مروری بر عملکرد گیرنده NKG2D و لیگاندهای مربوط به آن: *مقاله مروری*

داود فرج‌زاده*
پریسا جلالی

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.

دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۰۸ ویرایش: ۱۳۹۶/۱۱/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۵/۰۸ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۵/۱۸

چکیده

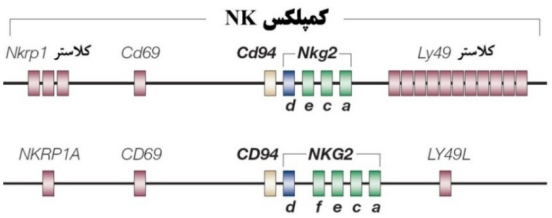
گیرنده Natural killer group 2D (NKG2D) یک پروتیین درون‌غشایی نوع II بوده و به خانواده شبه لکتین نوع C (CTLR) تعلق دارد. این گیرنده متعلق به گروه گیرنده‌های NK2 (NKG2) و به‌صورت هومودایمر است. ویژگی بارز سیستم NKG2D این است که لیگاندهای متعددی برای این گیرنده وجود دارد و همه آن‌ها هومولوگ دور وابسته به پروتیین‌های Major histocompatibility complex (MHC) کلاس I هستند. لیگاندهای انسانی این گیرنده شامل پروتیین‌هایی مانند MICA، MICB و ULBP1-6 می‌باشند. در سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سایتوتوکسیسیتی به‌واسطه NKG2D می‌تواند با انتقال سیگنال از موتیف‌های فعال‌سازی بر پایه‌ی گیرنده ایمنی تیروزینی (ITAM) در آداپتور DAP12 و یا توسط یک مسیر وابسته به Syk فعال‌شده توسط آداپتور DAP10 انجام شود. این گیرنده، فعال‌کننده سلول‌های NK و T CD8 (αβ و γδ) بوده و در پاسخ سیستم ایمنی به عفونت‌های ویروسی و سرطان‌ها و همچنین در برخی پروسه‌های خودایمنی دخیل می‌باشد. تحریک از طریق این گیرنده می‌تواند منجر به فعال‌سازی یا تحریک لیز سلولی و رهاسازی سایتوکین در نتیجه افزایش عملکرد ایمنی ذاتی به‌واسطه سلول‌های NK و میلوئید و نیز بهبود ایمنی اکتسابی به‌واسطه‌ی سلول‌های T γδ و $CD8^+$ شود. بااین‌حال، بیان خارج از تنظیم و نامناسب لیگاندهای NKG2D در سلول‌های سالم می‌تواند سبب پاسخ خودایمنی (مانند بیماری‌های آرتریت روماتوئید، کولیت، سلیاک، مالتیپل اسکلروزیس) شود. با توجه به این موضوع، شناخت دقیق عملکرد این گیرنده در میانکش با لیگاندهای متنوع آن می‌تواند منجر به توسعه استراتژی(هایی) شود که در درمان بیماری‌های خودایمنی مفید واقع شود. برای این منظور، در این مطالعه مروری اقدام به بررسی دقیق مطالعات انجام گرفته روی ساختار و عملکرد این گیرنده و لیگاندهای مربوط به آن گردید.

کلمات کلیدی: سیستم ایمنی، لیگاندها، سلول‌های کشنده طبیعی، گیرنده‌های شبه لکتینی.

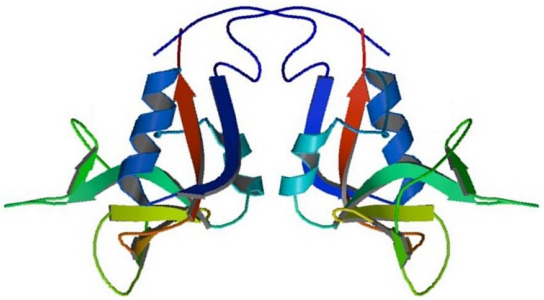
*نویسنده مسئول: تبریز، ۳۵ کیلومتری جاده تبریز-مراغه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان.
کدپستی: ۵۳۷۵۱۷۱۳۷۹ تلفن: ۰۴۱۳-۴۳۲۷۵۰۰
E-mail: farajzadeh@azaruniv.ac.ir

گیرنده Natural killer group 2D (NKG2D) یک گیرنده‌ی فعال‌کننده قوی بوده و در انسان روی سلول‌های NK و $CD8^+$ (αβ و γδ)T بیان می‌شود. این گیرنده در پاسخ سیستم ایمنی به عفونت‌های ویروسی، سرطان‌ها و برخی فرآیندهای خودایمنی دخیل می‌باشد. NKG2D موش نیز روی سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و فقط بر روی سلول‌های فعال‌شده و خاطره $T\beta\alpha CD8^+$ و همچنین در ۲۵٪ از سلول‌های $T(\beta\alpha CD4^+)$ بیان می‌شود.[1] بیان این گیرنده در سلول‌های NK انسانی می‌تواند تحت تاثیر اینترلوکین-۱۵ (IL-15) و به‌میزان کمتری به‌وسیله IL-10، IL-12 و INF-α افزایش یابد، درحالی‌که بیان آن در سلول‌های NK موشی به‌وسیله سایتوکین‌هایی مانند IL-2، IL-12، INF-α/β تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد. بیان NKG2D در سایر سلول‌ها به غیر از سلول‌های NK بین انسان و موش تفاوت دارد. تمام سلول‌های $TCD8^+$ انسانی این گیرنده را بیان می‌کنند و بیان آن می‌تواند پس از تحریک به‌وسیله IL-15 افزایش یابد، درحالی‌که بیان آن روی سلول‌های $TCD8^+$ موش فقط می‌تواند به محض فعال‌سازی از طریق گیرنده سلول T مشاهده شود. بیان NKG2D روی همه سلول‌های

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]



شکل ۱: جایگاه ژن NKG2D در کمپلکس ژن NK بر روی کروموزوم انسان و موش[۶]



شکل ۲: ساختار گیرنده NKG2D[۹،۷]

Tγδ انسانی و فقط در یک زیرمجموعه از سلول‌های Tγδ موش یافت می‌شود. ماکروفاژهای موشی، NKG2D را پس از تحریک به‌وسیله LPS، INF-γ یا INF-α/β بیان می‌کنند اما هیچ بیانی از NKG2D در ماکروفاژهای انسانی تحریک شده با LPS یافت نشده است.[۲]

گیرنده NKG2D (KLRK1) یک پروتیین درون‌غشایی نوع II بوده و به خانواده شبه لکتین نوع C (CTLR) تعلق دارد و توسط ژن (KLrk1) NKg2d کد می‌شود.[۳] در انسان روی کروموزوم ۱۲ و در موش روی کروموزوم شش و در کمپلکس ژن NK قرار دارد (شکل ۱).[۲و۴و۵]

