小板通过派生 TGF- β 损坏 NK 细胞效应器功能, 并且转移相关 MHC- I 到肿瘤细胞以抑制 NK 细胞识别, 从而帮助肿瘤细胞逃逸 NK 细胞攻击^[40]. 有报道称, E-selectin 表达水平与炎症程度、免疫失调、肝脏感染, 甚至是肝纤维化存在联系, 人体感染乙型肝炎病毒后, 被感染的肝细胞和活性白细胞产生大量 TNF- α , TNF- α 激活局部淋巴球释放炎症细胞因子, 促进血管内皮细

胞表达 E-selectin, 高表达的 E-selectin 或促进更多的 NK 细胞迁移, 引起局部的免疫应答^[41].

2.3 Galectin: 介导 NK 细胞的免疫进程

半乳糖凝集素(galectin)属于凝集素超家族的一部分, 其结合 β - 半乳糖苷参与许多生理过程, 包括机体免疫和肿瘤进程^[42], 此过程由一个约 14 ku 大小的糖类识别结构域(CRD)所调节^[43]. 目前在人体中鉴别到的 galectin 一共有 10 种(表 2), 根据其结构特征可以分为 3 类: 第一类为典型的半乳糖凝集素(galectin-1, -2, -7, -10, -13), 其具有一个 CRD 结构, 并且能够在细胞表面形成二聚体晶格; 第二类为嵌合体半乳糖凝集素(galectin-3), 包含一个 CRD 结构和非凝集素的 N 端结构域, 负责聚合形成不同的几何形复杂晶格; 第三类为串联重复的半乳糖凝集素(galectin-4, -8, -9, -12), 具有 2 个 CRDs 结构, 其 N 端“尾巴”通过脯氨酸、络氨酸、甘氨酸等串联重复聚集在一起形成一个复杂晶格^[44]. NK 细胞中表达的 galectin 主要有 3 个: galectin-1、galectin-3、galectin-9.

Table 2 Function and expression of galectins
表 2 Galectin 功能及表达

名称	功能	表达水平(肿瘤 / 正常组织)	参考文献
Galectin-1	调节细胞 - 细胞、细胞 - 细胞外基质反应, 作为消各自分泌生长因子调节细胞增殖, 在妊娠期参与建立免疫耐受, 负调节 B 淋巴细胞受体, 激活细胞凋亡, 抑制 Th1 和 Th17 免疫反应	D/U: 舌, 子宫, 咽喉, 口腔, 膀胱 U: 肝脏, 结肠, 乳腺, 卵巢, 宫颈, 前列腺, 肺脏, 肾脏, 淋巴组织, 骨髓, 甲状腺, 皮肤, 胰腺	[45-53]
Galectin-2	减少动脉生成, 促进表达促炎症细胞因子, 诱导细胞凋亡	D: 肝脏, 结肠, 胸腺, 皮肤 U: 卵巢, 肺脏, 甲状腺	[54-56]
Galectin-3	抗菌活性, 参与细胞黏附、活化、趋化、生长、分化、周期、凋亡, 参与癌症、炎症、纤维发生、组织修复、心脏病和中风等疾病的发生发展	D/U: 舌, 结肠, 胸腺, 卵巢, 子宫, 咽喉, 脑部, 肾脏, 淋巴组织, 皮肤 D: 口腔, 宫颈, 前列腺, 鼻腔, 皮肤 U: 胰腺, 胆囊, 肝脏, 肺脏, 垂体, 膀胱, 肾上腺, 骨髓, 甲状腺	[57-66]
Galectin-4	参与形成脂筏结构, 刺激 CD4 ⁺ T 细胞产生 IL-6	D: 结肠, 前列腺, 皮肤 U: 胰腺, 肝脏, 卵巢, 膀胱	[67-69]
Galectin-7	参与角质细胞分化, 介导角质细胞的 P53 蛋白对凋亡的影响, 促进氨基端激酶活性及线粒体细胞色素 C 的释放	D/U: 胃部, 膀胱 D: 宫颈, 皮肤 U: 食管, 结肠, 胸腺, 咽喉, 肾脏, 骨髓, 甲状腺	[70-74]
Galectin-8	结合细胞外基质的整联蛋白诱导细胞凋亡、调节细胞黏附和存活, 调节细胞表面受体	D/U: 喉部 D: 胰腺, 肝脏, 结肠, 皮肤 U: 胸腺, 前列腺, 咽部, 肺脏, 膀胱, 淋巴组织	[75-76]
Galectin-9	作为肾脏尿酸转运体, 诱导胸腺细胞和 Th1 细胞凋亡, 促进 CD8 成熟及释放炎症细胞因子, 促进组织炎症反应	D/U: 胃部 D: 肝脏, 宫颈, 前列腺, 皮肤 U: 口腔, 胰腺, 淋巴组织	[77-81]
Galectin-10	抑制 T 细胞增殖, 调节 T 细胞功能	-	[82]
Galectin-12	刺激脂肪细胞凋亡及分化	D: 前列腺	[83]
Galectin-13	具有磷脂酶 B 活性, 抗炎症功能, 促进细胞凋亡	-	[84]

D(Down):下调; U(Up): 上调; D/U: 上调或者下调.

