



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ



Διπλωματική Εργασία

**Ο ρόλος του HLA-G στην ανοσολογία:
Χαρακτηριστικά και εφαρμογή στις
ασθένειες**

Συγγραφείς
ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΥ
ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΣΧΙΖΑ

ΑΜ: 62117043
62117041

Επιβλέποντες
ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΒΟΓΙΑΤΖΑΚΗ
ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2021



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES
DIVISION OF MEDICAL LABORATORIES



Diploma Thesis

**The role of HLA-G in immunology:
Characteristics and application in diseases**

Student name and surname:

AGGELIKI SKLIROU

DESPOINA SXIZA

Registration Number:

62117043

62117041

Supervisor name and surname:

CHRYSANTHI VOGIATZAKI

EFSTATHIOS MICHALOPOULOS

Athens, September 2021



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES
DIVISION OF MEDICAL LABORATORIES



GRADUATE THESIS

**The role of HLA-G in immunology:
Characteristics and application in diseases**

NAME OF STUDENTS

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΥ 62117043

AGGELIKI SKLIROU

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΣΧΙΖΑ 62117041

DESPOINA SXIZA

SUPERVISORS

Chrysa Voyiatzaki Efstathios Michalopoulos Dimitrios Chaniotis Anastasios Kriempardis

Athens 2021

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Αγγελική Σκληρού του Ιωάννη, με αριθμό μητρώου 62117043 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα



ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Δέσποινα Σχίζα του Αναστάσιου, με αριθμό μητρώου 62117041 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής ΣΕΥΠ του Τμήματος Βιοϊατρικών επιστημών, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο G (HLA-G) ανήκει στα μη κλασσικά μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας G (MHC) τάξης I (Ib) και αποτελεί ανοσοκατασταλτικό μόριο με 4 μεμβρανικές (HLA-G1, -G2, -G3, -G4) και 3 διαλυτές (HLA-G5, -G6, -G7) ισομορφές που προκύπτουν από το εναλλακτικό μηχανισμό ωρίμανσης του mRNA. Το μόριο αυτό βρίσκεται σε ελάχιστα ποσοστά σε υγιή άτομα κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Επίσης, φαίνεται να παίζει ρόλο στην ρύθμιση της ανοσίας σε νεοπλαστικές, αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις καταστάσεις και σε επιπλοκές της εγκυμοσύνης και των μεταμοσχεύσεων στις οποίες εκφράζεται από τα κύτταρα της ανοσίας, υποστηρίζοντας ότι μπορεί να έχει ρόλο στην παθογένεση αυτών των διαταραχών. Στην παρούσα ανασκόπηση, πραγματοποιήθηκε χαρακτηρισμός των δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του HLA-G. Επίσης, έγινε αναφορά των μηχανισμών αλληλεπίδρασης του HLA-G καθώς και των ισομορφών του με το ανοσοποιητικό σύστημα σε διάφορες παθολογικές και μη καταστάσεις.

ABSTRACT

Human Leukocyte Antigen G (HLA – G) is part of non classical class I molecules of the major histocompatibility complex (MHC). It's an immunosuppressive molecule consisting of 4 membrane – bound (HLA – G1, – G2, - G3, - G4, - G5, - G6, - G7) isoforms, which are the result of alternative splicing. This particular molecule has been described to play a role in immunoregulation after having been identified in neoplastic, autoimmune and inflammatory conditions and pregnancy and transplantation complications, where it's expressed by immune cells, while very low levels of it exist in physiological conditions, supporting the claim that it might play a role in the pathogenesis of these disorders. In this review, we go over the structural and functional of the molecule and the ways that it interacts with the immune system, studying how it can act under pathological conditions.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1. HLA-G, δομή και ιδιότητες	11
1.1. Γονιδιακή έκφραση.....	11
1.2. Δομή.....	15
1.3. Πεπτίδια που συνδέονται με τα μόρια του HLA-G	17
1.4. Υποδοχείς του HLA-G.....	22
2. HLA-G και Ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα.....	27
2.1. T-λεμφοκύτταρα	27
2.2. NK κύτταρα	29
2.3. B-λεμφοκύτταρα	30
2.4. Μονοκύτταρα.....	31
2.5. Δενδριτικά κύτταρα	32
2.6. Πολυμορφοπύρρηνα	33
3. HLA-G και Κλινικές εφαρμογές.....	36
3.1. Το παράδοξο της εγκυμοσύνης.....	37
3.2. Ο ρόλος του HLA-G στην εγκυμοσύνη.....	37
3.2.1. Αρχικές ανακαλύψεις.....	37
3.2.2. Περιορισμένη έκφραση στις τροφοβλάστες	38
3.2.3. Η επίδραση του HLA-G στην εγκυμοσύνη.....	39
3.3. Μηχανισμοί Δράσης του HLA-G	40
3.4. Ο ρόλος του HLA-G στις μεταμοσχεύσεις.....	43
3.4.1. Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (graft-versus-host disease – GVHD).....	44
3.4.2. Το HLA-G ως πιθανός βιολογικός ανοσοκαταστολέας για την GVHD.....	45
4. HLA-G και ανθρώπινες νόσοι	48
4.1. Καρκίνος.....	48
4.1.1. Διακυτταρική μεταφορά του HLA-G μέσω τρωγοκυττάρωσης	51
4.1.2. Τρωγοκυττάρωση του HLA-G από καρκινικά κύτταρα σε καρκινικά κύτταρα.....	51
4.1.3. Φάση Εξουδετέρωσης.....	53
4.1.4. Φάση Ισορροπίας.....	53
4.1.5. Φάση Διαφυγής.....	54
4.2. Αυτοάνοσα νοσήματα	54
4.2.1. Σκλήρυνση κατά πλάκας.....	55
4.2.2. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (SLE).....	57

4.2.3.	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA).....	58
4.2.4.	Συστηματική σκληροδερμία (SSc).....	60
4.2.5.	Διαβήτης	61
4.3.	Μικρόβια.....	61
4.3.1.	Παράσιτα.....	62
4.3.1.1.	Ελονοσία	62
4.3.1.2.	Αφρικανική τρυπανοσωμίαση.....	64
4.3.1.3.	Αμερικανική τρυπανοσωμίαση.....	64
4.3.1.4.	Τοξοπλάσμωση	65
4.3.1.5.	Σπλαχνική Λεισημανίαση (VL)	66
4.3.2.	Ιοί.....	66
4.3.2.1.	Ηπατοτρόποι ιοί	67
4.3.2.2.	HIV	68
4.3.2.3.	HPV.....	69
4.3.2.4.	SARS-CoV 2.....	70
4.4.	Το HLA-G ως βιοδείκτης	72
4.4.1.	Γαστρικός καρκίνος	72
5.4.2.	Καρκίνος του προστάτη	73
5.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	75
6.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	82
7.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	85

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας -MHC

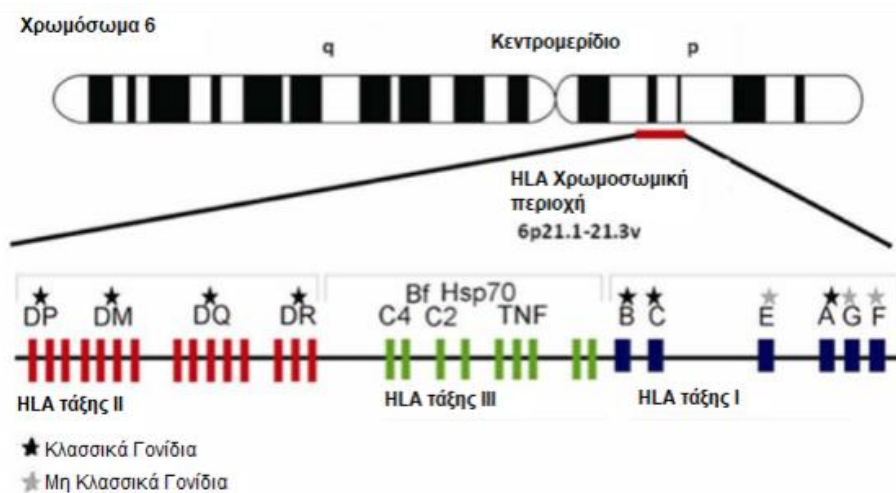
Τα αντιγόνα στον οργανισμό μπορούν να αναγνωρίζονται είτε από τα αντισώματα που παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα είτε από ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των Τ λεμφοκυττάρων (**T cell receptor – TCR**) (Janeway CA Jr, et al., 2001; Καρκαλούσος, 2003). Για να αναγνωριστούν από τους TCR τα αντιγόνα πρέπει να παρουσιάζονται στην επιφάνεια των κυττάρων του σώματος. Τα Τ κύτταρα μπορούν να αναγνωρίζουν ενδοκυτταρικά παθογόνα ή τα προϊόντα τους, επειδή τα μολυσμένα κύτταρα παρουσιάζουν θραύσματα πεπτιδίων αυτών των παθογόνων. Η παρουσίαση συμβαίνει μέσω ειδικών γλυκοπρωτεϊνικών μορίων των κυττάρων του ξενιστή. Αυτές οι γλυκοπρωτεϊνές κωδικοποιούνται από μια μεγάλη περιοχή γονιδίων που ανακαλύφθηκε πρώτη φορά λόγω της ανοσιακής απάντησης σε μεταμοσχευμένους ιστούς και ονομάστηκε μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (**major histocompatibility complex**) (Janeway CA Jr et al., 2001).

Η λειτουργία των μορίων MHC είναι να προσδέσουν πεπτιδικά θραύσματα που προέρχονται από παθογόνα και να τα παρουσιάσουν στην επιφάνεια του κυττάρου προς αναγνώριση από το κατάλληλο Τ κύτταρο (Janeway CA Jr, et al., 2001). Αυτό είναι καταστροφικό για το παθογόνο: τα μολυσμένα από ιούς κύτταρα θανατώνονται, τα μακροφάγα ενεργοποιούνται για να σκοτώσουν τα βακτήρια που υπάρχουν στα ενδοκυτταρικά κυστίδια, τα Β κύτταρα ενεργοποιούνται και παράγουν αντισώματα που εξοντώνουν ή αδρανοποιούν εξωκυττάρια παθογόνα (Janeway CA Jr, et al., 2001). Έτσι, υπάρχει μια ισχυρή επιλεκτική πίεση υπέρ των παθογόνων που έχουν μεταλλαχθεί ώστε να μπορούν να διαφεύγουν την παρουσίαση από κάποιο μόριο MHC. Δύο διαφορετικές ιδιότητες του MHC εμποδίζουν την διαφυγή των παθογόνων από την ανοσιακή απάντηση:

- Το MHC είναι **πολυγονιδιακό**, δηλαδή περιέχει διαφορετικά γονίδια MHC τάξης I και II. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα κάθε άτομο να κατέχει μια ποικιλία MHC μορίων, τα οποία έχουν διαφορετικά εύρη εξειδίκευσης πεπτιδικών προσδέσεων.
- Το MHC είναι **υψηλά πολυμορφικό**, υπάρχουν πολλαπλές παραλλαγές κάθε γονιδίου μέσα στον πληθυσμό. Αυτά είναι τα πιο γνωστά πολυμορφικά γονίδια. (Janeway CA Jr, et al., 2001).

Το **MHC** εδράζεται στο χρωμόσωμα 6 στους ανθρώπους και περιέχει περισσότερα από 200 γονίδια. Τα γονίδια χωρίζονται με τεχνητό τρόπο σε τρεις μεγάλες ομάδες και η σειρά τους από το κεντρομερίδιο στο τελομερές είναι η εξής: MHC τάξης II, MHC τάξης III και MHC τάξης I (Καρκαλούσος, 2003). Τα μόρια MHC τάξης I αποτελούνται από τη β2- μικροσφαιρίνη και την α αλυσίδα ενώ τα μόρια MHC τάξης II από μια βαριά α αλυσίδα και μια ελαφριά β αλυσίδα (Καρκαλούσος, 2003). Τα γονίδια που κωδικοποιούν την α αλυσίδα των MHC τάξης I μορίων και τις α και β αλυσίδες των MHC τάξης II μορίων βρίσκονται μέσα στο σύμπλεγμα, τα γονίδια για τη β2-μικροσφαιρίνη και την σταθερή αλυσίδα βρίσκονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα. (Janeway CA Jr, et al., 2001; Καρκαλούσος, 2003). Στους ανθρώπους, τα γονίδια MHC ονομάστηκαν ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο (human leukocyte antigen) ή HLA γονίδια επειδή πρώτη φορά ανακαλύφθηκαν μέσω αντιγονικών διαφορών στα λευκά αιμοσφαίρια διάφορων ατόμων (Janeway CA Jr, et al., 2001).

Υπάρχουν τρία γονίδια για τις α-αλυσίδες τάξης I στους ανθρώπους, που ονομάζονται HLA-A, -B και -C. Επίσης, υπάρχουν 3 ζεύγη γονιδίων α- και β- αλυσίδων των MHC τάξης II, που ονομάζονται HLA-DR, -DP και -DQ. Όλα τα μόρια MHC τάξης I και II μπορούν να παρουσιάζουν πεπτιδία στα T κύτταρα αλλά κάθε πρωτεΐνη προσδένεται σε διαφορετικό εύρος πεπτιδίων (Janeway CA Jr, et al., 2001) .



Εικόνα 1 - Σχηματικό διάγραμμα της HLA περιοχής του χρωμοσώματος 6, δείχνοντας τη τοποθεσία του HLA-G. Τα μη κλασσικά HLA τάξης Ib γονίδια, HLA-E, HLA-F και HLA-G βρίσκονται στην ίδια περιοχή με τα κλασσικά HLA τάξης Ia γονίδια στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. (Arnaiz-Villena et al., 2021)

Σε αντίθεση με τα υψηλά πολυμορφικά “κλασσικά” γονίδια MHC τάξης I και II, υπάρχουν κάποια γονίδια τάξης I τα οποία παρουσιάζουν χαμηλό πολυμορφισμό. Βρίσκονται στη περιοχή της τάξης I του MHC και ο ακριβής αριθμός τους ποικίλλει ανάλογα το είδος του οργανισμού, ακόμα και ανάμεσα σε οργανισμούς του ίδιου είδους. Αυτά χαρακτηρίζονται ως MHC τάξης Ib και όπως τα γονίδια τάξης I, κωδικοποιούν μόρια επιφάνειας των κυττάρων με β2-μικροσφαιρίνη. Η έκφρασή τους στα κύτταρα είναι διαφορετική τόσο στη ποσότητα που εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων όσο και στη κατανομή τους στους ιστούς. Ένα από αυτά είναι και το HLA-G (Janeway CA Jr, et al., 2001).

Πειράματα Dausset και Benacerraf

Ο Jean Dausset βραβεύτηκε το 1980 με το βραβείο Nobel μαζί με τον Baruj Benacerraf και τον George Snell για τις ανεξάρτητες ανακαλύψεις τους των “γενετικά καθορισμένων δομών στη κυτταρική επιφάνεια που ρυθμίζει τις ανοσολογικές αντιδράσεις”. Ο Dausset αναγνωρίστηκε για την ανακάλυψη των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων και τα γονίδια που τα κωδικοποιούν (Lindau Nobel Laureate Meetings).

Όταν ο Snell ανακάλυψε τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας στα ποντίκια και αναγνώρισε το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας που τα κωδικοποιεί, ο Dausset τα ερεύνησε στους ανθρώπους. Αποκάλεσε αυτή την ομάδα γονιδίων ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα. Αναγνωρίζοντας τα γονίδια που καθορίζουν τον HLA τύπο, δημιούργησε τη πιθανότητα ταιριάσματος μεταξύ δοτών οργάνων και ληπτών και μείωσε δραματικά τη πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος (Lindau Nobel Laureate Meetings).

Με βάση την έρευνα του Dausset για τη σχέση του HLA και των ασθενειών, ερευνητές έχουν συσχετίσει τα αλληλόμορφα του HLA με έναν αριθμό αυτοάνοσων ασθενειών, μεταξύ των οποίων η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η πολλαπλή σκλήρωση και ο διαβήτης τύπου 1. Συγκεκριμένα HLA αλληλία έχουν επίσης, συσχετισθεί με λοιμώδη νοσήματα και διάφορους τύπους καρκίνου (Lindau Nobel Laureate Meetings).

Μετά την εκπαίδευσή του στο Harvard και στο Νοσοκομείο Παιδών στη Βοστώνη, επέστρεψε στη Γαλλία για να μάθει νέες ανοσο-αιματολογικές τεχνικές για τα ερυθρά αιμοσφαίρια και να τις προσαρμόσει στα λευκά αιμοσφαίρια και στα αιμοπετάλια. Τη δεκαετία του '50 ο Dausset μελέτησε την ελάττωση των λευκών αιμοσφαιρίων σε λήπτες πολλαπλών μεταγγίσεων αίματος. Βρήκε ότι η μείωση των κυττάρων οφείλεται στη δράση των αντισωμάτων που επιλεκτικά επιτίθενται στα ξένα λευκοκύτταρα. Υπέθεσε πως οι επιθέσεις διεγέρ-

θηκαν λόγω των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων στην επιφάνεια των ξένων κυττάρων. Αυτά τα αντιγόνα σχηματίζουν μοναδικά μοτίβα και βρίσκοντας ένα ταιριαστό αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχίας στη μεταμόσχευση ιστών και οργάνων. Το 1958, περιέγραψε το πρώτο λευκοκυτταρικό αντιγόνο (Lindau Nobel Laureate Meetings).

Ο Benacerraf με βάση την αρχική του έρευνα στις αλλεργίες, άρχισε να μελετά την απόρριψη των μοσχευμάτων και τη συσχέτιση του ανοσοποιητικού συστήματος των ασθενών. Τη δεκαετία του '60 ανακάλυψε τα γονίδια που εμπλέκονταν σε αυτό (Kieran O'Brien, 2020).

Ενώ δούλευε στη Νέα Υόρκη, αυτός και η ομάδα του μελετούσαν τις ανοσιακές απαντήσεις σε ινδικά χοιρίδια εμβολιάζοντας τα με αντιγόνα – τις πρωτεΐνες στο εξωτερικό των πιθανών παθογόνων που προσδένονται σε συγκεκριμένα αντισώματα ή αντιγονικούς υποδοχείς εξωτερικά των ανοσοκυττάρων για να προκαλέσουν την ανοσιακή απάντηση (Kieran O'Brien, 2020).

Σχεδόν τυχαία παρατήρησε πως τα ινδικά χοιρίδια που είχαν παρόμοια γενετικά χαρακτηριστικά αντιδρούσαν με τον ίδιο τρόπο – είτε με ανοσιακή απάντηση ή χωρίς απάντηση – στο ίδιο ή παρόμοιο αντιγόνο. Από αυτή τη τυχαία ανακάλυψη κατάφερε στη συνέχεια να υποδείξει τη γενετικά καθορισμένη απάντηση στα αντιγόνα: ένας γενετικός τόπος στο γενετικό κώδικα όλων των σπονδυλωτών που ονομάζεται μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) (Kieran O'Brien, 2020). Τα γονίδια της ανοσιακής απάντησης (immune response -Ir-genes) που ανακάλυψε ο Benacerraf, βρέθηκε να εντοπίζονται στο MHC και στη συνέχεια ότι κωδικοποιούν τα MHC μόρια τάξης II (The American Association of Immunologists). Το MHC κωδικοποιεί πολλά πράγματα σχετικά με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών στην επιφάνεια των κυττάρων, μερικές από τις οποίες είναι κυτταρικοί υποδοχείς των ανοσοκυττάρων που χρησιμοποιούνται για την αντίχνευση πιθανών παθογόνων μέσω της πρόσδεσης με αντιγόνα. Η ανακάλυψη αυτών των γονιδίων έθεσε τα θεμέλια για το πόρισμα πολλών εργαστηρίων ότι η παρουσίαση των αντιγόνων στα T κύτταρα και η αλληλεπίδραση των T και B κυττάρων περιορίζονται από το MHC (Kieran O'Brien, 2020).

Ο Benacerraf μαζί με τους Dausset και Snell, μοιράστηκαν το βραβείο Nobel το 1980 για τις μελέτες τους που αφορούσαν τα ίδια αντιγόνα που ερευνούσε ο Benacerraf (Kieran O'Brien, 2020).

Η ανακάλυψη του Benacerraf οδήγησε σε ιδέες που δε σχετίζονταν μόνο με τις ανοσολογικές απαντήσεις με την εισβολή παθογόνων. Χάρη στην εργασία του, περισσότερα από 30 γονίδια του MHC έχουν ανακαλυφθεί που οδηγούν σε αυτοάνοσα νοσήματα που χωρίς αυτά η κατανόηση αυτών των νοσημάτων θα ήταν λιγότερο ξεκάθαρη (Kieran O'Brien, 2020).

Ανάμεσα στις πολλές του συνεισφορές στο τομέα της ανοσολογίας, βοήθησε επίσης στη καλύτερη κατανόηση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων, περιέγραψε τις λειτουργίες των IgG υποτύπων, ανακάλυψε τους Fc υποδοχείς, απέδειξε ότι τα T και B κύτταρα αναγνωρίζουν διαφορετικά αντιγόνα και παρατήρησε το τρόπο με τον οποίο τα B και T κύτταρα συνεργάζονται μεταξύ τους για να παράγουν την απάντηση των αντισωμάτων (Kieran O'Brien, 2020). Ο Benacerraf βοήθησε στην αποσαφήνιση της σχέσης μεταξύ της αλλοαναγνώρισης και της απάντησης των T κυττάρων στα ξένα αντιγόνα που παρουσιάζονται από τα εαυτά MHC μόρια και ήταν από τους πρώτους που μελέτησε τα κατασταλτικά T κύτταρα (The American Association of Immunologists).

Πίνακας 1 - Ιστορική αναδρομή για την ανακάλυψη του MHC που οδήγησε στην ανακάλυψη του HLA-G

Χρονολογία	Γεγονός	Αναφορά
1901	Ο Karl Landsteiner ανακαλύπτει τα αντιγόνα της ομάδας αίματος ABO. Έτσι, θέτει τα δομικά συστατικά για την έρευνα παρόμοιων αντιγονικών ομάδων στα λευκά αιμοσφαίρια	Landsteiner, 1900
1909	Οι Loeb και Tyzzer ανακαλύπτουν πως η αντοχή και η ευαισθησία σε μεταμοσχευμένους όγκους καθορίζονται γενετικά από 15 γονίδια τουλάχιστον.	Tyzzer, 1909
1930	Ο Karl Landsteiner βραβεύεται με το βραβείο Νόμπελ στη Φυσιολογία και την Ιατρική για την ανακάλυψη των ανθρώπινων ομάδων αίματος.	Nobel Prize (1930)
1935	Ο Bittner στην αναφορά του συνοψίζει τις έρευνες των Little, Strong, Cloudman και του ιδίου σχετικά με την κληρονομικότητα και το ρόλο της στις μεταμοσχεύσεις. Συγκεκριμένα οι Little, Strong, Cloudman εργάστηκαν με ομομικτικά στελέχη ποντικών και διευκόλυναν την κατανόηση των μεταμοσχεύσεων	Bittner, 1936

1936	Ο Gorer ανακαλύπτει το αντιγόνο II σε ερυθροκύτταρα ποντικών.	Gorer, 1936
1937	Αναφέρει πως το αντιγόνο αυτό είναι πανομοιότυπο στο γονίδιο που ελέγχει την ευαισθησία σε ένα μεταμοσχεύσιμο σάρκωμα.	Gorer, 1937
1944	Ο Medawar μελετά μεταμοσχεύσεις δέρματος σε κουνέλια αποδεικνύοντας ότι η απόρριψη των αλλομοσχευμάτων είναι αποτέλεσμα μιας ειδικής, συστημικής ανοσιακής αντίδρασης.	Medawar, 1944
1948	Οι Gorer, Lyman και Snell δημοσίευσαν μια εργασία ορόσημο αποδεικνύοντας ότι το αντιγόνο II είναι πανομοιότυπο με το αντιγόνο που παρουσιάζεται στους όγκους των δύο σειρών των ποντικών και ήταν ο μεγαλύτερος παράγοντας που ελέγχει την αποδοχή του μοσχεύματος. Η κωδικοποίηση του γονιδίου αυτού του αντιγόνου ονομάστηκε H2, όπου το H προέρχεται από το Histocompatibility (=Ιστοσυμβατότητα). Αυτός ο γενετικός τύπος αναγνωρίστηκε ως Μείζον Αντιγονικό Σύστημα Ιστοσυμβατότητας.	Gorer, Lyman and Snell, 1948
1950s	Ο Dausset ανακαλύπτει το πρώτο HLA αντιγόνο, το οποίο ονομάζει "MAC" προς τιμή των εθελοντών. Με τις έρευνες του το '50 ήταν ο πρώτος που περιέγραψε αντισώματα σε αιμοπετάλια πολυμεταγγιζόμενων ασθενών που είχαν τη δυνατότητα να συγκολλούν λευκοκύτταρα των δοτών. Αυτά ονομάστηκαν λευκοσυγκολλητίνες.	Dausset, 1954, 1957, 1958 Dausset, Nenna and Brecy, 1954 Dausset, Fonsec and Brecy, 1957
1958	Στις Ηνωμένες Πολιτείες η Payne και στην Ολλανδία ο Rood, δουλεύοντας ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο, ανέφεραν την παρουσία αντισωμάτων έναντι των λευκοκυττάρων στον ορό εγκύων γυναικών. Αυτή η ανακάλυψη έθεσε τα θεμέλια για την διαθεσιμότητα των μονο- ή ολιγο- ειδικών HLA αντιορών που καθόριζαν τα HLA αντιγόνα.	Payne and Rolfs, 1958 Van Rood, Eernisse and van Leeuwen, 1958
1960s	Τη δεκαετία του '60, οι έρευνες του Benacerraf και των συνεργατών του, καθώς και του McDevitt και των συνεργατών του, αποκάλυψαν πως τα MHC γονίδια ε-	Benacerraf, Ojeda and Levine, 1963 McDevitt and Sela, 1967

	λέγχουν συγκεκριμένες ανοσιακές απαντήσεις μέσω των γονιδίων Ανοσιακής Απόκρισης. (Immune Response genes/ Ir genes).	
	Παράλληλα, το 1960 ο Medawar λαμβάνει το βραβείο Νόμπελ για τις έρευνές του στη μεταμόσχευση δέρματος και την ανοσιακή ανοχή. Το βραβείο μοιράστηκε ανάμεσα σε αυτόν και τον Burnet, ο οποίος υπέθεσε τη “Θεωρία κλωνικής επιλογής”	Nobel Prize (1960)
1982	Ανακάλυψη ενός καινούργιου γονιδίου HLA τάξης I με τη χρήση Southern Blot.	Orr and H.T., 1982
1984	Τα EVT εκφράζουν HLA μόρια διαφορετικά των HLA-A και HLA-B	Redman et al., 1984
1986	Ένα καινούργιο HLA μόριο με κοινή κυτταροπλασματική ουρά ανακαλύπτεται στους τροφοβλάστες.	Ellis et al., 1986
1987	Με τη χρήση HindIII ένα θραύσμα περιορισμού 6.0 kb κλωνοποιείται από τον HLA γενετικό τόπο, το HLA 6.0.	Geraghty, Koller and Orr, 1987
1990	Το HLA6.0 μετονομάζεται σε HLA-G.	Bodmer et al., 1990
	Ανακάλυψη του HLA-G στους κυτταροτροφοβλάστες στη μητρική-εμβρυϊκή διεπαφή. Εμπλέκεται στην επαγωγή ή τη προώθηση της ανοχής.	Ellis, 1990; Kovats et al., 1990
1994	Το HLA-G είναι αρκετό για να περιορίσει τα NK κύτταρα του φθαρτού να σκοτώσουν.	Chumbley et al., 1994
1995	Το HLA-G παρουσιάζει πεπτίδια	Lee et al., 1995
1996	Το HLA-G είναι αρκετό για να περιορίσει τα περιφερικά NK κύτταρα να σκοτώσουν.	Pazmany et al., 1996
1999	Ο KIR2DL4 υποδοχέας ταυτοποιείται ως υποδοχέας του HLA-G που βρίσκεται σε όλους τους KIR απλότυπους.	Rajagopalan and Long, 1999
2000	Ο εγγύς υποκινητής του HLA-G είναι ελαττωματικός.	Gobin and Elsen, 2000
2001	Οι HLA-G πολυμορφισμοί σχετίζονται με επιλοκές της εγκυμοσύνης.	O’Brien et al., 2001

