doi:10.11659/jjssx.03E022021

·基础研究·

# MiR-20a 靶向调控 MICA 对乳腺癌细胞恶性生物学行为及 IFN-γ 和 TNF-α 的影响

白国栋,颜 谭,王凯斌,付泽华,刘娟妮,廖和和 (陕西省核工业二一五医院肿瘤外科,陕西 咸阳 712000)

[摘 要] **目的** 探究 miR-20a 靶向调控肿瘤细胞表面主要组织相容性复合体I类链相关分子 A(MICA)对乳腺癌细胞恶性生物学行为及干扰素-γ(IFN-γ)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的影响。**方法** 将乳腺癌细胞 MCF-7 通过转染分为对照组、miR-20a mimics 组、miR-20a inhibitor 组。RT-qPCR 检测 miR-20a 的表达,分别对各组细胞的增殖和侵袭能力及凋亡情况进行检测,测定 IFN-γ 和 TNF-α水平。通过双荧光素酶报告来验证 miR-20a 与 MICA 的靶向关系。Western blot 检测 MICA 蛋白的表达。**结果** MiR-20a mimics 组细胞的 miR-20a 水平、增殖和侵袭能力显著高于对照组($P<0.05$),细胞凋亡率、MICA 蛋白、IFN-γ 和 TNF-α 水平显著低于对照组($P<0.05$);miR-20a inhibitor 组细胞的 miR-20a 水平、增殖和侵袭能力显著低于对照组($P<0.05$),细胞凋亡率、MICA 蛋白、IFN-γ 和 TNF-α 水平显著高于对照组($P<0.05$)。双荧光素酶报告实验结果显示,miR-20a 和 MICA 之间存在靶向结合。**结论** MiR-20a 可能通过靶向 MICA 蛋白促进乳腺癌细胞的增殖和侵袭,并抑制 IFN-γ 和 TNF-α 的表达。

[关键词] 乳腺癌;miR-20a;MICA;自然杀伤细胞

[中图分类号] R737.9 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-03-03

## Effects of miR-20a targeted regulation of MICA on the malignant biological behavior of breast cancer cells and the IFN-γ and TNF-α

BAI Guo-dong, YAN Tan, WANG Kai-bin, FU Ze-hua, LIU Juan-ni, LIAO He-he (Department of Oncology, No. 215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang Shaanxi 712000, China)

**Abstract: Objective** To explore the effects of miR-20a targeted regulation of major histocompatibility complexclass I-chain related A (MICA) on the malignant biological behavior of breast cancer cells and the interferon-γ (IFN-γ) and tumor necrosis factor-α (TNF-α). **Methods** Breast cancer cells MCF-7 were divided into the control group, the miR-20a mimics group and the miR-20a inhibitor group by transfection. RT-qPCR was used to detect the expression of miR-20a. The proliferation, invasion and apoptosis of cells in each group were detected, and the levels of IFN-γ and TNF-α were measured. Dual luciferase reporter assay was used to verify the targeting relationship between miR-20a and MICA. The expression of MICA protein was detected by Western blot. **Results** The miR-20a level, proliferation and invasion abilities of the miR-20a mimics group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$), and the apoptosis rate and levels of MICA protein, IFN-γ and TNF-α were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The miR-20a level, proliferation and invasion abilities of the miR-20a inhibitor group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$), and the apoptosis rate and levels of MICA protein, IFN-γ and TNF-α were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). Dual luciferase reporter assay results showed that there was targeted binding between miR-20a and MICA. **Conclusion** MiR-20a may promote the proliferation and invasion of breast cancer cells, and inhibit the expression of IFN-γ and TNF-α by targeting MICA protein.

