REVIEW ARTICLE

Structure and Function of HLA-G

Saiedehsadat Shobeiri[1],
Versa Omrani-nava[1],
Saied Abediankenari[2]

[1] MSc Student in Immunology, Student Research Committee, Immunogenetic Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Associate Professor, Department of Immunology , Immunogenetic Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 8, 2015 ; Accepted March 4, 2015)

Abstract

HLA-G is a nonclassical HLA class Ib, which is located on chromosome 6 (6p.21.3). In contrast to HLA class I molecules, HLA-G has restricted polymorphism. Expression of this molecule in the physiological conditions limits to certain tissues such as thymus, cornea, nail matrix, trophoblast and pancreas. Up to now, 50 alleles of HLA-G molecules have been discovered with 16 distinct functional proteins. Alternative splicing of RNA primary transcript results in seven isoforms including four membrane bound (G1-G4) and three soluble (G5-G7) isoforms. Today, many roles have been described for HLA-G molecule in various physiological and pathological conditions such as pregnancy, transplantation, autoimmune and infectious diseases. Induction of HLA-G expression is one of the immune system evasion mechanisms in some infectious and tumoral conditions. The importance of HLA-G expression during pregnancy and establishment of fetal-maternal tolerance has been proved. In this review paper we discussed the genetics, biology and the role of HLA-G molecule in some physiological and pathological conditions.

Keywords: HLA-G, pregnancy, transplantation, disease

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 24(122): 407-423 (Persian).

مـــروری

مجـــلـــه دانـشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۲۲ اسفند سال ۱۳۹۳ (۴۲۳-۴۰۷)

HLA-G بررسی ساختار و عملکرد

سعیده سادات شبیری[۱]
ورسا عمرانی نوا[۱]
سعید عابدیان کناری[۲]

چکیده

HLA-G یک مولکول HLA کلاس یک b است که در کروموزوم شماره ۶ در مکان 6p21.3 قرار دارد. برخلاف مولکول‌های HLA کلاسیک این مولکول درجات کم‌تری از پلی مرفیسم را دارا می‌باشد. بروز این مولکول در بدن محدودیت داشته و در شرایط فیزیولوژیک در بافت‌های خاصی از قبیل تیموس، قرنیه، ماتریکس ناخن، تروفوبلاست و پانکراس بیان می شود. تاکنون ۵۰ آلل از مولکول های HLA-G کشف شده است که ۱۶ پروتئین عملکردی مجزا را تولید می نمایند. در اثر پیرایش متناوب رونوشت RNA اولیه HLA-G چهار ایزوفرم متصل بهغشا (G1، G2، G3 و G4) و سه ایزوفرم ترشحی (G5، G6 و G7) ایجاد می گردد. امروزه نقش‌های متعددی برای مولکول HLA-G کشف شده است که می‌تواند در موارد فیزیولوژیک و پاتولوژیک مختلفی از قبیل بارداری، پیوند، بیماری‌های عفونی و خود ایمنی ایفای نقش نماید. در برخی عفونت‌ها و تومورها القای بیان HLA-G، یکی از مکانیسم‌های گریز از سیستم ایمنی محسوب می‌شود. اهمیت بیان این مولکول در طی بارداری و ایجاد تحمل بین مادر و جنین در مطالعات بسیاری به اثبات رسیده است. در این مقاله مروری به بررسی ژنتیک، بیولوژی، ایزوفرم‌ها و گیرنده‌های مولکول HLA-G و نقش این مولکول در برخی شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک می‌پردازیم.

واژه های کلیدی: HLA-G، بارداری، پیوند، بیماری

مقدمه

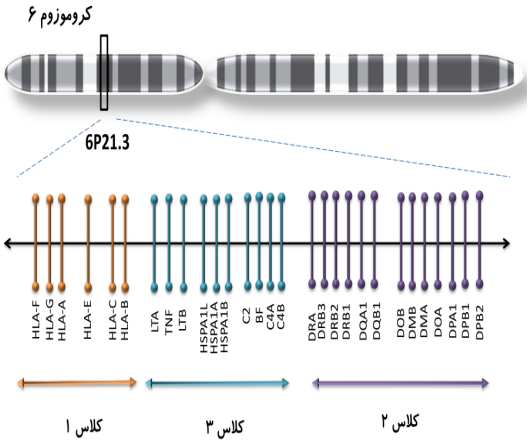
آنتی‌ژن لکوسیتی انسانی Human leukocyte antigen (HLA) کلاس یک به دو گروه کلاسیک شامل HLA-A,-B,-C و غیر کلاسیک شامل HLA-G,-F,-H,-E تقسیم می‌شود. مولکول HLA-G یک HLA کلاس یک غیرکلاسیک با پلی‌مورفیسم محدود بوده که غالباً در طی بارداری و در رابطه مادر– جنین شناخته می‌شود. این مولکول اثر مستقیم بر مهار پاسخ های ایمنی داشته و تولید سلول های مهاری و تنظیمی را القا می کند(۳- ۱). HLA-G به عنوان یک مولکول تحمل‌زای ایمنی نقش دوگانه‌ای در مکانیسم های مرتبط با سیستم ایمنی ایفا می کند، به‌طوری که این مولکول می‌تواند در جایگزینی سلول تخم و قبول پیوند نقش مثبتی داشته و از طرف دیگر موجب پیشرفت تومور و عفونت‌های ویروسی گردد(۴). HLA-G اولین بار در سال ۱۹۸۶ به دنبال یافتن یک مولکول HLA در سطح سلول‌های تروفوبلاست خارج ویلوسی (Extra villous trophoblasts) و یک رده سلولی کوریوکارسینوما شناخته شد(۵). پس از آن در سال ۱۹۹۸ اولین کنفرانس بین‌المللی HLA-G در کشور

مولف مسئول: سعید عابدیان کناری– ساری، کیلومتر ۱۸ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: abedianlab@yahoo.co.uk
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشیار گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
تاریخ دریافت : ۱۳۹۳/۱۱/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۳/۱۲/۱ تاریخ تصویب : ۱۳۹۳/۱۲/۱۳

فرانسه برگزار شد و تاکنون کنفرانس‌های متعددی با این موضوع درسراسر جهان برگزارگردیده است که در آن‌ها اهمیت این مولکول از جنبه‌های مختلف ایمونولوژی، جنین‌شناسی، پاتولوژی و غیره مورد بررسی قرار گرفته است در راستای شناخت بهتر مولکول HLA-G بررسی خصوصیات مختلف آن از جمله ژنتیک، بیولوژی، ایزوفرم‌ها و گیرنده‌ها و هم‌چنین نقش این مولکول در بیماری ها، پیوند و بارداری ضروری به نظر می‌رسد.

ژنتیک و ساختار HLA-G

مولکول HLA-G بیش‌تر بر روی سلول‌های جفتی جنین بیان شده و ژن آن دارای ۸ اگزون با ۴۱۵۹ باز می‌باشد که در بازوی کوتاه کروموزوم ۶، جایگاه 6p21.3، قرار دارد(۶)(**Error! Reference source not found.**).



تصویر شماره ۱: ژن HLA-G واقع بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶

mRNA حاصل از ژن HLA-G دارای ۱۵۷۸ باز است که در اثر پیرایش متناوب[1] هفت پروتئین متفاوت را کد می‌کند(۷، ۸). ساختار ژن HLA-G همانند HLA کلاس یک کلاسیک بوده، که دم سیتوپلاسمی کوتاه تر با وزن حدود 39KDa، آن را از مولکول‌های HLA کلاسیک متمایز می‌کند(۹). تاکنون ۵۰ آلل در سطح DNA و ۲ آلل نول بر اساس تغییر توالی در اگزون ۴-۲ برای مولکول HLA-G معرفی شده است(۱۰).

ژن HLA-G دارای ۷ اینترون و ۸ اگزون می‌باشد که تنها زنجیره سنگین این مولکول را کد می‌کنند. زنجیره سنگین دو ایزوفرم از HLA-G با پیوند غیر کووالان به β2- میکروگلوبولین متصل است. اگزون ۱ کدکننده سیگنال پپتید بوده و اگزون‌های ۲،۳ و ۴ به ترتیب دومین‌های خارج سلولی α۱ ، α۲ و α۳ را کد می کنند. اگزون ۵ دومین داخل غشایی و اگزون ۶ دم سیتوپلاسمی زنجیره سنگین را کد می‌کنند که به علت حضور کدون خاتمه زودرس دراگزون ۶، HLA-G نسبت به HLAهای کلاسیک، دارای دومین سیتوپلاسمیک کوتاه‌تری است(۱۱). علاوه بر این اگزون ۷ در mRNA بالغ وجود ندارد و حضور کدون خاتمه در اگزون ۶ موجب می‌شود که اگزون ۸ ترجمه نشود(۱۲). زنجیره سنگین ناحیه‌ای با ۳۶ SNP[2] را کد می‌کند؛ با این وجود، تفاوت فقط در ۱۶ اسیدآمینه مشاهده شده است که از این میان، پنج اسید آمینه در دومین α۱، هشت اسید آمینه در دومین α۲، و سه اسید آمینه در دومین α۳ قرار دارند. از سوی دیگر، اگزون های ۱ و ۵ دارای دو جانشینی نوکلئوتیدی هم معنی هستند. از این رو پپتید رهبر و قسمت داخل غشایی مولکول HLA-G نامتغیر و ثابت می‌باشند(۱۳).