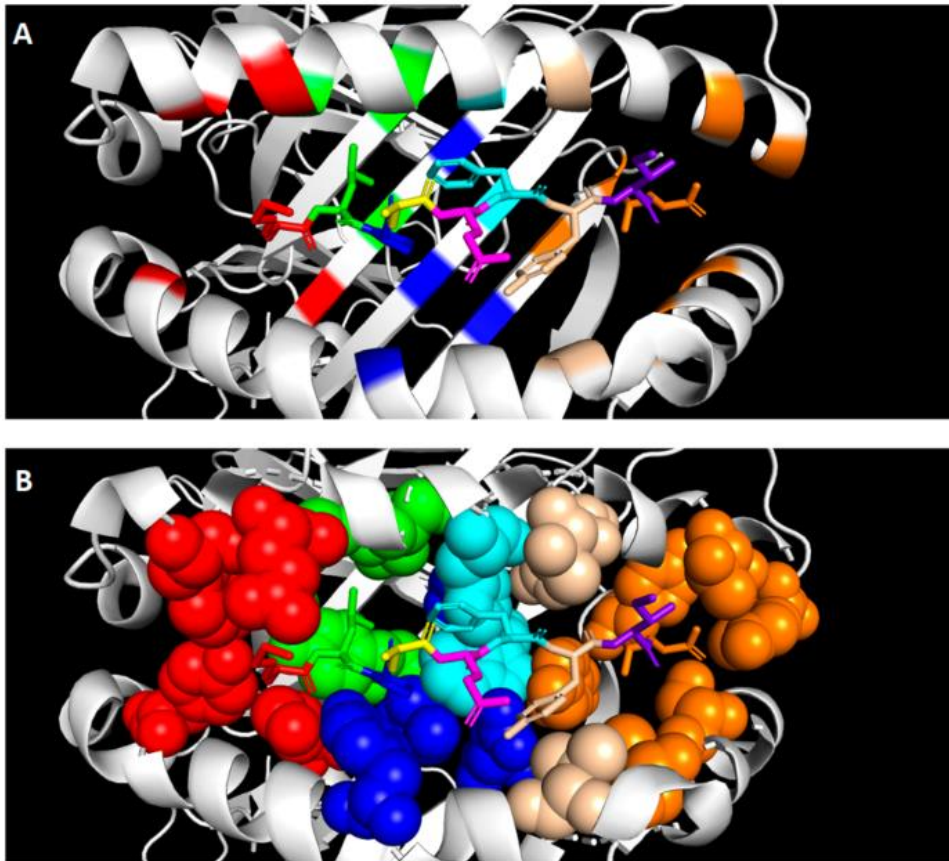
2002	Το HLA-G σχηματίζει ομοδιμερή στην επιφάνεια του κυττάρου.	Boyson et al., 2002
2005	Κρυσταλλική μορφή του HLA-G.	Clements et al., 2005
2006	Το HLA-G ενδοκυτταρώνεται από τα NK κύτταρα.	Rajagopalan et al., 2006
2007	Το HLA-G μπορεί να μεταφέρεται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού μέσω τρωγοκυττάρωσης.	LeMaoult et al., 2007
2012	Το HLA-G προκαλεί τη γήρανση των περιφερικών NK κυττάρων.	Rajagopalan and Long, 2012
2016	Ένας απομακρυσμένος ενισχυτής ελέγχει την έκφραση του HLA-G στους τροφοβλάστες.	Ferreira et al., 2016

Ένα μη κλασσικό μόριο του MHC, το HLA-G

Το ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο G (human leukocyte antigen G - HLA-G) περιγράφηκε πρώτη φορά το 1987 (Geraghty DE, Koller BH and Orr HT 1987). Είναι αντιγόνο του **MHC** τάξης I και το γονίδιο του βρίσκεται στη χρωμοσωμική περιοχή 6p21.3. Ανήκει στα μη κλασσικά μόρια τάξης I (τάξη Ib) και παρουσιάζει χαρακτηριστικά διαφορετικά αυτών των κλασσικών μορίων HLA -A, HLA - B, HLA - C(τάξης Ia) (Alegre et al., 2014). Αυτές οι διαφορές εντοπίζονται στα εξής σημεία:

- περιορισμένη πρωτεϊνική ποικιλότητα
- παρουσία πολλαπλών ισομορφών που δημιουργούνται από το διαφορετικό “μάτισμα” του mRNA (Castelli et al. 2014.)
- τροποποίηση – καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος (Favier et al., 2007)
- περιορισμένη ιστική έκφραση, κυρίως στους εμβρυϊκούς τροφοκυττοβλάστες. (McMaster et al., 1995).

Όταν το γονίδιο του HLA-G μεταγράφεται σε mRNA, μπορούν να παραχθούν 7 διαφορετικές ισομορφές λόγω του εναλλακτικού ματίσματος, οδηγώντας σε 4 μεμβρανικές μορφές (HLA – G1 μέχρι -G4) και 3 διαλυτές (HLA–G5 μέχρι -G7), που οι τελευταίες στερούνται τόσο τη διαμεμβρανική όσο και τη κυτταροπλασματική περιοχή (Ishitani and Geraghty, 1992; Paul et al. 2000).



Εικόνα 2- Πρωτοταγής δομή και παρουσίαση των πεπτιδίων από το HLA-G1. (Attia et al., 2020) Το πεπτίδιο τοποθετείται στην αύλακα πρόσδεσης του HLA-G, που σχηματίζεται από δύο άλφα έλικες και μια βήτα πτυχωτή επιφάνεια. Κάθε θέση του πεπτιδίου με τον αντίστοιχο θύλακα πρόσδεσης φαίνεται με διαφορετικά χρώματα: θέση 1 και θύλακα πρόσδεσης A με κόκκινο, θέση 2 και θύλακα πρόσδεσης B με πράσινο, θέση 3 και θύλακα πρόσδεσης D με μπλε, θέση 4 με κίτρινο, θέση 5 με ροζ, θέση 6 και θύλακα πρόσδεσης C με γαλάζιο, θέση 7 και θύλακα πρόσδεσης E με μπεζ, θέση 8 με μωβ και θέση 9 και θύλακα πρόσδεσης F με πορτοκαλί. (A) Η δευτεροταγής δομή της αύλακας πρόσδεσης παρουσιάζεται με ένα πεπτίδιο στο κέντρο. (B) Οι θύλακες πρόσδεσης παρουσιάζονται σαν σφαίρες για να οπτικοποιηθεί η ευρύχωρη δομή του θύλακα. Η κρυσταλλική δομή αποκτήθηκε από τους Walpole et al. (2010) και τροποποιήθηκε μέσω του PyMOL.

Εκφράζεται φυσιολογικά στα τροφοβλαστικά κύτταρα, στο θύμο, στο κερατοειδή χιτώνα, σε προγονικά ερυθροκύτταρα και ενδοθηλιοκύτταρα (Le Discorde et al., 2003; Mallet et al., 1999; Blaschitz et al., 1997) (Some Basic Aspects of HLA-G Biology - Introduction). Στη μητρική-εμβρυϊκή διεπαφή οι τροφοβλάστες δεν εκφράζουν κλασσικά μόρια του MHC τάξης I –HLA-A, HLA-B- για να αποτραπεί η φυσιολογική Τ κυτταρική απόκριση. Έτσι, το HLA-G και τα υπόλοιπα μη κλασσικά μόρια, εκφράζονται και καταστέλλουν ένα εύρος ανοσολογικών αντιδράσεων έναντι του εμβρύου. Συγκεκριμένα το HLA-G έχει την ικανότητα να προσδένεται σε διάφορους υποδοχείς επιφάνειας των ανοσοποιητικών κυττάρων, όπως ο u-

ποδοχέας λευκοκυττάρων τύπου ανοσοσφαιρίνης (leukocyte Ig-like receptor – LILR) B1 και B2 (Kuroki and Maenaka, 2007)

Πολλές έρευνες έχουν δείξει την ανώμαλη ή μειωμένη έκφραση τόσο του mRNA του HLA-G όσο και της πρωτεΐνης σε παθολογικές καταστάσεις όπως η προεκλαμψία (Yie et al., 2004) ή οι επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές (Peng et al., 2008.) σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς πλακούντες. Μια έκτοπη έκφραση των μορίων HLA-G έχει παρατηρηθεί σε μη – φυσιολογικές καταστάσεις, όπως ιικές λοιμώξεις (Derrien, et al. 2004; Matte, et al. 2004; Onno, et al. 2000; Donaghy, et al. 2007) στο καρκίνο (Pistoia et al., 2007), σε μεταμοσχεύσεις (Crispim et al., 2008; Sebti et al., 2007; Lila et al., 2000; 2002; Qiu et al., 2006) και σε φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες νόσους (Zhao et al., 2013; Rizzo et al., 2008; 2013).

1. HLA-G, δομή και ιδιότητες

Σε αυτό το κεφάλαιο θα μελετήσουμε τη γονιδιακή έκφραση του HLA-G, τη δομή του και τις ιδιότητες που προσδίδει αυτή στο μόριο. Μέσα από αυτά τα στοιχεία θα κατανοήσουμε πιο εύκολα της διαφορές του με τα κλασσικά μόρια τάξης I.

1.1. Γονιδιακή έκφραση

Το γονίδιο που κωδικοποιεί το HLA-G βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6, μεταξύ των θέσεων 29, 826, 979 και 29, 831, 122 (GRCh38) και περιλαμβάνει 4144 νουκλεοτίδια διανεμόμενα σε 8 εξώνια και 7 εσώνια (Castelli et al., 2014). Θεωρείται ότι το εξώνιο 1 κωδικοποιεί το ηγετικό πεπτίδιο, από τα εξώνια 2, 3 και 4 προέρχονται οι εξωκυττάριας περιοχές α1, α2 και α3 αντίστοιχα, ενώ τα εξώνια 5 και 6 είναι υπεύθυνα για τις διαμεμβρανικές (TR) και κυτταροπλασματικές (CD) περιοχές της βαριάς αλυσίδας: το εξώνιο 7 δεν διατηρείται στο mRNA του HLA-G και το εξώνιο 8 αποτελείται από την ρυθμιστική 3' αμετάφραστη περιοχή (3' UTR) (Castelli et al., 2011). Από το γονίδιο είναι δυνατόν να προκύψουν τουλάχιστον 7 διαφορετικές πρωτεϊνικές ισομορφές ανάλογα με την σύνδεση του mRNA (εναλλακτικό μάτισμα) στο ριβόσωμα κατά την μετάφραση (Dias et al., 2015).

Φαίνεται ότι σε παγκόσμια κατάταξη, υπάρχει μεταβλητότητα του γονιδίου του HLA-G. Συγκεκριμένα, το γονίδιο εμφανίζει λειτουργικούς πολυμορφισμούς στις ρυθμιστικές του περιοχές, κάτι που πιθανότατα επηρεάζει την έκφραση του. Μετά από ανάλυση δεδομένων από τουλάχιστον 18 διαφορετικούς πληθυσμούς, αποδείχτηκε ότι η γονιδιακή περιοχή συχνά παράγει λίγα εκτεταμένα απλοειδή (Castelli et al., 2011; Sabbagh et al., 2014; Santos et al., 2013; Tan, Shon and Ober, 2005). Αυτά τα απλοειδή είναι ένας συνδυασμός ανάμεσα σε λίγα πολύ διαφορετικά απλοειδή του εκκινήτη και της 3' αμετάφραστης περιοχής (3'UTR), και ένα κωδικό αλληλόμορφο συνήθως κωδικοποιεί το ίδιο μόριο HLA-G. Τα ρυθμιστικά τμήματα εμφανίζουν διάφορες πολυμορφικές θέσεις με υψηλή ετεροζυγωτικότητα. Προς το παρόν δεν υπάρχει αποδεδειγμένη θέση σχετικά με το που ξεκινάει η μεταγραφή του HLA-G ωστόσο, θεωρείται ότι οι πολυμορφισμοί της 5' ρυθμιστικής περιοχής (5'URR) επηρεάζουν την έκφραση του γονιδίου, κυρίως επειδή οι πολυμορφικές περιοχές συμπίπτουν με, ή είναι κοντά σε γνωστές περιοχές πρόσδεσης μεταγραφικών παραγόντων (Castelli et al., 2014). Παρομοίως, τα απλοειδή στην 3' αμετάφραστη περιοχή επηρεάζουν την έκφραση του HLA-G, κυρίως επειδή μερικές πολυμορφικές περιοχές μπορεί να επιδράσουν στην πρόσδεση συγκεκριμένων microRNAs ή την σταθερότητα του mRNA και στο ε-

ναλλακτικό μάτισμα του (Castelli et al., 2009; Manaster et al., 2012; Martelli-Palomino et al., 2013; Tan et al., 2007).

Έχουν αναγνωρισθεί 56 αλληλόμορφα του γονιδίου του HLA-G (IPD IMGT/ HLA; Release 3.30; October 2017). Αυτά, είναι οργανωμένα σε 20 ομάδες αλληλόμορφων που κωδικοποιούν 2 περικομμένα (G*01:05 N and G*01:13 N) και 18 ολοκληρωμένα πρωτεϊνικά μόρια (Sabbagh et al., 2018). Μετά από έρευνες που έγιναν με αλληλούχηση (Castelli et al., 2011; Castelli et al., 2017; Pyo et al., 2006), βρέθηκε ότι υπάρχουν τουλάχιστον 35, 81 και 17 περιοχές διαφοροποίησης στην 5' ρυθμιστική, στην κωδική και την 3' αμετάφραστη περιοχή αντίστοιχα. Η περιορισμένη διαφοροποίηση στην κωδική περιοχή του HLA-G χαρακτηρίζεται από περιοχές διαφοροποίησης που κωδικοποιούν τις α1, α2 και α3 περιοχές (Castelli et al., 2011).

Η 5' ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου του HLA-G είναι μοναδική σε σύγκριση με τα υπόλοιπα HLA γονίδια (Gobin et al., 1999) και αντιδράει με τους παράγοντες NF-κB (Gobin et al., 1999) και IFN-γ (Gobin, van Zutphen, Woltman and van den Elsen, 1999), λόγω της ύπαρξης ενός τροποποιημένου ενισχυτή A (enhA) και ενός στοιχείου απόκρισης που διεγείρεται από ιντερφερόνη (ISRE), το οποίο έχει διαγραφεί. Ο παράγοντας CREB1 έχει σημείο πρόσδεσης σε μία περιοχή ελέγχου τόπου (LCR) σε θέση -1.2 kb από το εξώνιο 1, στην οποία προσδένονται επίσης δύο επιπλέον στοιχεία απόκρισης cAMP στις θέσεις -934 και -770 από το κωδικόνιο έναρξης ATG. Επιπροσθέτως, ένα ISRE για τον IFN παράγοντα απόκρισης-1 (IRF-1) βρίσκεται στην θέση -744 bp (Solier et al., 2001) και συμμετέχει στην έναρξη της μεταγραφής του HLA-G έπειτα από δράση του IFN-β (Lefebvre et al., 2001). Έχουν αναγνωρισθεί 29 SNPs (Single nucleotide polymorphisms /πολυμορφισμοί μονού νουκλεοτιδίου) στην περιφερική περιοχή του εκκινητή διατεταγμένα σε 19 απλοειδή. Αυτοί οι πολυμορφισμοί πιθανώς έχουν επιρροή στην ρύθμιση του γονιδίου και έτσι, έχουν επίδραση στην πρωτεϊνική έκφραση ή στην ευαισθησία σε ασθένειες (Castelli et al., 2014; Dias et al., 2018; Oliveira et al., 2018). Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί για τον πολυμορφισμό -725G/C/T SNP ότι παρατηρείται μεγαλύτερη έκφραση HLA-G εάν ο εκκινητής περιέχει το αλληλόμορφο -725 G σε σύγκριση με τους εκκινητές που περιέχουν τα αλληλόμορφα -725 C ή -725 T (Ober, Billstrand, Kuldanek and Tan, 2006). Έχει περιγράψει ότι ο GG ομόζυγος γονότυπος του SNP -964 G/A έχει βρεθεί σε παιδιά με άσθμα των οποίων οι μητέρες επηρεάστηκαν επίσης, ενώ το ο AA ομόζυγος γονότυπος σχετίζεται με άσθμα σε παιδιά με υγιείς μητέρες (Nicolae et al., 2005). Επιπλέον, ο -725G SNP έχει συσχετιστεί με σποραδική αποβολή, ενώ ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός σχετίζεται με μεγαλύτερη έκφραση

ση του HLA-G (Ober et al., 2003). Η 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου παρουσιάζει νουκλεοτιδικές παραλλαγές, οι οποίες επηρεάζουν την έκφραση του και ως αποτέλεσμα, την ιστική κατανομή σε φυσιολογικές ή παθολογικές συνθήκες. Γνωρίζουμε 3 σημαντικούς πολυμορφισμούς που συμμετέχουν στην ρύθμιση της έκφρασης του HLA-G, και αυτοί είναι:

α. Ένα θραύσμα εισαγωγής ή διαγραφής 14-bp (14-bp INDEL) (5'-ATTTGTTTCATGCCT-3'), που βρίσκεται στο εξώνιο 8 και συμμετέχει στην σταθερότητα του mRNA. Σε μερικές περιπτώσεις, υπάρχει διαγραφή 92-bp όταν είναι παρόν αυτό το θραύσμα εισαγωγής (Rousseau et al., 2003).

β. Ένα SNP (C/G) στην θέση +3,142 είναι στόχος για κάποια διαφορετικά miRNAs (Donadi et al., 2011; Rebmann, da Silva Nardi, Wagner and Horn, 2014). Τα miRNAs είναι μη κωδικά, μονόκλωνα RNAs που τροποποιούν την γονιδιακή έκφραση έχοντας ως στόχο το αγγελιοφόρο RNA. Πρόσφατα αναγνωρίστηκαν διάφορα miRNAs που ρυθμίζουν το HLA-G και έδειξαν αντίστροφη έκφραση κάποιων από αυτών, όπως των miR-548q, miR-628-5p ή miR-365, με έκφραση του HLA-G in vitro και in vivo (Jasinski-Bergner et al., 2016; Mori et al., 2016; Verloes et al., 2017). Το miR365 είναι έντονα ρυθμισμένο σε συνθήκες υποξίας και παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ανθρώπινου πλακούντα και στην ανοσοπροστασία του ημιαλλογενούς εμβρύου (Mori et al., 2016).

γ. Ένα SNP (A/G) στην θέση +3,187, στο οποίο η παρουσία του +3187A σχετίζεται με μειωμένη έκφραση του HLA-G (Rebmann, da Silva Nardi, Wagner and Horn, 2014).

Να σημειωθεί ότι αυτοί οι πολυμορφισμοί μπορεί να σχετίζονται μεταξύ τους. Η ύπαρξη του θραύσματος εισαγωγής 14-bp σχετίζεται πάντα με την ύπαρξη των +3142G και +3187A, εφόσον έχει αποδειχθεί ότι αυτά τα δύο σχετίζονται με χαμηλή ποσότητα HLA-G mRNA. Έτσι, η χαμηλότερη ποσότητα που σχετίζεται με το θραύσμα εισαγωγής μπορεί να έχει να κάνει με την ύπαρξη αυτών των δύο SNPs (Donadi et al., 2011) και διαφοροποιήσεις σε αυτήν την περιοχή φαίνεται να εμπλέκονται στην ευαισθησία σε διαφορετικές παθολογίες, συγκεκριμένα στις λοιμώξεις και στην ηπατίτιδα B (Michel Wolf et al., 2020). Η ύπαρξη αυτών των πολυμορφισμών σε ομοζυγωτία ή ετεροζυγωτία έχει επίδραση στην αποδοχή ή απόρριψη μοσχεύματος (Janssen et al., 2019; Tyagi et al., 2017). Ειδικά, έχει αποδειχθεί ότι η ύπαρξη των 14-bp ins/ins και των +3,142 ομόζυγων GG πολυμορφισμών στο γονιδίωμα ενός

δωρητή νεφρού παίζει σημαντικό ρόλο ενάντια στην απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος (Janssen et al., 2019)

Επιπλέον εμπλοκή των πολυμορφισμών αυτών υπάρχει:

- Στον καρκίνο

Οι πολυμορφισμοί σχετικοί με μεγαλύτερη παραγωγή HLA-G σχετίστηκαν με διαφοροποιημένους όγκους του θυρεοειδούς και με μεταβλητές που εμπλέκονται σε κακή πρόγνωση, διότι ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς έχουν επιδείξει μεγαλύτερη συχνότητα του 14-bp ins/del αποδεικνύοντας έτσι τον ρόλο του HLA-G στον καρκίνο του θυρεοειδούς (de Figueiredo-Feitosa et al., 2017)

- Σε μικροβιακές λοιμώξεις

Ο ετερόζυγος γονότυπος +3027AC αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη σήψης και η παρουσία του απλοειδούς UTR-7 και του 4 bp Ins+3142G, +3187A απλοειδούς συσχετίστηκε με ευαισθησία στην σήψη (Hahn et al., 2017)

- Σε συνθήκες φλεγμονής

Μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ του 14-bp INDEL πολυμορφισμού του HLA-G και της έκφρασης του γονιδίου της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) στην σχιζοφρένεια και έδειξε ότι οι ασθενείς με το DEL/DEL γονότυπο παρουσίασαν χαμηλότερη έκφραση IL-6 από τους φορείς των γονοτύπων DEL/INS και INS/INS, υπονοώντας έτσι ότι ο γονότυπος DEL/DEL θα μπορούσε να μετριάσει τη μεσολαβούμενη από IL-6 φλεγμονή που παρουσιάζεται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Shivakumar et al., 2018).

- Σε επιπλοκές της εγκυμοσύνης

Μελέτες έχουν εκτιμήσει την επίδραση του HLA-G 14-bp ins/del πολυμορφισμού στον κίνδυνο για προεκλαμψία σε διάφορους πληθυσμούς. Ωστόσο, ο Ferreira σε μία έρευνα που έκανε με έναν μεγάλο αριθμό δειγμάτων (741 γυναίκες) κατέληξε στο ότι ο μητρικός πολυμορφισμός HLA-G 14-bp ins/del δε σχετιζόταν με κίνδυνο για προεκλαμψία, χωρίς όμως να αξιολογήσει τους γονότυπους των απογόνων, οπότε δε μπορούσε να ξέρει την επιρροή του εμβρυϊκού γονοτύπου στη παθογένεση της προεκλαμψίας (Ferreira et al., 2017).

Ο εκκινητής του HLA-G περιέχει ένα στοιχείο θερμικού σοκ στην θέση -459/-454 που προσδένει τον παράγοντα θερμικού σοκ-1 (HSF-1) (Ibrahim et al., 2000) και μία περιοχή για πρόσδεση ενός υποδοχέα της προγεστερόνης στην θέση -37 bp από το κωδικόνιο έναρξης ATG (Yie, Xiao and Librach, 2006). Το HLA-G είναι ένα γονίδιο που ενεργοποιείται από

το stress: το θερμικό σοκ, η υποξία και ο αρσενίτης αυξάνουν διαφορετικά εναλλακτικά μετάγραφα του HLA-G (Ibrahim et al., 2000; Mouillot et al., 2007). Τέλος, η 2,3-διοξυγενάση της ινδολαμίνης (IDO), ένα ένζυμο που μεταβολίζει την τρυπτοφάνη, προκαλεί έκφραση του HLA-G κατά την διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε δενδριτικά κύτταρα (Yie, Xiao and Librach, 2006).

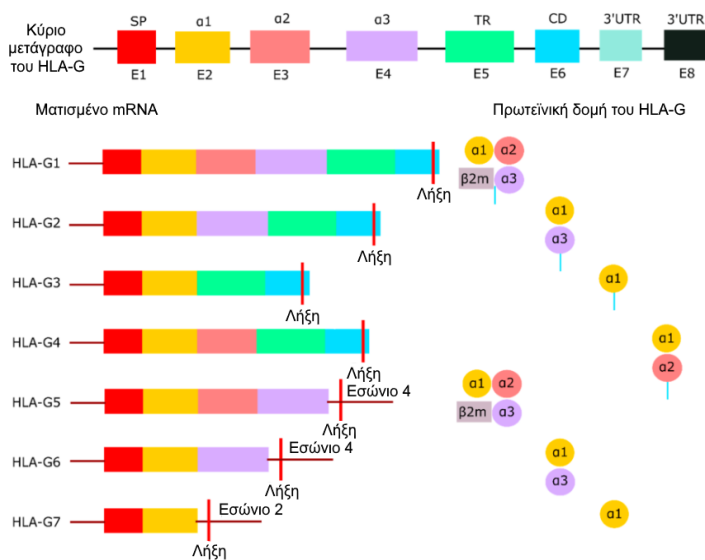
1.2. Δομή

Όπως τα κλασσικά μόρια τάξης I, οι πρωτεΐνες του HLA-G αποτελούνται από μία βαριά αλυσίδα, η οποία είναι συνδεδεμένη με β2-μικροσφαιρίνη (β2M) μη ομοιοπολικά (ελαφριά αλυσίδα). Η βαριά αλυσίδα είναι περίπου 45 kDa. Επιπλέον ομοιότητες με την κλασσική HLA περιοχή περιλαμβάνουν την ύπαρξη 7 εσωνίων και 8 εξωνίων, και κωδικής περιοχής μόνο για το βαρύ μόριο, ενώ η β2-μικροσφαιρίνη κωδικοποιείται από ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 15 (Carosella et al., 2008).

Ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά του HLA-G είναι η ύπαρξη των διαφορετικών ισομορφών του. Το κύριο μετάγραφο του HLA-G παράγει 7 διαφορετικές ισομορφές μέσω του εναλλακτικού ματίσματος του (Djurisic and Hviid, 2014). Οι ισομορφές αυτές χωρίζονται στις συνδεδεμένες με την μεμβράνη (HLA-G1, -G2, G3, G4) και στις διαλυτές (HLA -G5, -G6, -G7) (Donini et al., 2018; Ishitani and Geraghty, 1992; Lemaoult, Zafaranloo, Le Danff and Carosella, 2005). Το πλήρες mRNA μεταφράζεται στο HLA-G1. Το HLA-G2 προκύπτει από μάτισμα του εξωνίου 3, το HLA-G3 από το μάτισμα των εξωνίων 3 και 4, και το HLA-G4 από το μάτισμα του εξωνίου 4. Η μετάφραση όλων των μεμβρανικών ισομορφών σταματάει πρόωρα στο εξώνιο 6. Τα εξώνια 1 μέχρι 3 κωδικοποιούν την διαλυτή ισομορφή HLA-G5, και τα εξώνια 1, 2 και 4 κωδικοποιούν το HLA-G6 (Djurisic και Hviid, 2014). Και οι δύο αυτές οι ισομορφές διατηρούν το εσώνιο 4. Το HLA-G7, το οποίο σχηματίζεται από τα εξώνια 1 και 2, διατηρεί το εσώνιο 2 ως αποτέλεσμα μη ολοκληρωμένου ματίσματος. Τα εσώνια 2 και 4 περιέχουν ένα κωδικόνιο λήξης, αποτρέποντας έτσι την μετάφραση του διαμεμβρανικού τομέα (Sargent, 2005).