**Keywords:** breast cancer; miR-20a; MICA; natural killer cells

全球每年新增乳腺癌患者约 200 万例,占所有新增肿瘤患者的 11.6%,排名第一;每年死于乳腺癌的患者约 60 万例,占所有肿瘤死亡患者的 18.4%,排名第四[1]。免疫抑制在肿瘤的发生和进展中发挥着重要的作用,Th1 型免疫细胞可促进干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)表达,以抑制乳腺癌细胞增殖[2]。自然杀伤(natural killer,NK)细胞可以靶向识别和清除肿瘤细胞。研究发现,活化的NK细胞可分泌大量IFN-γ和肺癌坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α),从而抑制乳腺癌进展[3]。

肿瘤细胞表面主要组织相容性复合体Ⅰ类链相关分子 A(major histocompatibility complexclass I-chain related A,MICA)蛋白具有免疫调节的作用,MICA 蛋白表达降低与乳腺癌细胞恶性生物学行为有关,而MICA蛋白表达升高可激活 NK 细胞和 Th1 细胞,清除肿瘤细胞[4]。微小 RNA(microRNA,miRNA)不具备编码能力,但可以与信使 RNA(message RNA,mRNA)靶向结合,并使其降解[5]。研究发现,miR-20a 与肿瘤的

[通信作者] 颜 谭,E-mail:yyds910601@163.com

发生密切相关,其可以增加乳腺癌的恶性程度及骨转移的风险[6]。此外,miR-20a 也可以调控机体对乳腺癌细胞的免疫应答,但其相关机制仍不清楚。因此,本研究旨在分析 miR-20a 靶向调控 MICA 对乳腺癌细胞恶性生物学行为及 IFN-γ 和 TNF-α 的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂和仪器

人乳腺癌细胞 MCF-7(批号:AC-2338H)购自美国 ATCC 公司,DMEM 培养基(批号:11965092)、胎牛血清(批号:10100147)和 Lipofectamine™ 2000(批号:12566014)购自美国 Invitrogen 公司,miR-20a mimics(批号:C09001-20a)、miR-20a inhibitor(批号:C09004-20a)和阴性对照(批号:C06027)购自上海吉玛公司,miRNeasy Mini 试剂盒(批号:217004)购自美国 GE Healthcare 公司,TaqMan miRNA 试剂盒(批号:4427014)购自美国 Thermo Fisher 公司,MICA(批号:ab62540-MICA)和 β-actin(批号:ab179467)抗体购自美国 Abcam 公司,基质胶(批号:356234)和 Transwell 小室(批号:338123)购自美国 Corning 公司,快速定点诱变试剂盒(批号:D0208S)、Renilla 荧光素酶质粒(批号:RG062S)购自上海碧云天公司,荧光素酶报告试剂盒(批号:E1500)和 1000 System 检测仪购自美国 Promega公司,Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒(批号:E606336)购自上海生工公司,酶标仪购自美国 Biotek 公司,显微镜购自日本 Olympus 公司,FACSCalibur 流式细胞仪购自美国 BD 公司,Odyssey 曝光仪购自美国奥德赛公司。TNF-α(批号:EK-H12145)、IFN-γ(批号:EK-H12415)ELISA 试剂盒均购自上海酶研生物科技有限公司。

### 1.2 细胞转染

将 MCF-7 细胞分为对照组、miR-20a mimics 组、miR-20a inhibitor 组。根据组别,采用 Lipofectamine™ 2000 将 miR-20a mimics、miR-20a inhibitor 和阴性对照质粒转入 MCF-7 细胞,具体方法如下:将 MCF-7 细胞种植于 6 孔板,当细胞密度达 60% 时,将 Lipofectamine™ 2000 和目的质粒加入培养基,转染 16 h 后,撤去含有质粒的培养基,并采用 PBS 清洗,然后收集目的细胞。

### 1.3 检测方法

1.3.1 RT-qPCR 检测 miR-20a 表达 提取细胞总 RNA,根据 miRNeasy Mini 试剂盒操作说明反转录生成 cDNA,37 ℃ 15 min;85 ℃ 5 s。采用 TaqMan miRNA 试剂盒进行 RT-qPCR,95 ℃预变性 2 min,94 ℃变性 20 s,58 ℃退火 20 s,72 ℃延伸 20 s,共 40 个循环。以 U6 作为内参,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-20a 相对表达水平。

1.3.2 CCK-8 检测细胞增殖能力 转染细胞达到 80% 融合后,取各组细胞制备细胞悬液,每孔 100 μL 接种于 96 孔板中(细胞浓度为 $2\times10^3$ 个/孔),随后将 96 孔板置于细胞培养箱预培养 24 h,至细胞融合为 60% 左右后,每孔加入 10 μL CCK-8 溶液,之后分别在细胞培养箱中孵育 24 h、48 h。随后用酶标仪检测细胞 450 nm波长处光密度(optical density,OD)值。