大多数凝集素都具有抗甲型流感活性,例如哺乳动物血清内的 β 抑制剂属于 Ca^{2+} 依赖型凝集素,其被绑定在甲型流感病毒(IAV)血球凝集素富含甘露糖的部位以抑制病毒感染,此外, Galectin 也参与 IAV 的固有免疫调节^[85]. Baker 等^[86]发现,抑制神经胶质瘤细胞中 galectin-1 的表达,可以提高肿瘤微环境中 NK 细胞的积累速度,而且增加了神经胶质瘤细胞对 NK 细胞介导的溶解作用的敏感性,直到肿瘤细胞被完全清除.

Galectin-9 在骨髓、淋巴结、肝脏、胸腺、脾脏等高度表达,而且在慢性病毒感染病人中表达水平较高^[87]. Galectin-9 能与多种配体反应,例如黏蛋白 3(Tim-3)^[88]、人类疱疹病毒膜蛋白 1 及蛋白质二硫键异构酶(PDI)家族^[89],并通过与不同配体的结合实现对 NK 细胞活性的调节,例如 Tim-3 参与介导 galectin-9 对 NK 细胞活性的抑制作用^[90],此过程显著减少 IFN- γ 的产生^[91]. Komita 等^[92]发现, Tim-3 大量存在时, NK 细胞渗入胃肠道间质瘤(GIST)组织受到抑制,考虑到 Tim-3 的受体——galectin-9 在 GIST 肿瘤细胞中高度表达,作者推测 NK 细胞功能被 Tim-3/galectin-9 通路所抑制.此外,研究发现,虽然大肠癌组织中有相对较高水平的 NK 细胞趋化因子,但是大肠肿瘤微环境中的 NK 细胞比邻近正常黏膜的 NK 细胞更为罕见,这似乎说明趋化因子并不足以招募 NK 细胞到肿瘤组织^[93], NK 细胞的招募还依赖于受体-配体作用.另一方面, galectin-9 抑制多种人体免疫激活基因的表达,其影响过程包括 NK 细胞介导的细胞毒性通路、淋巴细胞毒性蛋白的产生、NK 细胞产生的 γ 干扰素(IFN- γ)比例等, galectin-9 基因敲除小鼠经过短期的巨细胞病毒感染后, NK 细胞产生的 IFN- γ 比例显著提高,而且在小鼠的肝脏内积累了大量 NK 细胞^[94]. Wang 等^[95]通过分析 128 例大肠癌病人数据、组织样本和正常结肠黏膜样本,发现 galectin-9 主要在肿瘤细胞和正常腺细胞中表达,但是表达量存在差异, Galectin-9 表达量较高的大肠癌病人平均存活率为 87 个月,而 galectin-9 表达量较低的病人平均存活率仅 34 个月,而且 galectin-9 通过调节细胞中的 F-肌动蛋白极化以及 Rho/ROCK 信号通路来促进 NK 细胞的迁移运动,从而促进 NK 细胞到达病灶发挥作用.正如前文所提, galectin-9 在特定的肿瘤细胞中表达量较高,但其在某些癌组织中表达水平却比正常组织低,例如黑色素瘤、乳腺癌及胃癌,表明 galectin-9 在肿

瘤组织中的表达存在差异,其介导的 NK 细胞免疫作用及参与的生理过程较为复杂.

乳腺癌和黑色素瘤细胞中的 galectin-3 促进肿瘤细胞生长、存活及转移^[96]. Wang 等^[97]利用宫颈癌和乳腺癌模型,发现肿瘤细胞释放的 galectin-3 作为 NKp30 的抑制性配体与其结合,从而抑制 NKp-30 介导的 NK 细胞溶解靶细胞作用. Radosavljevic 等^[98]发现 galectin-3 缺陷小鼠体内,恶性黑色素瘤细胞向肺部的转移受到抑制,而且其比对照组具有更高水平的 IFN- γ 和 IL-17.一般来说, Galectin-3 抑制 NK 细胞免疫是通过保护肿瘤细胞配体远离 NK 细胞杀伤活化受体来实现的, NKG2D 和肿瘤细胞配体 MHC I 类链相关分子(MICA 及 MICB)的结合对于消除肿瘤细胞至关重要^[99], NKG2D 和 MICA 结合后, NK 细胞被激活释放细胞凋亡物质,例如颗粒酶 B 和穿孔素,杀伤肿瘤靶细胞^[100]. 肿瘤细胞表面配体 MHC I 类链相关分子在大多数正常组织和细胞中缺失或表达量低,但在胃癌、肺癌等上皮肿瘤细胞表面高表达,若 MICA 上 NKG2D 的结合位点的 O-糖链被 N-乙酰氨基乳糖和 galectin-3 所修饰, NKG2D 与 MICA 的亲和力将受到影响,从而严重的降低 NK 细胞的活性^[101]. 另一方面, NK 细胞携带的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)与肿瘤细胞表达的死亡受体(如 DR4 等),相互作用导致肿瘤细胞凋亡,若肿瘤细胞表面黏蛋白 1(MUC1)被 N-乙酰氨基乳糖和 galectin-3 所修饰, TRAIL 与 DR4 反应受到干扰,从而阻断肿瘤细胞进入凋亡程序^[102]. 总而言之, Galectin-3 通过两个机制调节 NK 细胞杀伤作用:一是 NK 细胞受体-配体介导的肿瘤杀伤途径,二是肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)介导的杀伤作用(图 3).