بیولوژی HLA-G

در افراد سالم، در بیش‌تر سلول‌ها و بافت‌ها، سطح پایه‌ای از رونویسی ژن HLA-G مشاهده شده است. هرچند، ترجمه به پروتئین HLA-G محدود به تروفوبلاست، تیموس، قرنیه، ماتریکس ناخن، پانکراس و پیش‌سازهای اریتروئید و اندوتلیال می‌باشد. پروتئین HLA-G هم‌چنین در شرایط بدخیمی، عفونت‌های ویروسی، بیماری‌های خود ایمنی و التهابی و پس از پیوند عضو نیز مشاهده می‌شود(۱۴). مولکول HLA-G ممکن

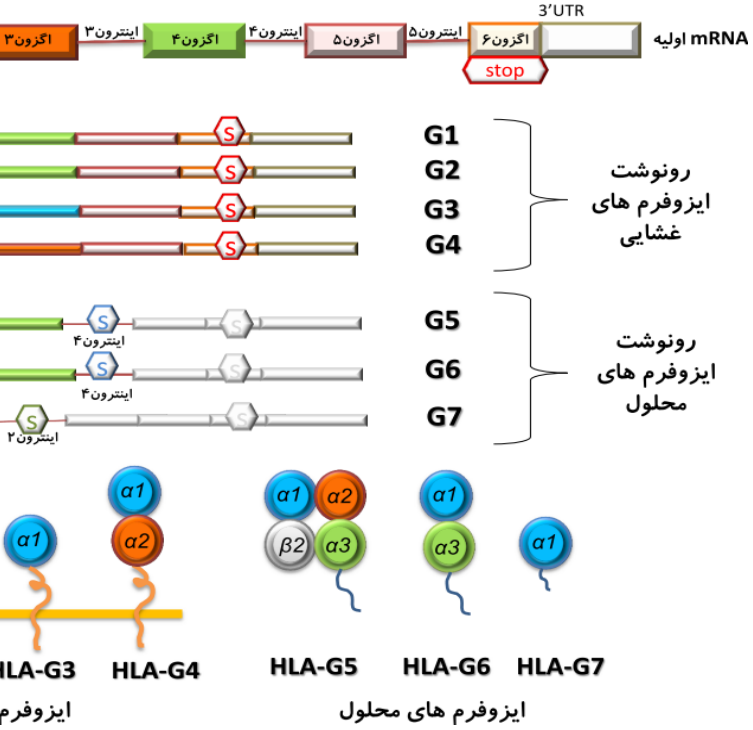
1. Alternative splicing

2. Single nucleotide polymorphism

است در این بافت‌های پاتولوژیک به وسیله‌ی تومور، عفونت‌های ویروسی، سلول‌های پیوند شده و سلول‌های ایمنی ارتشاح یافته بیان شود. بیان این گونه مولکول HLA-G، به طور واضح، نشان‌دهنده این است که تظاهر این مولکول در سلول‌ها و بافت‌های آسیب دیده توسط فاکتورهای محیطی کنترل می‌شود(۴). این فاکتورها شامل استرس، فقر غذایی، هیپوکسی[1]، هورمون‌هایی همچون پروژسترون و سایتوکاین‌هایی از قبیل اینترفرون‌ها IL-10، GM-CSF[2]، TGF-β[3]، TNF-α و LIF[4] می‌باشند(۴،۱۵،۱۶). مطالعات مختلف بر روی ژن HLA-G و محصولات پروتئینی آن نشان می‌دهد که این مولکول‌ها برخلاف مولکول‌های HLA کلاسیک که پلی‌مورفیسم‌ترین ژن‌های انسان می‌باشند، پلی‌مورفیسم محدودی دارند(۱۷،۱۸). این یافته‌ها با بررسی داده‌های حاصل از توالی یابی چندین جمعیت انسانی به دست آمده است(۲۱-۱۹). هرچند مولکول‌های HLA کلاسیک و غیرکلاسیک هر دو به پپتید متصل می‌شوند ولی HLA-G پپتیدهای محدودتری را عرضه می‌کند. بررسی انجام شده بر روی پپتیدهای جدا شده از سلول‌های جفتی نشان داده است که پانزده درصد پپتیدهای متصل به HLA-G از یک پروتئین وابسته به سایتوکاین خاص مشتق می‌شود(۲۲). علاوه براین، پپتیدهای مشتق از برخی پروتئین‌ها شامل هیستون H2A، گیرنده‌های ریبوزومی و پروتئین‌های ریبوزومی و هسته‌ای را نیز در بر می‌گیرند. با این همه، با توجه به عدم اثبات وجود سلول‌های T محدود به HLA-G، به نظر می‌رسد عرضه پپتید آنتی ژنی از اعمال اصلی مولکول HLA-G نمی‌باشد(۱۳).

ایزوفرم های HLA-G

از پیرایش متناوب رونوشت اولیه‌ی HLA-G، هفت ایزوفرم مشخص به وجود می‌آید. ایزوفرم‌های HLA-G1,-G2,-G3 و HLA-G4 متصل به غشا و HLA-G6, -G7 و HLA-G5 ایزوفرم‌های محلول هستند(۲،۱۳،۱۴،۲۴،۲۳). یکی دیگر از فرم‌های محلول HLA-G از شکست پروتئولیتیک ایزوفرم HLA-G1 به وجود می‌آید و sHLA-G1[5] (HLA-G1 محلول) نام دارد. HLA-G پلاسما از ترشح ایزوفرم‌های محلول، خصوصاً HLA-G5 و هم‌چنین ریزش sHLA-G1 مشتق می‌شود(۲۴،۲۵). ساختار دو ایزوفرم HLA-G1 و HLA-G5 مشابه مولکول‌های HLA کلاس یک کلاسیک است، یعنی یک زنجیره سنگین با سه دومین کروی به صورت غیرکوالانت به β2- میکروگلوبولین (β2M) و دومین‌های α۱ و α۲ ناحیه شیار اتصال به پپتید مرتبط است. ایزوفرم‌های HLA-G2, -G3, -G4,-G6 و HLA-G7 یک یا دو دومین کروی خارج سلولی را ندارند، اما همه ایزوفرم‌های HLA-G دومین α۱ را دارند(۲۴)



تصویر شماره ۲:).

مولکول HLA-G1 ایزوفرمی کامل و دارای β2- میکروگلوبولین است. HLA-G2 فاقد دومین α۲ کد

1. Hypoxia
2. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
3. Transforming growth factor
4. Leukemia inhibitory factor