این گیرنده به‌عنوان عضو خانواده CTLR رابطه دوری با سایر اعضای این خانواده از جمله NKG2A، B و C دارد و کمتر از ۳۰٪ در توالی شباهت دارند. برخلاف سایر گیرنده‌های گروه NKG2 که با CD94 جفت می‌شوند، NKG2D به‌صورت گیرنده هوموداِیمر عمل می‌کند.[۷] این گیرنده متعلق به گروه گیرنده‌های NK2 (NKG2) و به‌صورت هوموداِیمر است. همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، هر مونومر آن از دو صفحه‌ی β، دو مارپیچ α و چهار پیوند دی‌سولفیدی تشکیل شده و همچنین شامل یک رشته‌ی β است که آن را از سایر گیرنده‌های لکتین نوع C متمایز می‌کند.[۸]

دمین خارج سلولی این گیرنده در میانکنش با لیگاندهای متعدد دخیل بوده و دنباله سیتوپلاسمی آن فاقد توالی‌های کلاسیک مربوط به انتقال سیگنال است. بنابراین، یک مولکول آداپتور برای انتقال سیگنال فعال‌سازی به‌وسیله میانکنش گیرنده– لیگاند نیاز است. دمین عبورکننده از غشای این گیرنده دارای آمینواسید باردار بوده و با یک آمینواسید باردار در مولکول آداپتور میانکنش می‌دهد. گیرنده NKG2D در انسان با مولکول آداپتور DAP10 و در موش با DAP10 و DAP12 همراه است. آداپتور DAP10 یک پپتید انتقال سیگنال از نوع درون‌غشایی بوده و دارای یک موتیف YXXM درون‌سلولی است. به محض فسفوریلاسیون تیروزین، کمپلکس لیگاند /NKG2D /NKG2D با مسیر Grb-/Var/PI3K 2 همراه شده و سبب فعال‌سازی مسیرهای آبشاری پروتیین کیناز B (PKB/AKT) و MAP کیناز می‌شود. بیان سطح سلولی گیرنده می‌تواند به‌وسیله رهاسازی سایتوکین در محیط اطراف بافت و نیز به‌وسیله حضور لیگاندهای محلول تعدیل شود. به‌عنوان نمونه زنجیره γ مربوط به سایتوکین‌های IL-2 و IL-15 به‌سرعت بیان NKG2D و DAP10 را بر روی سلول‌های $T\ CD8^+$ افزایش می‌دهند. همچنین IL-15 در ترکیب با TNF-α می‌تواند بیان NKG2D را در سلول‌های $T\ CD4^+/NKG2D^+$ بیمارانی که پیش‌تر مبتلا به آرتریت روماتویید بودند القا کند. افزون بر آن، IL-15 و IL-7 می‌توانند بیان سطح سلولی NKG2D را پس از تحریک گیرنده سلول‌های T (TCR) مربوط به سلول‌های $T\ CD8^+$ فعال‌شده به کمک NKG2D حفظ کنند.[۴و۱۰]

این گیرنده هر دو سیگنال فعال‌کننده و تحریک‌کننده کمکی را انتقال می‌دهد. در سلول‌های NK اتصال NKG2D به لیگاندهای آن برای فعال‌سازی سلول کافی است، اما زمانی که روی سلول‌های $TCD8^+$ بیان می‌شود میانکنش گیرنده با لیگاندهای خود دارای یک عملکرد تحریک‌کننده کمکی مشابه CD28 است. این اثر از طریق افزایش تولید سایتوکین و همچنین سیگنال‌هایی که سایتوتوکسیسیتی حاصل از TCR را فعال می‌کنند ایجاد می‌شود، اما عملکرد کمک تحریکی آن برای تخریب سلول هدف در صورت عدم به‌کارگیری TCR کافی نیست.[۱۰]

تحریک گیرنده NKG2D می‌تواند منجر به فعال‌سازی یا تحریک لیز سلولی و رهاسازی سایتوکین و در نتیجه افزایش عملکرد ایمنی

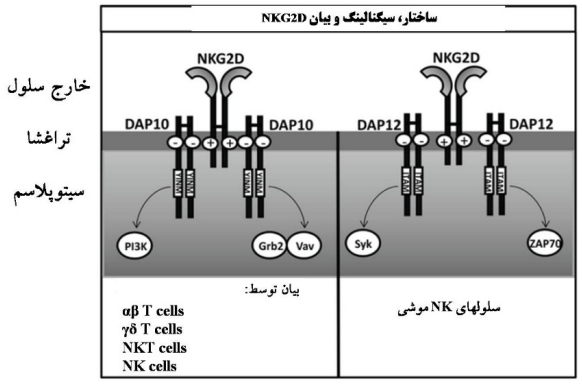
[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

ذاتی به‌واسطه سلول‌های NK و میلوییید و نیز بهبود ایمنی اکتسابی به‌واسطه‌ی سلول‌های T γδ و $CD8^+$ شود.[۱۱] بااین‌حال، بیان خارج از تنظیم و نامناسب لیگاندهای NKG2D در سلول‌های سالم می‌تواند سبب پاسخ خودایمنی (مانند بیماری‌های بیماری‌های آرتریت روماتوییید، کولیت، سلیاک، مالتیپل اسکلروزیس، آلوپسی آره‌آتا، دیابت نوع یک، انسداد ریه مزمن، تصلب شریان، سندرم متابولیک مرتبط با دیابت نوع دو) شود.[۱۲]

پژوهش‌ها نشان داده است که NKG2D به‌وسیله سلول‌های $TCD8^+$ انسانی که فاقد بیان مولکول کمک تحریکی CD28 هستند، بیان می‌شود. بیان Rae1 یا H60 در موش به‌وسیله سلول‌های هدف سبب افزایش لیز سلولی و تولید IFN-γ توسط لنفوسیت‌های T اختصاصی آنتی‌ژن‌های تومور می‌شود.[۶]