Κάθε εξώνιο του κυρίου μετάγραφου του HLA-G κωδικοποιεί ένα μέρος της βαριάς αλυσίδας της πρωτεΐνης, η οποία αποτελείται από ένα πεπτίδιο σήματος (E1), τρεις εξοκυτόριες περιοχές (E2 με E4), και έναν διαμεμβρανικό τομέα με κυτταροπλασματική ουρά (E5 και E6) (Lemaoult, Zafaranloo, Le Danff and Carosella, 2005). Οι τρεις εξοκυτόριες περιοχές ονομάζονται α1, α2 και α3, με την τελευταία να είναι μη ομοιοπολικά συνδεδεμένη με

την ελαφριά αλυσίδα της β2-μικροσφαιρίνης (Ishitani and Geraghty, 1992). Οι περιοχές α1 και α2 σχηματίζουν μία σχισμή ώστε να γίνεται δέσμευση πεπτιδίων από το μόριο, ενώ η περιοχή α3 χρησιμοποιείται ως περιοχή πρόσδεσης για συνυποδοχείς (Moreau et al., 2002). Από την πρωτεΐνη απουσιάζει το ενδοκυττάριο μοτίβο λόγω της περικεκομμένης κυτταροπλασματικής ουράς που εμφανίζεται στις μεμβρανικές ισομορφές ως αποτέλεσμα της πρόωρης λήξης στο εξώνιο 6. Αυτό αποτελεί μοναδικό χαρακτηριστικό των μεμβρανικών ισομορφών και επεκτείνει τον χρόνο ημιζωής των μορίων αυτών και μειώνει την αναδίπλωση σε σχέση με τα υπόλοιπα HLA μόρια τάξης I (Park et al., 2001). Τα HLA-G1 και G5 είναι οι μόνες ισομορφές που μπορούν να συνδεθούν με την β2-μικροσφαιρίνη (Morales et al., 2003), η οποία λειτουργεί ως ένα επιπλέον σημείο πρόσδεσης υποδοχέων, αλλά έχει φανεί ότι οι δύο αυτές ισομορφές δεν χρειάζονται απαραίτητα την συσχέτιση με την β2-μικροσφαιρίνη για να προσδένονται σε υποδοχείς (Morales et al., 2007). Οι ισομορφές του HLA-G σχηματίζουν ομοδιμερή με διαμοριακούς δισουλφιδικούς δεσμούς ανάμεσα σε κατάλοιπα κυστεΐνης στην θέση 42 της περιοχής α1 (Donadi et al., 2011). Μόνο το HLA-G3 δεν μπορεί να σχηματίσει ομοδιμερή, κάτι που υπονοεί ότι τα κατάλοιπα κυστεΐνης του δεν είναι διαθέσιμα για αδιμερισμό (HoWangYin et al., 2012).



Εικόνα 3 Απεικονίζονται το ολοκληρωμένο κύριο μετάγραφο του HLA-G με τις 7 ισομορφές που σχηματίζονται από το εναλλακτικό μάτισμα. Τα HLA-G1 με -G4 είναι μεμβρανικά λόγω του περιορισμού της διαμεμβρανικής περιοχής, ενώ τα HLA-G5 με -G7 είναι διαλυτά ως αποτέλεσμα ενός πρόωρου κωδικονίου λήξης στο εσώνιο 2 ή 4. Τα HLA-G1 και -G5 είναι τα μόνα που μπορούν να συνδεθούν με την ελαφριά αλυσίδα β2-μικροσφαιρίνη. Προέρχεται από την μελέτη των Krijgsman et al

Πέρα από τις φυσιολογικές ισομορφές, έχουν βρεθεί και ισομορφές παραγόμενες λόγω παθολογικών καταστάσεων, όπως στην περίπτωση καρκινώματος νεφρικών κυττάρων. Στην συγκεκριμένη μελέτη μάλιστα, φανερώθηκαν αρκετές νέες ισομορφές, οι οποίες συμπεριλάμβαναν ματισμένες μορφές με εκτεταμένη την 5' περιοχή και έλλειψη των διαμεμβρανικών και α1 περιοχών (Tronik-Le Roux et al., 2017). Οι διαλυτές μορφές του HLA-G μπορούν να παραχθούν από πρωτεολυτική απελευθέρωση, κυρίως από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες της μήτρας (MMPs), σε συνδυασμό με το εναλλακτικό μάτισμα, και μάλιστα έχουν περιγραφεί θέσεις διάσπασης για τα MMPs σε κάποιες διαμεμβρανικές ισομορφές του HLA-G (Rizzo et al., 2013).

Γνωρίζουμε περισσότερα για τα HLA-G1 και -G5 λόγω της έλλειψης αντισωμάτων που στοχεύουν τις υπόλοιπες ισομορφές (Lin and Yan, 2018; Tronik-Le Roux et al., 2017). Πρέπει να υπάρξει πλήρης κατανόηση της δομής του HLA-G ώστε να αναπτυχθούν αναστολείς του ανοσοσημείου ελέγχου, ειδικό για το HLA-G. Αυτό μπορεί να συμβεί με συνδυασμό εργαστηριακών μεθόδων (Tronik-Le Roux et al., 2017) ώστε να συλλεχθούν όσες περισσότερες πληροφορίες σχετικά με κάθε στάδιο της πρωτεϊνοσύνθεσης. Μιας και το HLA-G είναι ένα μόριο που μπορεί να εκφραστεί από όγκους, έπειτα από μελέτη των αντίστοιχων ισομορφών, θα είναι δυνατή η ανάπτυξη ειδικών μορίων για την καλύτερη αντιμετώπιση των όγκων.

1.3. Πεπτίδια που συνδέονται με τα μόρια του HLA-G

Τα μόρια του HLA παρουσιάζουν θραύσματα πεπτιδίων στην επιφάνεια ενός ανοσολογικού κυττάρου, το οποίο επικοινωνεί με άλλα κύτταρα της ανοσίας ώστε να ενεργοποιηθεί και να ρυθμιστεί η ανοσολογική απόκριση (Wieczorek et al., 2017). Τα κλασικά μόρια παρουσιάζουν ένα μεγάλο φάσμα από πεπτίδια (Walpole et al., 2010). Αντιθέτως, τα μη κλασικά μόρια, και ως αποτέλεσμα το HLA-G, έχουν πολύ μικρότερη ποικιλότητα πεπτιδίων που παρουσιάζουν λόγω του περιορισμένου πολυμορφισμού τους (Clements, Kjer-Nielsen, McCluskey and Rossjohn, 2007), κάτι το οποίο μπορεί επίσης να επηρεάσει την ικανότητα του HLA-G να προσδεθεί σε υποδοχείς καθώς η διαμόρφωση και τα φυσικά χαρακτηριστικά του παρουσιαζόμενου πεπτιδίου παίζουν κρίσιμο ρόλο στη δέσμευση του υποδοχέα του HLA-G (Natarajan et al., 2018).

Ωστόσο, τα πεπτίδια που παρουσιάζει το HLA-G έχουν μεγάλη ετερογένεια και αποτελούν ένα περίπλοκο μείγμα, το οποίο ποικίλει σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σχέση με τα HLA μόρια της τάξης I (Diehl et al., 1996; Lee et al., 1995).

Η πλειονότητα των πεπτιδίων έχουν μήκος 9 καταλοίπων και προέρχονται από ενδοκυττάρια πρωτεΐνες. Αυτές μπορεί να είναι πρωτεΐνες, ριβοσωμικές πρωτεΐνες υποδοχείς κυτταροκινών, ιστόνες, και αντιγόνα σχετιζόμενα με όγκους (Celik et al., 2018; Diehl et al., 1996; Di Marco et al., 2017; Ishitani et al., 2003; Lee et al., 1995), κάτι πολύ ενδιαφέρον που μπορεί να αποτελέσει στόχο μελλοντικών ερευνών. Τα πεπτίδια προσδέονται στο HLA-G στο ενδοπλασματικό δίκτυο από το σύμπλεγμα φόρτωσης πεπτιδίων (PLC) σχηματισμένο από τον μεταφορέα σχετικό με την επεξεργασία αντιγόνων (TAP), το HLA-G, την οξειδοοδουκτάση Erp57, την ταπεψίνη και την καλρετικουλίνη (Blees et al., 2017; Praest, Liaci, Förster and Wiertz, 2019). Ο TAP και η ταπασίνη είναι πολύ σημαντικοί παράγοντες για την κυτταρική έκφραση του HLA-G διότι η αναστολή αυτών των δύο μείωσε την έκφραση του στην επιφάνεια του κυττάρου (Lee et al., 1995; Park and Ahn, 2003). Το μεγαλύτερο μέρος του πεπτιδίου προέρχεται συνήθως από πηγές που εξαρτώνται από τον TAP, ωστόσο το HLA-G μπορεί να συνδεθεί και με ανεξάρτητα με τον TAP πεπτίδια (Celik et al., 2018; Lee et al., 1995), τα οποία έχουν μειωμένη συγγένεια με το HLA-G, υπονοώντας έτσι ότι ο TAP συνεισφέρει στην φόρτωση πεπτιδίων μεγάλης συγγένειας (Weinzierl et al., 2008). Το HLA-G δεν μπορεί να συνδεθεί με πεπτίδια υψηλής συγγένειας και δεν μεταφέρεται στην επιφάνεια του κυττάρου όταν καταστέλλεται η δράση της ταπασίνης (Park and Ahn, 2003), οπότε φαίνεται ότι αυτή εμπλέκεται στην ίδια διαδικασία με τον TAP. Το HLA-G που σχετίζεται με πεπτίδια χαμηλής συγγένειας δεν μεταφέρεται στην επιφάνεια του κυττάρου (Park and Ahn, 2003), αντιθέτως συλλέγεται πίσω στο ενδοπλασματικό δίκτυο και μετακινείται μεταξύ του και του cis-Golgi μέχρι να φορτωθεί με ένα πεπτίδιο υψηλής συγγένειας. Επιπλέον, τα πεπτίδια υψηλής συγγένειας αποτρέπουν την εσωτερίκευση του HLA-G1 μέσα στο κύτταρο και αντί για αυτό, αυξάνουν την επιφανειακή του έκφραση (Park et al., 2001), κάνοντας την φόρτωση πεπτιδίων μία κρίσιμη διαδικασία για την ρύθμιση της επιφανειακής έκφρασης του HLA-G (Ishitani and Geraghty, 1992).

Τα πεπτίδια του HLA-G1 περιγράφηκαν αρχικά από τους Lee et al. και Diehl et al. οι οποίοι επιμόλυναν λεμφοβλαστοειδή κύτταρα (LCL) με HLA-G και αναγνώρισαν την κύρια δομή των πεπτιδίων με αλληλουχία (Diehl et al., 1996; Lee et al., 1995). Η πλειοψηφία των πεπτιδίων αποτελούνται από 9 αμινοξέα. Τα αμινοτελικά και καρβοξυτελικά άκρα των πεπτιδίων αποτελούνται από παρόμοια κατάλοιπα, ενώ η κεντρική περιοχή των πεπτιδίων παρουσιάζει ποικιλία αμινοξέων. Στην κεντρική περιοχή μπορούν επίσης να

βρεθούν υδρόφιλα κατάλοιπα, κάτι που έχει παρατηρηθεί σε πολλά μοτίβα πρόσδεσης των μορίων της τάξης I (Diehl et al., 1996).

Αργότερα, άλλοι ερευνητές έκαναν αναλύσεις στα πεπτίδια του HLA-G με νεότερες μεθόδους. Δύο διαφορετικές σειρές κυττάρων που εκφράζουν το HLA-G1 έδειξαν διαφορετική προτίμηση αμινοξέων στην θέση 1 και έτσι, η θέση αυτή περιγράφηκε από τους Celik et al. ως ένα μοτίβο αποκλειστικό για κάθε ιστό (Celik et al., 2018). Μετά από αναγνώριση των υποκαταστατών των κυτταρικών σειρών, αποδείχτηκε ότι οι κυτταρικές σειρές είχαν παρόμοια διαθεσιμότητα πηγών πρωτεϊνών για την παρουσίαση πεπτιδίων. Έτσι, η διαφορετική προτίμηση αμινοξέων στην θέση 1 προκύπτει από τις δομικές διαφορές της θέσης πρόσδεσης πεπτιδίων και όχι από την διαθεσιμότητα των πεπτιδίων στο κύτταρο και ως αποτέλεσμα, η δομή των περιοχών πρόσδεσης του HLA-G1 μπορεί να διαφέρει ανά κυτταρικό τύπο και να καταλήγει στην παρουσίαση διαφορετικών πεπτιδίων από το HLA-G. Επιπροσθέτως, οι Di Marco et al. χαρακτήρισαν την θέση πεπτιδίων 1 ως βοηθητική, δηλαδή τα κατάλοιπα σε εκείνη τη θέση συνεισφέρουν σε μικρότερο βαθμό στην πρόσδεση των πεπτιδίων σε σύγκριση με τα κύρια κατάλοιπα (Di Marco et al., 2017; Latek, Petzold and Unanue, 2000).

Οι Lee et al. και Diehl et al. περιέγραψαν τις θέσεις πεπτιδίων 2, 3 και 9 ως κύριες θέσεις. Ωστόσο, οι Di Marco et al. και Celik et al. δεν θεώρησαν την θέση 2 ως κύρια, υπονοώντας ότι είναι λιγότερο σημαντική στην πρόσδεση των πεπτιδίων στο HLA-G. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τις διαφορετικές κυτταρικές σειρές και τεχνικές αλληλούχησης που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες (Celik et al., 2018; Diehl et al., 1996; Di Marco et al., 2017; Lee et al., 1995).

Τα πεπτίδια που παρουσιάζονται από το HLA-G1 βρίσκονται στο “αυλάκι” πρόσδεσης του HLA-G1, το οποίο σχηματίζεται από δύο άλφα έλικες και ένα βήτα “πάτημα” που κωδικοποιούνται από τις περιοχές α1 και α2. Το πεπτίδιο τοποθετείται σε μία εκτεταμένη διαμόρφωση στην οποία το μισό πεπτίδιο είναι θαμμένο στην θέση πρόσδεσης στο αυλάκι πρόσδεσης που μεσολαβεί την πρόσδεση πεπτιδίων. Το άλλο μισό δεν τοποθετείται στην θέση πρόσδεσης και δεν σχετίζεται με την πρόσδεση σε υποδοχείς (Huard, 1997). Οι θέσεις πρόσδεσης δεσμεύουν το πεπτίδιο στο HLA-G1 και κάθε θέση πρόσδεσης καταλαμβάνει ένα πεπτιδικό κατάλοιπο (Sarri et al., 2018). Η δομή των θέσεων πρόσδεσης καθορίζει ποιό αμινοξύ μπορεί να δεσμεύσει και ως αποτέλεσμα καθορίζουν την κύρια δομή των πεπτιδίων του HLA-G. Οι Clements et al. ανέλυσαν την αλληλεπίδραση μεταξύ των παρουσιαζόμενων πεπτιδίων και των θέσεων πρόσδεσης του HLA-G (Clements et al., 2005). Η θέση 1 είναι εν μέρη τοποθετημένη στην σχισμή A του HLA-G1 και είναι μερικώς εκτεθειμένη σε διάλυση λόγω υδροφοβικών κατάλοιπων που βρέθηκαν σε αυτήν την θέση, κάνοντας αυ-

τήν την θέση υπεύθυνη για την πρόσδεση υποδοχέων και πεπτιδίων. Φαίνεται ότι αυτή η θέση δεν συμμετέχει στην άμεση πρόσδεση των πεπτιδίων στο αυλάκι πρόσδεσης αλλά συνεισφέρει στην σταθερότητα του πεπτιδίου, κάτι που υποστηρίζει ότι η θέση 1 είναι βοηθητική και ειδική για κάθε ιστό (Celik et al., 2018; Di Marco et al., 2017). Η Β σχισμή είναι βαθιά και υδροφοβική και περιέχει υδροφοβικά κατάλοιπα λευκίνης, ισολευκίνης ή γλυκίνης στην θέση πεπτιδίων 2. Είναι παρόντα μικρά μόρια σερίνης σε αυτήν την περιοχή, τα οποία δεν αντιδρούν με τα πεπτίδια στην Β σχισμή αλλά σχηματίζονται στον πυθμένα της C σχισμής, αυτό είναι μοναδικό για το HLA-G. Ως αποτέλεσμα, η σχισμή C είναι πιο βαθιά και μπορεί να περιέχει τα μεγαλύτερα αρωματικά κατάλοιπα στην θέση 6 (Clements et al., 2005; Diehl et al., 1996). Η σχισμή D είναι ρηχή και περιέχει την μικρή και υδροφοβική προλίνη στην θέση πεπτιδίων 3. Στην θέση πεπτιδίων 7 υπάρχει άλλο ένα μικρό και υδροφοβό κατάλοιπο στην στενή και βαθιά σχισμή E. Το καρβοξυτελικό άκρο του πεπτιδίου βρίσκεται στην σχισμή F. Οι θέσεις 4, 5 και 8 δεν βρίσκονται στις θέσεις πρόσδεσης, αλλά είναι εντελώς εκτεθειμένες σε διάλυση και δεν αλληλεπιδρούν με το αυλάκι πρόσδεσης πεπτιδίων του HLA-G (Attia et al., 2020).

Η μεταφορά του HLA-G στην επιφάνεια του κυττάρου επιβεβαιώνεται μόνο όταν πεπτίδια υψηλής συγγένειας προσδέονται στο αυλάκι πρόσδεσης του HLA-G. Αυτό γίνεται από την ταπασίνη και ελέγχεται από τους μηχανισμούς ποιοτικού ελέγχου του Golgi (Natarajan et al., 2018). Οι θέσεις τοποθέτησης είναι πολύ σημαντικές σε αυτήν την διαδικασία διότι είναι οι κύριες θέσεις πρόσδεσης των πεπτιδίων στην σχισμή πρόσδεσης (Latek, Petzold and Unanue, 2000). Διαφορετικές κυτταρικές σειρές έχουν προτιμήσεις όσο αναφορά τα πεπτίδια που μπορούν να παρουσιαστούν από το HLA-G (Celik et al., 2018) και αυτό βασίζεται στους ιστούς και υποστηρίζεται περαιτέρω από την παρατήρηση ότι η ποικιλία των πεπτιδίων που προέρχονται από το HLA-G εκφρασμένο από ιστούς του πλακούντα διέφερε σε σχέση με την ποικιλία των πεπτιδίων από κύτταρα επιμολυσμένα με HLA-G (Ishitani et al., 2003). Επιπλέον, όταν το HLA-G μεταφέρεται στην επιφάνεια του κυττάρου αφού έχει συνδεθεί με πεπτίδια υψηλής συγγένειας, η επιφανειακή του έκφραση επεκτείνεται λόγω της απουσίας ενός ενδοκυττάρου μοτίβου με αποτέλεσμα μειωμένο ποσοστό αναδίπλωσης του HLA-G με αποτέλεσμα την διαθεσιμότητα του HLA-G στην επιφάνεια του κυττάρου και την επέκταση του χρόνου για τα κύτταρα ανοσίας που εκφράζουν το HLA-G να προσδεθούν στο HLA-G. Εν τέλει, τα πεπτίδια που φορτώνονται στο HLA-G σταθεροποιούν και επεκτείνουν την έκφραση του, παρατείνοντας έτσι τις κατασταλτικές του ιδιότητες (Attia et al., 2020)

Πίνακας 2 - Κύρια δομή και χαρακτηριστικά των πεπτιδίων που παρουσιάζονται από το HLA-G1. Προέρχεται από την μελέτη των Attia et al. (2020)

Θέση πεπτιδίων	Προτίμηση	Τύπος αμινοξέος	Θέση πρόσδεσης	Χαρακτηριστικά
P1	Λυσίνη Αργινίνη	Θετικά φορτισμένο; αλειφατικό, υδροφιλικό	Θέση A (διατηρημένη); εκτεθειμένο προς διάλυση	Βοηθητικό και ειδικό σημείο ιστού σταθεροποιεί τη δέσμευση
P2	Γλυκίνη Ισολευκίνη Λευκίνη	Υδροφοβικό; αλειφατικό, αμιδική ομάδα	Θέση B	Συζητήσιμο ειδικό σημείο
P3	Προλίνη	Μικρό; υδροφοβικό	Θέση D	Κύριο ειδικό σημείο
P4	Αλανίνη Προλίνη	Μεταβλητό	Εκτεθειμένο προς διάλυση	Σταθεροποιεί την πρόσδεση
P5	Αλανίνη Αργινίνη Γλουταμίνη	Μεταβλητό	Έντονα εκτεθειμένο προς διάλυση	
P6	Αλανίνη Φαινυλαλανίνη Τυροσίνη	Υδροφοβικό; αρωματικό	Θέση C	
P7	Ισολευκίνη Λευκίνη Βαλίνη Τυροσίνη	Μικρό; υδροφοβικό	Θέση E	
P8	Ισολευκίνη Μεθειονίνη Θρεονίνη Γλουταμίνη	Μεταβλητό	Έντονα εκτεθειμένο προς διάλυση	
P9	Λευκίνη	Υδροφοβικό; αλειφατικό	Θέση F (διατηρημένη)	Κύριο ειδικό σημείο

1.4. Υποδοχείς του HLA-G

Το HLA-G αντιδράει με πολλαπλούς υποδοχείς, οι οποίοι εκφράζονται από διαφορετικά κύτταρα της ανοσίας (Alegre et al., 2014). Η αλληλεπίδραση των μορίων HLA-G με ανασταλτικούς υποδοχείς προκαλεί την απόπτωση των ενεργοποιημένων CD8⁺ T-κυττάρων (Karasi et al., 2000), ρυθμίζει την δραστηριότητα των NK (Rajagopalan and Long, 1999) και δενδριτικών κυττάρων (DC) (Liang et al., 2008), εμποδίζει την ανοσιακή απάντηση των αλλοκυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων, προκαλεί αύξηση των πληθυσμών των T-κυττάρων, όπως των CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ ρυθμιστικών T-κυττάρων (Treg) (Selmani et al., 2008), CD3⁺CD4^{low}Foxp3⁻ και CD3⁺CD8^{low}Foxp3⁻ (Naji et al., 2007), και καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την κυτταροτοξικότητα των Vγ9Vδ2 T-κυττάρων χωρίς να προκαλείται απόπτωση (Lesport et al., 2011). Επιπλέον, το HLA-G εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες στα DC-10 κύτταρα, ανθρώπινα δενδριτικά κύτταρα με δραστηριότητα ανοχής και αξιοσημείωτη ικανότητα να παράγουν IL-10 (Gregori et al., 2010). Η έκφραση του μεμβρανικού HLA-G1 και των υποδοχέων του ρυθμίζεται αυξητικά από την IL-10 στα DC-10 και είναι κρίσιμο στην παραγωγή Tr1 ειδικών για αλλεργιογόνα από τα DC-10 (Alegre et al., 2014).

Τα μόρια HLA τάξης I χαρακτηρίζονται από την παρουσίαση ενός μεγάλου φάσματος από πεπτίδια, τα οποία προκαλούν συγκεκριμένες απαντήσεις από τα T-κύτταρα ενάντια διάφορων παθογόνων ή νόσων (Wieczorek et al., 2008). Δεν φαίνεται ότι η κύρια λειτουργία του HLA-G είναι η παρουσίαση αντιγόνων λόγω των περιορισμένων πολυμορφισμών που καταλήγουν σε περιορισμένη διαθεσιμότητα πρωτεϊνών και αρά αναδίπλωση (Castelli et al., 2014; Moreau et al., 2002), με αποτέλεσμα να αμφισβητείται η επιρροή των παρουσιαζόμενων πεπτιδίων στην βιολογική του λειτουργία (Clements, Kjer-Nielsen, McCluskey and Rossjohn, 2007).

1. Υποδοχείς *LILRB1 (ILT2/CD85j)*, *LILRB2 (ILT4/CD85d)*

Τα όμοια με Ig μετάγραφο2 (ILT2) και 4 (ILT4) είναι μέλη της οικογένειας λευκοκυτταρικών υποδοχέων όμοιων με ανοσοσφαιρίνες (LILR). Το ILT2 εκφράζεται στα δενδριτικά, στα B, στα NK και στα T κύτταρα, ενώ η έκφραση του ILT4 είναι περιορισμένη στα κύτταρα με μυελοειδή καταγωγή (Colonna et al., 1998; Shiroishi et al., 2003). Αυτοί οι υποδοχείς έχουν μεγάλη ειδικότητα και αναγνωρίζουν τα μόρια του HLA της τάξης I, ωστόσο έχουν πολύ μεγαλύτερη συγγένεια για το HLA-G (Zhao et al., 2019). Πιο συγκεκριμένα, οι ILT 2 και ILT4 περιέχουν 4 εξωκυττάριας ανοσοσφαιρινικές περιοχές (D1 - D4), μία διαμεμβρανική περιοχή και μία κυτταροπλασματική ουρά (Hirayasu and Arase, 2015). Οι περιοχές D1 και D2 είναι υπεύθυνες για την πρόσδεση του HLA-G (Kuroki et al., 2019; Shiroishi

et al., 2006; Wang et al., 2019). Οι ILT2 και ILT4 είναι γνωστοί ως αναστολείς του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς η κυτταροπλασματική ουρά αποτελείται από ανασταλτικά μοτίβα ανοσολογικών υποδοχέων βασισμένα στην τυροσίνη (ITIMs) (Zhao et al., 2019). Σε αντίθεση με τους υπόλοιπους υποδοχείς της οικογένειας LILR με ιδιότητες ενεργοποίησης που δεν εμφανίζουν αυτά τα ITIM μοτίβα και κατέχουν κατάλοιπα αργινίνης στον διαμεμβρανικό τους τομέα (Brown, Trowsdale and Allen, 2004). Η αλληλεπίδραση των υποδοχέων LILRB1 και LILRB2 με τα προσδέματα τους προκαλεί την φωσφορυλίωση αυτών των ITIM μοτίβων και το κάλεσμα SHP φωσφατασών που ξεκινούν την ανασταλτική δράση. Οι περιοχές D1 και D2 μεσολαβούν την αλληλεπίδραση αυτών των υποδοχέων με μόρια HLA τάξης I και στην περίπτωση του LILRB1, αυτό συμβαίνει με την περιοχή α3 και την β2-μικροσφαιρίνη (Brown, Trowsdale and Allen, 2004). Διαφορετικά, φαίνεται ότι αλληλεπιδράσεις των HLA τάξης I μορίων με τους υποδοχείς LILRB2 σχετίζονται με την εμπλοκή των συντηρητικών υπολειμμάτων της α3 περιοχής, αλλά όχι της β2-μικροσφαιρίνης (Brown, Trowsdale and Allen, 2004; Shiroishi et al., 2006). Το HLA-G μπορεί να σχηματίσει διμερή που προσδένονται σε υποδοχείς LILR με μεγαλύτερη συγγένεια από τα HLA-G μονομερή (Gonen-Gross et al., 2003).