1.3.3 Transwell 实验检测细胞侵袭能力 细胞在无血清培养基中饥饿处理,随后向预先铺好基质胶(1∶8 稀释)的 Transwell 上室中加入 100 μL 密度为 $5\times10^5$/mL的细胞溶液,24 孔板 Transwell 小室下室加入 600 μL 完全培养基。24 h 后,细胞用 95% 乙醇固定,0.1% 结晶紫染色 20 min。随后在显微镜下(×400倍)随机选取 5 个视野并计数。

1.3.4 ELISA 检测 IFN-γ 和 TNF-α 水平 弃细胞培养基,使用蛋白裂解液吹打处理后的细胞,收集至 1.5 mL无酶 EP 管,12 000 r/min 离心 20 min,收集细胞上清,按照检测试剂盒说明书进行操作,随后用酶标仪检测 450 nm 波长处的 OD 值。根据标准曲线计算细胞培养基中 IFN-γ 和 TNF-α 的浓度。

1.3.5 双荧光素酶报告检测 miR-20a 和 MICA 的靶向结合 在 Starbase 网站(http://starbase.sysu.edu.cn/index.php)获取 MICA 和 miR-20a 的碱基结合位点。野生型 MICA(Wt-MICA)序列扩增到 pGL4 荧光素酶载体后,通过快速定点诱变试剂盒生成突变型 MICA(Mut-MICA)。24 孔板中每孔接种 $3\times10^4$ 个细胞,培养 24 h。将 1 μg Wt-MICA/Mut-MICA 荧光素酶质粒通过 Lipofectamine™ 2000 转染细胞后,分别转染 miR-20a mimics 或阴性质粒。37 ℃孵育 36 h,然后通过荧光素酶报告试剂盒检测荧光素酶活性,即相对光单位(relative light unit,RLU),将 Renilla 荧光素酶活性作为标准。

1.3.6 流式细胞仪检测细胞凋亡情况 收集 $1\times10^6$ 个细胞并用 100 μL PBS 重悬,根据 Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒说明书双染色 15 min。使用 FACSCalibur 流式细胞仪评估细胞凋亡水平。

1.3.7 Western blot 检测 MICA 蛋白表达 收集 $5\times10^6$ 个乳腺癌细胞,经裂解后提取总蛋白并检测浓度。加入 SDS 蛋白上样缓冲液,煮沸变性后,取 20 μg 蛋白样品加入 12% 预制胶,电泳,转膜。经 5% 脱脂奶粉封闭 2 h,随后加入一抗 MICA 抗体(1∶500)或 β-actin抗体(1∶2 000),4 ℃过夜。TBST 洗涤 3 次,加

入免疫荧光二抗(1∶5 000),室温孵育 1 h。TBST 洗涤后用 Odyssey 曝光仪检测,以 β-actin 做标准化处理,用 Image J 分析灰度值。

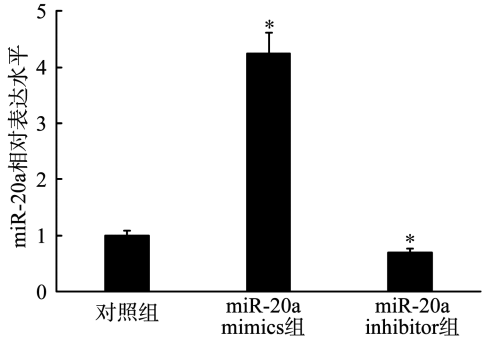
### 1.4 统计学处理

数据通过 SPSS 19.0 软件进行分析,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析评估组间差异,采用 *SNK-q* 检验进行两两比较。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MiR-20a 的相对表达水平

MiR-20a mimics 组的 miR-20a 相对表达水平显著高于对照组,miR-20a inhibitor 组的 miR-20a 相对表达水平显著低于对照组($P<0.05$),提示转染实验成功,见图 1。