بسیاری از گیرنده‌های شناسایی‌شده در سیستم ایمنی، مولکول‌های چندزنجیره‌ای بوده و از زیرواحدهای مسئول شناسایی لیگاند تشکیل شده‌اند و با زیرواحدهای سیگنال‌دهی (آداپتور) به‌صورت غیرکوالان همراه هستند. سیگنال‌ها به‌وسیله پروتیین‌های آداپتور درون‌غشایی که دارای موتیف‌های فعال‌سازی بر پایه ایمونوگیرنده (ITAM) در دمین‌های سیتوپلاسمی خود هستند، انتقال می‌یابند. سلول‌های NK پروتیین‌های آداپتور CD3ξ، FcεRγ و DAP12 را که دارای ITAM هستند، بیان می‌کنند.[۱۳و۱۴] آداپتورهای CD3ξ و FcεRγ به‌صورت هومودایمرها یا هترودایمرهای دارای پیوند دی‌سولفیدی بیان می‌شوند، درحالی‌که DAP12 فقط به‌صورت یک هومودایمر با اتصال دی‌سولفیدی بیان می‌شود. ارتباط بین ITAM مربوط به آداپتورها و گیرنده‌ها بیشتر به‌وسیله میانکنش‌های آن‌ها در نواحی درون‌غشایی صورت می‌گیرد.[۱۵] افزون بر این، مولکول آداپتور دیگری به‌نام DAP10 نیز شناسایی شده است که فاقد موتیف ITAM در دمین سیتوپلاسمی است. این مولکول آداپتور دارای موتیف مبتنی بر تیروزین متفاوتی است که مشابه آن در گیرنده‌های کمک تحریکی مانند CD28، مولکول کمک تحریکی قابل القا (ICOS) و CD19 یافت می‌شود. تحریک سلول‌های NK از طریق هر کدام از این آداپتورها سبب فعال‌سازی تیروزین کینازهای SyK و ZAP70 و شروع سایتوتوکسیسیتی به‌واسطه سلول NK و تولید سایتوکین‌ها می‌شود.[۶و۱۳]

گیرنده‌های متعددی روی سلول‌های NK شناسایی شده‌اند که با آداپتور DAP12 جفت می‌شوند، به‌عنوان نمونه می‌توان به گیرنده‌های



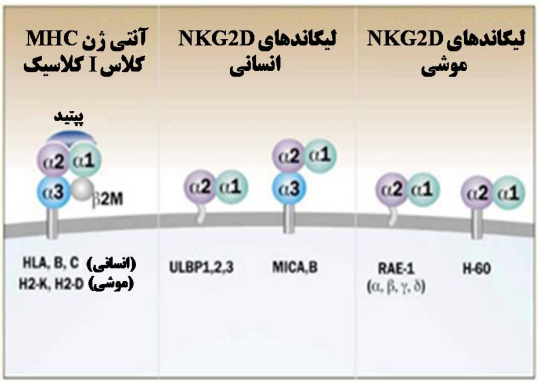
شکل ۳: ساختار و سیگنالینگ گیرنده NKG2D[۲۲]

فعال‌کننده Ly49، CD94/NKG2C و CD94/NKG2E در موش و چندین گیرنده فعال‌کننده از نوع ایمونوگلوبولینی کشنده سلول (KIRs) در انسان از جمله CD94/NKG2C و NKP44 اشاره کرد. افزون بر این، گیرنده‌هایی مانند NKR-P1C و CD16 در موش و NKP30، NKP46 و CD16 در انسان با آداپتورهای CD3ξ و FcεRγ جفت می‌شوند.[۱۶]

انتقال سیگنال توسط گیرنده NKG2D از طریق دو پروتیین آداپتور DAP10 و DAP12 انجام می‌شود که با گیرنده همراه می‌شوند،[۱۷] در واقع زمانی که هومودایمر NKG2D به دو هومودایمر آداپتور متصل می‌شود، کمپلکس سیگنالینگ به‌صورت ساختار هگزامر در می‌آید.[۱۸-۲۰] در سلول‌های NK، سایتوتوکسیسیتی به‌واسطه NKG2D می‌تواند با انتقال سیگنال از موتیف‌های فعال‌سازی بر پایه‌ی گیرنده ایمنی تیروزینی (ITAM) در DAP12 و یا توسط یک مسیر وابسته به Syk فعال‌شده توسط DAP10 انجام شود (شکل ۳).[۱۸و۲۱]

گیرنده NKG2D در موش دارای دو ایزوفرم کوتاه و بلند است که در طول توالی داخل‌سلولی خود در ۱۳ اسیدآمینه تفاوت دارند و دارای اختصاصیت در آداپتورهای همراه خود هستند. گیرنده NKG2D در انسان فقط دارای ایزوفرم بلند (NKG2D-L) است و تنها با آداپتور DAP10 همراه است.[۲۳و۲۴] در موش ایزوفرم کوتاه (NKG2D-S) با هر دو آداپتور همراه است و ایزوفرم بلند (NKG2D-L) فقط به DAP10 متصل می‌شود. فرم کوتاه آن با آداپتور DAP12 همراه است.[۱۹و۲۵]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

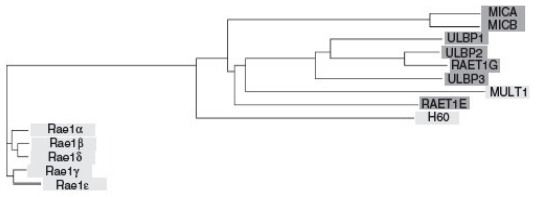


شکل ٤: تصویر شماتیک از ساختار مولکول‌های MHC کلاس I و لیگاندهای گیرنده NKG2D

این آداپتور سیگنال فعال‌کننده NKG2D را به‌وسیله به‌کارگیری ZAP70 و تیروزین کیناز SyK انتقال می‌دهد. بااین‌حال، دنباله سیتوپلاسمی فرم بلندتر، از میانکنش با این آداپتور جلوگیری می‌کند. اتصال NKG2D به لیگاند سبب فسفوریلاسیون DAP10 توسط کینازهای خانواده Src می‌شود و نیازمند زیرواحد p85 مربوط به آنزیم فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز و Grb2 است و در نهایت سبب جریان کلسیم و سایتوتوکسیسیتی می‌شود.[۲و۲۶و۲۷]

ویژگی بارز سیستم NKG2D این است که لیگاندهای متعددی برای این گیرنده وجود دارد و همه آن‌ها هومولوگ دور وابسته به پروتیین‌های Major histocompatibility complex (MHC) کلاس I هستند.[۲۸] لیگاندهای انسانی این گیرنده شامل پروتیین‌هایی مانند MICA، MICB و ULBP1-6 می‌باشد.[۲۹] اولین لیگاندهای شناخته‌شده آن، پروتیین‌های وابسته به زنجیره MHC کلاس IA (MIC) و MICB هستند که در MHC انسان (6P21.3) کد می‌شوند. توالی آن‌ها با پروتیین‌های MHC کلاس I تنها حدود ۲۵٪ هومولوژی دارد.[۲۹و۳۰]