3 总结与展望

NK 细胞与糖类物质相互作用对生物学进程、宿主-病原体反应及疾病进程产生重要影响,例如慢性炎症和肿瘤疾病等^[103]. 了解其发生机制不仅可以更好地阐明 NK 细胞与糖类物质互作的生物学功能,为研究疾病的发生机制开拓新方向,而且可以应用于免疫学研究、药物开发、疾病诊断、临床治疗等方面,有利于新兴诊断工具的发展.基于 galectin 和 siglec 等糖结合蛋白通过识别带有甘露糖和 N-乙酰半乳糖胺的表面聚糖抗原表位去结合外来病原体的原型启发^[104],有大量学者致力于利

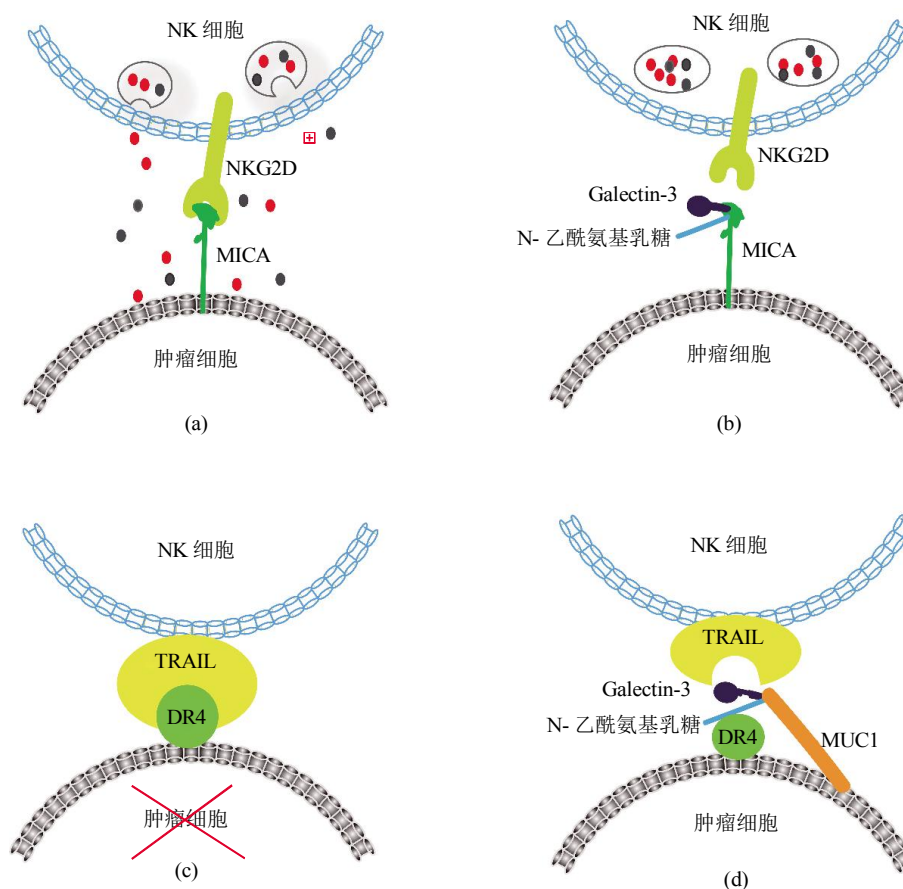


Fig. 3 Galectin-3 and N-acetylglucosamine adjust the process of killing activity of NK cells

图3 Galectin-3 及 N-乙酰氨基乳糖调控 NK 细胞杀伤活性过程

(a) NK 细胞杀伤活化受体 NKG2D 可识别 MHC I 类链相关分子(MICA 和 MICB), 并由此被激活, 然后分泌颗粒酶 B 和穿孔素等杀伤肿瘤靶细胞; (b) MICA 经过 N-乙酰氨基乳糖及 galectin-3 修饰后, 影响 MICA 与 NAG2D 的结合, 严重损伤了 NK 细胞活性; (c, d) 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)介导的杀伤作用: TRAIL 通过与肿瘤细胞死亡受体, 例如 DR4, 相互作用导致肿瘤靶细胞凋亡, 但是细胞表面黏蛋白 1(MUC1)携带的 N-乙酰氨基乳糖和 galectin-3 会干扰 NK 细胞 TRAIL 与肿瘤受体 DR4 反应, 从而无法使靶细胞凋亡。