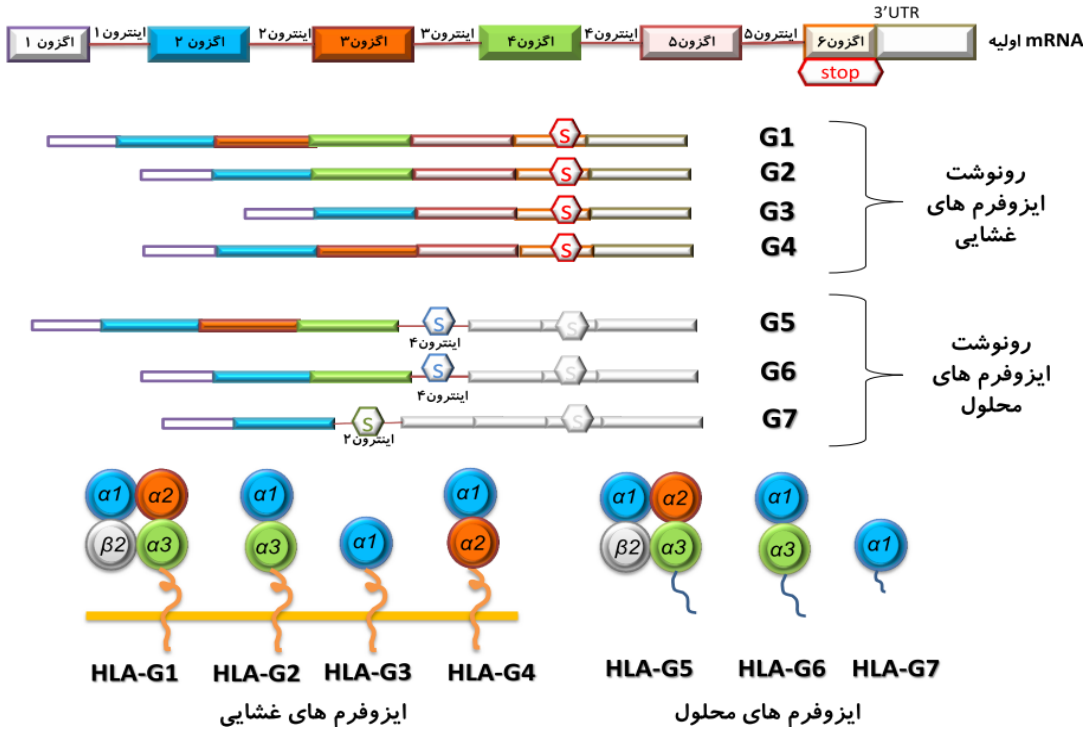
5. Soluble HLA-G

شونده توسط اگزون ۳ می باشد. HLA-G3 فاقد دومین α۲ و α۳ کـد شـونده توسـط اگـزون ۳ و ۴ اسـت. HLA-G4 فاقد دومین α۳ کـد شـونده توسـط اگـزون ۴ است. ایزوفـرم‌هـای محلـول HLA-G5 و HLA-G6 بـه ترتیب دارای دومین‌های خارج سلولی مشـابه HLA-G1 و HLA-G2 هستند که توسط رونوشت حاوی اینترون ۴ که ترجمه دومین داخل غشایی را مسدود مـی‌کنـد بیـان می‌گردند. ناحیه ´۵ اینترون ۴ تا رسیدن به کدون خاتمـه ترجمـه شـده و ناحیـه دمـی بـا ۲۱ اسـیدآمینه را در ایزوفـرم‌هـای G5 و G6 بـا قابلیـت حلالیـت بـه وجـود می‌آورد. HLA-G7 تنها دارای دومین α۱ متصـل بـه دو اسـیدآمینه کـد شـده توسـط اینتـرون ۲ اسـت کـه در رونوشت نهایی حفظ شده است(۲۶،۱۳).

گیرنده های HLA-G

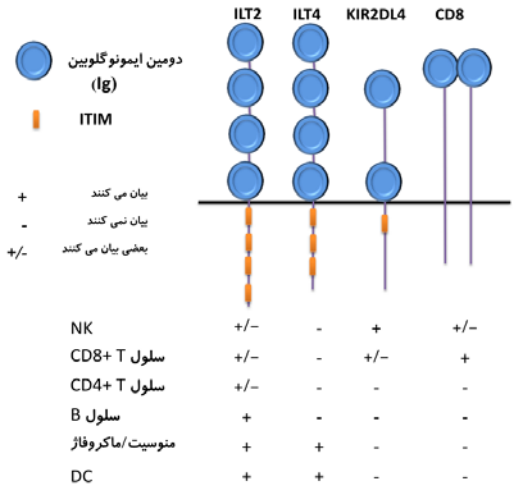
HLA-G لیگانـد چنـدین گیرنـده‌ی مهـاری شـامل KIR[۱]2DL4 (CD158d)، ILT[۲]2 یا CD85J یا LILRB[۳]1 و ILT4 یـا CD85d یـا LILRB2 می‌بـاشـد(۲۸،۲۷).

6. killer immunoglobulin-like
7. Ig-like transcript
8. Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member



تصویر شماره ۲: پیرایش متناوب mRNA ژن HLA-G و تشکیل ایزوفرم های مختلف آن

گیرنده‌های کشنده شبه ایمونوگلوبولین (KIR) نقش اصلی را در شناسایی مولکول‌های محلول و غشائی HLA-G بر عهده داشته و در سطح سلول‌های NK، دندریتیک، ماکروفاژها و مونوسیت‌ها قرار دارند. KIR2DL4 به عنوان گیرنده اختصاصی HLA-G بر سطح سلول‌های NK می‌باشد(۷) (**Error! Reference source not found.**).



تصویر شماره ۳: گیرنده های HLA-G

مطالعات مختلف حاکی از نقش تحمل‌زایی این مولکول در پاسخ‌های ایمنی می‌باشد. حفظ پایدار HLA-G در شبکه اندوپلاسمیک به دلیل دم سیتوپلاسمی کوتاه‌تر این مولکول نسبت به مولکول‌های HLA کلاس یک کلاسیک می‌باشد. هم‌چنین، فقدان بنیان اندوسیتوزی موجب افزایش نیمه عمر این مولکول در سطح سلول می‌گردد که این امر فرصت انجام واکنش‌های چندگانه با سلول‌های سیستم ایمنی را به آن می‌دهد(۲۸).

دومین خارج سلولی مولکول HLA-G با گیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی سلول‌های NK و عرضه‌کننده آنتی‌ژن شامل KIR2DL4 (CD158d) و گیرنده‌های لکوسیتی از جمله CD8، LILRB1 و LILRB2 واکنش می‌دهد(۳۰،۲۹). گیرنده‌های KIR بر طبق تعداد دومین‌های ایمونوگلوبولین خارج سلولی و طول دومین‌های سیتوپلاسمی نام‌گذاری می‌شوند. برای مثال، KIR2D مربوط به گیرنده KIR با دو دومین

ایمونوگلوبـولین مـی‌باشـد. هـم‌چنـین دومـین‌هـای سیتوپلاسمی بلند که شامل بنیان ITIM می‌شوند به صورت L[1] و دومین‌های سیتوپلاسمی کوتاه بدون بنیان ITIM و غیرموثر درعملکرد مهار با حرف S[2] مشخص می‌شوند(۳۱). بنابراین، گیرنده‌های KIR که دارای فرم L هستند به عنوان گیرنده‌های مهاری بوده و گیرنـده‌هـای KIRبا فرم S احتمالاً کد کننده گیرنده‌های فعال‌سازی هستند(۳۰،۳۱). تعادل بین گیرنده‌های مهاری و فعال‌کننده بیان شده بر سطح اغلب سلول‌های NK و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، تعیین کننده عملکرد اجرایی نهایی وابسته به این گیرنده هاست(۹).

HLA-G و بارداری

با توجه به این موضوع که در طی بارداری مولکول HLA-G توسط مادر و جنین تولید شده و در سطح تروفوبلاست جنینی در تماس مستقیم با مادر قرار دارد، می‌توان اظهار داشت که این مولکول می‌تواند در ایجاد تولرانس مادر به جنین نیمه آلوژن موثر باشد(۳۲). این مولکول در روند بارداری در لانه گزینی، تکامل و تمایز تروفوبلاست و اتصال آن به اندومتر رحم و آنژیوژنز (رگ‌زایی) در جهت تامین اکسیژن کافی برای جنین نقش عمده ای ایفا می‌کند(۳۳).

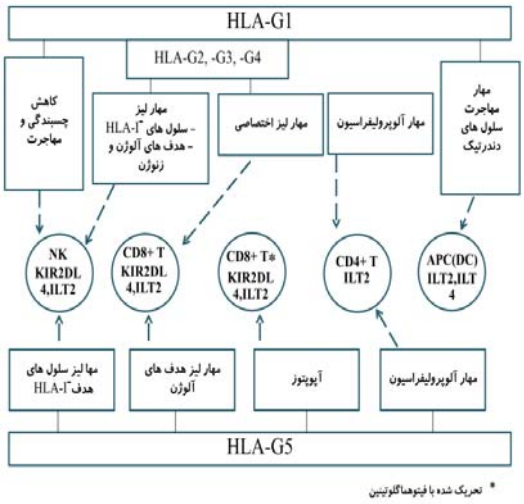
در طی بارداری مولکول‌های HLA کلاس یک بیان متناوبی داشته و سلول‌های تروفوبلاست جنین در شرایطی فاقد این مولکول‌ها می‌باشند. در چنین شرایطی سیستم ایمنی مادر نمی‌تواند به واسطه لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک منجر به دفع جنین گردد، ولی سلول‌های NK می‌توانند درغیاب مولکول‌های HLA کلاسیک فعال شوند(۳۴). با توجه به اهمیت مولکول HLA-G در ایجاد تولرانس مادری جنینی، این مولکول‌ها ممکن است از طریق مهار سلول‌های NK مانع از دفع جنین توسط سیستم ایمنی مادر شوند(۲۳). تغییر در بیان مولکول HLA-G در سطح سلول‌ها و یا تغییرات غلظت سرمی آن در برخی اختلالات دوران بارداری مانند اکلامپسی، پره‌اکلامپسی و سقط‌های مکرر خود به خودی مورد توجه قرار گرفته است(۳۴). حضور انواع محلول این مولکول‌ها در مایعات مختلف نظیر مایع آمنیوتیک، مایع روئی محیط کشت جنین، سرم، پلاسما، مایع رویی بافت جفتی و مایع فولیکولی مورد بررسی قرار گرفته است(۳۵). همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، HLA-G از طریق ارتباط متقابل با حداقل سه گیرنده مهاری برسطح سلول‌های NK، T و عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC[3]) عملکرد مهاری خود را اعمال می‌کند(۱).