خانواده دوم لیگاندهای NKG2D شامل خانواده پروتیین‌های متصل‌شونده به UL16 (ULBP) است که خارج از MHC (6P24.2-25.3) کد می‌شوند. پروتیین‌های ULBP به‌عنوان خانواده رونوشت یک اولیه رتینوییک اسید (RAET1) شناخته شده‌اند. خانواده ژن RAET1 انسانی دارای ۱۰ عضو است که تنها پنج عضو از آن‌ها پروتیین‌هایی را کد می‌کنند که عملکردی هستند و توانایی اتصال به NKG2D را دارند. پروتیین‌های



شکل ٥: درخت فیلوژنتیکی لیگاندهای مربوط به گیرنده NKG2D[۲۹]

ULBP به‌دلیل توانایی اتصال آن‌ها به پروتیین UL16 سایتومگالوویروس انسانی به این نام نامیده شده‌اند. اگرچه اکنون مشخص شده است که تنها ULBP1، ULBP2 و RAET1G به UL16 متصل می‌شوند. پروتیین‌های 5 و ULBP4 نیز مانند پروتیین‌های MIC پروتیین‌های درون‌غشایی نوع I هستند، درحالی‌که ULBP1-3 پروتیین‌های متصل‌شده به گلوکوزیل‌فسفاتیدیل‌اینوزیتول (GPI) هستند.[۳۱-۳۳]

لیگاندهای NKG2D موشی شامل پروتیین‌های خانواده RAE-1، H60 و MULT1 می‌باشند[۲۷] و مانند ULBPs، RAE-1 و H60 دارای دمین‌های α1 و α2 هومولوگ با دمین پروتیین‌های MHC کلاس I بوده و فاقد دمین α3 می‌باشند (شکل ٤) و توسط اتصال GPI به غشا متصل می‌گردند.[۱و۲و۲۱]

در شکل ٥، درخت فیلوژنتیکی ارتباط تکاملی بین لیگاندهای مختلف NKG2D انسانی (خاکستری تیره) و موشی (خاکستری روشن) را نشان می‌دهد.

اگرچه بعضی از لیگاندهای NKG2D به مقدار کم در بافت‌ها و سلول‌های طبیعی بیان می‌گردند این پروتیین‌ها در پاسخ به چند نوع استرس سلولی، مانند آلوده‌شدن سلول با پاتوژن، آسیب DNA و مهار پروتئازوم بیان می‌شوند. به‌عنوان نمونه MICA/B در تومورهای اپیتلیال، ملانوما، نوروبلاستوما، انواع سرطان‌های خونساز و کارسینوماها و ULBPها در لوسمی، گلیوم و ملانوم یافت می‌شوند.[۲و۱۸و۳٤] از طرفی چون بیان این لیگاندها در سطح رونویسی یا پس از رونویسی و ترجمه به‌طور قوی کنترل می‌گردد، عدم تعادل در بیان این لیگاندها ممکن است سبب فعال‌سازی سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ‌های اتوایمنی گردد.[۳۵] لیگاندهای NKG2D از نظر عملکردی معادل هم نبوده و می‌توانند دارای نقش‌های مختص بافتی باشند.[۲و٦]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

تحریک از طریق این گیرنده می‌تواند منجر به فعال‌سازی یا تحریک لیز سلولی و رهاسازی سایتوکین در نتیجه افزایش عملکرد ایمنی ذاتی به‌واسطه سلول‌های NK و میلویید و نیز بهبود ایمنی اکتسابی به‌واسطه‌ی سلول‌های T γδ و $CD8^+$ شود.[۸و۱۸]

لیگاندهای مختلف NKG2D دارای الگوهای بیانی مشخص هستند. بیان آن‌ها توسط سلول‌های نرمال در بزرگسالان به‌طور کلی وجود ندارد یا کم است، اما در شرایط پاتولوژیک بیان آن‌ها اغلب افزایش می‌یابد. این موضوع به وضوح در مورد MICA و MICB انسان و Rae1 و در برخی موارد در H60 موش نشان داده شده است. در انسان نرمال MICA و MICB تنها به‌وسیله سلول‌های اپیتلیال روده بیان می‌شوند که به‌احتمال در نتیجه تحریک به‌وسیله فلور باکتریایی باشد. بیان MICA و MICB به‌وسیله بسیاری از رده‌های سلولی توموری و تومورهای اولیه اپیتلیال افزایش می‌یابد. به‌نظر می‌رسد افزایش بیان این لیگاندها به‌وسیله این سلول‌ها نتیجه فعال‌شدن عناصر رونویسی شوک حرارتی در پروموترهای ژن‌های مربوط به این لیگاندها باشد.[۶]

برخلاف Rae1 و MICA یا MICB، برخی از مولکول‌های RAET1 و ULBP در انسان و Mut1 موش در سلول‌های نرمال مختلف در سطح mRNA دارای بیان در سطح مشخص هستند. بااین‌حال، ULBPها و Mut1 در سطوح عملکردی روی سطح سلول رده سلولی توموری متعدد بیان می‌شوند و این نشان می‌دهد که این مولکول‌ها ممکن است در سطح دیگری از رونویسی تنظیم شود. پروتیین H60 تنها لیگاند شناخته‌شده‌ای است که به‌وسیله سلول‌های نرمال و در بخشی از تیموسیت‌های BALB/c موش در سطوح بالا بیان می‌شود.[۶]

برخلاف MICA و MICB عناصر شوک حرارتی در تنظیم بیان Rae1، H60، Mut1 یا ULBPها دخیل نیستند. بیان Rae1 در رده سلولی F9 embryocarcinoma به‌وسیله رتینوییک اسید افزایش می‌یابد اما مدرکی دال بر تنظیم ژن‌های Rae1 به‌وسیله رتینوییک اسید وجود ندارد. بنابراین رویدادهای انتقال سیگنال که مسئول افزایش بیان Rae1 یا بیان H60 به‌وسیله سلول‌های توموری هستند شناسایی نشده‌اند.[۶]

برخلاف گیرنده‌های ایمنی آداپته‌شده مانند آنتی‌بادی‌ها و TCR که از طریق نوترکیبی در ژن و موتاسیون‌های سوماتیک به تنوع لیگاند پاسخ می‌دهند، گیرنده‌های ایمنی ذاتی به‌صورت ژرم‌لاین کد می‌شوند و فاقد انعطاف‌پذیری در پاسخ به لیگاندهای متعدد در سطح ژن هستند.[۷]