用 HIV 表面糖类设计抗 HIV 药物及治疗靶标。越来越多的研究表明, 肿瘤的发生发展与糖基化异常密切相关, 肿瘤的发展过程中, 与 NK 细胞活性相关的糖基化往往发生改变, 并对 NK 细胞的活化、转移、细胞毒作用等产生影响, 进而降低或提高 NK 细胞杀伤靶细胞活性。因此, 利用 NK 细胞-糖链/凝集素之间的反应研发抗癌药物及寻找新型治疗策略已经成为一个热点, 并且具有广泛的应用前景, 例如, 癌细胞表达高水平的 siglec 配体以逃逸 NK 细胞的杀伤作用, 故在临床治疗中或许可以通过降低癌细胞表面唾液酸水平或者封锁 siglec 位点来促进肿瘤细胞的死亡。此外, 肿瘤细胞表达的

异常糖链或糖蛋白(例如 MUC-1 等)有望作为生物标记物和药物作用靶点。尽管糖生物学与糖免疫学较为复杂, 但是糖链及 GBPs 在免疫应答中发挥的作用已逐渐被揭示, 目前, 与 NK 细胞免疫功能相关的糖结合蛋白的研究较为透彻, 相关糖基化位点、糖基因、糖基转移酶等的研究日益增多, 但是多数研究还停留在现象发现阶段, 所以未来的研究趋势将集中于对其发生机制、作用通路的探索, 这将加速推进糖免疫学及新型治疗策略的研究。

参 考 文 献

- [1] Becker P S, Suck G, Nowakowska P, *et al.* Selection and expansion

- of natural killer cells for NK cell-based immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, **65**(4): 477–484
- [2] Campbell K S, Hasegawa J. Natural killer cell biology: an update and future directions. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, **132**(3): 536–544
- [3] Long E O, Kim H S, Liu D, *et al.* Controlling natural killer cell responses: integration of signals for activation and inhibition. *Annu Rev Immunol*, 2013, **31**(31): 227–258
- [4] Körner C, Altfeld M. Role of KIR3DS1 in human diseases. *Front Immunol*, 2012, **3**(3): 326–336
- [5] 李 铮. 糖组学研究技术. 北京: 高等教育出版社, 2015
Li Z. Technology for glycomics. Beijing: Higher Education Press, 2015
- [6] Tsuboi S, Hatakeyama S, Ohyama C, *et al.* Two opposing roles of O-glycans in tumor metastasis. *Trends Mol Med*, 2012, **18**(4): 224–232
- [7] Dennis J W, Pawling J, Cheung P, *et al.* UDP-N-acetylglucosamine: alpha-6-D-mannoside beta1,6 Nacetylglucosaminyltransferase V (Mgat5) deficient mice. *Biochim Biophys Acta*, 2002, **1573**(3): 414–422
- [8] Suzuki-Anekoji M, Suzuki M, Kobayashi T, *et al.* HNK-1 glycan functions as a tumor suppressor for astrocytic tumor. *J Biol Chem*, 2011, **286**(37): 32824–32833
- [9] Tsuboi S, Sutoh M, Hatakeyama S, *et al.* A novel strategy for evasion of NK cell immunity by tumours expressing core2 Oglycans. *EMBO J*, 2011, **30**(15): 3173–3185
- [10] Stalnaker S H, Stuart R, Wells L. Mammalian O-mannosylation: unsolved questions of structure/function. *Curr Opin Struct Biol*, 2011, **21**(5): 603–609
- [11] Gilbert S F. Ageing and cancer as diseases of epigenesis. *J Biosci*, 2009, **34**(4): 601–604
- [12] Cohen M, Elkabets M, Perlmutter M, *et al.* Sialylation of 3-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma determines antitumor immune responses during immunoediting. *J Immunol*, 2010, **185**(10): 5869–5878
- [13] Hedlund M, Ng E, Varki A, *et al.* Alpha 2-6-Linked sialic acids on N-glycans modulate carcinoma differentiation *in vivo*. *Cancer Res*, 2008, **68**(2): 388–394
- [14] Ackerman M E, Crispin M, Yu X, *et al.* Natural variation in Fc glycosylation of HIV-specific antibodies impacts antiviral activity. *J Clin Invest*, 2013, **123**(5): 2183–2192
- [15] Vestrheim A C, Moen A, Egge-Jacobsen W, *et al.* A pilot study showing differences in glycosylation patterns of IgG subclasses induced by pneumococcal, meningococcal, and two types of influenza vaccines. *Immun Inflamm Dis*, 2014, **2**(2): 76–91
- [16] Raska M, Takahashi K, Czernekova L, *et al.* Glycosylation patterns of HIV-1 gp120 depend on the type of expressing cells and affect antibody recognition. *J Biol Chem*, 2010, **285**(27): 20860–20869
- [17] Salzberger W, Garcia-Beltran W F, Dugan H, *et al.* Influence of glycosylation inhibition on the binding of KIR3DL1 to HLA-B*57: 01. *PLoS One*, 2015, **10**(12): e0145324
- [18] Ostapoff K T, Awasthi N, Cenik B K, *et al.* PG545, an angiogenesis and heparanase inhibitor, reduces primary tumor growth and metastasis in experimental pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther*, 2013, **12**(7): 1190–1201
- [19] Crocker P R, Redelinghuys P. Siglecs as positive and negative regulators of the immune system. *Biochem Soc Trans*, 2008, **36**(6), 1467–1471
- [20] Paulson J C, Macauley M S, Kawasaki N. Siglecs as sensors of self in innate and adaptive immune responses. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, **1253**(1): 37–48
- [21] Campanero-Rhodes M A, Childs R A, Kiso M, *et al.* Carbohydrate microarrays reveal sulphation as a modulator of Siglec binding. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **344**(4): 1141–1146
- [22] Daëron M, Jaeger S, Du Pasquier L, *et al.* Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs: a quest in the past and future. *Immunol Rev*, 2008, **224**(1): 11–43
- [23] Xiao H, Woods E C, Vukojicic P, *et al.* Precision glycocalyx editing as a strategy for cancer immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(37): 10304–10309
- [24] Jandus C, Boligan K F, Chijioke O, *et al.* Interactions between Siglec-7/9 receptors and ligands influence NK cell-dependent tumor immunosurveillance. *J Clin Invest*, 2014, **124**(4): 1810–1820
- [25] Belisle J A, Horibata S, Jennifer G A, *et al.* Identification of Siglec-9 as the receptor for MUC16 on human NK cells, B cells, and monocytes. *Mol Cancer*, 2010, **9**(1): 118–131
- [26] Ito A, Handa K, Withers DA, *et al.* Binding specificity of siglec7 to disialogangliosides of renal cell carcinoma: possible role of disialogangliosides in tumor progression. *FEBS Lett*, 2001, **498**(1): 116–120
- [27] Yamaji T, Teranishi T, Alphey M S, *et al.* A small region of the natural killer cell receptor, Siglec-7, is responsible for its preferred binding to alpha 2,8-disialyl and branched alpha 2, 6-sialyl residues. A comparison with Siglec-9. *J Biol Chem*, 2002, **277**(8): 6324–6332
- [28] McEver R P. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res*, 2015, **107**(3): 331–339
- [29] Jeschke U, Mylonas I, Shabani N, *et al.* Expression of sialyl lewis X, sialyl lewis A, E-cadherin and cathepsin-D in human breast cancer: Immunohistochemical analysis in mammary carcinoma in situ invasive carcinoma and their lymph node metastasis. *Anticancer Res*, 2005, **25**(3A): 1615–1622
- [30] Shirure V S, Liu T, Delgadillo L F, *et al.* CD44 variant isoforms expressed by breast cancer cells are functional E-selectin ligands under flow conditions. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, **308**(1): C68–78
- [31] Shirure V S, Reynolds N M, Burdick M M. Mac-2 binding protein is a novel E-selectin ligand expressed by breast cancer cells. *PLoS One*, 2012, **7**(9): e445
- [32] Rosen S D. Ligands for L-selectin: homing, inflammation, and beyond. *Annu Rev Immunol*, 2004, **22**(1): 129–156