HLA-G و پیوند

به دلیل کمبود اندام ها جهت پیوند عضو و مکانیسم‌های فراوانی که در رد پیوند شرکت دارند تلاش‌های زیادی جهت درک این مکانیسم‌ها و بقای عضو پیوندی صورت گرفته است. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که مولکول HLA-G می‌تواند در حفظ عضو پیوندی در برابر واکنش‌های رد پیوند موثر باشد. مولکول HLA-G در سرم و عضو پیوند شده‌ی برخی بیماران دریافت‌کننده پیوند قلب شناسایی شده و مشخص شده است که حضور این مولکول با قبول بهتر پیوند در ارتباط است. بیان HLA-G توسط بافت پیوند شده ممکن است در حفظ پیوند مشارکت داشته باشد(۳۶). هم‌چنین، برخی مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های +TCD4 آلوژن مولکول HLA-G5 محلول را ترشح می‌کنند. مولکول‌های HLA-G1 متصل به غشا و HLA-G5 محلول موجب مهار فعالیت آلو ری اکتیو سلول‌های +TCD4 می‌شوند(۳۷). اثر حفاظتی HLA-G در پیوند از گونه دیگر[4] نیز مورد بررسی قرار گرفته و مطالعات نشان می‌دهند که HLA-G1 عملکردهای مهاجرت و سلول کشی سلول‌های NK زنوژن[5] را در

1. Long
2. Short
3. Antigen presenting cell
4. Xenotransplantation
5. xenogen

سیستم‌های انتقالی مهار می‌کند(۳۶) (**Error! Reference source not found.**).



تصویر شماره ٤: نقش مهم مولکول های HLA-G در جلوگیری از رد پیوند (In vitro).

HLA-G و بیماری های عفونی

HLA-G و عفونت های باکتریایی

شوک سپتیک[1](عفونی)، علیرغم درمان‌های اولیه کافی، تقریباً با ۴۰ تا ۵۰ درصد مرگ و میر همراه است. در واقع، در طی شوک عفونی، به دنبال پاسخ التهابی سیستمیک شدید اولیه، فورا یک روند ضد التهابی به عنوان بازخورد منفی فعال می شود که این پاسخ جبرانی ممکن است زیان بار بوده و پس از آن تقریبا تمام فعالیت‌های ایمنی مختل گردد(۳۸). Monneret و همکاران (۲۰۰۷) این چنین گزارش کردند که بیان مداوم HLA-G5 در شوک سپتیک پیش بینی کننده بقا می‌باشد(۳۹). تنظیم افزایشی وابسته به اگزوسیتوز بیان ILT4 در نوتروفیل‌ها در شرایط سپسیس مهار می‌شود. بنابراین، مقادیر بالای HLA-G5 موجود در نمونه پلاسمای بیماران نجات یافته از سپسیس ممکن است عامل کنترل‌کننده‌ی فعالیت التهابی نوتروفیل‌ها در این افراد باشد(۴۰). هرچند، غلظت HLA-G محلول، پیش بینی‌کننده وجود باکتریمی و سپسیس در اطفال با نوتروپنی (کاهش نوتروفیل) ناشی از تب حاصل از شیمی درمانی نمی‌باشد.

HLA-G و عفونت های انگلی

مطالعات اندکی در این زمینه صورت گرفته است که بیش‌تر به بررسی غلظت پلاسمایی HLA-G محلول پرداخته‌اند. دوناگی[2] و همکاران (۲۰۰۷) سطح HLA-G محلول را در بیماران مبتلا به لیشمانیوز بررسی نموده و در ۳۵ درصد از بیماران لیشمانیوز احشایی[3] که از نظر وجود ویروس HIV در سرم منفی بودند، و نیز ۵۷ درصد از بیماران آلوده به هر دو عامل HIV و لیشمانیوز احشایی، سطح افزایش یافته ای از HLA-G محلول را گزارش کردند(۴۱). هرچند، درصد بیماران $HLA\text{-}G^{+}$ و میانگین HLA-G محلول در بیماران آلوده با هر دو عامل به‌طور معناداری پایین‌تر از بیمارانی بود که تنها آلوده به ویروس HIV بودند. این نتایج نشان می‌دهد که افزایش در سطح HLA-G محلول در بیماران مبتلا به HIV و لیشمانیوز احشایی در ایجاد یک محیط تحمل‌زای عمومی شرکت کرده و به بقای لیشمانیا در این بیماران کمک می‌کند که این امر موجب کاهش امید به زندگی در این بیماران می‌شود(۴۲). به نظر می‌رسد انگل لیشمانیا با ترشح سایتوکاین‌های مهاری از قبیل IL-10 سبب بروز HLA-G می‌شود که از این طریق باعث مهار پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول‌های NK و T علیه خود می‌گردد که بروز بیش‌تر این مولکول از دلایل فرار انگل از سیستم ایمنی می باشد. علاوه بر این، کاهش سطح HLA-G محلول می‌تواند یک شاخص ایمنی برای درمان موفق باشد. در مایع آمنیوتیک خانم‌های باردار مبتلا به توکسوپلاسموز نیز سطوح بالایی از HLA-G محلول مشاهده شده است. هنگامی که جنین به صورت مادرزادی آلوده شود سطح این پروتئین محلول بسیار بالاست. بنابراین، HLA-G می‌تواند در تعدیل ایمنی نقش داشته باشد که برای

1. Septic shock

2. Donaghy
3. Leishmania infantum

جلوگیری از دفع جنین ضروری است، ولی ممکن است موجب انتقال *Toxoplasma gondii* از مادر به جنین نیز گردد(۴۳).

HLA-G و عفونت های ویروسی

بیان HLA-G در عفونت‌های ویروسی بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است. یکی از مهمترین مکانیسم های فرار ویروس‌ها از سیستم ایمنی توانایی آن‌ها در القای کاهش بیان HLA کلاس یک کلاسیک و نیز جلوگیری از بیان این مولکول‌ها در سطح سلول‌های آلوده به ویروس جهت مهار عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی با هدف فرار از پاسخ لنفوسیت T سیتوتوکسیک است(۴۴). بنابراین، سلول‌های آلوده به ویروس که مولکول‌های HLA کم‌تری بیان می‌کنند، هدفی بالقوه برای سیتولیز با واسطه سلول‌های کشنده طبیعی می‌باشند(۴۵). مولکول HLA-G احتمالا یکی از راه‌های فرار ویروس از سیتولیز توسط سلول های NK می باشد که در استعداد ابتلا و بقای عفونت ویروسی نیز دخیل است، هر چند مطالعات انجام شده در ارتباط با بیان HLA-G و عفونت HIV-1 نتایج متناقضی را نشان می‌دهند. برای مثال، در زنان روسپی مبتلا که درمان ضد ویروسی دریافت نکرده بودند، سطح مولکول HLA-G محلول پلاسما از گروه کنترل پایین‌تر بود در حالی که همین گروه بیان HLA-G محلول واژینال بالاتری از گروه کنترل داشتند. سطح HLA-G در افراد آلوده به ویروس HIV پیش از درمان بسیار بالاتر از افراد سالم است(۴۲). افزایش غلظت HLA-G محلول در پلاسمای این بیماران با افزایش ترشح HLA-G از منابع داخل سلولی منوسیت‌ها و سلول های دندرتیک مرتبط است(۴۶). مطالعه انجام شده بر روی غلظت پلاسمایی HLA-G محلول در بیماران آلوده به HIV با درجات مختلفی از پیشرفت بالینی حاکی از ارتباط بین بیان HLA-G محلول با پیشرفت بیماری HIV می‌باشد(۴۷). در ابتدای عفونت سطح HLA-G بالاست و در بیماران با پیشرفت سریع بیماری بالا باقی می‌ماند. هرچند، این غلظت‌ها در فاز مزمن عفونت، هنگامی که عفونت در هر دو گروه درمان نشده با پیشرفت طبیعی و غیرپیشرونده به مدت طولانی کنترل شده است، به سطوح طبیعی خود باز می‌گردند. بیان سطح سلولی HLA-G در ۹۳ درصد از منوسیت‌ها و ۳۴ درصد از لنفوسیت‌های T این بیماران نیز شناسایی شده است(۴۸). غلظت سرمی HLA-G همانند دیگر مولکول‌های کلاس یک کلاسیک (HLA-A, -B, -C محلول) در بیماران آلوده به HIV افزایش یافته و با درمان ضد رتروویروسی (HAART[1]) از طریق مهار شدید رونویسی HIV-1 به طور معنی‌داری کاهش می یابد. علاوه براین، HAART به طور معنی‌داری غلظت مولکول‌های HLA-G محلول در گردش را کاهش می‌دهد که این کاهش با پاکسازی ویروس[2] و افزایش سلول‌های TCD4+ مرتبط است(۴۲). Cabello و همکاران کاهش قابل توجهی در سطح HLA-G پس از HAART در بیماران HIV مشاهده نمودند ولی این گزارش با نتیجه ی مطالعه دیگری مبنی بر افزایش بیان HLA-G پس از HAART در تناقض است(۴۷). به نظر می‌رسد از دلایل افزایش HLA-G در این مطالعه، عفونت‌های دیگر ویروسی باشد. علاوه بر این، یکی دیگر از عوامل افزایش سطح این مولکول، مهارکننده‌های آنزیم ترانسکریپتاز معکوس می‌باشند(۴۹). هم‌چنین، Murdaca و همکاران دلیل این تناقض را این گونه توجیه نمودند که بیان غشایی HLA-G موجب القای ریزش[3] بیش‌تر مولکول‌های HLA-G محلول می‌شود(۵۰). متغیرهای مخدوشگر متعددی می‌توانند در این زمینه دخیل باشند که از آن جمله جنس بیمار، عفونت توام یا بارداری، درمان‌های آنتی‌رتروویرال، و مزمن یا حاد بودن سیر بیماری می باشند. به طور کلی، میزان مولکول HLA-G محلول در خون مردان از زنان غیر باردار پایین‌تر است. هر پدیده فیزیولوژیک مانند بارداری و یا پاتولوژیک مانند عفونت با لیشمانیا که پروفایل