گیرنده‌های NK فعال‌کننده و مهاری جهت غلبه بر تنوع لیگاندهای خود از دو مکانیسم متمایز استفاده می‌کنند. گیرنده NKG2D یک نمونه از گیرنده‌های فعال‌کننده، با استفاده از مکانیسم‌های قالب القایی (Induced-fit) لیگاندهایی را که کمتر از ۲۰٪ توالی حفظ‌شده دارند، شناسایی می‌کند. گیرنده NKG2D تومور یا عفونت‌های ویروسی را به‌وسیله مولکول‌هایی مانند MICها و ULBPها شناسایی می‌کند. پلی‌مورفیسم و تنوع توالی که در MIC و ULBP مشاهده می‌شود به‌احتمال به تنوع پاتوژن‌ها بر می‌گردد. گیرنده از طریق مکانیسم‌های قالب القایی توانایی اتصال به لیگاندهای متعدد که توالی حفظ‌شده کمی دارند را به‌دست می‌آورد. به‌عنوان نمونه پروتیین کدشده توسط سایتومگالوویروس انسانی به‌نام UL16 به 2 و ULBP1 و MICB متصل می‌شود اما به ULBP3 یا MICA متصل نمی‌شود. یکی از عملکردهای احتمالی UL16 بلوکه‌کردن شناسایی سلول‌های آلوده به ویروس از طریق اتصال و مداخله با شناسایی لیگاند NKG2D است. توانایی شناسایی لیگاندهای متعدد یا لیگاندهای بسیار پلی‌مورف برای NKG2D توانایی به دام‌انداختن ویروس بلوکه‌شده یک میانکنش ویژه لیگاند و NKG2D را فراهم می‌کند. در مقابل، ساختارهای کمپلکس‌های مهاری KIR/HLA در شناسایی لیگاند، تغییرات ساختاری کم یا تغییرات غیرساختاری یا به‌عبارتی قفل و کلید یا تشخیص بدنه سخت را نشان می‌دهند.[۷] سوال کلیدی در این زمینه این است که آیا لیگاندهای مختلف از نظر راه‌اندازی سیگنال‌دهی NKG2D مشابه هستند؟ لیگاندهای مختلف به مناطق سطحی به‌نسبت مشابهی روی نواحی مشابه NKG2D متصل می‌شوند. بااین‌حال از نظر میزان تمایل اتصال تفاوت‌های قابل توجهی دارند. حضور لیگاندهای NKG2D با تمایلات اتصالی کم و زیاد ممکن است در تنظیم عملکردهای NKG2D مهم باشد و به‌احتمال مسیرهای سیگنالی متفاوت را از طریق گیرنده یکسان راه‌اندازی می‌کنند.[۲۹] این اتصال به‌طور کلی نسبت به سایر اتصالات لیگاند–گیرنده از افینیتی بالایی برخوردار است[۲] و بررسی داده‌ها و مطالعات ساختاری و اتصال نشان داده که محدوده تمایل اتصال از حدود μm ۱ تا nm ٦ برای میانکنش‌هایی است که در آن‌ها لیگاندها می‌توانند با یکدیگر برای اتصال به گیرنده رقابت کنند.[۲۹]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

آنالیز ساختار سه‌بعدی نشان داد که MICA، Rae1β و ULBP3 از نظر داشتن دمین‌های α1 و α2 که مشابه دمین MHCمانند هستند، مشابهند اما محل مربوط به شیار اتصال پپتید MHC در آن‌ها بسته است که گویا از اتصال پپتیدها و سایر مولکول‌های کوچک جلوگیری می‌کند. ساختار این لیگاندها در کمپلکس با گیرنده NKG2D موش یا انسان نشان داد که گیرنده به‌طور مورب به سطح α-هلیکس هر یک از این لیگاندها متصل است و مشابه مدل اتصال یک TCR به مولکول MHC می‌باشد.[۶]

بیشتر آمینواسیدهای مربوط به گیرنده که در اتصال به لیگاندهای مختلف نقش دارند، مشابهند و اسیدامینه‌هایی که در تماس با لیگاند هستند، توالی حفظ‌شده دارند و حضور آن‌ها به‌منظور کمک بیشتر به انرژی اتصال است. بنابراین لیگاندهای مختلف باوجود تفاوت‌های مشخص‌شده در توالی آمینواسیدی به‌طور مشابهی با NKG2D میانکنش می‌دهند و به‌نظر نمی‌رسد گیرنده برای جادادن لیگاندهای متفاوت تحت تغییرات ساختاری مشخصی باشد. یکی دیگر از ویژگی‌های جالب این ساختارها این است که آمینواسیدهای متفاوتی در این دو مونومر NKG2D که دایمر اتصال به دمین‌های نامتقارن α1 و α2 لیگاندها را می‌سازند، نقش دارند.[۶]

Karre و همکارانش برای اولین‌بار این استراتژی را شناسایی کرده و آن را فرضیه Missing self نامیدند. آن‌ها پیشنهاد کردند که سلول‌های NK بیان MHC کلاس I را روی سلول‌های هدف بررسی می‌کنند و سلول‌هایی را که دارای بیان نابه‌جا هستند، را از بین می‌برند. اساس این فرضیه پس از بررسی ویژگی‌های گیرنده‌های مهاری ویژه برای مولکول‌های MHC کلاس I کشف شد. این گیرنده‌ها در انسان شامل اعضای گیرنده‌های Ig مانند سلول کشنده (KIR) است، درحالی‌که اعضا خانواده گیرنده Ly-49 این عملکرد را در موش انجام می‌دهند. این گیرنده‌های مهاری به‌وسیله اتصال به لیگاند MHC کلاس I خود بر روی سلول‌های هدف، عملکرد سلول NK را متوقف می‌کنند. اما سلول‌های NK چگونه فعال می‌شوند؟ با وجود این‌که حضور MHC کلاس I روی سلول‌های هدف می‌تواند یک سلول NK را خاموش کند، فقدان MHC کلاس I به‌تنهایی منجر به فعال‌شدن سلول NK نمی‌شود. سلول‌های NK گیرنده‌های فعال‌کننده مختلفی را بیان می‌کنند که برخی از آن‌ها به‌تازگی کشف شده‌اند. این گیرنده‌ها شامل NKp30، NKp44، NKp46، NKp80، 2B4، NTB-A و CS1/CRACC هستند.[۸]

فعال‌شدن سلول NK به‌واسطه این گیرنده‌ها به‌شدت توسط گیرنده‌های مهاری کنترل می‌شود. بنابراین فعالیت سلول‌های NK به‌وسیله تعادل بین سیگنال‌های مثبت و منفی کنترل می‌شود، با سیگنال منفی به‌واسطه گیرنده‌های مهاری ویژه MHC کلاس I بر سیگنال‌های فعال‌کننده به‌واسطه گیرنده‌های فعال‌کننده غلبه می‌کند. این سیستم تنظیمی منفی اساس عملکردی فرضیه Missing self را به‌خوبی توضیح می‌دهد.[۴،۸]