Φαίνεται ότι η συγγένεια πρόσδεσης του HLA-G στους ILT2 και ILT4 επηρεάζεται έντονα από την σχέση της με την β2-μικροσφαιρίνη (Gonen-Gross et al., 2005; Kuroki et al., 2017; Kuroki et al., 2019; Wang et al., 2019). Συγκεκριμένα, η ILT2 αλληλεπιδρά με το HLA-G μέσω της πρόσδεσης στην εσωτερική περιοχή (μεταξύ του D1 και D2) στην β2-μικροσφαιρίνη, και η περιοχή D1 του υποδοχέα προσδέεται στην περιοχή α3 του HLA-G (Kuroki et al., 2019; Shiroishi et al., 2006). Επιπλέον, ο ILT2 προσδέεται με μεγαλύτερη συγγένεια στην β2-μικροσφαιρίνη από ότι στην περιοχή α3 (Kuroki et al., 2019; Shiroishi et al., 2006) και έτσι, αναγνωρίζει κυρίως τις ισομορφές HLA-G1 και G5, οι οποίες σχετίζονται με την β2-μικροσφαιρίνη. Αντιθέτως, ο ILT4 βασίζεται κυρίως στην σύνδεση του με την περιοχή α3 του HLA-G (Shiroishi et al., 2006) με αποτέλεσμα να μπορεί να προσδεθεί σε ισομορφές που περιέχουν ή μη την β2-μικροσφαιρίνη (HoWangYin et al., 2012; Shiroishi et al., 2006; Walpole et al., 2010). Η β2-μικροσφαιρίνη και η περιοχή α3, που σχετίζονται με την πρόσδεση στους ILT υποδοχείς, βρίσκονται μακριά από την θέση πρόσδεσης πεπτιδίων άρα είναι απίθανο ότι τα πεπτίδια συμμετέχουν στην πρόσδεση του HLA-G στους ILT2 ή ILT4. Ο διμερισμός είναι επίσης ένας παράγοντας που επηρεάζει την πρόσδεση του HLA-G στους υποδοχείς του. Όλες οι ισομορφές εκτός του HLA-G3 μπορούν να σχηματίσουν διμερή, βελτιώνοντας την έκθεση του σε θέσεις πρόσδεσης για τους ILT, κάτι που συμβαίνει

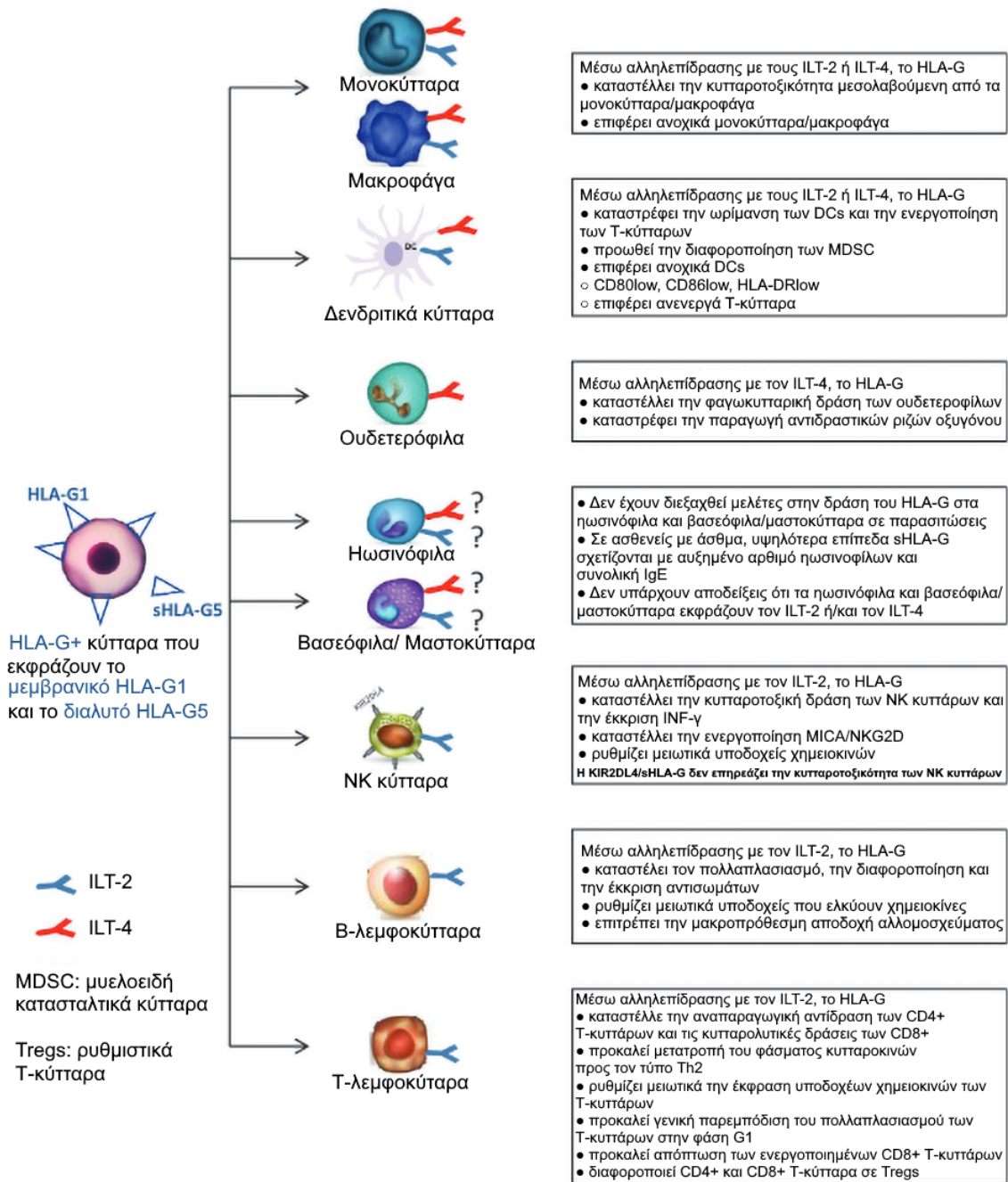
με γεωμετρικές αλλαγές της διαμόρφωσης του μορίου με αποτέλεσμα μεγαλύτερη συγγένεια πρόσδεσης μεταξύ του και των υποδοχέων (Gonen-Gross et al., 2003; Kuroki et al., 2019; Shiroishi et al., 2006; ILT Wang et al., 2019). Ο διμερισμός καταλήγει στην διαθεσιμότητα δύο θέσεων πρόσδεσης για υποδοχείς και έτσι το διμερές μπορεί να προσδεθεί σε δύο υποδοχείς ταυτόχρονα, παράγοντας μεγαλύτερης έντασης εκπομπή του ανασταλτικού σήματος (Shiroishi et al., 2006). Τέλος, ενδοκυττάρια σήμανση, επίσης, αυξάνεται από τα διμερή του HLA-G λόγω της στενής θέσης των ενδοκυττάρων περιοχών (Shiroishi et al., 2006).

2. Υποδοχέας KIR2DL4 (CD158d)

Ο υποδοχέας όμοιος με ανοσοσφαιρίνη των κυττάρων φονιάδων 2DL4 (KIR2DL4) ανήκει στους υποδοχείς κυττάρων φονιάδων όμοιων με Ig (KIR) και εκφράζεται από όλους τους τύπους των NK κυττάρων (Rajagopalan and Long, 1999). Τα κλασσικά καθώς και τα μη κλασσικά HLA μόρια τάξης I αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς KIR. Ταξινομούνται με βάση τις περιοχές σήμανσης τους, όπου το “L” (μακριά κυτταροπλασματική ουρά) είναι ανασταλτικό και το “S” (κοντή κυτταροπλασματική ουρά) είναι ενεργοποιητικό και περιέχουν 2 ή 3 εξωκυττάρια ανοσοσφαιρινικές περιοχές (KIR2D ή KIR3D) (Moradi et al., 2015). Οι ανασταλτικές και ενεργοποιητικές περιοχές φάνηκαν ότι είναι λειτουργικές και μπορούν να ενεργοποιήσουν ή να καταστείλουν την δράση των NK κυττάρων σε διαφορετικές συνθήκες (Goodridge, Witt, Christiansen and Warren, 2003; Yusa, Catina and Campbell, 2002). Οι ανασταλτικοί KIRs περιέχουν 2 ITIMs στην κυτταροπλασματική τους περιοχή, οι οποίες καλούν τις SHP-1 και 2 (Moradi et al., 2015; Ueshima et al., 2015; Yusa, Catina and Campbell, 2002). Ο KIR2DL4 είναι διαφορετικός δομικά από τα υπόλοιπα μέλη της KIR οικογένειας καθώς αποτελείται από ένα μόνο ITIM αντί για δύο και περιέχει μία αργινίνη στον διαμεμβρανικό του τομέα, ως αποτέλεσμα θεωρείται ότι ο υποδοχέας KIR2DL4 λειτουργεί και ως ενεργοποιητής αλλά και ως αναστολέας των NK κυττάρων (Faure and Long, 2002; Moradi et al., 2015; Yusa, Catina and Campbell, 2002). Επίσης, λείπει η περιοχή D1 και αντί για αυτήν, ο KIR2DL4 έχει μία D0 και D2 περιοχή. Ο KIR2DL4 είναι ο μόνος υποδοχέας KIR που αναγνωρίζει το HLA-G, πιθανότατα αυτό έχει να κάνει με τις περιοχές D0 ή D2, που μεσολαβούν την αλληλεπίδραση μεταξύ του μορίου και του υποδοχέα (Moradi et al., 2015). Η έκφραση του KIR2DL4 είναι παροδική στην επιφάνεια των NK κυττάρων και γίνεται κυρίως στα ενδοσώματα που επιτυγχάνεται με μία ενδοκυττάρια διαδικασία. Ο υποδοχέας KIR2DL4 φαίνεται ότι παίρνει μέρος στην ενδοκυττάρωση του HLA-G όταν εκφράζεται παροδικώς στην επιφάνεια των NK κυττάρων, διότι και ο υποδοχέας αλλά

και το HLA-G μπορούν να “στριμώχονται” σε ενδοσώματα ταυτόχρονα (Rajagopalan et al., 2005). Εξηγείται λοιπόν γιατί μπορεί να προκληθεί έκκριση κυτταροκινών από μη ενεργοποιημένα NK κύτταρα με την μεσολάβηση του διαλυτού HLA-G ή των αντισωμάτων anti-KIR2DL4, αλλά όχι αντισωμάτων στερεής φάσης. . Ωστόσο, η έκφραση του KIR2DL4 μπορεί να προκληθεί από την IL-2 και η ενεργοποίησή της έπειτα από σύνδεση με αντισώματα προκαλεί ασθενή κυτταροτοξική δραστηριότητα με υψηλή παραγωγή IFN-γ (Kikuchi-Maki, Yusa, Catina and Campbell, 2003).

Ο KIR2DL4 προσδένεται στα κατάλοιπα Met76 και Gln79 της περιοχής α1, το οποία είναι μοναδικό χαρακτηριστικό του HLA-G και όλων των ισομορφών του (Clements, Kjer-Nielsen, McCluskey and Rossjohn, 2007; Riteau et al., 2001; Yan and Fan, 2005). Σε αντίθεση με τους υποδοχείς ILT, ο KIR2DL4 δεν μπορεί να προσδεθεί στα ομοδιμερή του HLA-G λόγω της αντιπαράθεσης δύο πρωτομερών, δομικές υπομονάδες ενός πρωτεϊνικού συμπλέγματος και αυτό οδηγεί σε στερικές συγκρούσεις με τον KIR2DL4 (Clements, Kjer-Nielsen, McCluskey and Rossjohn, 2007). Οι διαλυτές μορφές είναι κυρίως μονομερείς και έτσι, ο KIR2DL4 πιθανότατα προσδένεται κυρίως στα HLA-G5, -G6 και -G7 (Clements, Kjer-Nielsen, McCluskey and Rossjohn, 2007). Ο KIR2DL4 ανιχνεύεται μόνο ενδοκυττάρια και όχι στην επιφάνεια των μη ενεργοποιημένων NK κυττάρων. Υπάρχει πολύ μικρή πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ του KIR2DL4 και των μεμβρανικών ισομορφών του HLA-G σε ενεργοποιημένα NK κύτταρα. Ο KIR2DL4 μπορεί να αναγνωρίζεται πολύ λιγότερο από τις μεμβρανικές ισομορφές και σε μεγαλύτερο βαθμό από τις διαλυτές (Gonen-Gross et al., 2003). Ωστόσο, η επιφανειακή έκφραση του KIR2DL4 μπορεί να αυξηθεί σε ενεργοποιημένα NK κύτταρα, έτσι ο KIR2DL4 μπορεί να προσδεθεί στις μεμβρανικές ισομορφές εάν αυτές είναι στην μονομερή μορφή τους (Gonen-Gross et al., 2003). Ο KIR2DL4 δεν προσδένεται στην θέση πρόσδεσης πεπτιδίων, ωστόσο το παρουσιαζόμενο πεπτίδιο στην θέση αυτή θεωρείται ότι δεν έχει επιρροή στην πρόσδεση του HLA-G στον KIR2DL4 επειδή το πεπτίδιο τοποθετείται βαθύτερα στην θέση πρόσδεσης πεπτιδίων από ότι στην θέση στην οποία προσδένεται ο KIR2DL4 (Clements, Kjer-Nielsen, McCluskey and Rossjohn, 2007). Εν κατακλείδι, η αλληλεπίδραση μεταξύ του HLA-G και των υποδοχέων του δεν επηρεάζεται από το παρουσιαζόμενο πεπτίδιο και αυτό είναι βασικό για την σταθεροποίηση και την παράταση της έκφρασης του HLA-G στην επιφάνεια του κυττάρου.



Εικόνα 4 – Η επίδραση του HLA-G στα κύτταρα της φυσικής και ειδικής ανοσίας. Τα HLA-G1 και -G5 είναι αυτά που έχουν μελετηθεί πιο πολύ σχετικά με την αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς τους. Προέρχεται από την μελέτη των Sabbagh et al.

2. HLA-G και Ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα

Το HLA-G επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα επιδρώντας με διαφορετικό τρόπο στα ανοσιακά κύτταρα. Θα δούμε ξεχωριστά για κάθε κύτταρο τον τρόπο που αλληλεπιδρά με το HLA-G.

2.1. T-λεμφοκύτταρα

Η ανθρώπινη ανοσία ρυθμίζεται από πολλαπλούς μηχανισμούς, έχοντας ως στόχο την καταστροφή ενός παθογόνου και χωρίζεται στην κεντρική και περιφερική ανοσία. Η κεντρική ανοσία συμβαίνει κατά την ανάπτυξη των λεμφοκυττάρων στα κύρια λεμφικά όργανα, συγκεκριμένα στον θύμο αδένα (T-κύτταρα) και στον μυελό των οστών (B-κύτταρα). Η περιφερική ανοσία συμβαίνει στους περιφερικούς ιστούς και λεμφαδένες και αποτελείται από διάφορους ανοσολογικούς μηχανισμούς που έχουν την δυνατότητα να ελέγχουν αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα που ξέφυγαν από την κεντρική διαγραφή (Conteduca, Indiveri, Filaci and Negrini, 2018). Η ανοσολογική ρύθμιση είναι πολύ σημαντική στην διατήρηση της ανοσίας και γίνεται από τα T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (Treg) (Negrini et al., 2017). Ορισμένα υποσύνολα των Tregs με διακριτούς φαινοτύπους και λειτουργίες έχουν περιγραφεί ως μέλη των ομάδων των CD4+ και CD8+ T-λεμφοκυττάρων και έχει αποδειχθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο σε φυσιολογικές αλλά και παθολογικές καταστάσεις, όπως λοιμώξεις, αυτοάνοσες ή νεοπλαστικές νόσους (Negrini et al., 2017; Zhao, Liao and Kang, 2017).

Τα CD4+ T-κύτταρα συμμετέχουν στην ρύθμιση της ανοσίας και προκαλούν ανοσοανοχή μέσω διαφόρων μηχανισμών που σχετίζονται με την αυτοάνοση απάντηση και την φλεγμονή. Το HLA-G αντιδράει με τον υποδοχέα ILT-2 που εκφράζεται στην επιφάνεια των CD4+ T-κυττάρων και μετατρέπει κατασταλτικά σήματα, αποτρέπει την μετανάστευση των CD4+ T-κυττάρων από την φάση G1 στην φάση G2/M και καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των CD4+ T-κυττάρων με αποτέλεσμα αυτά να χάνουν την δράση τους και έτσι, να καταστέλλει την δράση των περισσότερων T-κυττάρων (Bu et al., 2021). Το διαλυτό HLA-G μπορεί να προσδένεται στον υποδοχέα ILT-2 και να ρυθμίζει έντονα μειωτικά την έκφραση χημειοτακτικών υποδοχέων στα CD4+ T-κύτταρα, όπως των CCR2, CXCR3, και CXCR5 και ως αποτέλεσμα την χημειοταξία των κυττάρων αυτών προς τις χημειοκίνες CCL2, CCL8, CXCL10, και CXCL11 (Bu et al., 2021). Επιπλέον, το HLA-G μπορεί να επηρεάσει την έκκριση κυτταροκινών των βοηθητικών T-κυττάρων (Th) και να μεταβάλλει το φάσμα κυτταροκινών με αποτέλεσμα να αυξήσει την έκκριση των κυτταροκινών τύπου Th2, όπως των IL-3, IL-4 και IL-10 ενώ ταυτόχρονα υπάρχει μείωση των κυτταροκινών τύπου

Th1, όπως της ιντερφερόνης- γ (INF- γ), του παράγοντα νέκρωσης όγκων- α (TNF- α) και οι κυτταροκίνες τύπου Th2 μπορούν να ρυθμίσουν αυξητικά την έκφραση του HLA-G με την σειρά τους φτάνοντας έτσι σε ένα ισχυρό και μακροχρόνιο κατασταλτικό αποτέλεσμα (Xin Li et al., 2020).

Το HLA-G μπορεί επίσης να καταστείλει την κυτταροτοξική δράση των CD8+ T-κυττάρων ειδικών για αλλοαντιγόνα με πρόσδεση στον υποδοχέα ILT-2 στην επιφάνεια τους. Ομοίως με τα κλασσικά MHC μόρια τάξης I, το HLA-G1 και το HLA-G5 μπορούν να αλληλεπιδρούν με τον συνυποδοχέα CD8 σε υποσύνολα των T-κυττάρων και να ενεργοποιούν την απόπτωση τους με μεσολάβηση του μονοπατιού Fas/Fas σε CD8+ T-κύτταρα ειδικά για αντιγόνα (Contini et al., 2005; Rebmann, da Silva Nardi, Wagner and Horn, 2014). Το διαλυτό HLA-G ρυθμίζει την χημειοταξία και στα CD8+ T-κύτταρα μειώνοντας την προς τον CXCR3 και δύο προσδεμάτων του, των CXCL10 και CXCL11 (Morandi et al., 2010).

Τα ρυθμιστικά T-κύτταρα είναι πολύ σημαντικά κύτταρα για την ανοσία του οργανισμού που διατηρούν την περιφερική ανοσία και την φυσιολογική ανοσολογική ομοιόσταση. Η παρουσία τους είναι αναγκαία στις εφαρμογές της μεταμόσχευσης και παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο σε διάφορες παθολογίες, όπως λοιμώξεις, κακοήθειες και αυτοάνοσες νόσους. Έχει αποδειχθεί ότι το HLA-G μπορεί να διεγείρει τα CD4+ και CD8+ T-κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε ρυθμιστικά T-κύτταρα, αναστέλλοντας έτσι την αντιδραστικότητα των άλλων T-κυττάρων (Curigliano, Criscitiello, Gelao and Goldhirsch, 2013). Οι Selmani et al. επιβεβαίωσαν ότι το HLA-G5 μπορεί να προκαλέσει την μετατροπή των T-κυττάρων σε CD4+CD25^{high}FOXP3+Tregs και να ρυθμίσει την φυσική ανοσία (Selmani et al., 2008). Τέλος, το HLA-G αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς ILT2/4 σε ημι-ώριμα δενδριτικά κύτταρα και διεγείρει την παραγωγή ανθεκτικών DCs με αποτέλεσμα την έκκριση IL-10 και την διαφοροποίηση των Tregs και τέλος, την καταστολή του πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων τελεστών (Teff) (Obregon et al., 2017; Xu et al., 2016).

Το 2007 οι Fegar et al. περιέγραψαν ένα νέο υποσύνολο των T κυττάρων που εξέφραζαν το HLA-G και τα χαρακτήρισαν ως ξεχωριστό πληθυσμό από T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (Treg) (Fegar et al., 2007) και μέχρι σήμερα έχει επισημανθεί η σημασία των HLA-G+ Tregs σε φυσιολογικές καταστάσεις καθώς και διάφορες παθολογίες. Αυτά τα κύτταρα προέρχονται από τον θύμο αδένα, ομοίως με τα CD4+CD25+FoxP3+Tregs και βρίσκονται σε μεταβλητά ποσοστά στο περιφερικό αίμα υγιών ατόμων (0,1 – 8,3%) (Contini, Murdaca, Puppo and Negrini, 2020). Ωστόσο, τα HLA-G+ Tregs μπορούν να διαφοροποιηθούν από τα

κλασσικά CD4+ Tregs με βάση τον χαρακτηριστικό φαινότυπο τους, από τον οποίο απουσιάζει η έκφραση των FoxP3, CD39, και CD25 (Feger et al., 2007). Τα CD4+HLA-G+ T-κύτταρα έχουν μικρή ικανότητα αναγέννησης και, σε αντίθεση με τα κλασσικά Tregs, δεν μπορεί να ξεπεραστεί με την χορήγηση εξωγενής IL-2 (Feger et al., 2007). Τα CD4+HLA-G+ Tregs καταστέλλουν τις ανοσολογικές απαντήσεις των T-κυττάρων κυρίως με επαφή και ανεξάρτητους μηχανισμούς *in vitro* (Huang et al., 2009), ενώ τα κλασσικά CD4+CD25+FoxP3+Tregs εκφέρουν την κατασταλτική τους δράση μέσω από μηχανισμούς που εξαρτώνται από την επαφή κυττάρου με κύτταρο (Pankratz et al., 2014; Zhao, Liao and Kang, 2017). Πάντως, και στους δύο υποπληθυσμούς η κατασταλτική δράση εξαρτάται από βέλτιστη διέγερση μέσω ενός υποδοχέα T-κυττάρων (TCR) και μοιράζονται κοινά ενδοκυττάρια μονοπάτια σήμανσης έπειτα από πρόσδεση με έναν υποδοχέα T-κυττάρων (Crellin, Garcia and Levings, 2006; Tsang et al., 2006). Επιπλέον, έχουν δείξει αλλαγμένη ενεργοποίηση των μορίων συνδέσμων στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων (LAT) που συμμετέχουν σε TCR σήμανση με αποτέλεσμα την μειωμένη ενδοκυττάρια εισροή ασβεστίου σε σύγκριση με μη-ρυθμιστικά T-κύτταρα (Pankratz et al., 2014). Τα CD4+HLA-G+ Tregs εκφέρουν την κατασταλτική τους δράση μέσω της έκκρισης διαφόρων μορίων ανοχής, όπως sHLA-G5, IL-10, IL-35 και παράγοντα ανάπτυξης μεταμόρφωσης-β (TGF-β) με το sHLA-G5 και την IL-10 να είναι τα πιο σημαντικά μόρια υπεύθυνα για την ανοσολογική ρύθμιση των κυττάρων αυτών (Huang et al., 2009; Pankratz et al., 2014). Ο TGF-β και η IL-35 δεν φαίνεται να έχουν άμεσο ρόλο στην ανοσολογική ρύθμιση των CD4+HLA-G+ Tregs αλλά, αυτές οι κυτταροκίνες μπορεί να έχουν έμμεση επιρροή σε αυτήν, επηρεάζοντας την τοπική διαφοροποίηση των περιφερικών Tregs και/ή υποστηρίζοντας την επιβίωση των φυσικών Tregs που προέρχονται από τον θύμο (Ghio et al., 2011; Hadaschik and Enk, 2015; Huang et al., 2017).

2.2. NK κύτταρα

Τα κύτταρα φυσικοί φονιάδες είναι από τα πιο σημαντικά κύτταρα της ανθρώπινης ανοσίας, καθώς λειτουργούν σαν “φύλακες ασφαλείας” του οργανισμού: παρακολουθούν τους ιστούς για τυχόν κύτταρα που ξεφεύγουν από τους φυσιολογικούς μηχανισμούς ρύθμισης τους (καλοήθειες, κακοήθειες) και τα εξολοθρεύουν βάζοντας τα σε διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση).

Το HLA-G έχει είναι ανασταλτικό στα NK κύτταρα. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι το παρουσιαζόμενο HLA-G από κύτταρα-στόχους ή η παρουσία του διαλυτού HLA-G5

στο κυτταρικό τους μικροπεριβάλλον μπορεί προσδεθεί στον ILT2 στην επιφάνεια των NK κυττάρων και να καταστείλει την εξολόθρευση των κυττάρων στόχων από αυτά (Amodio, Sales de Albuquerque and Gregori, 2014; Schmitt et al., 2015) και το HLA-G1 και G5 φαίνεται ότι επιδρούν αυξητικά στην καταστολή της εξολόθρευσης μεσολαβούμενης από NK κύτταρα (Zhang et al., 2014). Επιπροσθέτως, οι Zhao et al. παρατήρησαν ότι με την μεταφορά HLA-G1 και -G3 σε ανθρώπινα κύτταρα με ανεπάρκεια β2-μικροσφαιρίνης, το HLA-G που δεν περιέχει β2-μικροσφαιρίνη προώθησε την κυτταρική λύση των NK κυττάρων και ταυτόχρονα αυξήθηκε η παραγωγή κυτταροκινών προ-φλεγμονής, όπως IL-1β, TNF-α και INF-γ (Zhao, Purandare, Zhang and Hantash, 2013). Η αλληλεπίδραση μεταξύ του διαλυτού HLA-G και του υποδοχέα ILT2 μπορεί να επιδράσει στην χημειοταξία των NK κυττάρων μειώνοντας την παρουσία υποδοχέων χημειοκινών (CXCR3 και CD94/NKG2A) στην επιφάνεια των περιφερικών CD56bright και CD56dim NK κυττάρων (Morandi et al., 2011). Τέλος, η πρόσδεση του HLA-G στον υποδοχέα KIR2DL4 στην επιφάνεια των NK κυττάρων δεν επηρεάζει την κυτταροτοξικότητα των αδρανών NK κυττάρων αλλά μπορεί να τα ενεργοποιήσει και να προκαλέσει την παραγωγή κυτταροκινών προ-φλεγμονής και χημειοκινών (Banerjee et al., 2019), ωστόσο άλλες μελέτες δεν έχουν βρει αποδείξεις λειτουργικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του διαλυτού HLA-G και του KIR2DL4 στα NK κύτταρα (Le Page et al., 2013). Ενώ το μεμβρανικό HLA-G μπορεί να αλληλεπιδράσει και να προσδεθεί με τον KIR2DL4, τα αποτελέσματα βιοχημικής ανάλυσης της πρόσδεσης του KIR2DL4 σε μονομερή και διμερή του HLA-G ήταν όλα αρνητικά (Yan and Fan, 2005) με αποτέλεσμα να παραμένει αμφιλεγόμενο το κατά πόσο η αλληλεπίδραση HLA-G/KIR2DL4 επηρεάζει την λειτουργικότητα των NK κυττάρων.

2.3. B-λεμφοκύτταρα

Το HLA-G καταστέλλει την αναπαραγωγή, διαφοροποίηση και έκκριση αντισωμάτων σε ένα μικροπεριβάλλον πλούσιο σε IL-10, αλληλεπιδρώντας με τον υποδοχέα ILT2 στην επιφάνεια ενεργοποιημένων B-κυττάρων από το περιφερικό αίμα και δευτερεύοντα λεμφικά όργανα. Αυτό συμβαίνει με διακοπής του κυτταρικού κύκλου στην φάση G0/G1 μέσω της φωσφορυλίωσης της πρωτεϊνικής κινάσης -C (PKC) και της αποφωσφορυλίωσης της πρωτεϊνικής κινάσης -B (AKT). Επιπλέον, το HLA-G μπορεί να ρυθμίσει την χημειοταξία των βλαστικών κεντρικών B-κυττάρων σε υποδοχείς χημειοκινών (CXCR4 και CXCR5) με αποτέλεσμα να καταστέλλεται η μεσολαβούμενη από B-κύτταρα χημειοταξία (Naji et al., 2014). Επιπροσθέτως, τα επιθηλιακά κύτταρα εγγύς σωληναρίου ρυθμίζουν τον φαινότυπο

και την λειτουργία των αυτόλογων B-κυττάρων μέσω του συμπλέγματος PD-L1, διαλυτού HLA-G και ενδοκυτταρικών παραγόντων (IDO) (Sampangi et al., 2015) και τέλος, τα B-κύτταρα λαμβάνουν επίσης μέρος στην ρύθμιση μίας μεταμόσχευσης και συγκεκριμένα, μεσολαβούν στην οξεία και χρόνια απόρριψη αλλομοσχεύματος μέσω της έκκρισης αλλοαντισωμάτων έναντι αλλοαντιγόνων του δότη (GvHD) και το HLA-G συνεισφέρει στη χρόνια αποδοχή ενός μοσχεύματος με αναστολή των αλλογενών B-κυττάρων (Tearasaki, 2003).

2.4. Μονοκύτταρα

Έχει ανιχνευθεί ότι το HLA-G εκφράζεται στην επιφάνεια των CD14+ μονοκυττάρων υγιών ατόμων σε διάφορα ποσοστά (Contini et al., 2018; Lozano et al., 2002; Monsiváis-Urenda et al., 2010; Moreau et al., 1999; Negrini et al., 2020). Ενώ ήταν γνωστό εδώ και χρόνια ότι το HLA-G εκφράζεται στην επιφάνεια αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και ότι τα επηρεάζει, πιο συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με την δράση του είναι αποτέλεσμα *in vitro* ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί.

Φαίνεται ότι τα CD14+HLA-G+ κύτταρα έχουν περιορισμένες ρυθμιστικές ικανότητες *in vitro* και μπορούν να καταστείλουν τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων σε μεικτές καλλιέργειες λεμφοκυττάρων. Η συν-επώαση των CD4+ και CD8+ T-κυττάρων με CD14+HLA-G+ κύτταρα μειώνει την επιφανειακή έκφραση των CD4 και CD8 αντιγόνων και καταστέλλει την παραγωγή των κυτταροκινών τύπου Th1 και Th2 με αυτόλογα CD4+ T-κύτταρα διεγερμένα από αντιγόνα (Lazana et al., 2012; Mitsdoerffer et al., 2005). Επιπλέον, το mRNA, τα ενδοκυττάρια επίπεδα και η επιφανειακή έκφραση του HLA-G αυξήθηκαν έπειτα από *in vitro* προσθήκη INF-β και -γ και IL-10 (Moreau et al., 1999; Yang, Chu, Geraghty and Hunt, 1996).