- [33] Mitoma J, Bao X, Petryanik B, *et al.* Critical functions of N-glycans in L-selectin-mediated lymphocyte homing and recruitment. *Nat Immunol*, 2007, **8**(4): 409–418
- [34] Bochner B S, Zimmermann N. Role of siglecs and related glycan-binding proteins in immune responses and immunoregulation. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, **135**(3): 598–608
- [35] Chen S, Kawashima H, Lowe J B, *et al.* Suppression of tumor formation in lymph nodes by L-selectin-mediated natural killer cell recruitment. *J Exp Med*, 2005, **202**(12): 1679–1689
- [36] Taverna D, Moher H, Crowley D, *et al.* Increased primary tumor growth in mice null for beta3- or beta3/beta5-integrins or selectins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(3): 763–768
- [37] Sobolev O, Stern P, Lacy-Hulbert A, *et al.* Natural killer cells require selectins for suppression of subcutaneous tumors. *Cancer Res*, 2009, **69**(6): 2531–2539
- [38] Perfilieva Y V, Kustova E A, Urazalieva N T, *et al.* Effects of L-selectin stimulation of the expression of chemokine receptor CXCR4 on NK cells of healthy donors and tumor patients. *Bull Exp Biol Med*, 2012, **153**(1): 86–88
- [39] Yago T, Tsukuda M, Fukushima H, *et al.* IL-12 promotes the adhesion of NK cells to endothelial selectins under flow conditions. *J Immunol*, 1998, **161**(3): 1140–1145
- [40] Placke T, Orgel M, Schaller M, *et al.* Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res*, 2012, **72**(2): 440–448
- [41] Yan M X, Mao H T, Liu Q, *et al.* Elevated levels of serum soluble E-selectin in patients with chronic hepatitis B: Correlation with T lymphocyte subsets, NK cells and liver inflammation. *Hepatol Res*, 2006, **35**(2): 111–117
- [42] Saegusa J, Hsu D K, Chen H Y, *et al.* Galectin-3 is critical for the development of the allergic inflammatory response in a mouse model of atopic dermatitis. *Am J Pathol*, 2009, **174**(3): 922–931
- [43] Thijssen V L, Rabinovich G A, Griffioen AW. Vascular Galectin: regulators of tumor progression and targets for cancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, **24**(6): 547–558
- [44] Thijssen V L, Heusschen R, Caers J, *et al.* Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim Biophys Acta*, 2015, **1855**(2): 235–247
- [45] Munoz-Suano A, Hamilton A B, Betz A G. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev*, 2011, **241**(1): 20–38
- [46] Chen R, Pan S, Ottenhof N A, *et al.* Stromal Galectin-1 expression is associated with long-term survival in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther*, 2012, **13**(10): 899–907
- [47] Dalotto-Moreno T, Croci D O, Cerliani J P, *et al.* Targeting Galectin-1 overcomes breast cancer-associated immunosuppression and prevents metastatic disease. *Cancer Res*, 2013, **73**(3): 1107–1117
- [48] Kim H J, Jeon H K, Cho Y J, *et al.* High galectin-1 expression correlates with poor prognosis and is involved in epithelial ovarian cancer proliferation and invasion. *Eur J Cancer*, 2012, **48**(12): 1914–1921
- [49] Makino K, Kawamura K, Sato W, *et al.* Inhibition of uterine sarcoma cell growth through suppression of endogenous tyrosine kinase B signaling. *PLoS One*, 2012, **7**(7): e41049
- [50] Laderach D J, Gentilini L D, Giribaldi L, *et al.* A unique Galectin signature in human prostate cancer progression suggests Galectin-1 as a key target for treatment of advanced disease. *Cancer Res*, 2013, **73**(1): 86–96
- [51] Tang C E, Tan T, Li C, *et al.* Identification of Galectin-1 as a novel biomarker in nasopharyngeal carcinoma by proteomic analysis. *Oncol Rep*, 2010, **24**(2): 495–500
- [52] Von Klot C A, Kramer M W, Peters I, *et al.* Galectin-1 and galectin-3 mRNA expression in renal cell carcinoma. *BMC Clin Pathol*, 2014, **14**(1): 15–21
- [53] Mathieu V, de Lassalle E M, Toelen J, *et al.* Galectin-1 in melanoma biology and related neoangiogenesis processes. *J Invest Dermatol*, 2012, **132**(9): 2245–2254
- [54] Seiler C, Stoller M, Pitt B, *et al.* The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *Eur Heart J*, 2013, **34**(34): 2674–2682
- [55] Saal I, Nagy N, Lensch M, *et al.* Human Galectin-2: expression profiling by RT-PCR/immunohistochemistry and its introduction as a histochemical tool for ligand localization. *Histol Histopathol*, 2005, **20**(4): 1191–1208
- [56] Cada Z, Smetana K Jr, Lacina L, *et al.* Immunohistochemical fingerprinting of the network of seven adhesion/growth-regulatory lectins in human skin and detection of distinct tumour-associated alterations. *Folia Biol(Praha)*, 2009, **55**(4): 145–152
- [57] Wang L P, Chen S W, Zhuang S M, *et al.* Galectin-3 accelerates the progression of oral tongue squamous cell carcinoma via a Wnt/ β -catenin-dependent pathway. *Pathol Oncol Res*, 2013, **19**(3): 461–474
- [58] Xie L, Ni W K, Chen X D, *et al.* The expressions and clinical significances of tissue and serum Galectin-3 in pancreatic carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, **138**(6): 1035–1043
- [59] Yang L P, Jiang S, Liu J Q, *et al.* Up-regulation of Galectin-3 and Sambucus nigra agglutinin binding site is associated with invasion, metastasis and poor-progression of the gallbladder adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2012, **59**(119): 2089–2094
- [60] Yamaki S, Fujii T, Yajima R, *et al.* Clinicopathological significance of decreased Galectin-3 expression and the long-term prognosis in patients with breast cancer. *Surg Today*, 2012, **43**(8): 901–905
- [61] Cortesi L, Rossi E, Della Casa L, *et al.* Protein expression patterns associated with advanced stage ovarian cancer. *Electrophoresis*, 2011, **32**(15): 1992–2003
- [62] Kim M K, Sung C O, Do I G, *et al.* Overexpression of Galectin-3 and its clinical significance in ovarian carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2011, **16**(4): 352–358
- [63] Ege C B, Akbulut M, Zekioğlu O, *et al.* Investigation of Galectin-3 and heparanase in endometrioid and serous carcinomas of the