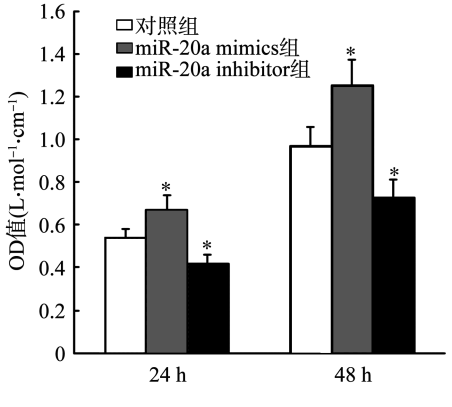



*:与对照组比较,$P<0.05$

**图 1 MiR-20a 的相对表达水平**

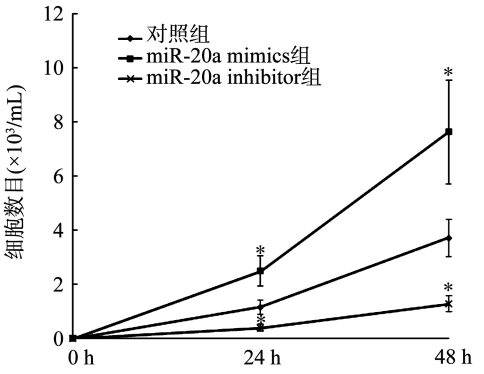
### 2.2 MiR-20a 对乳腺癌细胞增殖能力的影响

转染 miR-20a mimics 24 h 和 48 h 时 MCF-7 细胞的 OD 值均高于对照组($P<0.05$),表明细胞增殖能力增强;而转染 miR-20a inhibitor 24 h 和 48 h 时其 OD 值则均低于对照组($P<0.05$),表明细胞增殖能力减弱,见图 2。此外,与对照组比较,miR-20a mimics 组细胞数目显著增加($P<0.05$),而 miR-20a inhibitor 组细胞数目显著减少($P<0.05$),见图 3。




*:与对照组比较,$P<0.05$

**图 2 各组细胞的 OD 值比较**

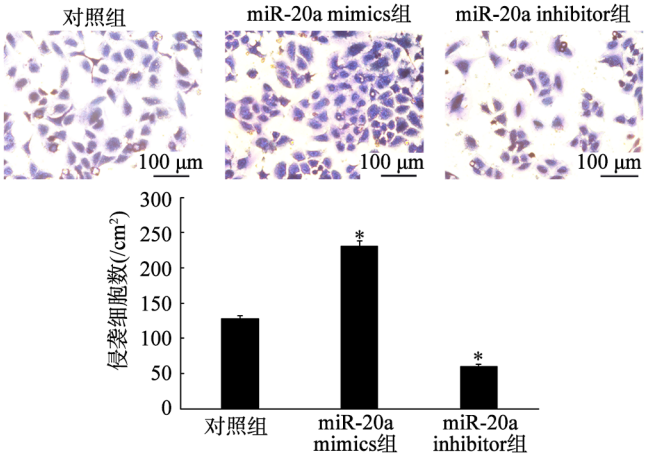



*:与对照组比较,$P<0.05$

**图 3 各组乳腺癌细胞生长曲线图**

### 2.3 MiR-20a 对乳腺癌细胞侵袭能力的影响

与对照组比较,miR-20a mimics 组侵袭细胞数目显著增加,miR-20a inhibitor 组的侵袭细胞数目显著减少($P<0.05$),见图 4。

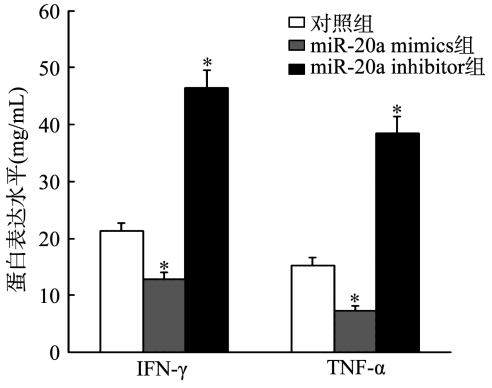



*:与对照组比较,$P<0.05$

**图 4 Transwell 实验检测 miR-20a 对乳腺癌细胞侵袭能力的影响**

### 2.4 MiR-20a 对乳腺癌细胞 IFN-γ 和 TNF-α 表达水平的影响

MiR-20a mimics 组的 IFN-γ 和 TNF-α 蛋白表达水平均显著低于对照组($P<0.05$),miR-20a inhibitor 组的 IFN-γ 和 TNF-α 蛋白表达水平均显著高于对照组($P<0.05$),见图 5。