عفونت ویروسی منجر به افزایش بیان لیگاندهای NKG2D می‌شود. بااین‌حال، تومورهای فاقد منشا ویروسی می‌توانند سطح بالایی از لیگاندهای NKG2D را داشته باشند که دلایل مختلفی دارد.[۲]

یک فرضیه این است که القای لیگاندهای NKG2D نتیجه فرایند سرطانی‌شدن است. لیگاندهای این گیرنده ژن‌های پاسخ استرسی بوده و بیان آن‌ها بر اثر عوامل تحریکی مانند شوک حرارتی، تخریب DNA و تغییر سطوح هورمونی افزایش می‌یابد. سرطان‌زایی به‌طور معمول با ناپایداری ژنومی همراه است، پروتیین‌های شوک حرارتی جهت پیشبرد بقای خود بیشتر توسط سلول‌های توموری ربوده می‌شوند و بسیاری از تومورها مانند سرطان‌های پستان، اندومتریال و تخمدان جهت پیشبرد رشد خود از استروژن استفاده می‌کنند.[۲]

سیگنال‌دهی NKG2D اهمیت ویژه‌ای دارد زیرا تجزیه این سیستم می‌تواند نتیجه نامطلوبی داشته باشد. نقص در تحریک سلول‌های افکتور که عملکرد سایتوتوکسیک آن‌ها از طریق این گیرنده است، در شرایط پاتولوژیکی می‌تواند منجر به تومورزایی یا انتشار عفونت داخل سلولی شود. برخلاف آن، سیگنال‌دهی نامناسب و نامطلوب از طریق NKG2D در سلول‌های سالم می‌تواند منجر به بیماری خودایمنی گردد. بیان نابه‌جای لیگاندهای NKG2D که سبب فعال‌سازی نامناسب NKG2D می‌شود، با آرتریت روماتویید، بیماری کولیت و دیابت نوع دو ارتباط دارد.[۲۹]

گیرنده NKG2D به‌واسطه عملکردش در سطح سلول‌های افکتور سایتوتوکسیک، نقش اساسی در محدودسازی سلول‌های توموری دارد. مطالعات انجام‌شده نشان داده است که بیان یک لیگاند NKG2D برای راه‌اندازی لیز سلولی به‌وسیله یک سلول افکتور بیان‌کننده NKG2D کافی است. افزون‌براین، تشکیل تومورها می‌تواند به‌واسطه انتقال سیگنال NKG2D ممانعت شود. بنابراین NKG2D در جلوگیری از شروع تومور و همچنین در حذف سلول‌های توموری

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

به‌واسطه ایمنی اهمیت دارد. اهمیت انتقال سیگنال توسط NKG2D در حفاظت در برابر عفونت و تومورزایی به‌وسیله توسعه مکانیسم‌ها توسط ویروس‌ها و سلول‌های توموری در آشکارسازی فرار به‌وسیله این سیستم مشخص شده است.[۲۹]

بیان سطح سلولی لیگاندهای مربوط به گیرنده NKG2D به‌وسیله تجزیه پروتئولیتیک به‌واسطه متالوپروتئازهایی که توسط سلول‌های توموری ترشح می‌شوند، کاهش می‌یابد که در نتیجه آن فرم‌های محلول دمین‌های خارجی این لیگاندها رها می‌شوند و در سرم بیماران مبتلا به سرطان شناسایی می‌شوند. این مکانیسم تنها سبب کاهش بیان لیگاند نمی‌شود بلکه MICA محلول که توسط سلول‌های توموری رها شده است سبب درونی‌سازی و تجزیه لیزوزومی NKG2D می‌شود، در نتیجه، کاهش در سطوح NKG2D بر روی سلول‌های NK و $TCD8^+$ رخ می‌دهد. افزون‌براین، فاکتور رشد ترانسفورم‌کننده β- (TGF) که به‌وسیله سلول‌های توموری و سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ $CD25^+$ ترشح می‌شود، بیان NKG2D و لیگاندهای آن را روی سلول‌های افکتور سایتوتوکسیک و سلول‌های توموری کاهش می‌دهد.[۲۹]

استراتژی‌های متعددی توسط سلول‌های سرطانی به‌منظور جلوگیری از کشتار به‌واسطه NKG2D استفاده می‌شود. اولین و آشکارترین استراتژی کاهش بیان لیگاندهای NKG2D است. بسیاری از تومورها با وجود میزان چشمگیری از آسیب DNA یا بیان پروتیین‌های شوک حرارتی، به طور فعال مهار بیان لیگاند NKG2D را نشان می‌دهند. به‌نظر می‌رسد مکانیسم مهم کاهش بیان لیگاند NKG2D، تولید سایتوکین‌های تنظیم‌کننده ایمنی مانند TGFβ است که می‌تواند به‌طور مستقیم توسط خود سلول‌های توموری یا به‌وسیله سلول‌های ایمنی تنظیمی که در طول پیشرفت تومور گسترش یافته‌اند، دفع شده باشند.[۳۶و۳۷] افزون‌براین، تومورها بیان لیگاند NKG2D را با حذف دمین خارج‌سلولی به‌وسیله متالوپروتئازها یا به‌کمک دی‌سولفیدایزومراز ERp5، کاهش می‌دهند.[۲و۳۸]

بیان لیگاند NKG2D به‌وسیله microRNAها به‌طور فعال تنظیم می‌شود و سلول‌های توموری نیز این سیستم را به‌وسیله بیان بالای miRNA دستکاری می‌کنند. شواهد تجربی نشان داده است که کاهش بیان لیگاند NKG2D در موش فاقد این گیرنده با تشکیل تومور ارتباط دارد. در مدل‌های حیوانی برای تشکیل خودبه‌خودی تومور، فقدان NKG2D سبب افزایش تشکیل تومورهای تهاجمی می‌شود.[۲و۳۸]

بیان تنظیم‌نشده و نامناسب لیگاندهای NKG2D در سلول‌های سالم می‌تواند تعادل ظریف بین فعال‌سازی ایمنی و تحمل را بشکند و سبب پاسخ خودایمنی شود. دیابت وابسته به انسولین یا همان دیابت نوع یک (T1D) یک اختلال خودایمنی مزمن است که در آن جزایر لانگرهانس تولیدکننده انسولین به‌وسیله سلول‌های ایمنی خودواکنش‌دهنده از بین می‌روند. پیشرفت بیماری می‌تواند به‌طور کامل به‌وسیله درمان با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مهارکننده NKG2D که گسترش و عملکرد سلول‌های $T\ CD8^+$ خودواکنش‌دهنده را کاهش می‌دهد، متوقف شود.[۲]