- endometrium and correlation with known predictors of survival. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, **284**(5): 1231–1239
- [64] Knapp J S, Lokeshwar S D, Vogel U, *et al.* Galectin-3 expression in prostate cancer and benign prostate tissues: correlation with biochemical recurrence. *World J Urol*, 2013, **31**(2): 351–358
- [65] Koopmans S M, Bot F J, Schouten H C, *et al.* The involvement of Galectin in the modulation of the JAK/STAT pathway in myeloproliferative neoplasia. *Am J Blood Res*, 2012, **2**(2): 119–127
- [66] Saffar H, Sanii S, Heshmat R, *et al.* Expression of Galectin-3, nm-23, and cyclooxygenase-2 could potentially discriminate between benign and malignant pheochromocytoma. *Am J Clin Pathol*, 2011, **135**(3): 454–460
- [67] Bauer A, Kleeff J, Bier M, *et al.* Identification of malignancy factors by analyzing cystic tumors of the pancreas. *Pancreatol*, 2009, **9**(1–2): 34–44
- [68] Kim S W, Park K C, Jeon S M, *et al.* Abrogation of Galectin-4 expression promotes tumorigenesis in colorectal cancer. *Cell Oncol (Dordr)*, 2013, **36**(2): 169–178
- [69] Langbein S, Brade J, Badawi J K, *et al.* Gene-expression signature of adhesion/growth-regulatory tissue lectins (Galectin) in transitional cell cancer and its prognostic relevance. *Histopathology*, 2007, **51**(5): 681–690
- [70] Kim S J, Hwang J A, Ro J Y, *et al.* Galectin-7 is epigenetically regulated tumor suppressor in gastric cancer. *Oncotarget*, 2013, **4**(9): 1461–1471
- [71] Zhu H, Wu T C, Chen W Q, *et al.* Roles of Galectin-7 and S100A9 in cervical squamous carcinoma: Clinicopathological and *in vitro* evidence. *Int J Cancer*, 2013, **132**(5): 1051–1059
- [72] Cada Z, Chovanec M, Smetana K, *et al.* Galectin-7: will the lectin's activity establish clinical correlations in head and neck squamous cell and basal cell carcinomas? *Histol Histopathol*, 2009, **24**(1): 41–48
- [73] Demers M, Biron-Pain K, Hébert J, *et al.* Galectin-7 in lymphoma: elevated expression in human lymphoid malignancies and decreased lymphoma dissemination by antisense strategies in experimental model. *Cancer Res*, 2007, **67**(6): 2824–2829
- [74] Biron-Pain K, Grosset A A, Poirier F, *et al.* Expression and functions of galectin-7 in human and murine melanomas. *PLoS One*, 2013, **8**(5): e63307
- [75] Zick Y, Eisenstein M, Goren R A, *et al.* Role of Galectin-8 as a modulator of cell adhesion and cell growth. *Glycoconj J*, 2004, **19**(7–9): 517–526
- [76] Cludts S, Decaestecker C, Mahillon V, *et al.* Galectin-8 up-regulation during hypopharyngeal and laryngeal tumor progression and comparison with galectin-1, -3 and -7. *Anticancer Res*, 2009, **29**(12): 4933–4940
- [77] Chan S W, Kallarakkal T G, Abraham M T. Changed expression of E-cadherin and galectin-9 in oral squamous cell carcinomas but lack of potential as prognostic markers. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, **15**(5): 2145–2152
- [78] Yang J, Zhu L, Cai Y, *et al.* Role of downregulation of Galectin-9 in the tumorigenesis of gastric cancer. *Int J Oncol*, 2014, **45**(3): 1313–1320
- [79] Jiang J, Jin M S, Kong F, *et al.* Decreased Galectin-9 and increased tim-3 expression are related to poor prognosis in gastric cancer. *PLoS One*, 2013, **8**(12): e81799
- [80] Zhang Z Y, Dong J H, Chen Y W, *et al.* Galectin-9 acts as a prognostic factor with antimetastatic potential in hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, **13**(5): 2503–2509
- [81] Liang M, Ueno M, Oomizu S, *et al.* Galectin-9 expression links to malignant potential of cervical squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, **134**(8): 899–907
- [82] Kubach J, Lutter P, Bopp T, *et al.* Human CD4CD25⁺ regulatory T cells: proteome analysis identifies Galectin-10 as a novel marker essential for their anergy and suppressive function. *Blood*, 2007, **110**(5): 1550–1558
- [83] Boronkai A, Bellyei S, Szigeti A, *et al.* Overexpression via activation of Ask-1-p38-MAP kinase and JNK/SAPK pathways and suppression of Akt and ERK1/2 activation in U-937 human macrophage cells. *Eur J Cell Biol*, 2009, **88**(12): 753–763
- [84] Unverdorben L, Hüttenbrenner R, Knabl J, *et al.* Galectin-13/PP-13 expression in term placentas of gestational diabetes mellitus pregnancies. *Placenta*, 2015, **36**(2): 191–198
- [85] Tate M D, Job E R, Deng Y M, *et al.* Playing hide and seek: how glycosylation of the influenza virus hemagglutinin can modulate the immune response to infection. *Viruses*, 2014, **6**(3): 1294–1316
- [86] Baker G J, Chockley P, Yadav V N, *et al.* Natural killer cells eradicate galectin-1-deficient glioma in the absence of adaptive immunity. *Cancer Res*, 2014, **74**(18): 5079–5090
- [87] Elahi S, Niki T, Hirashima M, *et al.* Galectin-9 binding to Tim-3 renders activated human CD4⁺ T cells less susceptible to HIV-1 infection. *Blood*, 2012, **119**(18): 4192–4204
- [88] Freeman G J, Casasnovas J M, Umetsu D T, *et al.* TIM genes: a family of cell surface phosphatidylserine receptors that regulate innate and adaptive immunity. *Immunol Rev*, 2012, **235**(1): 172–189
- [89] Bi S, Hong P W, Lee B, *et al.* Galectin-9 binding to cell surface protein disulfide isomerase regulates the redox environment to enhance T cell migration and HIV entry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(26): 10650–10655
- [90] Gleason M K, Lenvik T R, McCullar V, *et al.* Tim-3 is an inducible human natural killer cell receptor that enhances interferon gamma production in response to Galectin-9. *Blood*, 2012, **119**(13): 3064–3072
- [91] Heusschen R, Griffioen A W, Thijssen V L. Galectin-9 in tumor biology: A jack of multiple trades. *Biochim Biophys Acta*, 2013, **1836**(1): 177–185
- [92] Komita H, Koido S, Hayashi K, *et al.* Expression of immune checkpoint molecules of T cell immunoglobulin and mucin protein 3/Galectin-9 for NK cell suppression in human gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Rep*, 2015, **34**(4): 2099–2105
- [93] Halama N, Braun M, Kahlert C, *et al.* Natural killer cells are scarce