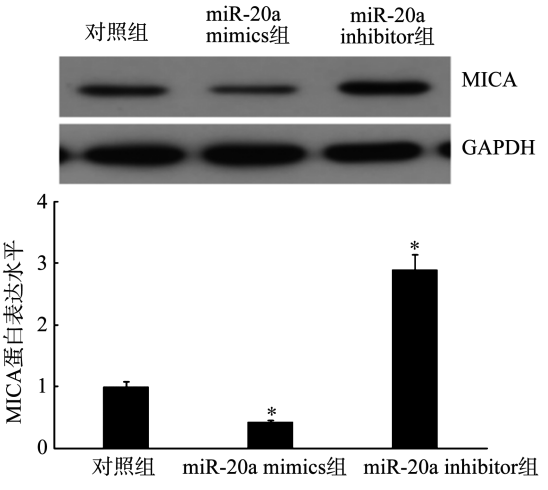



*:与对照组比较,$P<0.05$

**图 5 MiR-20a 对乳腺癌细胞 IFN-γ 和 TNF-α 表达水平的影响**

### 2.5 MiR-20a 对乳腺癌细胞 MICA 蛋白表达水平的影响

MiR-20a mimics 组的 MICA 蛋白表达水平显著低于对照组($P<0.05$),miR-20a inhibitor 组的 MICA 蛋白表达水平显著高于对照组($P<0.05$),见图 6。




*:与对照组比较,$P<0.05$

**图 6 Western blot 检测 miR-20a 对乳腺癌细胞 MICA 蛋白表达水平的影响**

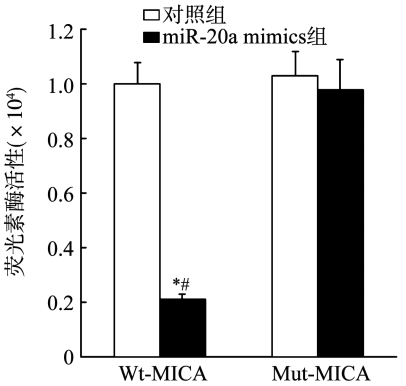
### 2.6 双荧光素酶报告验证 miR-20a 与 MICA 的靶向关系

MiR-20a 与 MICA 的靶向结合位点见图 7。双荧光素酶报告结果显示,Wt-MICA 和 miR-20a mimics 共同转染后,荧光素酶活性显著降低($P<0.05$),见图 8。提示 miR-20a 与 MICA 靶向结合。

MICA-Wt 5'-CUGCCUGGAUCUCACAAGCACUUUC-3'

miR-20a 3'-GAUGGACGU--GA--UAUUCGUGAAAU-5'

**图 7 MiR-20a 与 MICA 基因的结合位点**

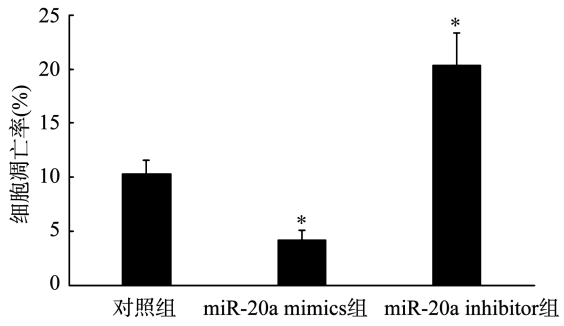



*:与 Mut-MICA 比较,$P<0.05$;#:与对照组比较,$P<0.05$

**图 8 各组荧光素酶活性比较**

### 2.7 MiR-20a 对乳腺癌细胞凋亡的影响

与对照组相比,miR-20a mimics 组细胞凋亡率明显较低,miR-20a inhibitor 组细胞凋亡率明显较高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见图 9。