Από μελέτες εγκυμοσύνης σε μυελομονοκύτταρα φαίνεται ότι το τετραμερές σύμπλεγμα του HLA-G προσδένεται στον υποδοχέα ILT-4 των περιφερικών μονοκυττάρων (Allan et al., 1999). Στο πρώτο τρίμηνο και προς το τέλος της εγκυμοσύνης ανιχνεύθηκε υψηλή έκφραση ILT-2 και ILT-4 mRNA και μακροφάγων αντίστοιχα υποστηρίζοντας έτσι ότι οι κατασταλτικοί υποδοχείς του HLA-G εκφράζονται στα μακροφάγα του φθαρτού και αλληλεπιδρούν μαζί τους (Petroff, Sedlmayr, Azzola and Hunt, 2002). Εκτός από την κατασταλτική του δράση ωστόσο, το HLA-G1 μπορεί να καταστείλει την κυτταροτοξικότητα μεσολαβούμενη από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και να κάνει αυτά τα κύτταρα ανοχικά (Eguchi et al., 2016).

2.5. Δενδριτικά κύτταρα

Τα δενδριτικά κύτταρα είναι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μνήμης της φυσικής και ειδικής ανοσίας, κυρίων διανεμόμενα στους ιστούς που έχουν επαφή με το περιβάλλον. Εκπροσωπούν, επίσης, ένα πολύ μικρό ποσοστό των λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος (0,5-1,5%). In vitro πειράματα έδειξαν ότι ο TGF- β αυξάνει την έκφραση του HLA-G από τα δενδριτικά κύτταρα και ότι τα HLA-G⁺ δενδριτικά κύτταρα ρυθμίζουν μειωτικά την ενεργοποίηση των CD4⁺ Τα κυττάρων και την παραγωγή των IL-6 και IL7 (Abediankenari, Ghasemi and Kim, 2011). Έτσι, θεωρούμε ότι η έκφραση του HLA-G από τα δενδριτικά κύτταρα μπορεί να ρυθμίζεται από κυτταροκίνες και ότι τα δενδριτικά κύτταρα που το εκφράζουν συμμετέχουν στην ρύθμιση της ανοσίας.

Το HLA-G φαίνεται να σχετίζεται με τα DC-10, πρόσφατα αναγνωρισμένα ανθρώπινα δενδριτικά κύτταρα που εκφράζουν τα CD11c, CD14, CD16, CD141, και CD163 και βρίσκονται στο περιφερικό αίμα και στον σπλήνα υγιών ατόμων, ωστόσο είναι κυρίως παρόντα στο φθαρτό και πιθανώς σχετίζονται με την ανοσιακή απόκριση της μητέρας έναντι του ημι-αλλογενούς εμβρύου (Amodio et al., 2013). Αυτά τα κύτταρα μπορούν να παραχθούν in vitro με την προσθήκη IL-10 σε καλλιέργεια περιφερικών μονοκυττάρων και εκφράζουν το HLA-G και η έκφραση του HLA-G από αυτά τα κύτταρα είναι γενετική και σχετίζεται με διαφοροποιήσεις της 3' αμετάφραστης περιοχής του γονιδίου του HLA-G. Εκφράζουν επίσης τον υποδοχέα ILT-4 και μπορούν να διεγείρουν τα T-ρυθμιστικά κύτταρα τύπου 1 (Tr1). Πιο συγκεκριμένα, η ικανότητα τους αυτή σχετίζεται με τα επίπεδα έκφρασης του HLA-G, υπονοώντας έτσι ότι το HLA-G παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοχή των DC-10 και ότι αποτελούν πιθανό υποψήφιο για κλινική χρήση στην ανοσοθεραπεία (Amodio, Sales de Albuquerque and Gregori, 2014; Amodio et al., 2015; Comi et al., 2019). Το HLA-G μπορεί να καταστείλει την αντιγονοπαρουσιαστική δράση των APCs και ως αποτέλεσμα να διεγείρει την αλλογενή αναπαραγωγή των T-κυττάρων (Carosella, Rouas-Freiss, Tronik-Le Roux, Moreau and LeMaoult, 2015)(HLA-G: An Immune Checkpoint Molecule. *Advances in immunology*, 127, pp.33–144.). Τέλος το HLA-G επίσης μπορεί να προκαλέσει κατασταλτικά σήματα μεσολαβούμενα από τον υποδοχέα ILT-4 και να ενεργοποιήσει το μονοπάτι IL-6/STAT3 με μειωτική ρύθμιση της έκφρασης του MHC-II και συν-διεγερτικών μορίων (CD80 και CD86), παρεμπόδιση της παρουσίασης αντιγόνων και έτσι να καταστείλει την ωρίμανση και ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων, προκαλώντας τα δενδριτικά κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε ανοχικά δενδριτικά κύτταρα σχηματίζοντας έτσι ανοσία (Gregori et al., 2010; Liang et al., 2008).

Τα αποτελέσματα από *in vitro* και *in vivo* έρευνες υποστηρίζουν ότι το HLA-G παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της κεντρικής και περιφερικής ανοσίας σε φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες όταν εκφράζεται από τα δενδριτικά κύτταρα διότι μπορεί να ρυθμίσει την δράση των NK, CD4⁺ και CD8⁺ T-κυττάρων και τον σχηματισμό των Tregs.

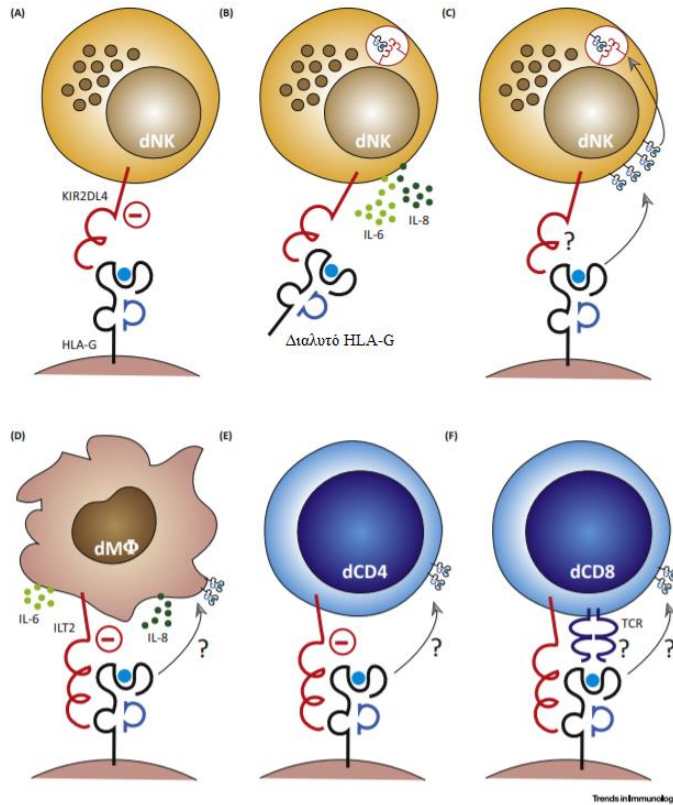
2.6. Πολυμορφοπύρηννα

Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό των λευκών αιμοσφαιρίων σε υγιείς ασθενείς (40-70%) και η κύρια λειτουργία τους είναι η εξουδετέρωση παθογόνων μέσω φαγοκυττάρωσης και η έκκριση κυτταροκινών προ-φλεγμονής που καλούν και ενεργοποιούν άλλα κύτταρα της ανοσίας. Τα κύτταρα αυτά εκφράζουν τον υποδοχέα ILT-4 και έχουν προταθεί ως ένας πιθανός στόχος για το HLA-G (Baudhuin et al., 2013). Μελέτες έδειξαν ότι έπειτα από πρόσδεση με τον υποδοχέα, το HLA-G μπορεί να καταστείλει την φαγοκυτταρική δράση των ουδετερόφιλων, διεγείρει την παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου και παραμένει σε λιπιδικά αποθέματα των ουδετερόφιλων μαζί με τον CD32a. Η αποκοκκιοκύτωση των ουδετερόφιλων μετά από φλεγμονώδη διέγερση αύξησε την έκφραση του ILT-4 λόγω μετατόπισης μίας ενδοκυττάριας συγκέντρωσης στην επιφάνεια του κυττάρου με αποτέλεσμα την καταστολή της φαγοκυττάρωσης των ουδετερόφιλων μεσολαβούμενη από το HLA-G. Αυτοί οι μηχανισμοί ρύθμισης είναι πιθανό να έχουν επιπτώσεις σε φλεγμονώδεις συνθήκες (Sabbagh et al., 2018).

Όσον αφορά τα υπόλοιπα κοκκιοκύτταρα (βασεόφιλα και ηωσινόφιλα), και αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στην φλεγμονή και πιο συγκεκριμένα σε αλλεργικές καταστάσεις και παρασιτώσεις αντίστοιχα. Έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση του HLA-G στην καταστολή αυτών των κυττάρων αλλά είναι πολύ σπάνιες και έγιναν κάτω από αλλεργικές συνθήκες κυρίως. Σε ασθενείς με άσθμα αυξημένα επίπεδα του διαλυτού HLA-G σχετίζονται με αυξημένα ηωσινόφιλα στο περιφερικό αίμα και ολικά επίπεδα IgE (Tahan and Patiroglu, 2006). Ωστόσο δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την εκτίμηση της δράσης του HLA-G στα ηωσινόφιλα σε παρασιτώσεις.

Επιπροσθέτως, ανιχνεύθηκε έκφραση του υποδοχέα KIR2DL4 σε καλλιέργεια μαστοκυττάρων από το περιφερικό αίμα υγιών εθελοντών, γνωστά ως PB-mast (Kirshenbaum et al., 1999) στις κυτταρικές σειρές LAD2, που εκφράζουν φυσιολογικά επίπεδα του γονιδίου KIT και του υποδοχέα FcεRI (Kirshenbaum et al., 2003) και σε ανθρώπινα μηνεοπλαστικά μαστοκύτταρα (Ueshima et al., 2015). Ωστόσο δεν ανιχνεύθηκε πρωτεϊνική έκ-

φραση του KIR2DL4 στην κυτταρική σειρά μαστοκυττάρων όγκου HMC1.2 που εκφράζει το μεταλλαγμένο γονίδιο KIT χωρίς να εκφράζει καθόλου τον FcεRI (Butterfield, Weiler, Dewald and Gleich, 1988) και η ύπαρξη του KIR2DL4 ήταν αρνητική σε 9/15 περιπτώσεις μαστοκύτωσης (Ueshima et al., 2015). Έτσι, θεωρούμε ότι ανεπάρκεια πρωτεϊνικής έκφρασης του KIR2DL4 στα μαστοκύτταρα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός δείκτης σε νεοπλαστικές νόσους εφόσον η ανεπάρκεια αυτή έχει παρατηρηθεί και σε νεοπλαστικά NK κύτταρα και σε λέμφωμα NK κυττάρων (Küçük et al., 2016; Maki, Klingemann, Martinson and Tam, 2001). Δεν παρατηρήθηκε έκφραση άλλων υποδοχέων του HLA-G από τα μαστοκύτταρα (Kataoka et al., 2020).



Εικόνα 5 Απεικονίζονται οι πολλαπλοί μηχανισμοί με τους οποίους το HLA-G μεσολαβεί σε ρύθμιση της ανοσίας.

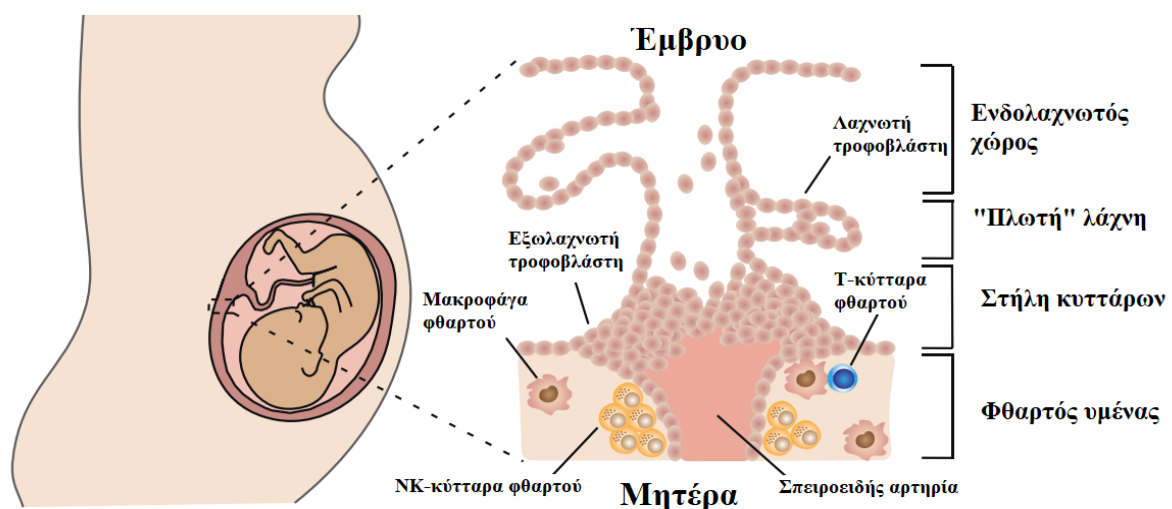
(A) Άμεση καταστολή των NK κυττάρων. Το HLA-G είναι ένα γνωστό κατασταλτικό πρόσδεμα των NK κυττάρων και δρα μέσω του KIR2DL4, ενός υποδοχέα ευρέως εκφραζόμενο ανάμεσα σε υποπληθυσμούς NK κυττάρων. (B) Επαναπρογραμματισμός NK κυττάρων μέσω ενδοσωμικής σήμανσης. Έπειτα από αλληλεπίδραση με τον KIR2DL4 που βρίσκεται σε πρόιμα ενδοσώματα, το HLA-G (εδώ εμφανίζεται στην διαλυτή μορφή του) προκαλεί έκκριση κυτταροκινών και παραγόντων θρέψης (όπως IL-6 και IL-8) χαρακτηριστικών για dNK κύτταρα που είναι αναγκαίοι για την επιτυχή αναδιαμόρφωση μητρικής-εμβρυϊκής διεπαφής.

(C) Τρωγοκυττάρωση. Γίνεται απόκτηση του HLA-G μέσω μεταφοράς από την μεμβράνη (χαμηλό καμπυλόγραμμα βέλος) και αυτό συμβαίνει στην πλειονότητα των dNK κυττάρων. Ωστόσο, είναι ασαφές εάν σε αυτό συμμετέχουν ο KIR2DL4 ή άλλοι υποδοχείς του HLA-G. Τα μόρια HLA-G που περνάνε μέσα στο κύτταρο, επικαλούνται από ενδοσώματα που περιέχουν τον KIR2DL4 (υψηλό καμπυλόγραμμα βέλος) και έτσι διεγείρονται μονοπάτια σήμανσης. (D) Ρύθμιση μακροφάγων. Έπειτα από πρόσδεση με τον ILT-2 και τον ILT-4 (δεν απεικονίζεται), το HLA-G προκαλεί έκκριση κυτταροκινών αναγκαίων για την επιτυχή αναδιαμόρφωση μητρικής-εμβρυϊκής διεπαφής από τα μακροφάγα του φθαρτού υμένα. (E, F) Άμεση καταστολή των T-κυττάρων. Ένα κλάσμα των CD4+ και CD8+ T-κυττάρων επίσης εκφράζουν τον ILT-2 επιφανειακά, κάτι που περιορίζει τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων έπειτα από αλληλεπίδραση με το HLA-G. Επιπλέον, η τρωγοκυττάρωση του HLA-G από τα T-κύτταρα τους προσδίδει έναν κατασταλτικό φαινότυπο. Η αναγνώριση των T-κυττάρων που περιορίζονται στο HLA-G παραμένει αόριστη. **Σημείωση:** Ενώ η τρωγοκυττάρωση του HLA-G έχει δειχθεί *in vitro* για τα NK κύτταρα (Caumartin et al., 2007), τα μονοκύτταρα (HoWangYin et al., 2010), και ενεργοποιημένα T-κύτταρα (Brown et al., 2012; LeMaout et al., 2006), το μόνο υποσύνολο κύτταρων του φθαρτού υμένα στο οποίο έχει περιγραφεί αυτό το φαινόμενο μέχρι τώρα είναι τα dNK κύτταρα, τα οποία φαίνεται ότι αποκτούν το HLA-G από τα φιλοπόδια που το εκφράζουν σε υψηλά επίπεδα (Tilburgs, Evans, Crespo and Strominger, 2015). dNK: NK κύτταρο του φθαρτού υμένα, dMF: μακροφάγο του φθαρτού υμένα, dCD4: CD4+ T-κύτταρο του φθαρτού υμένα, dCD8: CD8+ T-κύτταρο του φθαρτού υμένα. Προέρχεται από την μελέτη των Ferreira, Meissner, Tilburgs και Strominger.

3. HLA-G και Κλινικές εφαρμογές

Η ανακάλυψη του HLA-G οφείλεται στη μελέτη των τροφοβλαστών της μητρικής εβρυϊκής διεπαφής. Μελετώντας τα τροφοβλαστικά κύτταρα αυτής της περιοχής, παρατηρήθηκε η αυξημένη έκφραση των Ib μορίων, δηλαδή ένας μηχανισμός που λειτουργεί προστατευτικά στο έμβryo έναντι της ανοσιακής απόκρισης των μητρικών NK κυττάρων (Pabón et al., 2014).

Το HLA-G έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ανοσιακής ανοχής μετά τη μεταμόσχευση, ειδικά στο πεδίο της μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων (Kordelas et al., 2018). Η έκφραση του HLA-G στη μεταμόσχευση καρδιάς και νεφρών σε ασθενείς μπορεί να μειώσει τα περιστατικά απόρριψης του μοσχεύματος (Lila et al., 2002; Crispim et al., 2008). Συνεπώς, οι ανοσορρυθμιστικές και ανοσοκατασταλτικές λειτουργίες του HLA-G έχουν απασχολήσει στην ανάπτυξη της νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή μετά τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με αιματολογικές νόσους (Bu et al., 2021).



Εικόνα 6 Η ανατομία και η κυτταρική σύνθεση της μητρικής – εβρυϊκής διεπαφής. (Από Ferreira et al, 2017)

Ο ανθρώπινος πλακούντας έχει ένα εξωτερικό στρώμα που συντίθεται από EVT και “πλωτές” λάχνες που περιέχουν MHC-αρνητικές τροφοβλαστικές λάχνες (villous trophoblasts – VT). Τα EVT σχηματίζονται στις κυτταρικές στήλες και εισβάλλουν στον φθαρτό, βοηθώντας στη πλακουντιακή προσκόλληση του εμβρύου. Σταδιακά αντικαθιστούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τοιχωμάτων των μητριαίων σπειροειδών αρτηριών, βελτιώνοντας τη ποιότητά τους. Αυτή η διαδικασία, η οποία διασφαλίζει την απαραίτητη αιματική ροή στον ενδολαχνωτό χώρο για τη θρέψη του εμβρύου, απαιτεί τη παρουσία των NK κυττάρων του φθαρτού (Erlebacher, 2013; Moffett-King, 2002). Επιπλέον, πιστεύεται ότι τα NK κύτταρα ελέγχουν τις ιικές λοιμώξεις στον πλακούντα (Tilburgs et al., 2015). Τα μακροφάγα του φθαρτού, έχουν και αυτά ένα καθοριστικό ρόλο στον επαναπροσδιορισμό του ιστού κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης και παρουσιάζουν πρωτεϊνικά και λιπιδικά αντιγόνα στα T κύτταρα του φθαρτού

3.1. Το παράδοξο της εγκυμοσύνης

Το αναπτυσσόμενο έμβρυο μπορεί να φανεί ως ημιαλλογενές μόσχευμα που εκφράζει και πατρικά αντιγόνα, παρόλα αυτά καταφέρνει να αναπτύσσεται για πολλούς μήνες χωρίς να απορριφθεί από το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτό το παράδοξο πρώτος διαπίστωσε ο Peter Medawar που θεώρησε ότι οφειλόταν σε συστηματική αδράνεια στα κύτταρα που εξέφραζαν τα ξένα αντιγόνα (Medawar, 1953). Αργότερα, άλλες εργασίες απέδειξαν ότι οι έγκυες γυναίκες αναπτύσσουν κυτταροτοξικά T-κύτταρα έναντι των εμβρυϊκών αντιγόνων και αντισώματα κατά τη διάρκεια της κύησης (Suciu-Foca et al., 1983; van Kampen, et al., 2002). Αυτές οι ανοσολογικές απαντήσεις στα εμβρυϊκά αντιγόνα καταστέλλονται από την επαγωγή Tregs ειδικών για τα εμβρυϊκά αντιγόνα και τη τροποποίηση των δραστικών T-κυττάρων και NK-κυττάρων στη μητρική-εμβρυϊκή διεπαφή (Tilburgs et al., 2009; Tilburgs et al., 2008; Samstein et al., 2012; Korcow et al., 2005). Συγκεντρωτικές αποδείξεις προτείνουν ότι η εμβρυϊκή ανοσιακή ανοχή συμβαίνει τοπικά στο πλακούντα, ένα προσωρινό όργανο που περιέχει εμβρυϊκές τροφοβλάστες και του μητρικού φθαρτού και αναπτύσσεται στο μητριάιο βλεννογόνο. Κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης, οι εξωλαχνωτές τροφοβλάστες δημιουργούνται στις άκρες των λαχνών και εισβάλλουν στο φθαρτό, αψηφώντας τη μητρική-εμβρυϊκή διεπαφή. Ο φθαρτός περιέχει πολλούς πληθυσμούς μητρικών ανοσιακών κυττάρων που όλα αλληλεπιδρούν με τις εμβρυϊκές τροφοβλάστες. Περίπου το 40% των κυττάρων του φθαρτού είναι λευκοκύτταρα (Vince et al., 1990).

3.2. Ο ρόλος του HLA-G στην εγκυμοσύνη

3.2.1. Αρχικές ανακαλύψεις

Τα EVT διαφεύγουν το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα ενώ διεγείρεται η ανοσιακή ανοχή μέσω της έκφρασης μοναδικών MHC μορίων. Τα EVT στερούνται την έκφραση των HLA-A και HLA-B, εκφράζοντας μόνο HLA-C και HLA-E και HLA-G (Apps et al., 2009). Αρχικά, βρέθηκε να εκφράζεται στα EVT (Kovats et al., 1990). Δεύτερον, μόνο 51 αλληλόμορφα που κωδικοποιούν 16 διαφορετικές HLA-G πρωτεΐνες έχουν αναφερθεί. Εξαιτίας αυτών των λόγων, το HLA-G ίσως έχει ένα ρόλο στην επαγωγή της ανοσιακής ανοχής στη μητρική-εμβρυϊκή διεπαφή. Η επιμόλυνση με HLA-G ήταν αρκετή για να αναστείλει το θάνατο από τις HLA-C1 και HLA-C2-ειδικές NK κυτταρικές σειρές (Pazmany et al., 1996). Την ακόλουθη χρονιά, βρέθηκε ότι το HLA-G παρέχει προστασία έναντι των NK-κυττάρων του περιφερικού αίματος από 20 διαφορετικούς δότες (Rouas-Freiss et al., 1997), υπονοώντας

πως είναι ένας παγκόσμιο ανασταλτικό σύμπλοκο των NK-κυττάρων. Αν και κάθε υποδοχέας των NK-κυττάρων ήταν γνωστό πως αναγνωριζόταν από περισσότερα από ένα MHC τάξης I μόρια, κανένα γνωστό μόριο δε μπορούσε να αναστείλει όλα τα NK-κύτταρα (Yokoyama, 1997). Ένας “καθολικός” υποδοχέας για το HLA-G που εκφραζόταν σε όλα τα εκφραζόμενα κύτταρα περιγράφηκε στα τέλη της δεκαετίας του '90, ο KIR2DL4 (Rajagopalan and Long, 1999). Αυτές οι πρώτες έρευνες καθιέρωσαν το HLA-G ως ένα πραγματικό τροφοβλαστικό-περιοριστικό ανασταλτικό συνδέτη του επικρατέστερου ανοσολογικού κυτταρικού τύπου της μητρικής-εμβρυϊκής διεπαφής, τα NK κύτταρα. (Moffett-King, 2002).

3.2.2. Περιορισμένη έκφραση στις τροφοβλάστες

Το HLA-G είναι το μόνο γνωστό MHC γονίδιο του οποίου η έκφραση σε υγιείς ιστούς είναι ειδική λόγω κυτταρικού τύπου. Ακόμα οι μηχανισμοί πίσω από αυτή την ειδικότητα της έκφρασης δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως (Ferreira et al., 2017). Πειράματα με HLA-G διαγονιδιακά ποντίκια οδήγησαν στην ταυτοποίηση μια περιοχής ελέγχου γενετικού τόπου (locus control region – LCR) που βρίσκεται 1kb πριν τον υποκινητή του HLA-G. Δημιουργήθηκαν διαγονιδιακά ποντίκια τα οποία έφεραν είτε ένα πλήρους μήκους 6 kb HLA-G τρανσ-γονίδιο είτε μια μειωμένη εκδοχή της 5' περιοχής με μήκος 5.7 kb. Το HLA-G εντοπίστηκε συγκεκριμένα στις τροφοβλάστες του πλακούντα των εμβρύων που έφεραν το HLA-G πλήρους μήκους. Παραδόξως και η ελαττωμένη εκδοχή εκφραζόταν σε μεσεγγυματικά κύτταρα (Yelavarthi et al., 1993). Αυτά τα πειράματα καθιέρωσαν πως μια περιοχή 250 bp, 1 kb πριν το HLA-G είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της έκφρασης ιστο-ειδικού HLA-G.

Επακόλουθες έρευνες *in vitro* έδειξαν ότι στην LCR προσδένονται συμπλέγματα τροφοβλαστικών ειδικών μεταγραφικών παραγόντων (Moreau et al., 1997), που η ταυτότητά τους μένει να αποφασιστεί. Πρόσφατες προσπάθειες ταυτοποίησαν μια συντηρημένη περιοχή πρόσδεσης για την Ras-responsive element binding (RREb-1) πρωτεΐνη, ένας μεταγραφικός καταστολέας μέσα στο LCR (Flajollet et al., 2009). Επιμόλυνση με RREB-1 έδειξε να καταστέλλει τη δραστηριότητα του γονιδίου μέσω μιας δομής που περιέχει η LCR και τον εγγύ υποκινητή του HLA-G οδηγώντας τους συγγραφείς να προτείνουν πως η RREB-1 καταστέλλει την έκφραση του HLA-G στα HLA-G αρνητικά κύτταρα. Ωστόσο, RREB-1 εκφράζεται πολύ στα EVT (Tilburgs et al. 2015), δημιουργώντας αμφιβολίες για αυτή την υπόθεση.