- in colorectal carcinoma tissue despite high levels of chemokines and cytokines. *Clin Cancer Res*, 2011, **17**(4): 678–689
- [94] Golden-Mason L, McMahan R H, Strong M, *et al.* Galectin-9 functionally impairs natural killer cells in humans and mice. *J Virol*, 2013, **87**(9): 4835–4845
- [95] Wang Y, Sun J, Ma C, *et al.* Reduced expression of galectin-9 contributes to a poor outcome in colon cancer by inhibiting NK cell chemotaxis partially through the Rho/ROCK1 signaling pathway. *PLoS One*, 2016, **11**(3): e0152599
- [96] Peng W, Wang H Y, Miyahara Y, *et al.* Tumor-associated Galectin-3 modulates the function of tumor-reactive T cells. *Cancer Res*, 2008, **68**(17): 7228–7236
- [97] Wang W, Guo H, Geng J, *et al.* Tumor-released galectin-3, a soluble inhibitory ligand of human NKp30, plays an important role in tumor escape from NK cell attack. *J Biol Chem*, 2014, **289**(48): 33311–33319
- [98] Radosavljevic G, Jovanovic I, Majstorovic I, *et al.* Deletion of Galectin-3 in the host attenuates metastasis of murine melanoma by modulating tumor adhesion and NK cell activity. *Clin Exp Metastasis*, 2011, **28**(5): 451–462
- [99] Zafirova B, Mandarić S, Antulov R, *et al.* Altered NK cell development and enhanced NK cell-mediated resistance to mouse cytomegalovirus in NKG2D-deficient mice. *Immunity*, 2009, **31**(2): 270–282
- [100] Lanier L L. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. *Nat Immunol*, 2008, **9**(5): 495–502
- [101] Tsuboi S. Tumor defense systems using O-glycans. *Biol Pharm Bull*, 2012, **35**(10): 1633–1636
- [102] Suzuki Y, Sutoh M, Hatakeyama S. MUC1 carrying core 2 O-glycans functions as a molecular shield against NK cell attack, promoting bladder tumor metastasis. *Int J Oncol*, 2012, **40**(6): 1831–1838
- [103] Roy R M, Klein B S. Fungal glycan interactions with epithelial cells in allergic airway disease. *Curr Opin Microbiol*, 2013, **16**(4): 404–408
- [104] Christie M P, Toth I, Simerská P. Biophysical characterization of lectin-glycan interactions for therapeutics, vaccines and targeted drug delivery. *Future Med Chem*, 2014, **6**(18): 2113–2129