*:与对照组比较,$P<0.05$

**图 9 各组乳腺癌细胞凋亡率的比较**

## 3 讨论

乳腺癌是引起全球女性癌症死亡的首要原因之一,据统计,死于恶性肿瘤的女性中约有 15% 的病例死于乳腺癌[7]。化学疗法作为现阶段治疗晚期乳腺癌的主要方法之一,应用最为广泛,但是仍有部分患者对化学疗法不敏感。更重要的是,尽管化学疗法和激素疗法可取得令人满意的短期效果,但仍有 20% 的患者会在治疗后 10 年内出现肿瘤复发或转移[8]。因此,探究乳腺癌发生发展的机制对其治疗具有重要意义。

MiRNA 可通过碱基配对识别并结合 mRNA,进而诱导 mRNA 降解,或抑制 mRNA 翻译[9]。研究显示,miR-20a 作为新发现的肿瘤相关 miRNA,其在膀胱癌[10]、前列腺癌[11]、结直肠癌[12]等中均发挥着促癌作用。另有研究发现,miR-20a 可促进乳腺癌细胞增殖和侵袭[13]。此外,miR-20a 还具有促进免疫抑制的作用,其通过下调 RUNX1 蛋白的表达抑制 NK 细胞对宫颈癌细胞的杀伤作用,并抑制 TNF-α 和 IFN-γ 的表达[14]。本研究发现,过表达 miR-20a 可显著促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭并抑制 TNF-α 和 IFN-γ 的分泌,而抑制 miR-20a 则会抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭,并促进 TNF-α 和 IFN-γ 的分泌,提示 miR-20a 参与乳腺癌细胞的恶性生物学行为并调控 TNF-α 和 IFN-γ 的分泌。

本研究还检测了 MICA 蛋白的表达水平,以探究 miR-20a 对乳腺癌细胞生物学行为的调控机制。MICA主要表达于胃上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞的表面以及单核细胞的细胞质中[15]。MICA 可作为 NK 细胞活化性受体 NKG2D 的配体,能通过 NKG2D 途径调控免疫细胞的杀伤力,解除免疫抑制,从而发挥抗肿瘤作用[16]。研究显示,提高 MICA 的表达能够提高免疫细胞对乳腺癌细胞的杀伤力[17]。IFN-γ 和 TNF-α 均是抑癌细胞因子,其在正常细胞中低表达,而上调 IFN-γ 和 TNF-α 的表达则对乳腺癌细胞具有抗

增殖效应[18-19]。本研究结果显示,miR-20a 高表达不但会促进乳腺癌的恶性生物学行为、诱导免疫抑制,还会显著抑制 MICA 蛋白的表达。而研究也表明,MICA 高表达会通过促进 IFN-γ 和 TNF-α 的表达来解除免疫抑制,从而发挥抑癌作用[20-21]。本研究还通过双荧光素酶报告证实了 miR-20a 与 MICA 的靶向结合,这提示 miR-20a 可通过靶向抑制 MICA 蛋白的表达水平,从而促进免疫抑制水平,诱导乳腺癌细胞的恶性生物学行为。

综上所述,miR-20a 可能通过靶向 MICA 蛋白促进乳腺癌细胞的增殖和侵袭,并抑制免疫促进因子 IFN-γ 和 TNF-α 的表达,这提示 miR-20a 可能成为乳腺癌的治疗靶点。然而,本研究也有一些不足之处,关于 miR-20a 靶向抑制 MICA 蛋白对乳腺癌的影响仍需要体内研究证实,miR-20a 和 MICA 在乳腺癌患者中的临床意义也需要进一步分析。

## [参考文献]


[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.

[2] Showalter L, Czerniecki BJ, Koski GK, et al. Th1 cytokines in conjunction with pharmacological Akt inhibition potentiate apoptosis of breast cancer cells in vitro and suppress tumor growth in vivo[J]. Oncotarget, 2020, 11(30): 2873-2888. doi: 10.18632/oncotarget.27556.

[3] Wu SY, Fu T, Jiang YZ, et al. Natural killer cells in cancer biology and therapy[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 120-124. doi: 10.1186/s12943-020-01238-x.