آرتریت روماتویید یک اختلال التهابی سیستمیک مزمن است که در آن سلول‌های ایمنی به‌ویژه سلول‌های T باعث التهاب و تخریب مفاصل می‌شوند. بیماران RA در سرم و مفاصل ملتهب دارای سطوح بالایی از IL-15 و TNF-α هستند که سبب القای بیان NKG2D در زیرمجموعه سلول‌های $TCD4^+CD28^-$ می‌شود.[۲و۳و۳۹]

بیماری سلیاک یک بیماری خودایمنی روده کوچک است که در افرادی که به‌طور ژنتیکی مستعد ابتلا هستند به‌صورت واکنش به پروتیین گلیادین گندم رخ می‌دهد. یکی از نشانه‌های تشخیص بیماری سلیاک نفوذ لنفوسیت‌های $NKG2D^+\ T\ \alpha\delta\ CD8^+$ با حجم زیاد به داخل اپیتلیال روده است. پروتیین‌های MIC که به‌طور نرمال به‌صورت داخل‌سلولی در انتروسیت‌ها یافت می‌شوند، در سطح سلول‌های اپیتلیال در بیماران دارای بیماری فعال بیان می‌شود. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این فرآیند وابسته به IL-15 است.[۴۰-۴۲]

بیماری کرون متعلق به گروه بیماری‌های التهابی روده است که در آن، افزایش بیان MIC در سلول‌های اپیتلیال روده رخ می‌دهد. نشان داده شده است که تعدادی از سلول‌های $TCD4^+$ که NKG2D را بیان می‌کنند با مقدار التهاب روده ارتباط داشته و بنابراین نقش مهمی در پیشرفت بیماری دارد.[۲و۴۳]

تحریک گیرنده NKG2D می‌تواند منجر به افزایش عملکرد ایمنی ذاتی و نیز بهبود ایمنی اکتسابی شود. بااین‌حال، بیان خارج از تنظیم و نامناسب لیگاندهای NKG2D در سلول‌های سالم می‌تواند سبب بیماری‌های خودایمنی شود. بنابراین، شناخت دقیق عملکرد این گیرنده در میانکش با لیگاندهای متنوع آن می‌تواند منجر به توسعه مهارکننده‌های مختلف علیه لیگاندهای آن شود که در درمان بیماری‌های خودایمنی مفید واقع شود.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

References

1. Obeidy P, Sharland AF. NKG2D and its ligands. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(12):2364-7.
2. Zafirova B, Wensveen FM, Gulin M, Polic B. Regulation of immune cell function and differentiation by the NKG2D receptor. *Cell Mol Life Sci* 2011;68(21):3519-29.
3. Groh V, Bruhl A, El-Gabalawy H, Nelson JL, Spies T. Stimulation of T cell autoreactivity by anomalous expression of NKG2D and its MIC ligands in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(16):9452-7.
4. Jelencic V, Lenartic M, Wensveen FM, Polic B. NKG2D: A versatile player in the immune system. *Immunol Lett* 2017;189:48-53.
5. Ho EL, Heusel JW, Brown MG, Matsumoto K, Scalzo AA, Yokoyama WM. Murine Nkg2d and Cd94 are clustered within the natural killer complex and are expressed independently in natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 May 26; 95(11): 6320–6325.
6. Raulet DH. Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands. *Nat Rev Immunol* 2003;3(10):781-90.
7. Radaev S, Rostro B, Brooks AG, Colonna M, Sun PD. Conformational plasticity revealed by the cocrystal structure of NKG2D and its class I MHC-like ligand ULBP3. *Immunity* 2001;15(6):1039-49.
8. Watzl C. The NKG2D receptor and its ligands-recognition beyond the "missing self"? *Microbes Infect* 2003;5(1):31-7.
9. McFarland BJ, Kortemme T, Yu SF, Baker D, Strong RK. Symmetry recognizing asymmetry. *Structure* 2003;11(4):411-22.
10. Fernandez-Messina L, Reyburn HT, Vales-Gomez M. Human NKG2D-ligands: cell biology strategies to ensure immune recognition. *Front Immunol* 2012;3:299.
11. Marcus A, Gowen BG, Thompson TW, Iannello A, Ardolino M, Deng W, et al. Recognition of tumors by the innate immune system and natural killer cells. *Adv Immunol* 2014;122:91-128.
12. Guerra N, Pestal K, Juarez T, Beck J, Tkach K, Wang L, et al. A selective role of NKG2D in inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2013;149(3):432-9.
13. Paul S, Lal G. The molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2017;8:1124.
14. Kruse PH, Matta J, Ugolini S, Vivier E. Natural cytotoxicity receptors and their ligands. *Immunol Cell Biol* 2014;92(3):221-9.
15. Lanier LL. Natural killer cell receptor signaling. *Curr Opin Immunol* 2003;15(3):308-14.
16. Strong RK, McFarland BJ. NKG2D and Related Immunoreceptors. *Adv Protein Chem* 2004;68:281-312.
17. Gilfillan S, Ho EL, Cella M, Yokoyama WM, Colonna M. Nkg2d recruits two distinct adapters to trigger nk cell activation and costimulation. *Nat Immunol* 2002;3(12):1150-5.
18. Eleme K, Taner SB, Onfelt B, Collinson LM, McCann FE, Chalupny NJ, et al. Cell surface organization of stress-inducible proteins ULBP and MICA that stimulate human NK cells and T cells via NKG2D. *J Exp Med* 2004;199(7):1005-10.
19. Diefenbach A, Tomasello E, Lucas M, Jamieson AM, Hsia JK, Vivier E, et al. Selective associations with signaling proteins determine stimulatory versus costimulatory activity of NKG2D. *Nat Immunol* 2002;3(12):1142-9.
20. Garrity D, Call ME, Feng J, Wucherpfennig KW. The activating NKG2D receptor assembles in the membrane with two signaling dimers into a hexameric structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(21):7641-6.
21. Lanier LL, Corliss BC, Wu J, Leong C, Phillips JH. Immunoreceptor DAP12 bearing a tyrosine-based activation motif is involved in activating NK cells. *Nature* 1998;391(6668):703-7.
22. Spear P, Wu MR, Sentman ML, Sentman CL. NKG2D ligands as therapeutic targets. *Cancer Immun* 2013;13:8.
23. Chang C, Dietrich J, Harpur AG, Lindquist JA, Haude A, Loke YW, et al. Cutting edge: KAP10, a novel transmembrane adapter protein genetically linked to DAP12 but with unique signaling properties. *J Immunol* 1999;163(9):4651-4.
24. Wu J, Cherwinski H, Spies T, Phillips JH, Lanier LL. DAP10 and DAP12 form distinct, but functionally cooperative, receptor complexes in natural killer cells. *J Exp Med* 2000;192(7):1059-68.
25. Rosen DB, Araki M, Hamerman JA, Chen T, Yamamura T, Lanier LL. A Structural basis for the association of DAP12 with mouse, but not human, NKG2D. *J Immunol* 2004;173(4):2470-8.
26. Jiang K, Zhong B, Gilvary DL, Corliss BC, Vivier E, Hong-Geller E, et al. Syk regulation of phosphoinositide 3-kinase-dependent NK cell function. *J Immunol* 2002;168(7):3155-64.
27. Jiang K, Zhong B, Ritchey C, Gilvary DL, Hong-Geller E, Wei S, et al. Regulation of Akt-dependent cell survival by Syk and Rac. *Blood* 2003;101(1):236-44.
28. Champsaur M, Lanier LL. Effect of NKG2D ligand expression on host immune responses. *Immunol Rev* 2010;235(1):267-85.
29. Mistry AR, O'Callaghan CA. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. *Immunology* 2007;121(4):439-47.
30. Bauer S, Groh V, Wu J, Steinle A, Phillips JH, Lanier LL, et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science* 1999;285(5428):727-9.
31. Jonjic S, Babic M, Polic B, Krmpotic A. Immune evasion of natural killer cells by viruses. *Curr Opin Immunol* 2008;20(1):30-8.
32. Steinle A, Li P, Morris DL, Groh V, Lanier LL, Strong RK, et al. Interactions of human NKG2D with its ligands MICA, MICB, and homologs of the mouse RAE-1 protein family. *Immunogenetics* 2001;53(4):279-87.
33. Carapito R, Bahram S. Genetics, genomics, and evolutionary biology of NKG2D ligands. *Immunol Rev* 2015;267(1):88-116.
34. Fernandez-Messina L, Ashiru O, Boutet P, Aguera-Gonzalez S, Skepper JN, Reyburn HT, et al. Differential mechanisms of shedding of the glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored NKG2D ligands. *J Biol Chem* 2010;285(12):8543-51.
35. Caillat-Zucman S. How NKG2D ligands trigger autoimmunity? *Hum Immunol* 2006;67(3):204-7.
36. Vyas M, Reinartz S, Hoffmann N, Reiners KS, Lieber S, Jansen JM, et al. Soluble NKG2D ligands in the ovarian cancer microenvironment are associated with an adverse clinical outcome and decreased memory effector T cells independent of NKG2D downregulation. *Oncoimmunology* 2017;6(9):e1339854.
37. Gras Navarro A, Bjorklund AT, Chekenya M. Therapeutic potential and challenges of natural killer cells in treatment of solid tumors. *Front Immunol* 2015;6:202.
38. Zhang J, Basher F, Wu JD. NKG2D ligands in tumor immunity: Two sides of a coin. *Front Immunol* 2015;6:97.
39. Farajzadeh D. Tumor necrosis factor-alpha and its inhibition strategies: Review article. *Tehran Univ Med J* 2017;75(3):159-71.
40. Ruck T, Bittner S, Afzali AM, Gobel K, Glumm S, Kraft P, et al. The NKG2D-IL-15 signaling pathway contributes to T-cell mediated pathology in inflammatory myopathies. *Oncotarget* 2015;6(41):43230-43.
41. Hardy MY, Tye-Din JA. Coeliac disease: A unique model for investigating broken tolerance in autoimmunity. *Clin Transl Immunology* 2016;5(11):e112.
42. Tang F, Sally B, Lesko K, Discepolo V, Abadie V, Ciszewski C, et al. Cysteinyl leukotrienes mediate lymphokine killer activity induced by NKG2D and IL-15 in cytotoxic T cells during celiac disease. *J Exp Med* 2015;212(10):1487-95.
43. Jang YH, Choi JK, Moon SY, Lee WJ, Lee SJ, Choi YA, et al. Increased blood levels of NKG2D+CD4+ T cells in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(1):151-3.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