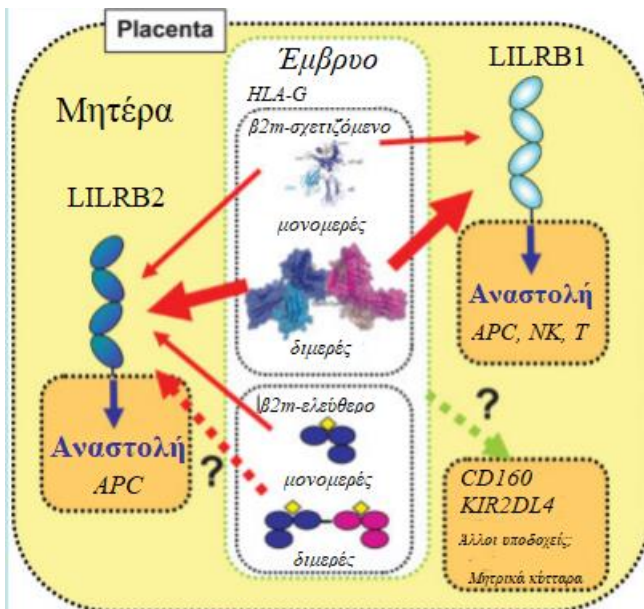
Έρευνες με ανθρώπινα κύτταρα αρχικά επικεντρώθηκαν στην αλληλουχία του κλασσικού υποκινητή που είναι συντηρημένη σε όλα τα HLA γονίδια και υπεύθυνη για τη βασική και επαγόμενη έκφραση των γονιδίων. Αυτή η περιοχή περιέχει καλά καθορισμένα ρυθμιστικά μοτίβα: προωθητής A, interferon-stimulated response element (ISRE) και το τμήμα SXY (S, X1, X2 and Y στοιχεία). Ο προωθητής A δεσμεύεται από το NF-κ, καθοδικά του TNF-α σήματος, ενώ το ISRE προσδένει στο IRF1, μεσολαβώντας για την INF-γ-επαγόμενη HLA γονιδιακή διέγερση (Solier et al. 2001). Αυτό το παράδειγμα δηλώνει ότι αυτοί οι μεταγραφικοί ρυθμιστές συγκεντρώνονται σε ένα ενισχύσωμα μέσω της σύνδεσης με τον ενεργοποιητή NLRC5, οδηγώντας στην MHC-I μεταγραφή (Meissner et al., 2010). Όμως, οι αρχικές έρευνες για τη μεταγραφή του HLA-G αποκάλυψαν γρήγορα ότι ο κλασσικός υποκινητής του HLA-G δεν είναι λειτουργικός από μόνος του λόγω της ποικιλότητας στα ρυθμιστικά του μοτίβα (Solier et al. 2001). Αυτά τα αποτελέσματα εξηγούν γιατί οι περισσότεροι κυτταρικοί τύποι δεν εκφράζουν το HLA-G και υποδεικνύουν την ανάγκη ενός επιπλέον προωθητή ενεργό στους τροφοβλάστες που επιτρέπει την έκφραση του HLA-G (Ferreira et al., 2017).

3.2.3. Η επίδραση του HLA-G στην εγκυμοσύνη

Φυσιολογικά η έκφραση του HLA-G περιορίζεται σε κάποιους συγκεκριμένους ιστούς, από τους οποίους ένας είναι και οι τροφοβλάστες (Fainardi et al., 2011). Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ KIR2DL4 και HLA-G κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν μελετηθεί κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασης των NK-κυττάρων του φθαρτού και των τροφοβλαστών (Ferreira et al., 2017). Ο KIR2DL4 εκφράζεται στα NK κύτταρα του φθαρτού, στα οποία αναστέλλει τη “φονική” δραστηριότητα στα HLA-G θετικά έμβρυα (Ferreira, et al., 2017; Yan et al., 2007). Έτσι, η μείωση της έκφρασης του KIR2DL4 στα NK κύτταρα του φθαρτού θεωρείται πως αυξάνει την ευαισθησία της κυτταρομεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας (Yan et al., 2007). Ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs) σχετίζονται, επίσης, με την εγκυμοσύνη (Tsuda et al., 2019). Σε κάποιες γυναίκες με εμμένουσες αποβολές, ο αριθμός των Tregs του φθαρτού παρατηρήθηκε ότι μειώνεται και αυτά είναι απαραίτητα για την ανοχή του ημιαλλογενούς εμβρύου. (Sasaki et al., 2004; Yang et al., 2008; Mei et al., 2010). Επομένως, οι έρευνες για το ρόλο των ανοσιακών κυττάρων του φθαρτού εστιάζουν κυρίως στην αναστολή της απόρριψης του ημιαλλογενούς εμβρύου στην εγκυμοσύνη.

Όσον αφορά τα μαστικά κύτταρα, η έκφραση του KIR2DL4 παρατηρήθηκε σε αυτά του φθαρτού των γόνιμων γυναικών. Αντιθέτως, ο αριθμός των μαστικών κυττάρων του φθαρτού και η έκφραση του KIR2DL4 μειώθηκε σημαντικά στις στείρες γυναίκες που πήραν μακροχρόνια αγωγή με κορτικοστεροειδή για αυτοάνοσα νοσήματα ή μεταμόσχευση ήπα-

τος/νεφρού (Ueshima et al., 2018). Ο αριθμός των NK και Tregs κυττάρων σε ιστούς φθαρτού δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε στειρότητα που έχει δεχθεί αγωγή με κορτικοστεροειδή, στειρότητα άγνωστης αιτιολογίας και γόνιμες γυναίκες. Αυτό υπονοεί πως η σχέση μεταξύ HLA-G και KIR2DL4 στα μαστικά κύτταρα του φθαρτού μπορεί να εμπλέκεται στη συνέχιση της εγκυμοσύνης.



Εικόνα 7 Αναγνώριση υποδοχέων από διαφορετικές μορφές HLA-G στη μητρική-εμβρυϊκή διεπαφή. Το HLA-G μπορεί να εκφραστεί σε πολλαπλές μορφές στο πλακούντα. Οι μορφές των β2m-σχετιζόμενων HLA-G μονομερών και διμερών φαίνονται. Ο LILRB1 (ανοιχτό μπλε), που εκφράζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του φθαρτού και σε υποσύνολα NK και T κυττάρων, προσδένεται μόνο σε β2m-σχετιζόμενες μορφές μονομερών και διμερών HLA-G. Ο LILRB2 (σκούρο μπλε), του οποίου η έκφραση περιορίζεται στα APC του φθαρτού, προσδένεται τόσο β2m-σχετιζόμενες και μη μορφές των HLA-G μονομερών και διμερών. Οι LILRB1 και LILRB2 πιθανότατα προσδένονται στα HLA-G διμερή πιο ισχυρά απ'ότι στα μονομερή. Το πάχος των βελών δείχνει την ισχυρότητα του σήματος. Τόσο οι μεμβρανικές όσο και οι διαλυτές μορφές περιορίζουν τις ανοσιακές απαντήσεις των κυττάρων που εκφράζουν LILRB. (Kuroki and Maenaka, 2007)

δείχνει την ισχυρότητα του σήματος. Τόσο οι μεμβρανικές όσο και οι διαλυτές μορφές περιορίζουν τις ανοσιακές απαντήσεις των κυττάρων που εκφράζουν LILRB. (Kuroki and Maenaka, 2007)

3.3. Μηχανισμοί Δράσης του HLA-G

Ο ρόλος του HLA-G στη μείωση της απόρριψης του μωσχεύματος μπορεί να οφείλεται στην άμεση αλληλεπίδραση με το ILT2 και ILT4. Το αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων του HLA-G και των υποδοχέων του περιλαμβάνουν την αναστολή

1. της κυταροτοξικότητας των CD8+ T κυττάρων και NK κυττάρων,
2. του αλλοπολλαπλασιασμού των CD4+ T-κυττάρων,
3. του κυτταρικού κύκλου των αλλοαντιδραστικών T κυττάρων,
4. της ωρίμανσης των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.

Επιπλέον, το HLA-G έχει ένα έμμεσο ρόλο στην ανοχή επάγοντας ανοσοκατασταλτικά DCs και T κύτταρα (Rebmann, da Silva Nardi, Wagner and Horn, 2014; Rouas-Freiss, Naji, Durbach and Carosella, 2007).

Η συμμετοχή του HLA-G στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των αλλοαντιδραστικών T κυττάρων επιβεβαιώθηκε από το ανοσοκαθαρισμένο HLA-G5 από πλάσμα ασθε-

νών με μεταμόσχευση ήπατος-νεφρών. Αντίθετα, τα άλλα μόρια HLA-τάξης I που κυκλοφορούν στο πλάσμα των ίδιων ασθενών δεν αναστέλλουν τον αλλοπολλαπλασιασμό των T κυττάρων. Αυτά τα δεδομένα αποδεικνύουν τη βιολογική σχέση του HLA-G5 που βρίσκεται στα βιολογικά υγρά ως ένα μόριο που επιτυχώς συνεισφέρει στην επαγωγή της ανοχής μέσω του περιορισμού της αλλοαπάντησης των T-κυττάρων. (Le Rond et al., 2006).

Η απόκριση των B-κυττάρων είναι ιδιαίτερα σημαντική στην απόρριψη των αλλομοσχευμάτων μέσω παραγωγής άλλο-αντισωμάτων συμβάλλοντας στην οξεία και χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος. (Loupy et al., 2013). Σχετικά με τον αντίκτυπο του HLA-G στην απόκριση των B-κυττάρων, ένα ενδιαφέρον εύρημα ήταν το εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό των ασθενών με μεταμόσχευση πνεύμονα με Lumipex- ανιχνεύσιμα αντι-HLA αντισώματα σε αυτούς με έκφραση HLA-G από το μόσχευμα, το οποίο αντικατοπτρίζει τη πιθανή προστατευτική δράση του HLA-G έναντι της χυμικής ανοσίας (Brugiere et al., 2015). Αυτή η παρατήρηση μπορεί να συνδεθεί με προηγούμενα δεδομένα σε

1. μια πολυκεντρική έρευνα που δείχνει την αρνητική σύνδεση μεταξύ των επιπέδων sHLA-G του πλάσματος και των αντι-HLA αλλοαντισωμάτων σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (Qiu et al., 2006) και
2. σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς δείχνοντας μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης του sHLA-G και C4d χρώσης σχετιζόμενη με αντισώματα μεσολαβούμενη απόρριψη (Sheshgiri, Rao, Mociornita, Ross, & Delgado, 2010).

Επίσης, συμφωνεί με ένα πρόσφατα αποδεδειγμένο ανασταλτικό ρόλο στο πολλαπλασιασμό, στη διαφοροποίηση και στην έκκριση αντισωμάτων (IgG, IgA, IgM) των B κυττάρων (Naji et al., 2014). Όλα αυτά τα δεδομένα δείχνουν τις ανασταλτικές επιδράσεις του HLA-G απέναντι στους κύριους τελεστές που εμπλέκονται στην απόρριψη του αλλομοσχεύματος. In vivo πειράματα με ποντίκια υποστήριξαν το ρόλο του HLA-G στη μεσολαβούμενη ανοχή στη μεταμόσχευση. Αν και δεν υπάρχει ομόλογο μόριο του HLA-G στους ποντικούς, έρευνες in vivo πραγματοποιήθηκαν επειδή το ανθρώπινο HLA-G μπορεί να δεσμεύεται και να επάγει σήμα μέσω του υποδοχέα PIR-B (paired immunoglobulin-like receptor: δεσμευμένο υποδοχέα όμοιο-ανοσοσφαιρίνων) των ποντικών, το ομόλογο των ανθρώπινων ILTs, και με τη χρήση ILT2- ή ILT-4 διαγονιδιακών ποντικών. Ακολουθώντας ένεση με HLA-G στο πέλμα του παραλήπτη 24 ώρες πριν το αλλομόσχευμα δέρματος σε ένα ελάσσων αλλογενές πλαίσιο, τα αποτελέσματα έδειξαν:

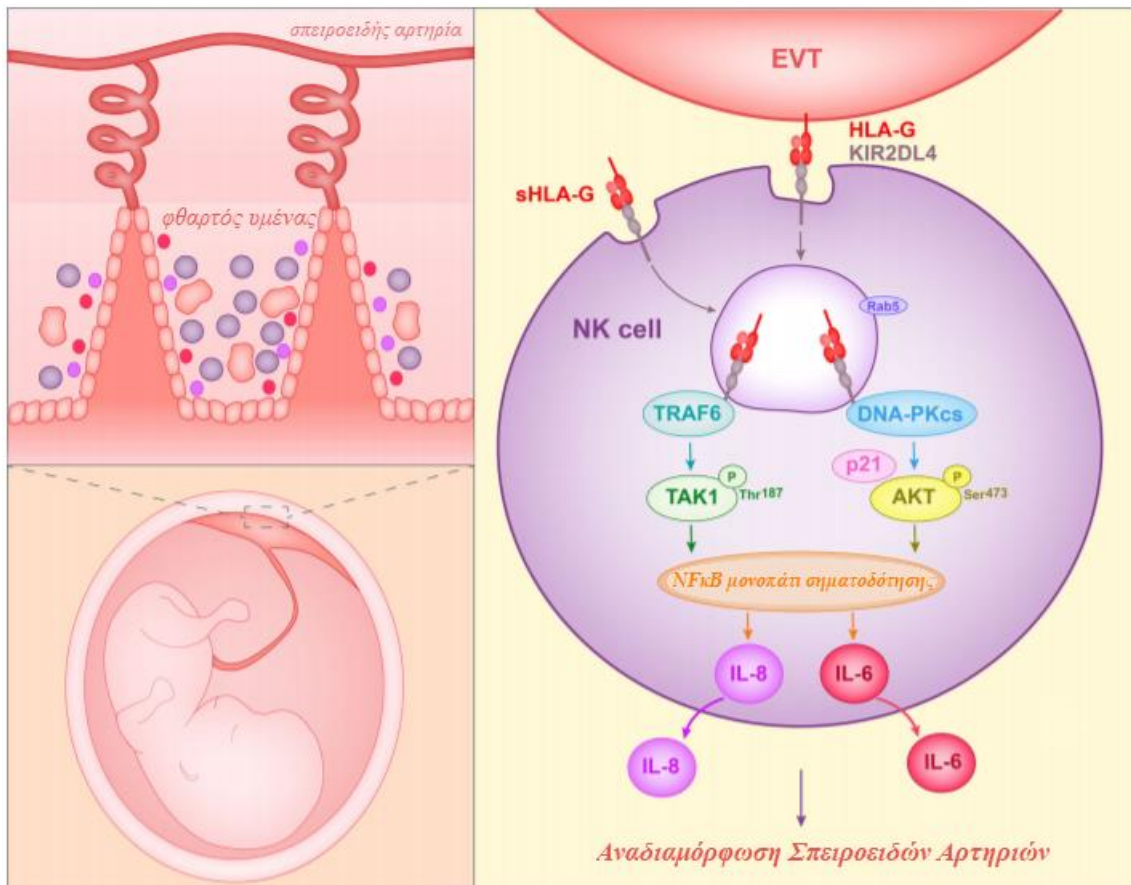
1. Τετραμερή από HLA-G μπορούν να επιμηκύνουν την επιβίωση του αλλομοσχεύματος στα ποντίκια επάγοντας ένα ανοχικό περιβάλλον (Liang et al., 2002; Ristich et al., 2005).

2. Επιμήκυνση της επιβίωσης του αλλομοσχεύματος σε ILT-2 και ILT-4 διαγονιδιακά ποντίκια προκαλούμενη από HLA-G1, σχετίζεται με μειωμένο αριθμό φλεγμονωδών αντιδράσεων και αυξημένο αριθμό CD11b+ Gr1+ MDSCs (Myeloid-Derived Suppressor Cells). Αυτά τα κύτταρα έχουν ισχυρές ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες που καταστέλλουν τη λειτουργία των T κυττάρων μέσω αρκετών μηχανισμών. (Zhang et al., 2008a).

3. Η αλληλεπίδραση ILT4/HLA-G αλλάζει την MHC-τάξης II παρουσίαση σε ILT4 ποντικούς και επιμηκύνει την επιβίωση αλλομοσχευμάτων. Αναστέλλει την ωρίμανση των DCs μέσω ILT4/HLA-G συμπεριλαμβάνοντας το ιντερλευκίνη-6 μεσολαβούμενο μονοπάτι σηματοδότησης. (Liang et al., 2008).

Προφίλ γονιδιακής έκφρασης MDSCs από ILT2 ποντίκια συγκρίθηκαν με φυσιολογικά ποντίκια και αποκαλύφθηκαν διαφορές στην έκφραση περισσότερων από 10 γονιδίων. Επειδή τα περισσότερα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετανάστευση σε φλεγμονώδεις ιστούς και στη κυτταρική συνοχή, είναι πιο πιθανό τα MDSCs από ILT2 ποντίκια να έχουν υψηλότερη ικανότητα να ταξιδέψουν στο σημείο των αλλομοσχευμάτων και να παίξουν σημαντικό ρόλο στη παράταση της επιβίωσης του αλλομοσχεύματος. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ένα σημαντικό μηχανισμό επέκτασης και μοναδικής δραστηριότητας καταστολής των MDSCs μέσω ανασταλτικών υποδοχέων ILT2 και HLA-G, το οποίο μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην αποδοχή του αλλομοσχεύματος στους ασθενείς. (Wu et al., 2009).

Το HLA-G μπορεί να αυξηθεί στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro*, το οποίο μπορεί να παρουσιαστεί σαν στρατηγική προστασίας έναντι ανοσιακών μεσολαβούμενων ενδοθηλιακών καταστροφών μετά τη μεταμόσχευση. (Sheshgiri, Rao, et al., 2008)



Εικόνα 8 Προτεινόμενη αλληλεπίδραση μεταξύ HLA-G και NK κυττάρων που προάγει την αναδιαμόρφωση της σπειροειδούς αρτηρίας. Το HLA-G των EVTs ή το sHLA-G που εκκρίνεται από τα EVTs προσδένεται στον KIR2DL4 των NK κυττάρων. Στη συνέχεια το σύμπλεγμα HLA-G – KIR2DL4 ενδοκυτταρώνεται στα Rab5+ ενδοσώματα των NK κυττάρων. Ο KIR2DL4 που έχει ενδοκυτταρωθεί, προσδένει στο TRAF6, προκαλεί τη φωσφορυλίωση του TAK1 στο Thr187 και ενεργοποιεί το NF-κB μονοπάτι. Επιπλέον, ο KIR2DL4 αλληλεπιδρά με τα DNA-PKcs, πυροδοτώντας τη φωσφορυλίωση του Akt στο Ser473 και αυξάνει το p21. Το φωσφορυλιωμένο Akt ενεργοποιεί το μονοπάτι NF-κB και οδηγεί στην έκφραση εκκριτικού φαινοτύπου σχετιζόμενου με γήρανση (senescence-associated secretory phenotype - SASP). Το SASP προωθεί την αγγειακή διαπερατότητα, την αγγειογένεση και την εισβολή των EVT. (Xu, Zhou and Wei, 2020.)

3.4. Ο ρόλος του HLA-G στις μεταμοσχεύσεις

Το HLA-G εξυπηρετεί ως συνδέτης για τους ανασταλτικούς HLA-G υποδοχείς για να ασκήσει τις ανοσορρυθμιστικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες που συμμετέχουν στην ανοχή της μεταμόσχευσης. Παράλληλα, οι ανασταλτικοί HLA-G υποδοχείς υπάρχουν στην επιφάνεια πολλών ανοσιακών κυττάρων όπως NK κύτταρα που εκφράζουν τον KIR2DL4 (γνωστό και ως DC159d) και ILT-2 (γνωστό και ως CD58j και LILRB1), λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα που εκφράζουν ILT-2, δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα και μονοκύτταρα που εκφράζουν ILT-4 (γνωστό και ως CD58d και LILRB2) (Schwich et al., 2020). Μέσω της αλληλεπίδρασης με τους συγγενικούς υποδοχείς των παραπάνω ανοσοκυττάρων, το HLA-G είναι ικανό να αναστείλει αποτελεσματικά την κυτταρολυτική δράση των NK κύττα-

ρων και των CD8+T κυττάρων και να περιορίσει τις αλλοπολλαπλασιαστικές αποκρίσεις των CD4+T κυττάρων. Επίσης, εμποδίζει τη πρόοδο των αλλογενών T-κυττάρων στο κυτταρικό κύκλο, αναστέλλει τη παραγωγή και την ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, καταστέλλει τη διαφοροποίηση και το πολλαπλασιασμό των B-κυττάρων, μειώνει την απελευθέρωση των αντισωμάτων και των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η περιφερειακή ανοχή επιτυγχάνεται μετά τη μεταμόσχευση και η περίπτωση και η πιθανότητα GVHD μειώνεται. Επιπλέον, το HLA-G φάνηκε να ρυθμίζει έμμεσα το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω επαγωγής των Treg και των “ανεκτικών” δενδριτικών κυττάρων (tolerant dendritic cells – tDCs) που αποδεικνύει μια ανοσιακή ανοχή (Gregori et al., 2010; Selmani et al., 2008).

3.4.1. Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (graft-versus-host disease – GVHD)

Η νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (Graft versus Host Disease - GvHD) είναι μια πολύπλοκη παθολογική σχέση μεταξύ έμφυτου και επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος του λήπτη και του δότη, που περιλαμβάνει την οξεία GvHD (acute GvHD – aGvHD) και χρόνια GvHD (chronic GvHD – cGVHD). Η aGvHD είναι ανοσομεσολαβούμενη διαδικασία, στην οποία τα ώριμα T κύτταρα του δότη αλληλεπιδρούν με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του λήπτη και του δότη, προκαλώντας την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, που οδηγεί στο πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και στη μετανάστευση στους ιστούς στόχους, προκαλώντας τελικά βλάβη στους ιστούς του λήπτη. Αντίθετα με την aGvHD που οφείλεται στα ώριμα T λεμφοκύτταρα του λήπτη, η cGVHD περιλαμβάνει πιο περίπλοκες διαδικασίες, που προκαλούνται από τραυματισμό του θύμου, ανώμαλη παραγωγή B κυττάρων και δυσλειτουργία Τα κυττάρων μαζί με απορρύθμιση κυτταροκινών (Zhang et al., 2016; Min, 2011; Yehudai-Ofir, Henig and Zuckerman, 2020). Η διαδικασία περιλαμβάνει ποικίλους υποτύπους ανοσιακών κυττάρων (όπως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του λήπτη, T κύτταρα τελεστές, NK κύτταρα), προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (όπως TNF-α και IL-1), χημειοκίνες και οι συνδέτες τους (CCR2 και CCR5) και συνδιεργετικά μόρια (Zhang et al., 2016; Zeiser, 2019).

3.4.2. Το HLA-G ως πιθανός βιολογικός ανοσοκαταστολέας για την GVHD

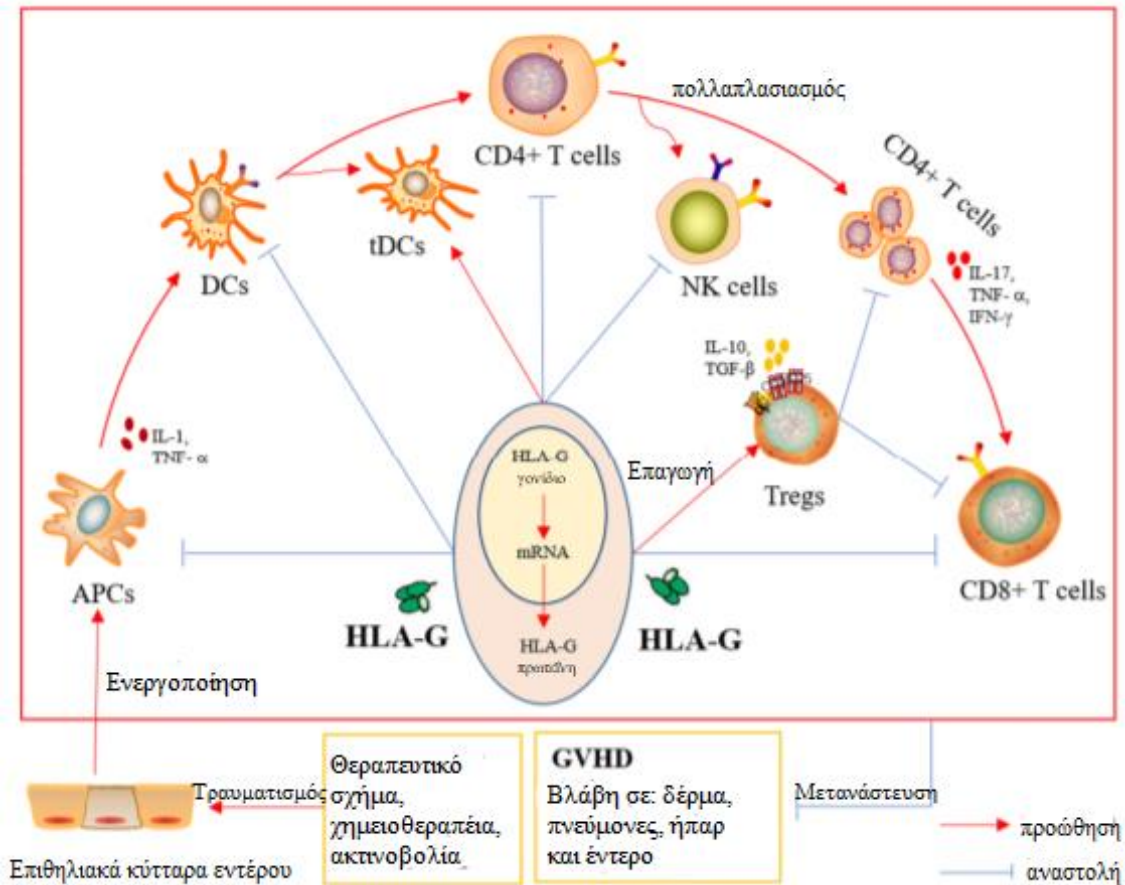
Τα μεσεγχυματικά κύτταρα (mesenchymal stem cells – MSC) είναι βλαστικά κύτταρα που υπάρχουν σε πολλά είδη ιστών, όπως στο μυελό των οστών, στον ομφάλιο λώρο, στο πλακούντα και στο λιπώδη ιστό, τα οποία έχουν λειτουργίες πολυκατευθυνόμενης διαφοροποίησης, ανοσιακής ρύθμισης, υποστήριξη της αιμοποίησης και επιδιόρθωση των ιστών που έχουν χρησιμοποιηθεί αποκλειστικά στην αναγεννητική ιατρική και στη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων (Bu et al., 2021). Πρώτοι οι Le Blanc et al. (2004) κατέγραψαν τα αποτελέσματα της χρήσης MSC σε ασθενή με aGVHD βαθμού IV. Μετά από αυτό τα MSC έχουν γίνει εναλλακτική κυτταρική θεραπεία, που χρησιμοποιείται συχνά ως θεραπεία δεύτερης γραμμής στην aGVHD (Yi et al., 2016).

Έρευνες έχουν δείξει πως το HLA-G5 εκφράζεται στα MSC και μεσολαβεί στη τροποποίηση της ανοσιακής απάντησης από αυτά (Selmani et al., 2008; Deschaseaux et al., 2013). Ακόμη, τα δεδομένα δείχνουν πως τα MSC^{HLA-G+} έχουν καλύτερες ανοσοκατασταλτικές λειτουργίες από τα MSC^{HLA-G+/-}, βελτιώνοντας την αναστολή του αλλογενούς πολλαπλασιασμού των T κυττάρων in vitro. Τα παραπάνω δεδομένα είναι ευνοϊκά για τη πιθανή εφαρμογή του HLA-G5 συνδυασμένου με MSC ως ανοσοκατασταλτικά κύτταρα για τη θεραπεία της aGVHD (Bu et al., 2021). Οι Kordelas et al. έδειξαν ότι η εφαρμογή εξωσωμάτων από MSC που περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις HLA-G σε ένα ασθενή με σοβαρή aGVHD που δε περιορίζεται με στεροειδή έχει οδηγήσει σε αξιοθαύμαστη βελτίωση στα συμπτώματα της GVHD (Kordelas et al., 2014). Το HLA-G θα μπορούσε να αποτελέσει ένα συγκεκριμένο δείκτη για θεραπευτικές προσεγγίσεις με τη χρήση MSC ή εξωσώματα από MSC για την αντιμετώπιση aGVHD που δεν υπακούει στη θεραπεία.