1. Highly active antiretroviral therapy
2. Viral clearance
3. Shedding

سایتوکاینی Th2 داشته باشد می‌تواند از طریق سایتوکاین IL-10 باعث القای HLA-G شود. بعضی گزارشات حکایت از القای بیان مولکول HLA-G در نتیجه درمان های آنتی رتروویرال دارند. هم‌چنین سیر بالینی و پیشرفت بیماری در آلودگی به ویروس HIV و وضعیت سلول های CD4 و CD8 نیز می‌توانند بیان HLA-G را تحت تاثیر قرار دهند، به این صورت که هرچه بیان بیشتر باشد پیشرفت بیماری و ورود به مرحله ایدز سریع‌تر اتفاق می افتد و در فاز مزمن بیان مولکول به سطوح نرمال باز می‌گردد. همچنین سطوح افزایش یافته ای از هر دو نوع غشایی و محلول HLA-G در عفونت با CMV انسانی مشاهده شده است(۵۱). علاوه بر این، حضور پروتئین‌های HLA-G در نورون‌های انسانی پس از عفونت با Herpes simplex type I و به دنبال فعال شدن رونویسی از ژن گزارش شده است(۵۲).

غلظت HLA-G پلاسما در بیماران مبتلا به هپاتیت B، در طی عفونت هپاتیتی، بالاتر از افراد سالم است. غلظت این مولکول‌ها در هپاتیت B مزمن بالاتر از هپاتیت B حاد بوده و پس از رفع عفونت به مقدار نرمال باز می‌گردند. به علاوه، افزایش مشخصی در بیان سطح سلولی مولکول HLA-G در منوسیت‌ها و سلول‌های T تنظیمی محیطی مشاهده شده است(۵۳). به طور مشابهی، در بیماران مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت، افزایش غلظت HLA-G محلول در خون گزارش شده است که با افزایش غلظت IL-10 و IFN γ مرتبط است(۵۴).

مطالعات مختلف نشان می‌دهند که بیان ملکول HLA-G در عفونت‌های ویروسی روندی پیچیده بوده که تحت تاثیر فاکتورهای زیادی از جمله پلی‌مورفیسم مولکول، مرحله عفونت، درمان دارویی و الگوی بیان سایتوکاینی تعدیل می‌گردد که برآیند این عوامل در ایجاد محیط ایمنولوژیکی موثر بر نتیجه بیماری نقش دارد(۵۵).

HLA-G و بیماری های خودایمنی و التهاب

اختلالات خودایمنی گروهی ناهمگن از بیماری‌ها را در بر می‌گیرند که نماینده وراثت ژنتیکی پیچیده با اثر بر تقریباً همه اندام ها یا بافت ها بوده و خصوصیات بالینی وسیع و گوناگونی ایجاد می‌کنند. در این راستا مکانیسم‌های کنترل مرکزی و یا محیطی تحمل سیستم ایمنی در افراد با استعداد ژنتیکی خصوصیت پاتوژنیک اصلی بوده که اغلب به وسیله فاکتورهای محیطی آغاز می شود. به علاوه، ژن‌های مستعد کننده، خصوصا آن دسته از ژن ها که توسط HLA بیان می‌گردند، در بسیاری از این بیماری‌ها دخیل هستند. از آن‌جایی که اختلال در تاثیر متقابل HLA، پپتید و گیرنده سلول T می تواند منجر به ایجاد لنفوسیت T خودواکنشگر شود، ژن‌های کد کننده این مولکول‌ها به عنوان کاندیدای اول در استعداد ابتلا یا محافظت در برابر خود ایمنی محسوب می شوند(۵۶، ۵۷). با توجه به ویژگی برجسته مولکول HLA-G در مهار و سرکوب سیستم ایمنی و حضور ایزوفرم‌های مختلف آن در بافت‌های درگیر، انتظار می‌رود که این مولکول‌ها در کاهش تظاهرات بیماری موثر باشند ولی تنها در موارد اندکی از بیماری‌های خود ایمنی این ارتباط مشهود است.

HLA-G و بیماری های گوارشی

الگوی بیان HLA-G محلول در نمونه سلول‌های تک هسته ای خون محیطی (PBMC) بیماران کولیت اولسر[1] متفاوت از بیماری کرون[2] گزارش شده است(۵۸). سلول‌های تک هسته ای خون محیطی بیماران مبتلا به کرون به طور مداوم HLA-G محلول را ترشح می‌کنند، درحالی که در نمونه مشابه از بیماران کولیت اولسروز و افراد سالم این اتفاق رخ نمی‌دهد. به علاوه، پس از تحریک با LPS[3] سلول‌های هر دو گروه بیماران کرون و افراد سالم HLA-G را تولید کردند اما در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز چنین چیزی مشاهده

1- Ulcerative colitis
2- Crohn's disease
3- Lipopoly saccharide

نشد. این اختلاف در بیان مولکول HLA-G در بیماران کرون و کولیت اولسروز به دلیل مکانیسم بیماریزایی متفاوت این دو بیماری می باشد. در واقع، پاسخ‌های درمانی متفاوت در این دو بیماری به اختلاف آن‌ها در سطح ترشح HLA-G محلول بر می‌گردد. درمان‌های سرکوب کننده ایمنی[1] در بیماران کرون تولید HLA-G را تعدیل می‌کنند، در حالی که در بیماران کولیت اولسروز باعث آغاز ترشح این مولکول می‌شوند(۵۹). لذا، به نظر می رسد این مولکول شاخص جدیدی در استراتژی‌های درمانی در این بیماران می باشد.

HLA-G و بیماری های روماتولوژیک

آرتریت روماتوئید (RA[2]) یک بیماری خودایمنی است که در آن سیستم ایمنی سلول های مفصلی را مورد تهاجم قرار می‌دهد. چندین مطالعه به ارزیابی نقش پلی‌مورفیسم HLA-G در استعداد به بیماری آرتریت روماتوئید پرداخته اند ولی هنوز نتیجه قطعی در این باره موجود نیست. در بررسی ژنوتیپی ۲۵۶ بیمار آرتریت روماتوئید در مقایسه با ۳۵۶ کنترل سالم از نظر پلی مورفیسم 14bp INS/DEL[3]، اختلاف مشخصی بین دو گروه مشاهده نشد. بررسی ۱۰۶ بیمار مبتلا به آرتریت ناشناخته جوانان(JIA[4]) ارتباط بین آلل 14bp DEL را با استعداد ابتلا به JIA در خانم ها نشان داد. این تفاوت ها بیانگر وجود عناصر پاتوژنیک متفاوت در بین RA و JIA است(۶۰). برخی مطالعات نشان داده اند که در سرم بیماران RA و JIA، نسبت به گروه کنترل، سطح پایین تری از HLA-G محلول وجود دارد که احتمالاً با مزمن شدن التهاب مرتبط است(۶۲،۶۱). عکس این یافته، در مطالعه‌ای سطح سرمی HLA-G در مایع مفصلی بیماران JIA بالاتر از گروه کنترل بود(۶۳). اخیرا مشاهده شده است که مولکول‌های HLA-G در فیبروبلاست‌های مفصلی مفصل ملتهب افزایش یافته(۶۴) و این سطح بالای HLA-G با فعالیت بیماری مرتبط است(۶۱). پلی‌مورفیسم HLA-G 14bp INS/DEL به عنوان یک شاخص در درمان RA مورد ارزیابی قرار گرفته است. متوتروکسات (MTX[5]) که یک داروی ضد روماتیسم محسوب می‌شود باعث افزایش سطح IL-10 در بیماران RA و پاسخ درمانی بهتر می‌شود(۶۵). هم‌چنین متوتروکسات قادرست ترشح HLA-G از PBMC را افزایش دهد(۶۶). بیان بافتی HLA-G در بیماران اسکلروزیس سیستمیک پیش‌آگهی تکرار کمتر در ضایعات عروق پوستی، تلانژکتازی، پلی آرتریت التهابی و افزایش بقای بیماران تا مدت پانزده سال را نشان می‌دهد(۶۷).