TUMJ monthly Tehran University Medical Journal
Tehran University Medical Journal, August 2018; Vol. 76, No. 5: 304-312 *Review Article*

Review of NKG2D function and its related ligands: *review article*

Davoud Farajzadeh Ph.D.*
Parisa Jalali M.Sc.

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

Abstract

Received: 28 Jan. 2018 Revised: 04 Feb. 2018 Accepted: 30 Jul. 2018 Available online: 09 Aug. 2018

The natural killer group 2D (NKG2D) is a transmembrane protein and a member of the CD94/NKG2 family of C-type lectin-like receptors. NKG2D is encoded by the KLRK1 gene, which is located in the NK-gene complex (NKC) placed on chromosomes 6 and 12 in mice and humans, respectively. NKG2D forms a homodimer structure and binds through ectodomains with its related ligands. Each of its monomers consists of two β-sheets, two α-helices, and four disulfide bands and also contains a β-strand that distinguishes it from other C-type lectin-like receptors. NKG2D ligands are homologs of major histocompatibility complex (MHC) class I molecules in mice and humans. MHC class I chain-related protein A (MICA) and B (MICB) and human cytomegalovirus UL16-binding proteins (ULBP1-6) are recognized by the human NKG2D. In Natural Killer (NK) cells, NKG2D-mediated cytotoxicity can be elicited via two different systems by signaling from immunoreceptor tyrosine-based activation motifs in DAP12 or via a Syk-independent pathway activated by DAP10. Therefore, NKG2D is an activating immunoreceptor which was first recognized on NK cells but subsequently found on γδT cells, $CD8^+$ αβT cells, and macrophages. NKG2D-ligand diversity may facilitate the detection of the presence of a broad range of viruses and may provide protection against rapidly evolving cancers. NKG2D ligand recognition induces and/or improves immune responses to cancer cells. NK cells recognize a wide range of stressed cells. The activation of NKG2D receptor can lead to the lysis of the target cell and the production of various cytokines and chemokines depending on the nature of the stimulation as a result of NK and myeloid-mediated innate immunity and as well as T γδ and $CD8^+$ mediated-adaptive immune system. However, inappropriate expression of NKG2D ligands could cause autoimmune diseases in healthy cells, including rheumatoid arthritis, colitis, celiac disease, multiple sclerosis, alopecia areata, type 1 diabetes, and chronic obstructive pulmonary disease. Therefore, a precise understanding of the structure and function of NKG2D receptor and its interaction with various ligands may lead to the development of strategies to treat autoimmune diseases. Hence, the purpose of this review is to examine the detailed studies on the function of NKG2D receptor and their related ligands.

Keywords: immune system, ligands, natural killer cells, NK cell lectin-like receptors.

* Corresponding author: Azarbaijan Shahid Madani University, Kilometer 35 Tabriz-Maragheh Road, Tabriz, Iran.
P.O.Box: 5375171379
Tel: +98 413 4327500
E-mail: farajzadeh@azaruniv.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]