Είναι ευρύτερα γνωστό ότι η ανοσοθεραπεία με T ρυθμιστικά κύτταρα μπορεί να καταιστίλει την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και να προώθηση την ανοσολογική ανοχή. Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι τα Tregs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη και τη θεραπεία της aGVHD (Bu et al., 2021). Οι Edinger et al. (Edinger et al., 2003) έδειξαν ότι η θετική έγχυση Tregs μετά από allo-HSCT μπορεί να αποτρέψει τη περιπτώση aGVHD, το οποίο είναι χρήσιμο για την ανοσολογική αποκατάσταση μεσολαβούμενη από συμβατικά T-κύτταρα μετά τη μεταμόσχευση και παράλληλα διατηρεί το φαινόμενο μόσχευμα έναντι λευχαιμίας (graft-versus-leukemia – GVL) (Stamou et al., 2017). Ωστόσο, χαμηλός αριθμός Tregs στη κυκλοφορία και η σταθερότητά τους θα επηρεάσει τη φαρμακευτική δράση (Stamou et al., 2017; Lam, Hoeppli and Levings, 2017). Οι Stamou et al (2017) ε-

ξέθεσαν T κύτταρα του περιφερικού αίματος σε αζακιτιδίνη/ντεσιταμπίνη για να προάγουν τη παραγωγή CD4+HLA-G+ FOXP3-T κυττάρων, το οποίο είναι ένα σταθερό υπόστρωμα Treg και έδειξε πιθανή κατασταλτική λειτουργία in vitro (Stamou et al., 2017). Με βάση αυτά, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι CD4+HLA-G+FOXP3-T κύτταρα επαγόμενα από υπομεθυλιωτικούς παράγοντες in vitro θα ήταν μια θετή κυτταρική ανοσοθεραπεία ενάντια στη GVHD. Από την άλλη, οι Favier et al. (Favier et al., 2011) χορήγησαν B2M-σχετιζόμενες HLA-G5-επικαλυμμένες “χάντρες” σε ποντίκια που έχουν δεχθεί αλλομόσχευμα δέρματος και απέδειξαν την ανοχική λειτουργία των B2M-HLA-G5 διμερών σε σχέση με τη μεταμόσχευση δέρματος. Οι LeMaoult et al. (2013) έδειξαν επίσης, ότι οι συνθετικές πρωτεΐνες HLA-G μπορούν να έχουν θεραπευτική χρήση στη μεταμόσχευση.

Από τα παραπάνω διαθέσιμα δεδομένα, την αποδεδειγμένη ανοχή στη μεταμόσχευση που επάγεται από το HLA-G και τη σχέση μεταξύ επιπέδων HLA-G και GVHD, έχουν προταθεί τα θεραπευτικά HLA-G μόρια ως ιδανικοί βιολογικοί ανοσοκατασταλτικοί υποψήφιοι για κλινική χρήση για τη πρόληψη και τη θεραπεία της GVHD. Όμως, με το πρόβλημα της δομής και της έλλειψης ενός σταθερού καθαρού μορίου, η κλινική χρήση του HLA-G ως θεραπευτικό παράγοντα αντιμετωπίζει διάφορα προβλήματα. Η μελλοντική ανάπτυξη θα βελτιώσει τη σύνθεση σταθερών πρωτεϊνών HLA-G και θα αξιολογήσει τη δυνατότητά του in vivo ως ανασυνδυασμένο μόριο μόνο του ή σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για την πρόληψη ή/και τη θεραπεία GVHD. (Bu et al., 2021)



Εικόνα 9 Μηχανισμοί της αναρρύθμισης του HLA-G στη νόσο μοσχεύματος έναντι του ξενιστή. (Από Bu et al., 2021)

Τα κόκκινα βέλη υποδεικνύουν επαγωγή, τα μπλε τμήματα υποδεικνύουν αναστολή. Το HLA-G περιορίζει τη περίπτωση της GVHD μέσω άμεσων και έμμεσων ρυθμιστικών μηχανισμών. Το HLA-G μπορεί να αλληλεπιδράσει με ανασταλτικούς υποδοχείς, άμεσα να αναστείλουν ανοσιακούς τελεστές όπως τα T-κύτταρα, NK-κύτταρα και αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Από την άλλη μεριά, το HLA-G επάγει τη παραγωγή των ανοχικών δενδριτικών κυττάρων και ρυθμιστικών T- κυττάρων, προκαλώντας με αυτό τον τρόπο περισσότερη αναστολή των δραστικών κυττάρων. APCs: αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, DCs: δενδριτικά κύτταρα, tDCs: ανοχικά δενδριτικά κύτταρα, Tregs: T ρυθμιστικά κύτταρα.

4. HLA-G και ανθρώπινες νόσοι

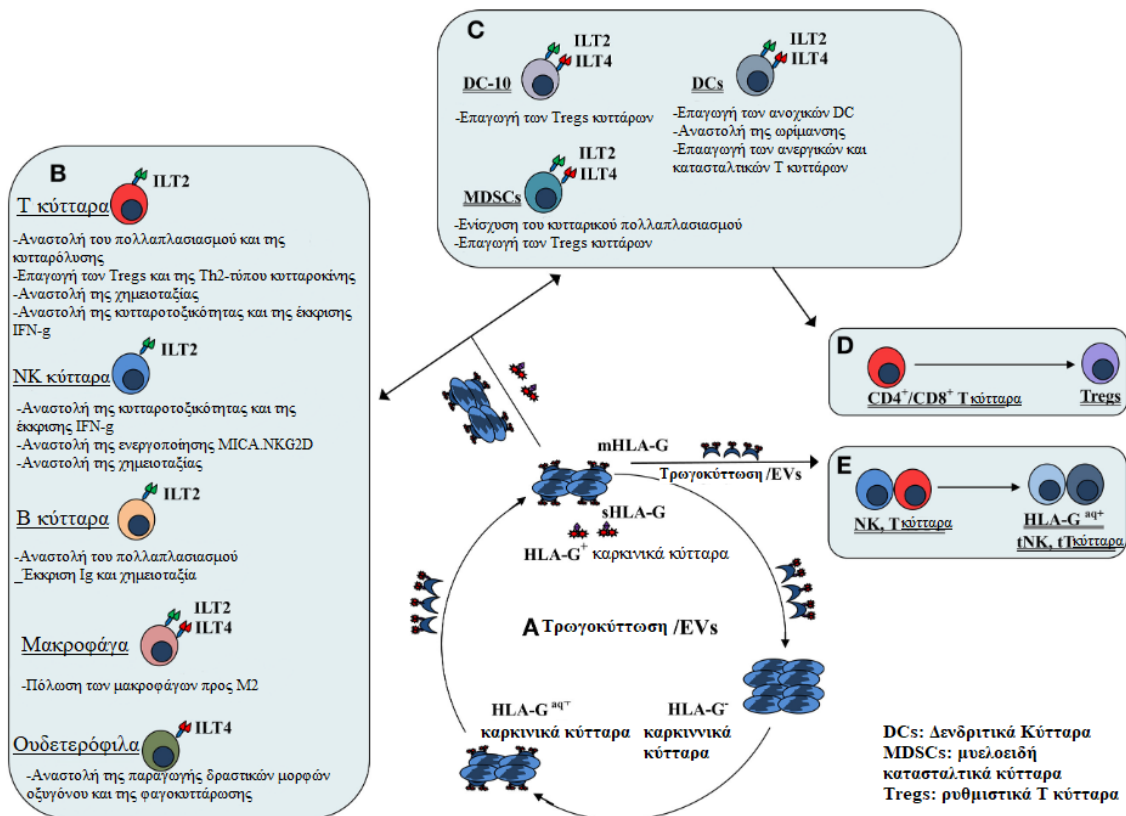
Στα προηγούμενα κεφάλαια είδαμε την ανοσοκατασταλτική δράση του μορίου HLA-G η οποία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε διάφορες κατάστασης του οργανισμού, όπως η εγκυμοσύνη που είναι προστατευτική για το ημιαλλογενές έμβρυο. Ακόμη, αποτελεί ένα ωφέλιμο μόριο στη περίπτωση της μεταμόσχευση για την αποφυγή της απόρριψης του μοσχεύματος ή και στη περίπτωση των αυτοάνοσων νοσημάτων που μπορεί να μειώσει την αντιδραστικότητα του ανοσοποιητικού. Ωστόσο, αυτή η λειτουργία παύει να είναι προστατευτική για τον οργανισμό σε καταστάσεις που είναι απαραίτητη η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν το καρκίνο και τις λοιμώξεις από διάφορα μικρόβια.

4.1. Καρκίνος

Το HLA-G πέρα από τη φυσιολογική του αυστηρά περιορισμένη έκφραση, μπορεί να εκφραστεί και *de novo* σε πολλούς όγκους ιδιαίτερης προέλευσης (Seliger, 2016). Η συχνότητα της έκφρασης HLA-G σε διάφορους όγκους είναι αμφιλεγόμενη: Ενώ η βασική έκφραση του HLA-G δε φαίνεται σαν ένα συχνό γεγονός σε κάποιους συμπαγείς όγκους και αιμοποιητικές κακοήθειες (Real et al., 1999; Davies et al., 2001; Polakova K et al., 2003) και δε μπορεί να ρυθμιστεί από θεραπεία IFN- γ ή κατά τη διάρκεια μετατροπής (Frumento et al., 2000; Pangault et al., 1999; Chang and Ferrone, 2003), άλλες έρευνες έδειξαν υψηλά επίπεδα έκφρασης HLA-G σε όγκους ιδιαίτερης προέλευσης. Για παράδειγμα, η έκφραση του HLA-G εντοπίστηκε στο 67% των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Wang Y et al., 2011) και στο 75% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα (Yie et al., 2007) μέσω ανάλυσης με Western blot ή ανοσοϊστοχημείας, αντίστοιχα. Και στις δύο περιπτώσεις, η έκφραση του HLA-G σχετίζεται με μειωμένη έκβαση των ασθενών (Friedrich et al., 2019). Συνεπώς, εμφανίζει μια ποικιλόμορφη έκφραση ανάμεσα στους τύπους των όγκων με επισημασμένη ενδο- και δια-ογκογενική ετερογονογενετικότητα (Tronik-Le Roux et al., 2017; Lin and Yan, 2018). Το HLA-G έχει την ικανότητα να αναστέλλει την ενεργοποίηση ενός ανοσιακού κυττάρου μέσω πρόσδεσης σε ανασταλτικούς υποδοχείς, π.χ. ILT-2, ILT-4 και KIR2DL4 υπονοώντας ότι η έκφραση HLA-G είναι πιθανός μηχανισμός διαφυγής του όγκου από το ανοσοποιητικό (Lin and Yan, 2015) και μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα καινούργιο στόχο για ανοσοθεραπεία (Lin and Yan, 2018).

Το HLA-G στα καρκινικά κύτταρα εντοπίζονται στην επιφάνεια του κυττάρου, μπορεί να εκκρίνονται μέσω παραγωγής από εναλλακτικό μάτισμα των ισομορφών και μέσω αποκοπής

ή/και ενσωμάτωσης σε εξωσώματα. Το sHLA-G έχει σημαντικό ρόλο στην ίδρυση ενός καρκινικού-προωθητικού μικροπεριβάλλοντος. Σε αυτό το πλαίσιο, το sHLA-G δείχτηκε να βλάπτει τη κυτταροτοξική δραστηριότητα των NK και T-κυττάρων μέσω πρόσδεσης στους CD8 συνυποδοχείς, με αυτό το τρόπο επάγεται η κυτταρική απόπτωση (Contini et al., 2003) ενώ ο μηχανισμός, με τον οποίο τροποποιείται η έκφραση των υποδοχέων των χημειοκινών στην ουσία επηρεάζει τη χημειοταξία και την έκκριση κυτταροκινών δεν έχει χαρακτηριστεί ακόμα. Ακόμη, το HLA-G φάνηκε να ανταγωνίζεται τα ενεργοποιητικά σήματα που παραδίδονται στα NK κύτταρα όπως το MICA, συνεπώς βοηθάει την εξέλιξη του όγκου (Menier et al., 2002). Επιπλέον, το sHLA-G αναστέλλει το σχηματισμό τριχοειδών σωληνάρων επαγόμενα από αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών 2 (fibroblast growth factor 2), εμποδίζοντας την αγγειογένεση in vivo (Fons et al., 2006). Ο σημαντικός ρόλος του HLA-G (Morandi et al., 2010; Morandi et al., 2011) υποστηρίζεται περισσότερο από το γεγονός ότι τα επίπεδα του HLA-G διαφέρουν ανάμεσα σε όγκους και ξεχωριστά τμήματα του ίδιου όγκου δείχνουν υψηλή ετερογενετικότητα, που συνδέεται με την έκβαση του ασθενή (Seliger, 2016).



Εικόνα 10 - Μηχανισμοί της μεμβρανικής και διαλυτής HLA-G μεσολαβούμενης ανοσιακής καταστολής στην ανοσιακή διαφυγή του όγκου. (Από Lin & Yan, 2018)(A) Δυναμική μεταφορά του HLA-G μέσω τρωγοκυττάρωσης (μεμβρανικό HLA-G) ή/και εξωκυτταρικών κυστιδίων (extracellular vesicles - EV, μεμβρανικό και διαλυτό HLA-G) ανάμεσα σε HLA-

G+ και HLA-G- καρκινικά κύτταρα. (B) Άμεσα HLA-G μεσολαβούμενα ανοσοκατασταλτικά αποτελέσματα μέσω δέσμησης σε ανασταλτικούς υποδοχείς (ILT-2 ή/και ILT-4) που εκφράζονται από ανοσιακά κύτταρα όπως T-κύτταρα, NK-κύτταρα, B-κύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα. (C) Έμμεσα HLA-G μεσολαβούμενα ανοσοκατασταλτικά αποτελέσματα μέσω επαγωγής των ανοσιακών κατασταλτικών ή ρυθμιστικών κυττάρων όπως τα ανοχικά DCs και MDSCs, τα οποία επάγουν (D) CD4+/CD8+ T κύτταρα σε T ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs). (E) Ανοσιακοί τελεστές όπως τα NK κύτταρα και τα T κύτταρα δρουν επιτυχώς σαν κατασταλτικά κύτταρα όταν αποκτούν HLA-G από HLA-G+ καρκινικά κύτταρα ή HLA-G+ ανοσιακά κύτταρα μέσω της διαδικασίας της τρωγοκυττάρωσης ή/και των EVs.

Πιο συγκεκριμένα, στην ανοσολογία του καρκίνου το HLA-G μπορεί να βλάψει πλήρως την αντικαρκινική ανοσιακή απόκριση του ξενιστή σε διάφορα άμεσα και έμμεσα μονοπάτια (Amodio, Sales de Albuquerque and Gregori, 2014). Με τη δέσμηση των ανασταλτικών υποδοχέων, το HLA-G που εκφράζεται σε κακοήθη κύτταρα μπορεί άμεσα να βλάψει τις λειτουργίες των διαφορετικών δραστικών ανοσιακών κυττάρων. Οι αλληλεπιδράσεις του HLA-G υποδοχέα μπορούν να επάγουν και να προωθήσουν την έκταση των ανοσιακών ρυθμιστικών κυττάρων όπως τα Tregs, τα ανοχικά δενδριτικά κύτταρα και τα μυελοειδή κατασταλτικά κύτταρα (myeloid-derived suppressive cells – MDSCs) (Lin and Yan, 2018). Η έκφραση του HLA-G στο καρκίνο έχει παρατηρηθεί συχνά να σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου και τη φτωχή κλινική έκβαση (Yan, 2011). Ωστόσο, η διακυτταρική μεταφορά των HLA-G μορίων που προέρχονται από καρκινικά κύτταρα μέσω τρωγοκυττάρωσης, εξωσωμάτων και σωληνοειδών νανοσωληνίσκων (tunnelling nanotubes – TnTs) αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό συμπληρωματικό μηχανισμό διαφυγής των καρκινικών κυττάρων από τη καταστροφή από το ανοσοποιητικό σύστημα (Carosella et al., 2015; Schiller et al., 2013).

Η διακυτταρική μεταφορά των επιφανειακών πρωτεϊνών, όπως η τρωγοκυττάρωση, τα εξωσώματα και τα TnTs, είναι κοινό φαινόμενο που μπορεί να επηρεάσει πολλά επίπεδα της ανοσιακής απάντησης τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις (Davis, 2007). Η διακυτταρική μεταφορά των καρκινικών πρωτεϊνών φαίνεται να σχετίζεται με διάφορες πλευρές της κακοήθους συμπεριφοράς των καρκινικών κυττάρων και του μικροπεριβάλλοντός τους, προωθώντας την καρκινική εξέλιξη (Latifkar, Cerione and Antonyak, 2018). Επιπλέον, τα καρκινικά κύτταρα που εκμεταλλεύονται αυτό το φαινόμενο έχουν σημαντικό ρόλο στον επαναπροσδιορισμό του καρκινικού περιβάλλοντος και υποστηρίζουν την επέκταση και τη μεταστατική δραστηριότητα, καθώς και τη μείωση των αντικαρκινικών ανοσιακών απαντήσεων (Dos Anjos Pultz et al., 2017; Ahmed and Xiang, 2011).

Ένα μεγάλο μέρος της έρευνας έχει αναφέρει ότι η διακυτταρική ανταλλαγή των μεμβρανικών πρωτεϊνών, όπως τα μόρια HLA-G, συμβαίνει όχι μόνο ανάμεσα σε καρκινικά κύτταρα και σε ανοσιακά κύτταρα αλλά και ανάμεσα σε καρκινικά κύτταρα και καρκινικά κύτταρα (Alegre et al., 2010; Brown et al., 2012; LeMaoul et al., 2015).

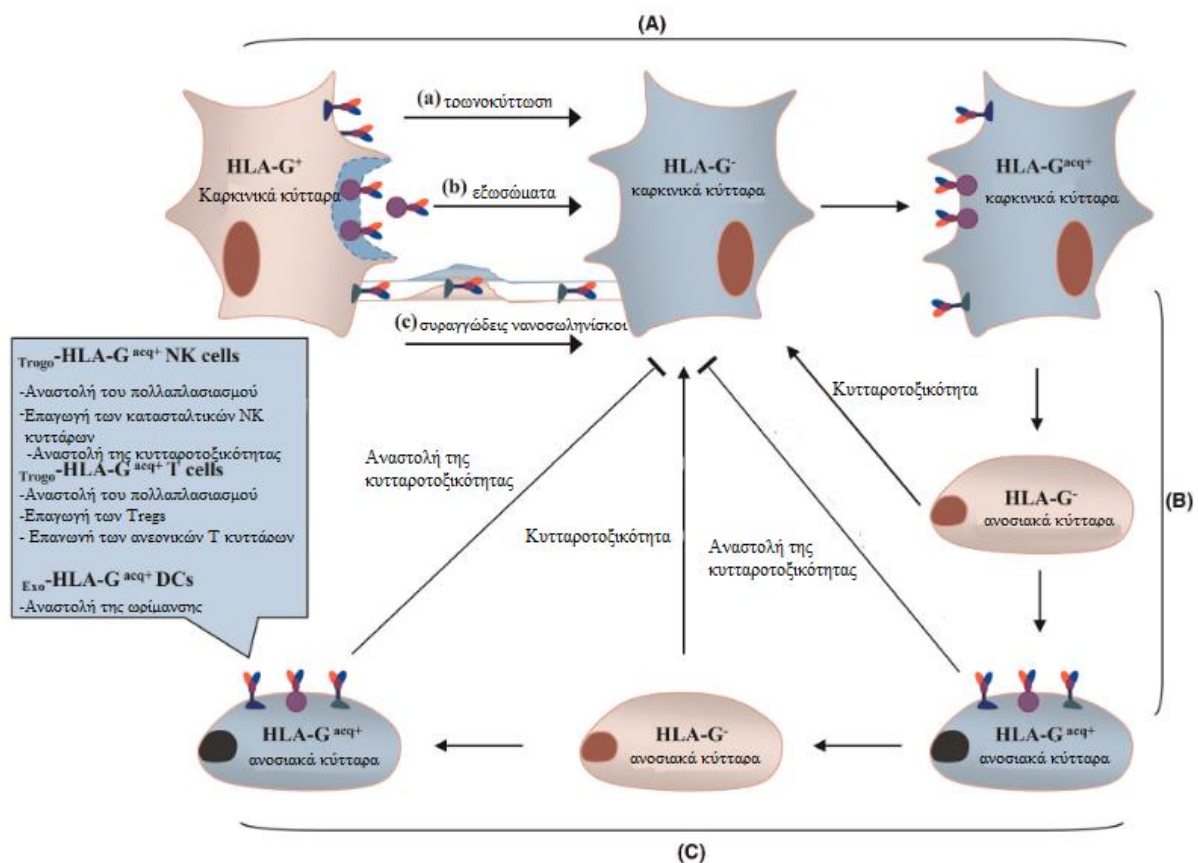
4.1.1. Διακυτταρική μεταφορά του HLA-G μέσω τρωγοκυττάρωσης

Η τρωγοκυττάρωση είναι μια γρήγορη κυτταρική διαδικασία που συμβαίνει μέσα σε διάστημα μερικών λεπτών μέχρι μιας ώρας. Μεταφέρονται μεμβρανικά κομμάτια της επιφάνειας ενός κυττάρου που περιέχουν ποικίλες αγκυροβολημένες πρωτεΐνες από ένα κύτταρο σε ένα άλλο. Με αυτό το τρόπο το δεύτερο κύτταρο αποκτά με ένα αυστηρά φυσικό τρόπο τις πρωτεΐνες, προδίδοντας την ανάγκη επαφής μεταξύ των κυττάρων (Ahmed et al., 2008). Η ενσωμάτωση της μεταφερόμενης διακυτταρικής πρωτεΐνης ανάμεσα στα κύτταρα δότη και δέκτη μέσω της τρωγοκυττάρωσης χρειάζεται να ερευνηθεί κι άλλο αλλά πιθανόν να διεγείρεται από σήματα αντιγονικών υποδοχέων και σχηματισμό μιας ανοσολογικής σύναψης (Joly and Hudrisier 2003). Επομένως, ο φαινότυπος και η βιολογική λειτουργία των κυττάρων που αποκτούν μπορεί να τροποποιηθούν με πρωτεΐνες που προσλαμβάνονται από το κύτταρο δότη μέσω τρωγοκυττάρωσης (Campana et al., 2015). Η διακυτταρική μεταφορά των MHC αντιγόνων μεταξύ ανοσιακών κυττάρων περιγράφηκε πρώτη φορά το 1972 προδίδοντας ότι οι MHC II πρωτεΐνες που εκφράζονται στα B κύτταρα είχαν μεταφερθεί στα T κύτταρα (Cone, Sprent and Marchalonis, 1972). Έχει αναφερθεί τρωγοκυττάρωση του HLA-G ανάμεσα σε καρκινικά κύτταρα και ανοσιακά κύτταρα, σε ανοσιακά κύτταρα μεταξύ τους και καρκινικά κύτταρα μεταξύ τους, που υποδεικνύουν γενικά ότι τα ανοσοανασταλτικά φαινόμενα ευνοούν την εξέλιξη κακοηθειών, την υποτροπή της νόσου και τη φτωχή έκβαση (Alegre et al., 2010; LeMaoult et al., 2015).

4.1.2. Τρωγοκυττάρωση του HLA-G από καρκινικά κύτταρα σε καρκινικά κύτταρα

Τα καρκινικά κύτταρα είναι πληθυσμοί με υψηλή ετερογένεια. Οι τρωγοκυτταρικές ανταλλαγές των μεμβρανικών κομματιών που συμπεριλαμβάνουν επιφανειακές πρωτεΐνες ανάμεσα σε περιβάλλοντα καρκινικά κύτταρα *in vivo* είναι σχετικές με το φαινότυπο και τις λειτουργικές ιδιότητες των κυττάρων του ξενιστή (Stevenson, 2014). Μια έρευνα από τους LeMaoult et al. (LeMaoult et al., 2015) απέδειξαν ότι αιματολογικές καρκινικές κυτταρικές σειρές μπορούν να παίρνουν HLA-G μόρια από αλλογενείς ή αυτόλογους δότες. Σε αυτή την έρευνα, η τρωγοκυτταρική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων από ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και σε δέκα αιματολογικές καρκινικές κυτταρικές σειρές ερευνηθήκαν *ex vivo* και *in vitro* αντίστοιχα. Ανάμεσα σε υγρές καρκινικές κυτταρικές σειρές, τα δεδομένα αποκάλυψαν πως όλες οι κυτταρικές σειρές όπως τα U937 κύτταρα από το ιστιοκυτταρικό λέμφωμα (μονοκύτταρο) μπορούσαν να αποκτήσουν HLA-G πρωτεΐνες από αυτόλογα HLA-G επιμολυσμένα U937 (U937-HLA-G) και αλλογενή HLA-G επιμολυσμένα LCL-

721.221 κύτταρα (LCL-HLA-G1). Ωστόσο, οι τρωγοκυτταρικές ιδιότητες ποικίλλουν ανάμεσα στις κυτταρικές σειρές, με τα U937 και Ramos κύτταρα να κατατάσσονται πρώτα ανάμεσα στις κυτταρικές σειρές που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την έρευνα. Ακόμα, παρόμοιες τρωγοκυτταρικές ιδιότητες είχαν παρατηρηθεί σε πρόσφατα απομονωμένα κύτταρα από ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν πως η τρωγοκυτταρική του HLA-G μπορεί να συμβεί ανάμεσα σε αιμοποιητικά κακοήθη κύτταρα ή άλλα κακοήθη κύτταρα στην ανάπτυξη της νόσου (Lin and Yan, 2018).



Εικόνα 11 - Η ανοσιακή καταστολή που επάγεται μέσω διακυτταρικής μεταφοράς του καρκινικού HLA-G. (Από Lin & Yan, 2019).

(A) Τα HLA-G καρκινικά κύτταρα μπορούν να αποκτήσουν HLA-G μόρια από HLA-G⁺ καρκινικά κύτταρα και γίνονται HLA-G^{acq+} μέσω τρωγοκυττάρωσης (α), εξωσωμάτων (β) και σωληνοειδών νανοσωληνίσκων (γ).

(B) Τα ανοσιακά κύτταρα μπορούν να αποκτήσουν HLA-G μόρια από HLA-G⁺ καρκινικά κύτταρα και γίνονται HLA-G^{acq+} ανοσιακά κύτταρα, όπως HLA-G^{acq+}CD4⁺T κύτταρα, HLA-G^{acq+}CD8⁺T κύτταρα, HLA-G^{acq+}NK κύτταρα και HLA-G^{acq+}CD14⁺ μονοκύτταρα.

(Γ) Ανοσιακά κύτταρα μπορούν να αποκτήσουν HLA-G μόρια από HLA-G⁺ ανοσιακά κύτταρα και γίνονται HLA-G^{acq+} ανοσιακά κύτταρα όπως HLA-G^{acq+}CD4⁺T κύτταρα, HLA-G^{acq+}CD8⁺T κύτταρα και HLA-G^{acq+} μονοκύτταρα. Οι λειτουργίες των ανοσιακών κυττάρων καταστέλλονται αφού αποκτήσουν HLA-G μέσω διάφορων διακυτταρικών μεταφορών.

Αυτό που φαίνεται από τα παραπάνω είναι η ανάγκη του όγκου να “καταπολεμήσει” το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή για να επιβιώσει. Η ανοσοδιαμόρφωση έχει αναγνωριστεί σαν σημαντική διαδικασία για τη προστασία του ξενιστή και περιλαμβάνει τρεις φάσεις: εξουδετέρωση, ισορροπία και διαφυγή (Dunn et al., 2004). Το HLA-G ασκεί επιρροή σε κάθε μια από αυτές τις φάσεις. Στο καρκίνο του ενδομητρίου έχουν περιγραφεί κάποιοι πιθανοί μηχανισμοί που σχετίζουν την έκφραση του HLA-G με την εξέλιξη του σταδίου και τη φτωχή πρόγνωση.

4.1.3. Φάση Εξουδετέρωσης

Σε αυτή τη φάση, τα καρκινικά κύτταρα αναγνωρίζονται και εξουδετερώνονται από το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβάνοντας τόσο το έμφυτο όσο και το επίκτητο μέρος του ανοσοποιητικού. Το HLA-G που εκφράζεται από τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να μειώσει τη κυτταρολυτική ικανότητα των Tγ/δ κυττάρων, CD8+ T κυττάρων, και NK κυττάρων μέσω IL2 και IL4 σηματοδότησης. Το HLA-G που εκφράζεται από τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να αναστείλει στα ουδετερόφιλα την έκκριση κυτταροκινών και χημειοκινών. Ο όγκος μπορεί να επάγει την έκφραση του HLA-G σε άλλα κύτταρα, όπως τα μυελοειδή αντιγονοπαρουσιαστικά, και σε αυτή τη περίπτωση δεν αναστέλλονται οι λειτουργίες των κυττάρων τελεστών αλλά η παραγωγή τους (Bai et al., 2020).