در مالتیپل اسکلروزیس (MS) بیان HLA-G محلول در مایع مغزی نخاعی با یافته‌های تصویری نشان‌دهنده شدت بیماری ارتباط معکوسی دارد(۶۷). جالب این‌جاست که میزان بیان HLA-G توسط منوسیت های خونی به طور انتخابی توسط IFN-β که عموما در درمان MS استفاده می‌شود افزایش می‌یابد(۶۸)، اما میزان HLA-G در بیماران لوپوس اریتماتوی سیستمیک با میزان کنترل بیماری ارتباط دارد(۶۹). وجود تفاوت در ماهیت و میزان تاثیر یک ژن و طبیعت چندگانه بیماری‌های خودایمنی نشانگر وجود چندین ژن دخیل در هر بیماری با اثر کم ولی افزایشی بر یکدیگر را تبیین می‌کند که این مسئله در بسیاری موارد اثبات شده است.

HLA-G و تومور

سلول‌های سرطانی آنتی ژن های توموری را که در اثر ژن‌های جهش یافته و یا فاقد تنظیم کد می‌شوند بروز می‌دهند که توسط عرضه به وسیله مولکول‌های HLA کلاس یک کلاسیک توسط سیستم ایمنی شناسایی و حذف می‌شوند. با این وجود، با حضور سیستم ایمنی کارآمد در اثر پروسه پیرایش ایمنی ممکن است سلول‌های نئوپلاستیک امکان رشد یابند. این پروسه سه

1. Immunosuppressant therapy
2. Rheumatoid arthritis
3. Insertion/deletion
4. Juvenile idiopathic arthritis
5. Methotrexate

مکانیسم عمده سیستم ایمنی را هدف قرار می‌دهد: حذف سلول های توموری توسط سلول‌های T سایتوتوکسیک، عدم پاسخ ایمنی و یا پاسخ ضعیف سیستم ایمنی به آنتی ژن های با ایمنوژنیسیته ضعیف، و انتخاب واریانت‌های آنتی ژنیکی که پاسخ ایمنی را برنمی‌انگیزند. در این میان مولکول HLA-G نقش محوری در پیرایش ایمنی توسط سلول‌های سرطانی با کاهش حذف سلول‌های توموری، مهار عملکرد سیتوتوکسیک سلول‌های T، NK و تروگوسیتوز[1] دارد(۷۰).

با جهش در ژن β2 میکروگلوبولین در سلول‌های توموری و کاهش بیان مولکول‌های HLA کلاس یک کلاسیک توسط آن‌ها جهت فرار سلول توموری از تاثیر مستقیم مولکول‌های یادشده در عرضه آنتی ژن های اصلی توموری به لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک، سلول‌های NK عاملان اصلی حذف سلول‌های توموری هستند که در این‌جا نیز مانند عفونت‌های مزمن ویروسی، القای بیان مولکول HLA-G توسط سلول‌های توموری می‌تواند به فعالیت سلول‌کشی سلول‌کشنده طبیعی صدمه بزند(۷۱). هرچند مکانیسمی که سلول‌های توموری به وسیله آن بیان مولکول HLA-G را افزایش می‌دهند به درستی شناخته نشده است، تا کنون افزایش بیان HLA-G توسط سلول‌های چندین تومور تعیین و اندازه‌گیری شده است که ملانوما(۷۳،۷۲)، کارسینوم سلول کلیوی(۷۴)، رتینوبلاستوما(۴۴)، سرطان کولورکتال(۷۵)، سرطان تخمدان(۷۷،۷۶)، آدنوکارسینوم اندومتریال(۷۸)، سرطان معده(۸۰،۷۹) و آدنوکارسینوم مجرایی پانکراس(۸۱) از آن جمله اند. در اینجا نیزهرچند نباید از تاثیر پلی‌مورفیسم نواحی غیر کد کننده ژن HLA-G در بیان متنوع آن درافراد مختلف غافل ماند ولی تعیین ارتباط بین آن‌ها نیازمند مطالعات گسترده‌تری می‌باشد. ضمن این که با اطلاع از پروفایل بیان HLA-G در سلول توموری و نیز تعیین نواحی پلی مورفیک در ژن HLA-G می‌توان افراد با میزان بیان بالای مولکول را مشخص نمود و اهداف درمانی در آنهارا علیه HLA-G متمرکز کرد.

HLA-G و آسم

مطالعات مختلف نشان دهنده نقش موثر مولکول HLA-G در پاسخ ایمنی Th2 و بیماری‌های آلرژیک مانند آسم می‌باشند. برخی مطالعات از HLA-G به عنوان یک ژن جدید مستعدکننده افزایش حساسیت نام برده‌اند که در سلول‌های اپی تلیال برونشیال بیان می شود و در پاسخ التهابی موضعی به آلرژی نقش دارد(۸۲). Rizzo و همکاران (۲۰۰۵) تولید ناقص مولکول HLA-G محلول را در سلول‌های تک هسته‌ای بیماران آسماتیک بعد از تحریک با LPS مشاهده کردند. تحریک با LPS ترشح IL-10 و مولکول‌های HLA-G محلول را در افراد سالم افزایش می‌دهد، در حالی که در بیماران آسمی سطح IL-10 به طور معنی‌داری پایین تر بوده و تعداد کشت‌هایی که مولکول‌های HLA-G محلول در آن‌ها قابل شناسایی بود، کاهش داشت. افزودن IL-10 به کشت حاوی PBMC تحریک شده با LPS بیماران آسمی تولید مولکول‌های HLA-G محلول را به سطح نرمال بازگرداند. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که سایتوکاین IL-10 در تولید مولکول‌های HLA-G نقش داشته و ترشح کم مولکول HLA-G محلول می‌تواند در ماندگاری التهابات مزمن مسیر های هوایی موثر باشد(۸۳).

روش های سنجش HLA-G

بیان مولکول HLA-G را می‌توان با استفاده از تکنیک‌هایی هم‌چون فلوسایتومتری، ایمونوهیستوشیمی، Real time PCR (PCR کمی) و الایزا مورد سنجش و ارزیابی قرار داد(۸۴،۵۴،۳۲).

در پایان می‌توان نتیجه گیری کرد که آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسان (HLA)از دلایل بسیاری از بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی شناخته شده‌اند. آنتی ژن‌های

1. Trogocytosis

HLA علاوه بر نقش ویژه آن‌ها در ارائه آنتی‌ژن ها و ایجاد پاسخ‌های ایمنی در استعداد ابتلا به بیماری‌های خود ایمنی به ویژه دیابت نوع یک، کرون، کولیت اولسروز، MS و بسیاری از بیماری‌های دیگر نقش دارند. HLA-G به عنوان یک مولکول القاکننده مهار پاسخ‌های ایمنی و جلوگیری از واکنش‌های ناخواسته سیستم دفاعی نقش کلیدی در تولرانس مادر نسبت به جنین نیمه آلوژن دارد. لذا، امروزه این مولکول جایگاه مهمی در القای تولرانس در زمینه‌های کلینیکی متعدد از قبیل پیوند و بیماری‌های خود ایمنی دارد. بنابراین، این مولکول شاخص تشخیصی مهمی در بیماری‌های مختلف محسوب می‌شود و لذا می‌تواند به طور روتین مورد ارزیابی قرار گیرد.