New Progress of Glycan-binding Proteins Related to NK Cells*

YANG Jia-Jun, LIU Xia-Wei, SHU Jian, ZHANG Kun, LI Zheng**

(Laboratory for Functional Glycomics, College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China)

Abstract Natural killer (NK) cells are the prototype innate lymphoid cells endowed with potent cytolytic function that provide the first line of host defence against microbial infection and tumors. NK cells are now considered to be an important part of the immune system by controlling microbial infections and tumor progression. Although they were discovered more than 40 years ago, NK cells have recently been attracting attention for their potential in immune-based therapies. Over the past few years many researchers have reported that NK cells as one of the main effector cells of the innate immune system, their activity and function are greatly influenced by the cell surface protein glycosylation modification and glycan-binding proteins (e.g. siglec, selectin and galectin) located on the surface of cells. For example, the immune evasion mechanisms from NK immunity using cell-surface glycans have been identified. The cancer cells use the certain types of cell-surface glycans to evade NK immunity, such as reducing NK activating receptor-mediated signaling, enhancing NK inhibitory receptor-mediated signaling, and modulating TRAIL-mediated killing. In addition, such siglec interacts with sialic acid-overexpressing cells to lead to inhibition of NK cells activation. Selectin combines with ligand to promote the immune function of NK cells. Galectin binds β -galactosides to mediate NK cells immune process. This review summarizes the recent progress of the certain types of glycans and glycan-binding proteins related to the immunological function of NK cells, and discusses the influence of abnormal glycan-binding proteins for the development of tumor, as well as their application prospect in immune-based therapies.

Key words NK cells, immunity, glycosylation, glycan-binding protein

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0020

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(81372365).

**Corresponding author.

Tel: 86-29-88304104, E-mail: zhengli@nwu.edu.cn

Received: January 12, 2017 Accepted: April 22, 2017