[4] Ouni N, Ben Chaaben A, Ayari F, et al. MICA-129 Met/Val polymorphism could be a genetic biomarker for familial breast cancer in the Tunisian population[J]. Int J Immunogenet, 2020, 47(5): 406-413. doi: 10.1111/iji.12480.

[5] Sánchez-González I, Bobien A, Molnar C, et al. miR-149 suppresses breast cancer metastasis by blocking paracrine interactions with macrophages[J]. Cancer Res, 2020, 80(6): 1330-1341. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1934.

[6] Guo L, Zhu Y, Li L, et al. Breast cancer cell-derived exosomal miR-20a-5p promotes the proliferation and differentiation of osteoclasts by targeting SRCIN1[J]. Cancer Med, 2019, 8(12): 5687-5701. doi: 10.1002/cam4.2454.

[7] Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F, et al. Global trend of breast cancer mortality rate: a 25-year study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(7): 2015-2020. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2015.

[8] Savas P, Virassamy B, Ye C, et al. Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis[J]. Nat Med, 2018, 24(7): 986-993. doi: 10.1038/s41591-018-0078-7.

[9] Su Q, Lv X. Revealing new landscape of cardiovascular disease through circular RNA-miRNA-mRNA axis[J]. Genomics, 2020, 112(2): 1680-1685. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.10.006.

[10] Zhong XL, Wang L, Yan X, et al. MiR-20a acted as a ceRNA of, lncRNA PTENPL and promoted bladder cancer cell proliferation and migration by regulating PDCD4[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(6): 2955-2964. doi: 10.26355/eurrev_202003_20660.

[11] Mohammadi TP, Asadi F, Fard-Esfahani P. Circulating miR-20a and miR-26a as biomarkers in prostate cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(5): 1453-1456. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.5.1453.

[12] Zhang L, He L, Zhang H, et al. Knockdown of miR-20a enhances sensitivity of colorectal cancer cells to cisplatin by increasing ASK1 expression[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(4): 1432-1441. doi: 10.1159/000490834.

[13] Gao X, Qin T, Mao J, et al. PTENP1/miR-20a/PTEN axis contributes to breast cancer progression by regulating PTEN via PI3K/AKT pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 256-259. doi: 10.1186/s13046-019-1260-6.

[14] Zhu SY, Wu QY, Zhang CX, et al. miR-20a inhibits the killing effect of natural killer cells to cervical cancer cells by downregulating RUNX1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(1): 309-316. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.102.

[15] Ferrari de AL, Tay RE, Pan D, et al. Antibody-mediated inhibition of MICA and MICB shedding promotes NK cell-driven tumor immunity[J]. Science, 2018, 359(6383): 1537-1542. doi: 10.1126/science.aao0505.

[16] Courau T, Bonnereau J, Chicoteau J, et al. Cocultures of human colorectal tumor spheroids with immune cells reveal the therapeutic potential of MICA/B and NKG2A targeting for cancer treatment[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 74-79. doi: 10.1186/s40425-019-0553-9.

[17] Shen J, Pan J, Du C, et al. Silencing NKG2D ligand-targeting miRNAs enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity in breast cancer[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(4): e2740-e2744. doi: 10.1038/cddis.2017.158.

[18] Balog JÁ, Hackler L Jr, Kovács AK, et al. Single cell mass cytometry revealed the immunomodulatory effect of cisplatin via downregulation of splenic CD44+, IL-17A+ MDSCs and promotion of circulating IFN-γ+ myeloid cells in the 4T1 metastatic breast cancer model[J]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1): 170-174. doi: 10.3390/ijms21010170.

[19] Cruceriu D, Baldasici O, Balacescu O, et al. The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches[J]. Cell Oncol, 2020, 43(1): 1-18. doi: 10.1007/s13402-019-00489-1.

[20] Murad JM, Baumeister SH, Werner L, et al. Manufacturing development and clinical production of NKG2D chimeric antigen receptor-expressing T cells for autologous adoptive cell therapy[J]. Cytotherapy, 2018, 20(7): 952-963. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.05.001.

[21] Du C, Bevers J, Cook R, et al. MICA immune complex formed with alpha 3 domain-specific antibody activates human NK cells in a Fc-dependent manner[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 207-241. doi: 10.1186/s40425-019-0687-9.


(编辑:魏 源)