References

1. Carosella ED, LeMaoult J. HLA-G: a look back, a look forward. Cell Mol Life Sci 2011; 68(3): 337-340.
2. Yan W. HLA-G expression in hematologic malignancies. Expert Rev Hematol 2010; 3(1): 67-80.
3. Shobeiri SS, MohammadniaAfrouzi M, Jafari N, Abediankenari S. Regulatory T Cells: Types, Generation and Function. J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(117): 225-246.
4. Carosella E, Moreau P, LeMaoult J, Rouas-Freiss N. HLA-G: from biology to clinical benefits. Trends Immunol 2008; 29(3): 125-132.
5. Ellis SA, Redman CW, McMichael AJ. Evidence for a novel HLA antigen found on human extravillous trophoblast and a choriocarcinoma cell line. Immunology 1986; 59(4): 595-601.
6. Naghavian E, Abediankenari S, Rahmani Z, Nazari Z, Chabaki M, Alizadeh A, et al. Association of HLA-G Null Allele Polymorphism in Women with Threatened Abortion in Comparison with Control. J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 23(1): 2-7.
7. LeMaoult J, Discorde ML, Rouas-Freiss N, Moreau P, Menier C, McCluskey J, et al. Biology and functions of human leukocyte antigen-G in health and sickness. Tissue Antigens 2003; 62(4): 273-284.
8. Yamagami T. Exploiting Molecules Involved in Fetal-maternal Tolerance to Overcome Immunologic Barriers. Michigan: ProQuest; 2008.
9. Apps R, Gardner L, Moffett A. A critical look at HLA-G. Trends Immunol 2008; 29(7): 313-321.
10. Kuroshli Z, Gourabi H, Bazrgar M, Sanati MH, Bahraminejad E, Anisi K. HLA-G allele and Haplotype Frequencies in a Healthy Population of Iran. Iran J Allergy Asthma Immunol 2014; 13(3): 207-213.
11. Geraghty DE, Koller BH, Orr HT. A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. Proc Natl Acad Sci 1987; 84(24): 9145-9149.
12. Tu B, Cha N, Yang R, Ng J, Hurley C. A one-step DNA sequencing strategy to HLA type hematopoietic stem cell donors at recruitment–rethinking typing strategies. Tissue Antigens 2013; 81(3): 150-160.
13. Donadi EA, Castelli EC, Arnaiz-Villena A, Roger M, Rey D, Moreau P. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. Cell Mol Life Sci 2011; 68(3): 369-395.

14. Carosella ED, Moreau P, Le Maoult J, Le Discorde M, Dausset J, Rouas-Freiss N. HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance. Adv Immunol 2003; 81: 199-252.
15. Abediankenari S, Eslami MB, Sarrafnejad A, Mohseni M, Larijani B. Dendritic Cells Bearing HLA-G Inhibit T-Cell Activation in Type 1 Diabetes. Iran J Allergy Asthma Immunol 2007; 9(1): 1-7.
16. Abediankenari S, Ghasemi M, Kim Y-J. Human leukocyte antigen-G expression on dendritic cells induced by transforming growth factor-β1 and CD4+ T cells proliferation. Iran Biomed J 2011; 15(1-2): 1.
17. Bainbridge D, Ellis S, Le Bouteiller P, Sargent I. HLA-G remains a mystery. Trends Immunol 2001; 22(10): 548-552.
18. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. Science 1990; 248(4952): 220-223.
19. Matte C, Lacaille J, Zijenah L, Ward B, Roger M. HLA-G and HLA-E polymorphisms in an indigenous African population. Hum Immunol 2000; 61(11): 1150-1156.
20. Karhukorpi J, Ikaheimo I, Silvennoinen-Kassinen S, Tiilikainen A. HLA-G polymorphism and allelic association with HLA-A in a Finnish population. Eur J Immunogenet 1996; 23(2): 153-155.
21. Yamashita T, Fujii T, Watanabe Y, Tokunaga K, Tadokoro K, Juji T, et al. HLA-G gene polymorphism in a Japanese population. Immunogenetics 1996; 44(3): 186-191.
22. Ishitani A, Sageshima N, Lee N, Dorofeeva N, Hatake K, Marquardt H, et al. Protein expression and peptide binding suggest unique and interacting functional roles for HLA-E, F, and G in maternal-placental immune recognition. J Immunol 2003; 171(3): 1376-1384.
23. Abediankenari S, Farzad F, Rahmani Z, Hashemi-soteh MB. HLA-G5 and G7 Isoforms in Pregnant Women. Iran J Allergy Asthma Immunol 2015; 14(2): 217-221.
24. Park GM, Lee S, Park B, Kim E, Shin J, Cho K, et al. Soluble HLA-G generated by proteolytic shedding inhibits NK-mediated cell lysis. Biochem Biophys Res Commun 2004; 313(3): 606-611.
25. Rebmann V, Busemann A, Lindemann M, Grosse-Wilde H. Detection of HLA-G5 secreting cells. Hum Immunol 2003; 64(11): 1017-1024.
26. Carosella ED, Favier B, Rouas-Freiss N, Moreau P, LeMaoult J. Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule. Blood 2008; 111(10): 4862-4870
27. Moreau P, Contu L, Alba F, Lai S, Simoes R, Orru S, et al. HLA-G Gene Polymorphism in Human Placentas: Possible Association of G*0106 Allele with Preeclampsia and Miscarriage. Biol Reprod 2008; 79(3): 459-467.
28. Park B, Lee S, Kim E, Chang S, Jin M, Ahn K. The truncated cytoplasmic tail of HLA-G serves a quality-control function in post-ER compartments. Immunity 2001; 15(2): 213-224.
29. Shiroishi M, Kuroki K, Rasubala L, Tsumoto K, Kumagai I, Kurimoto E, et al. Structural basis for recognition of the nonclassical MHC molecule HLA-G by the leukocyte Ig-like receptor B2 (LILRB2/LIR2/ILT4/CD85d). Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(44): 16412-16417.

30. Hsu KC, Chida S, Geraghty DE, Dupont B. The killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: gene-order, haplotypes and allelic polymorphism. Immunol Rev 2002; 190: 40-52.
31. Vivier E, Colonna M. Immunobiology of natural killer cell receptors. Berlin; New York: Springer; 2005.
32. Farzad F, Abediankenari S, Rahmani Z, Hashemi-Soteh M-B, Hosseinikhah Z, Naghavian E. The Role of HLA-G4 and G5 in Threatened-Abortion Women. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 23(106): 2-10.
33. Huddleston H, Schust DJ. Immune interactions at the maternal-fetal interface: a focus on antigen presentation. Am J Reprod Immunol 2004; 51(4): 283-289.
34. Hviid TVF. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. Hum Reprod Update 2006; 12(3): 209-232.
35. Noci I, Fuzzi B, Rizzo R, Melchiorri L, Criscuoli L, Dabizzi S, et al. Embryonic soluble HLA-G as a marker of developmental potential in embryos. Hum Reprod 2005; 20(1): 138-146.
36. Rouas-Freiss N, LeMaoult J, Moreau P, Dausset J, Carosella ED. HLA-G in transplantation: a relevant molecule for inhibition of graft rejection? Am J Transplant 2003; 3(1): 11-16.
37. Lila N, Rouas-Freiss N, Dausset J, Carpentier A, Carosella ED. Soluble HLA-G protein secreted by allo-specific CD4+ T cells suppresses the allo-proliferative response: a CD4+ T cell regulatory mechanism. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98(21): 12150-12155.
38. Reddy RC, Chen GH, Tekchandani PK, Standiford TJ. Sepsis-induced immunosuppression. Immunol Res. 2001; 24(3): 273-287.
39. Monneret G, Voirin N, Krawice-Radanne I, Bohé J, Lepape A, Rouas-Freiss N, et al. Soluble human leukocyte antigen-G5 in septic shock: marked and persisting elevation as a predictor of survival. Crit care med 2007; 35(8): 1942-1947.
40. Baudhuin J, Migraine J, Faivre V, Loumagne L, Lukaszewicz A-C, Payen D, et al. Exocytosis acts as a modulator of the ILT4-mediated inhibition of neutrophil functions. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110(44): 17957-17962.
41. Donaghy L, Gros F, Amiot L, Mary C, Maillard A, Guiguen C, et al. Elevated levels of soluble non-classical major histocompatibility class I molecule human leucocyte antigen (HLA)-G in the blood of HIV-infected patients with or without visceral leishmaniasis. Clin Exp Immunol 2007; 147(2): 236-240.
42. Amiot L, Vu N, Samson M. Immunomodulatory Properties of HLA-G in Infectious Diseases. J Immunol Res 2014; 2014: 298569.
43. Robert-Gangneux F, Gangneux JP, Vu N, Jaillard S, Guiguen C, Amiot L. High level of soluble HLA-G in amniotic fluid is correlated with congenital transmission of Toxoplasma gondii. Clin Immunol 2011; 138(2): 129-134.
44. Adithi M, Kandalam M, Ramkumar HL, Subramanian A, Venkatesan N, Krishnakumar S. Retinoblastoma: expression of HLA-G. Ocul Immunol Inflam 2006; 14(4): 207-213.
45. LeGal FA, Riteau B, Sedlik C, Daher IK, Menier C, Dausset J, et al. HLA-G-mediated inhibition of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. Int Immunol 1999; 11(8): 1351-1135.

46. Huang J, Burke P, Yang Y, Seiss K, Beamon J, Cung T, et al. Soluble HLA-G inhibits myeloid dendritic cell function in HIV-1 infection by interacting with leukocyte immunoglobulin-like receptor B2. J Virol 2010; 84(20): 10784-10791.
47. Cabello A, Rivero A, Garcia MJ, Lozano JM, Torre-Cisneros J, Gonzalez R, et al. HAART induces the expression of HLA-G on peripheral monocytes in HIV-1 infected individuals. Hum Immunol 2003; 64(11): 1045-1049.
48. Lozano JM, González R, Kindelán JM, Rouas-Freiss N, Caballos R, Dausset J, et al. Monocytes and T lymphocytes in HIV-1-positive patients express HLA-G molecule. AIDS 2002; 16(3): 347-351.
49. Rivero A, Lozano J, Gonzalez R, Garcia-Jurado G, Camacho A, Torres-Cisneros J, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors are able and protease inhibitors unable to induce the tolerogenic molecule HLA-G1 on monocytes from HIV-1 infected patients. Hum Immunol 2007; 68(4): 303-306.
50. Murdaca G, Contini P, Setti M, Cagnati P, Spanò F, Lantieri F, et al. Soluble human leukocyte antigen–G serum levels in patients with acquired immune deficiency syndrome affected by different disease-defining conditions before and after antiretroviral treatment. Hum Immunol 2011; 72(9): 712-716.
51. Onno M, Pangault C, Le Friec G, Guilloux V, André P, Fauchet R. Modulation of HLA-G antigens expression by human cytomegalovirus: specific induction in activated macrophages harboring human cytomegalovirus infection. J Immunol 2000; 164(12): 6426-6434.
52. Lafon M, Prehaud C, Megret F, Lafage M, Mouillot G, Roa M, et al. Modulation of HLA-G expression in human neural cells after neurotropic viral infections. J Virol 2005; 79(24): 15226-15237.
53. Shi WW, Lin A, Xu DP, Bao WG, Zhang JG, Chen SY, et al. Plasma soluble human leukocyte antigen-G expression is a potential clinical biomarker in patients with hepatitis B virus infection. Hum Immunol 2011; 72(11): 1068-1073.
54. Weng PJ, Fu YM, Ding SX, Xu DP, Lin A, Yan WH. Elevation of plasma soluble human leukocyte antigen–G in patients with chronic hepatitis C virus infection. Hum Immunol 2011; 72(5): 406-411.
55. Megret F, Prehaud C, Lafage M, Moreau P, Freiss NR, Carosella E, et al. Modulation of HLA-G and HLA-E expression in human neuronal cells after rabies virus or herpes virus simplex type 1 infections. Hum Immunol 2007; 68(4): 294-302.
56. Baranzini SE. The genetics of autoimmune diseases: a networked perspective. Curr Opin Immunol 2009; 21(6): 596-605.
57. Silva GL, Junta CM, Mello SS, Garcia PS, Rassi DM, Sakamoto-Hojo ET, et al. Profiling meta-analysis reveals primarily gene coexpression concordance between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2007; 1110: 33-46.
58. Rizzo R, Melchiorri L, Simone L, Stignani M, Marzola A, Gullini S, et al. Different production of soluble HLA-G antigens by peripheral Blood mononuclear cells in ulcerative colitis and Crohn's disease: A noninvasive diagnostic tool? Inflamm Bowel Dis 2008; 14(1): 100-105.
59. Zelante A, Borgoni R, Galuppi C, Cifalà V, Melchiorri L, Gullini S, et al. Therapy modifies HLA-G secretion differently in Crohn's disease and ulcerative colitis

patients. Inflamm Bowel Dis 2011; 17(8): E94-E95.

60. Veit TD, Vianna P, Scheibel I, Brenol CV, Brenol JCT, Xavier RM, et al. Association of the HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism with juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. Tissue Antigens 2008; 71(5): 440-446.
61. Verbruggen LA, Rebmann V, Demanet C, De Cock S, Grosse-Wilde H. Soluble HLA-G in rheumatoid arthritis. Hum Immunol 2006; 67(8): 561-567.
62. Prigione I, Penco F, Martini A, Gattorno M, Pistoia V, Morandi F. HLA-G and HLA-E in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2011; 50(5): 966-972.
63. Catamo E, Addobbati C, Segat L, Sotero Fragoso T, Domingues Barbosa A, Tavares Dantas A, et al. HLA-G gene polymorphisms associated with susceptibility to rheumatoid arthritis disease and its severity in Brazilian patients. Tissue Antigens 2014; 84(3): 308-315.
64. Ongaro A, Stignani M, Pellati A, Melchiorri L, Massari L, Caruso G, et al. Human leukocyte antigen-G molecules are constitutively expressed by synovial fibroblasts and upmodulated in osteoarthritis. Hum Immunol 2010; 71(4): 342-350.
65. Rudwaleit M, Yin Z, Siegert S, Grolms M, Radbruch A, Braun J, et al. Response to methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell derived tumour necrosis factor alpha, increase of interleukin 10, and predicted by the initial concentration of interleukin 4. Ann Rheum Dis 2000; 59(4): 311-314.
66. Rizzo R, Hviid TV, Stignani M, Balboni A, Grappa MT, Melchiorri L, et al. The HLA-G genotype is associated with IL-10 levels in activated PBMCs. Immunogenetics 2005; 57(3-4): 172-181.
67. Fainardi EV, Rizzo R, Melchiorri L, Stignani M, Castellazzi M, Tamborino C, et al. CSF levels of soluble HLA-G and Fas molecules are inversely associated to MRI evidence of disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2008; 14(4): 446-454.
68. Wiendl H, Mitsdoerffer M, Weller M. Express and protect yourself: the potential role of HLA-G on muscle cells and in inflammatory myopathies. Hum Immunol 2003; 64(11): 1050-1056.
69. Rosado S, Perez-Chacon G, Mellor-Pita S, Sanchez-Vegazo I, Bellas-Menendez C, Citores MJ, et al. Expression of human leukocyte antigen-G in systemic lupus erythematosus. Hum Immunol 2008; 69(1): 9-15.
70. LeMaoult J, Caumartin J, Daouya M, Favier B, Rond SL, Gonzalez A, et al. Immune regulation by pretenders: cell-to-cell transfers of HLA-G make effector T cells act as regulatory cells. BLOOD 2007; 109(5): 2040-2048.
71. Algarra I, García-Lora A, Cabrera T, Ruiz-Cabello F, Garrid F. The selection of tumor variants with altered expression of classical and nonclassical MHC class I molecules: implications for tumor immune escape. Cancer Immunol Immunother 2004; 53(10): 904-910.
72. Paul P, Rouas-Freiss N, Khalil-Daher I, Moreau P, Riteau B, Gal FAL, et al. HLA-G expression in melanoma: a way for tumor cells to escape from immunosurveillance. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95(8): 4510-4515.

73. Rebmann V, Wagner S, Grosse-Wilde H. HLA-G expression in malignant melanoma. Semin Cancer Biol 2007; 17(6): 422-429.
74. Seliger B, Schlaf G. Structure, expression and function of HLA-G in renal cell carcinoma. Semin Cancer Biol 2007; 17(6): 444-450.
75. Fukushima Y, Oshika Y, Nakamura M, Tokunaga T, Hatanaka H, Abe Y, et al. Increased expression of human histocompatibility leukocyte antigen-G in colorectal cancer cells. Int J Mol Med 1998; 2(3): 349-351.
76. Lin A, Yan WH, XuH H, Gan MF, Cai JF, Zhu M, et al. HLA-G expression in human ovarian carcinoma counteracts NK cell function. Ann Oncol 2007; 18(11): 1804-1809.
77. Meniera C, Prevotc S, Carosellaa ED, Rouas-Freiss N. Human leukocyte antigen–G is expressed in advanced-stage ovarian carcinoma of high-grade histology. Hum Immunol 2009; 70(12): 1006-1009.
78. Barrier BF, Kendall BS, Sharpe-Timms KL, Kost ER. Characterization of human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression in endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol 2006; 103(1): 25-30.
79. Ishigami S, Natsugoe S, Miyazono F, Nakajo A, Tokuda K, Matsumoto M, et al. HLA-G expression in gastric cancer. Anticancer Res 2006; 26(3B): 2467-2672.
80. Yie S-m, Yang H, Ye S-r, Li K, Dong D-d, Lin X-m. Expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) correlates with poor prognosis in gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2007; 14(10): 2721-2729.
81. Cirulli V, Zalatan J, McMaster M, Prinsen R, Salomon DR, Ricordi C, et al. The class I HLA repertoire of pancreatic islets comprises the nonclassical class Ib antigen HLA-G. Diabetes 2006; 55(5): 1214-1222.
82. Nicolae D, Cox NJ, Lester LA, Schneider D, Tan Z, Billstrand C, et al. Fine Mapping and Positional Candidate Studies Identify HLA-G as an Asthma Susceptibility Gene on Chromosome 6p21. Am J Hum Genet 2005; 76(2): 349-357.
83. Rizzo R, Mapp CE, Melchiorri L, Maestrelli P, Visentin A, Ferretti S, et al. Defective production of soluble HLA-G molecules by peripheral blood monocytes in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2005; 115(3): 508-513.
84. Apps R, Gardner L, Moffett A: A critical look at HLA-G. Trends Immunol 2008, 29(7): 313-321.