4.1.4. Φάση Ισορροπίας

Σε αυτή τη φάση, μια μεγάλη ποσότητα μεταλλαγμένων κυττάρων εξουδετερώνονται από το ανοσοποιητικό σύστημα, ενώ κάποια μπορεί να επιβιώσουν χάρη σε κάποιο πλεονέκτημα που έχουν. Η έκφραση του HLA-G σε αυτή τη φάση κατά πάσα πιθανότητα είναι χαμηλή και δε συμβαίνει σε όλα τα καρκινικά κύτταρα, ωστόσο, είναι αρκετή για να μειώσει την αντιδραστικότητα των ανοσιακών κυττάρων, διευκολύνοντας τη παραγωγή ρυθμιστικών κυττάρων και τη προώθηση ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών όπως IL-10 ή την αναστολή των χημειοκινών.

Όταν δεν εκφράζεται HLA-G από τον αρχικό όγκο (Carosella et al., 2015), η ξαφνική έκφραση μπορεί να προκαλέσει ανισορροπία στη φάση ισορροπίας και να ξεκινήσει τη φάση διαφυγής, ασκώντας ένα ισχυρό ανοσοανασταλτικό αποτέλεσμα.

4.1.5. Φάση Διαφυγής

Τα τροποποιημένα καρκινικά κύτταρα που επιβιώνουν τη φάση ισορροπίας θα εισέλθουν τη φάση διαφυγής όπου η ανάπτυξη του όγκου συνεχίζει χωρίς την ανοσιακή πίεση. Οι όγκοι συνήθως εντοπίζονται κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης λόγω του μεγέθους και η συμβολή του HLA-G στη διαφυγή του ανοσοποιητικού ερευνάται σε αυτή τη φάση. Τείνουν να εκφράζουν HLA-G στην επιφάνεια των κυττάρων ενώ έχουν χάσει μόρια τα οποία είναι σημαντικά για την αναγνώριση από το ανοσοποιητικό, κάνοντας τα λιγότερο επιρρεπή σε κύτταρα τελεστές. Η IL-10, μια ανοσοκατασταλτική κυτταροκίνη, εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες σε αυτή τη φάση και ρυθμίζει την έκφραση του HLA-G (Moreau et al., 1999).

Ωστόσο, το HLA-G μπορεί να μην εκφράζεται κατά τη διάρκεια εισαγωγής στη φάση διαφυγής, γιατί στη διάρκεια της ανάλυσης, δεν εκφράζουν όλοι οι όγκοι HLA-G (Carosella et al., 2015). Ο τρόπος με τον οποίο το HLA-G ωφελεί τον όγκο μπορεί να είναι ανοσολογικός ή μη ανοσολογικός, αφού η πρόσφατη έρευνα in vivo έχει δείξει ότι το HLA-G διευκολύνει το σχηματισμό μεταστάσεων σε ανοσοανίκανα ζώα (Liang et al., 2002; Aagaugé et al., 2011; Loumagne et al., 2014; Lin et al., 2012, 2013; Rucci et al., 2011).

4.2. Αυτοάνοσα νοσήματα

Οι αυτοάνοσες ασθένειες είναι παθολογικές καταστάσεις κατά τις οποίες το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται και βλάπτει τους ιστούς του οργανισμού. Έχοντας υπόψη ότι το HLA-G έχει ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες, ενδεχομένως να εμφανίζει επίδραση στις συγκεκριμένες νόσους. Έγινε μία πρόσφατη μελέτη από τους Melo-Lima et al., στην οποία περιγράφηκε στενή σχέση ανάμεσα στο HLA-G και στο γονίδιο της αυτοάνοσης ρύθμισης (AIRE) (Melo-Lima et al., 2019). Πιο συγκεκριμένα, το AIRE προώθησε την ενεργοποίηση του HLA-G με αύξηση της ολικής μεταγραφής με αποτέλεσμα να επηρεαστεί η αποδοχή αυτοαντιγόνων. Έτσι, έχει αναφερθεί ότι η μελέτη των πολυμορφισμών του HLA-G στις αυτοάνοσες ασθένειες έχει επιφέρει θετικές και αρνητικές συσχετίσεις (Gautam et al., 2019). Πολλές αυτοάνοσες νόσοι μοιράζονται γονίδια ευαισθησίας, τα οποία ανήκουν κυρίως στο μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας, με τα κλασσικά και μη κλασσικά μόρια εμπλέκονται στην παρουσίαση πεπτιδίων. Δυσλειτουργία αυτών των μηχανισμών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αυτο-αντιδραστικών T-κυττάρων, οδηγώντας έτσι στην παθογένεση μίας αυτοάνοσης ασθένειας. Ας μην ξεχνάμε ότι το HLA-G συμβάλλει στην ρύθμιση ανοσολογικών απαντήσεων. Η επώαση των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος

(PBMC) με κύτταρα που εκφράζουν το HLA-G ευνοεί την μετατόπιση του φάσματος των κυτταροκινών προς τον τύπο Th2, ενώ η επώαση με διαλυτό HLA-G ενδέχεται να έχει το αντίθετο αποτέλεσμα, σχηματίζοντας ένα αντι-φλεγμονώδες περιβάλλον λόγω της έκκρισης IL-10 (Kanai et al., 2001). Πιστεύουμε λοιπόν ότι το HLA-G, ως ένα ανοχικό μόριο, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια και πορεία μίας αυτοάνοσης ασθένειας, ωστόσο δεν του έχει δοθεί αρκετή σημασία έως τώρα (Donadi et al., 2010).

4.2.1. Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μία αυτοάνοση ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), κατά την οποία συμβαίνει σταδιακή καταστροφή της μυελίνης που περιβάλλει τις νευρικές ίνες με αποτέλεσμα σοβαρές νευρολογικές βλάβες. Η πορεία της νόσου μπορεί να ακολουθήσει τέσσερα κλινικά πρότυπα: υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS), που αντιστοιχεί στο 80-90% των περιπτώσεων στο ξεκίνημα, δευτερογενή βαθμιαία σκλήρυνση κατά πλάκας (SPMS), πρωτογενή βαθμιαία σκλήρυνση κατά πλάκας (PPMS) και βαθμιαία υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (PRMS) (Rodi et al., 2016).

Η παθογένεση της σκλήρυνσης κατά πλάκας δεν είναι ακόμα τελείως κατανοητή, ωστόσο ενδέχεται η ανοσία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) να δυσλειτουργεί με αποτέλεσμα τον σχηματισμό αυτό-αντιδραστικών T κυττάρων που μεταναστεύουν στο ΚΝΣ, όπου ενεργοποιούνται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και προκαλούν βλάβη (Dendrou, Fugger and Friese, 2015). Θεωρείται ότι ο εγκέφαλος αποτελεί ανοσολογικά προνομιούχα περιοχή και πιστεύουμε ότι η ελλιπής και αναποτελεσματική ανοσιακή απόκριση σε αντιγόνα συμβαίνει λόγω του αντι-φλεγμονώδους και προ-αποπτωτικού (σχετικά με τα κύτταρα που εισβάλλουν) περιβάλλοντος στον εγκέφαλο, της περιορισμένης πρόσβασης σε αντιγόνα προερχόμενα από τον εγκέφαλο στα λεμφικά όργανα, της ύπαρξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, της χαμηλής έκφρασης μορίων MHC στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και της έλλειψης δένδριτικών κυττάρων (Castro Dias, Mapunda, Vladymyrov and Engelhardt, 2019; Sampson, Gunn, Fecci and Ashley, 2019). Αυτό, ωστόσο, δεν αναιρεί ότι έντονες ανοσιακές αντιδράσεις συμβαίνουν στο ΚΝΣ. Η κύρια άποψη που υποστηρίζει την αυτοάνοση αιτιολογία της σκλήρυνσης κατά πλάκας αποτελεί η παρουσία των βοηθητικών T1-κυττάρων (Th1) που παράγουν ιντερφερόνες και αναγνωρίζουν πεπτίδια του καλύμματος μυελίνης (Rodi et al., 2016). Σε αυτήν την νόσο, τα επίπεδα του HLA-G στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό έχουν συσχετιστεί με ευρήματα απεικόνισης ενδεικτικά της δραστηριότητας της νόσου αντίστροφα (Fainardi et al., 2008) και είναι πολύ λογικό να παίζει κάποιο ρόλο το HLA-G κα-

θώς η ασθένεια σχετίζεται άμεσα με την απορρύθμιση των T-κυττάρων που ρυθμίζονται και από το HLA-G.

Ανιχνεύτηκε ανοσοαντιδραστικότητα στην ζώνη μετάβασης μεταξύ του κέντρου της πλάκας και του περιβλήματος των κακώσεων καθώς και σε οξείες και χρόνιες ενεργές πλάκες. Η κοντινή στις κακώσεις της νόσου φυσιολογική φαιά ουσία ήταν κυρίως αρνητική για το HLA-G, ενώ η έκφραση του HLA-G της κοντινής φυσιολογικής λευκής ουσίας ήταν παρόμοια με τα επίπεδα έκφρασης των ορίων των κακώσεων (Wiendl et al., 2005). Στις αρχικές και έντονα φλεγμονώδεις κακώσεις της ασθένειας, υπήρξε άφθονη έκφραση του HLA-G από μακροφάγα/ενεργοποιημένα κύτταρα της μικρογλοίας. Παρομοίως το περίβλημα των ενεργοποιημένων κυττάρων της μικρογλοίας που υπέφεραν κακώσεις ανιχνεύτηκε ως ανοσοαντιδραστικό στο HLA-G, καθώς και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μηνιγγικά αγγεία και τα κύτταρα του αραχνοειδούς καλύμματος (Wiendl et al., 2005)

Ωστόσο έχουν ανιχνευτεί κατασταλτικοί υποδοχείς του HLA-G σε χρόνιες ενεργές πλάκες και ανήκουν στην οικογένεια μεταγράφων όμοιων με ανοσοσφαιρίνες ILT-2 και ILT-4. Πιο συγκεκριμένα, έχοντας τα μακροφάγα και την μικρογλοία ως κυτταρικές πηγές, μπορούσε να ανιχνευτεί η ανοσοαντιδραστικότητα του ILT2 στο κέντρο και στα όρια της πλάκας και ομοιάζε την ανοσοαντιδραστικότητα του HLA-G (Wiendl et al., 2005). Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό έχει προταθεί ότι αποτελεί εν μέρει το λειτουργικό ισοδύναμο του λεμφικού συστήματος για το ΚΝΣ. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας βρέθηκαν έντονα αυξημένα τα επίπεδα του HLA-G σε CD14+ μονοκύτταρα σε σύγκριση με το περιφερικό αίμα. Είναι άξιο σημείωσης ότι το HLA-G εκφραζόμενο από μονοκύτταρα ανιχνεύτηκε ως ασήμαντο και αρνητικό παράγοντα της ανοσιακής ρύθμισης που ρυθμίζει αρνητικά την παραγωγή των κυτταροκινών τύπου Th1 και Th2, καταστέλλοντας την ενεργοποίηση των αυτόλογων CD4+ T-κυττάρων και ειδικών για αντιγόνα και προκαλώντας την απενεργοποίηση T-κυττάρων (Lazana et al., 2012; Mitsdörffer et al., 2004). Επιπλέον, ένας μικρός αριθμός από CD4+ (συμπεριλαμβάνοντας και τα CD4+ Tregs) και CD8+ T-κύτταρα εξέφρασαν HLA-G στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας (Wiendl et al., 2005). Τα HLA-G+CD4+ Tregs από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό δείχνουν υψηλή έκφραση του C-C υποδοχέα χημοκινών 5 (CCR5), ο οποίος μπορεί να ευνοεί τη μετανάστευση τους στο νευρικό σύστημα των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, εξουδετερώνοντας την δραστηριότητα των αυτοαντιδραστικών T-κυττάρων. Σε ασθενείς με ενεργή νόσο, η συχνότητα των HLA-G+CD4+ Tregs συσχετίζεται θετικά με την πορεία της νόσου (Huang et al., 2009). Μάλιστα, έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα αυτών των κυττάρων σε αποκρί-

σεις ασθενών στην θεραπεία με ιντερφερόνες ή ναταλιζουμάμπη (Rodi et al., 2016). Επιπλέον, η αυξημένη συχνότητα του +3,142 G αλληλόμορφου στο 14bp DEL/+3,142 G απλοειδές φάνηκε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε σχέση με φυσιολογικά controls (Ben Fredj et al., 2016).

4.2.2. Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE)

Ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος είναι μία φλεγμονώδης και ρευματοειδής αυτοάνοση ασθένεια του συνδετικού ιστού που μπορεί θεωρητικά να επηρεάσει οποιοδήποτε σύστημα οργάνων, συμπεριλαμβανομένων του δέρματος, των αρθρώσεων, των νεφρών, του εγκεφάλου και των αιμοφόρων αγγείων (Tsokos, 2011) και η πορεία της νόσου εξαρτάται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες (Bruschi et al., 2019; Dörner and Furie, 2019), ανάμεσα στους οποίους παίζει σημαντικό ρόλο η δυσλειτουργία των ρυθμιστικών T-κυττάρων και η πολυκλωνική ενεργοποίηση των B-κυττάρων που οδηγεί στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων (Li, Deng, Yang and Wang, 2019; Ohl and Tenbrock, 2015; Tsokos, 2020). Η ανοσιακή απάντηση αποτελείται κυρίως από κυριαρχία των Th2 κυττάρων.

Δυστυχώς, οι πηγές σχετικά με την έκφραση του HLA-G σε ασθενείς με λύκο παραμένουν περιορισμένες. Οι Rosado et al. (Rosado et al., 2008) και οι Chen et al. (Chen et al., 2012) έδειξαν ότι τα επίπεδα διαλυτού HLA-G και IL-10 σε ασθενείς με λύκο συγκριτικά με τα φυσιολογικά controls, ενώ Rizzo et al. (Rizzo et al., 2008) παρατήρησαν το αντίθετο (Rudstein-Svetlicky, Loewenthal, Horejsi and Gazit, 2007). Οι Monsiváis-Urenda et al. (Monsiváis-Urenda et al., 2010) ανέφεραν ότι τα μονοκύτταρα και τα CD83+ δενδριτικά κύτταρα από ασθενείς με λύκο έδειξαν μειωμένη έκφραση του HLA-G σε σύγκριση με φυσιολογικά controls. Επιπλέον, τα μονοκύτταρα από ασθενείς με λύκο έδειξαν μειωμένη έκφραση του HLA-G ως απόκριση σε διέγερση με IL-10, και όταν αντιμετωπίστηκαν με INF-γ έδειξαν περιορισμένη ικανότητα να καταστείλουν τον πολλαπλασιασμό αυτόλογων λεμφοκυττάρων. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι τα λεμφοκύτταρα των ασθενών με λύκο έδειξαν μειωμένη ικανότητα να αποκτήσουν μόρια του HLA-G με τρωγοκυττάρωση από τα αυτόλογα μονοκύτταρα σε σύγκριση με λεμφοκύτταρα από φυσιολογικά άτομα (Monsiváis-Urenda et al., 2010). Αντιθέτως, οι Contini Murdaca, Puppo και Negrini (Contini, Murdaca, Puppo and Negrini, 2020) και άλλοι ερευνητές ανέφεραν ότι το ποσοστό των κυττάρων που εκφράζουν το HLA-G (πιο συγκεκριμένα, HLA-G+ μονοκύτταρα, CD4+, CD8+ και διπλά θετικά CD4+/CD8+) ανάμεσα στα μονοπύρνα κύτταρα περιφερικού αίματος είναι σημαντικά μεγαλύτερο σε ασθενείς με λύκο από ότι σε φυσιολογικά controls (Negrini et al.,

2020; Rosado et al., 2008). Επιπροσθέτως, μέσα στον πληθυσμό διπλά θετικών κυττάρων, ο υποπληθυσμός CD4dullCD8high κυττάρων αποδείχτηκε ως μεγάλο ποσοστό των HLA-G+ κυττάρων, ενώ το HLA-G ήταν εικονικά απόν στον ίδιο υποπληθυσμό υγιών ατόμων (Negrini et al., 2020). Δεν γνωρίζουμε την λειτουργία των περιφερικών διπλά θετικών HLA-G+ κυττάρων, ωστόσο είναι αξιοσημείωτο ότι φαίνονται να εξωτερικεύουν έναν κατασταλτικό ρόλο στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με λύκο (Wu et al., 2014).

Το γονίδιο του HLA-G αναγνωρίζεται ως ένας νέος ανεξάρτητος τύπος για τον λύκο έπειτα της χαρτογράφησης των SNPs (Fernando et al., 2012). Ειδικότερα, αναλύθηκαν ο πολυμορφισμός 14-bp INS/DEL και το HLA-G +3142C>G SNP σε ασθενείς με λύκο. Οι ασθενείς με λύκο έδειξαν μεγαλύτερη συχνότητα του 14-bp INS αλληλόμορφου και του 14-bp INS/INS γονοτύπου (Rizzo et al., 2008) και η ομάδα με τους ετεροζυγώτες έδειξε μειωμένη δραστηριότητα της ασθένειας (SLEDAI) σε σύγκριση με την ομάδα ομοζυγωτών (Veit et al., 2009). Αντιθέτως, η αξιολόγηση του πολυμορφισμού 14-bp INS/DEL σε πληθυσμό ασθενών με λύκο από την Βραζιλία δεν εμφάνισε καμία συσχέτιση (Pedroza et al., 2011), ενώ οι συχνότητες του αλληλόμορφου +3142G και του γονοτύπου +3142G/G ήταν αυξημένες σε ασθενείς με λύκο συγκριτικά με φυσιολογικά controls (Consiglio et al., 2011; Lucena-Silva et al., 2013). Εν κατακλείδι, αυτά τα δεδομένα συνιστούν ένα πιθανό ρόλο της έκφρασης του HLA-G στην τροποποίηση της κατάστασης της ασθένειας: προτείνεται ότι η αυξητική ρύθμιση της μεμβρανικής έκφρασης του HLA-G από τα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος μπορεί να αντανάκλα την προσπάθεια ρύθμισης της υπεραντιδραστικής ανοσολογικής κατάστασης που επικρατεί στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

4.2.3. Ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA)

Η ρευματοειδής είναι μία φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στα κύτταρα των αρθρώσεων. Ο κίνδυνος για πρόκληση ρευματοειδούς αρθρίτιδας επηρεάζεται από ένα συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Τα προφίλ της γονιδιακής έκφρασης (GEPs) προερχόμενα από μονοκύτταρα κύτταρα του μυελού των οστών ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν 1.910 αρνητικά ρυθμισμένα και 764 θετικά ρυθμισμένα γονίδια (Veit et al., 2008), μέσα στα οποία συμπεριλαμβάνεται και το γονίδιο του HLA-G και ο ρόλος των πολυμορφισμών του έχει αξιολογηθεί σε διάφορες μελέτες χωρίς δυστυχώς να έχει βρεθεί κάποιο τελικό και κοινό αποτέλεσμα.

Πιο συγκεκριμένα, έγινε μοριακή αξιολόγηση για τον πολυμορφισμό 14-bp INS/DEL σε 256 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 356 φυσιολογικά control και δεν αναφέρθηκε κάποια διαφορά στην συχνότητα των αλληλόμορφων και γονοτύπων καθώς και συσχέτιση των χαρακτηριστικών της ασθένειας (Veit et al., 2008). Αναλύθηκαν δύο SNP (rs1736936, - 1305G/A και rs2735022, - 689A/G) στην περιοχή του εκκινητή του HLA-G σε Κορεάτικο πληθυσμό και δεν βρέθηκε σύνδεση τους με την ανάπτυξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Kim et al., 2011). Έπειτα, σε αξιολόγηση σε Βραζιλιανό στρατιωτικό σώμα, παρατηρήθηκαν οι εξής επιπτώσεις των 3'UTR πολυμορφισμών στην επακολούθηση με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι Catamo et al. παρατήρησαν ότι η ασθένεια είχε σημαντική συσχέτιση με τα SNPs - 762C > T, - 716T > G, - 689A > G, - 666G > T, - 633G > A, - 486A > C και - 201G > A (rs1632946; rs2249863; rs2735022; rs35674592; rs1632944; rs1736933; και rs1233333) (Catamo et al., 2014).

Αποκαλύφθηκε μάλιστα ότι υπάρχει σύνδεση μεταξύ του 14-bp DEL αλληλόμορφου και της ευαισθησίας στην νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (JIA) σε γυναίκες, κάτι που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι δύο ασθένειες διαφέρουν σε παθολογικά στοιχεία (Veit et al., 2008). Οι ασθενείς με RA και JIA παρουσιάζουν χαμηλότερο διαλυτό HLA-G ορού από τα φυσιολογικά controls (Prigione et al., 2010), πιθανότητα λόγω της χρόνιας φύσης της φλεγμονής, ενώ το αρθρικό υγρό των ασθενών με JIA παρουσίασε υψηλότερα επίπεδα διαλυτού HLA-G από τα controls (Catamo et al., 2014). Έχει παρατηρηθεί ότι τα μόρια HLA-G ενδυναμώνονται σε αρθρικούς ινοβλάστες από φλεγμονώδεις αρθρώσεις (Ongaro et al., 2010) και ότι τα υψηλά επίπεδα διαλυτού HLA-G σχετίζονται με την δραστηριότητα της νόσου (Verbruggen et al., 2006) στην νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Επιπλέον, ο πολυμορφισμός 14-bp INS/DEL έχει αξιολογηθεί ως βιοδείκτης για την θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η θεραπεία με μεθοτρεξάτη (MTX) προκαλεί αυξημένη παραγωγή της IL-10 σε ασθενείς με καλύτερη απόκριση στην θεραπεία (Rudwaleit et al., 2000) και μπορεί να ενδυναμώσει την έκκριση του HLA-G από μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος (Rizzo et al., 2005). Οι Rizzo et al. Παρατήρησαν ότι ο γονότυπος 14-bp INS/DEL ήταν αυξημένο σε ασθενείς με καλή απόκριση στην θεραπεία με μεθοτρεξάτη (Rizzo et al., 2006), ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι έχουν παρατηρηθεί και τα αντίθετα αποτελέσματα (Kooloos et al., 2010; Stamp et al., 2008).

4.2.4. Συστηματική σκληροδερμία (SSc)

Η συστηματική σκληροδερμία είναι μία χρόνια ρευματοειδής ασθένεια του συνδετικού ιστού, της οποίας τα αίτια είναι άγνωστα και πιο συχνά επηρεάζει γυναίκες. Χαρακτηρίζεται από διάχυτη ίνωση, αγγειοπάθεια και δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Πέρα από την παθολογία του δέρματος, η νόσος μπορεί να επηρεάσει πολλαπλά συστήματα οργάνων, συμπεριλαμβανομένων του μυοσκελετικού, του καρδιαγγειακού, του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού (Gabrielli, Avvedimento and Krieg, 2009; Gemignani et al., 2013). Οι ασθενείς παρουσιάζουν περίπλοκες εναλλακτικές της φυσιολογικής λειτουργίας των υποπληθυσμών των ανοσοποιητικών κυττάρων, συγκεκριμένα των Th17 λεμφοκυττάρων και Tregs, των CD4 καθώς και των CD8+ υποσυνόλων (Fenoglio et al., 2011; Fenoglio et al., 2012; Papp et al., 2011; Tardito et al., 2013). Μόνο οι ασθενείς με μακρύτερη επιβίωση, μικρότερη συχνότητα από αγγειακά δερματικά έλκη, αραχνοειδείς φλέβες και φλεγμονώδη πολυαρθραλγία εμφανίζουν έκφραση των μορίων του HLA-G σε βιοψίες δέρματος (Wastowski et al., 2009). Για αυτόν τον λόγο πιστεύουμε πως το HLA-G σχετίζεται με τον έλεγχο των μηχανισμών της ανοσίας σε δερματικό επίπεδο.

Οι Contini et al. ανέλυσαν τον ρόλο του μεμβρανικού καθώς και διαλυτού HLA-G σε ασθενείς με συστηματική σκληροδερμία και παρατήρησαν ότι τα ποσοστά των HLA-G+ μονοκύτταρων, CD4+ T-κυττάρων, CD8+ T-κυττάρων και διπλά θετικών κυττάρων είναι σημαντικά αυξημένα στους συγκεκριμένους ασθενείς από ότι σε φυσιολογικά control (Contini et al., 2018). Μάλιστα, ένας υποπληθυσμός των διπλά θετικών CD4^{dull}CD8^{high} λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκε ότι εκφράζει έντονα το HLA-G. Είναι απαραίτητο να μελετηθεί ο ρόλος των διπλά θετικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα ασθενών με συστηματική σκληροδερμία, ωστόσο τα συγκεκριμένα κύτταρα βρέθηκαν σε φλεγμονώδεις ιστούς ασθενών με διαταραχές μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύστημα και στο δέρμα ασθενών με πρώιμη ενεργή συστηματική σκληροδερμία, κάτι που αποτελεί ενδιαφέρον καθώς τα συγκεκριμένα κύτταρα ενδέχεται να έχουν έντονη κατασταλτική δράση.

Σε ασθενείς με συστηματική σκληροδερμία βρέθηκαν υψηλότερα τα επίπεδα διαλυτού HLA-G στο πλάσμα από ότι σε φυσιολογικά controls. Βέβαια, τα επίπεδα των ισομορφών sHLA-G1 και sHLA-G5 ήταν συγκρίσιμα και δεν παρατηρήθηκε κάποια αξιοσημείωτη διαφορά στα επίπεδα αυτά ή του ολικού sHLA-G μεταξύ των μορφών της ασθένειας. Τα επίπεδα ολικού sHLA-G πλάσματος σχετίζονταν με αυξημένα επίπεδα TGF- β περιφερικού αίματος στους ασθενείς (Contini et al., 2018), κάτι που έρχεται σε συμφωνία με in

in vitro δεδομένα ότι έπειτα από επώαση με sHLA-G, η παραγωγή του TGF- β από μυελομονοκύτταρα αυξάνεται σημαντικά (McIntire et al., 2004).

Τέλος, είναι πιθανό το HLA-G να εμπλέκεται στην παθογένεση της συστηματικής σκληροδερμίας εφόσον παρατηρείται αυξημένη μεμβρανική έκφραση του HLA-G από τα PBMC και παράλληλα αυξημένα επίπεδα sHLA-G στο πλάσμα, κάτι που μπορεί να αντανάκλα την προσπάθεια ελέγχου των μηχανισμών της ανοσίας κατά την νόσο (Contini et al., 2018).

4.2.5. Διαβήτης

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο διαβήτης τύπου 1 και 2 παρουσιάζουν ανοσολογικές διαταραχές που χειροτερεύουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Έχει βρεθεί ότι το διαλυτό HLA-G σχετίζεται με τον διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και συγκεκριμένα, τα άτομα αυτά παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα sHLA-G (Solini et al., 2010).

Με βάση αυτά δεδομένα, θεωρείται πιθανή η επίπτωση αντιγόνων HLA-G στη διαβητική κατάσταση. Μάλιστα, τα SNPs rs4122198, rs2394186, rs1619379 και rs1611133 που βρίσκονται κοντά στο γονίδιο του HLA-G έχουν συσχετιστεί με τον διαβήτη τύπου 1 (Eike et al., 2008), με τα δενδριτικά κύτταρα σε ασθενείς να παράγουν λιγότερο HLA-G ως απόκριση στην INF- β σε σύγκριση με φυσιολογικά controls (Abediankenari, Eslami, Sarrafnejad, Mohseni, and Larijani, 2007). Επιπροσθέτως, ο γονότυπος 14-bp INS/INS μπορεί να συνεισφέρει στην ανάπτυξη υψηλής αγγειακής πίεσης στον διαβήτη τύπου 2 (García-González et al., 2014). Έχει ανιχνευτεί HLA-G σε κάποια εκκριτικά κοκκίδια στην επιφάνεια των κυττάρων πρωτευόντων κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος που διεγείρονται και εκκρίνουν ινσουλίνη (Cirulli et al., 2006). Ενώ δεν έχει αποκαλυφθεί ακόμα ο ρόλος του HLA-G στον διαβήτη, με αυτά τα δεδομένα υποθέτουμε ότι η διαταραγμένη έκφραση του HLA-G στα παγκρεατικά νησίδια θα μπορούσε να υποστηρίξει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και την πρόκληση διαβήτη.

4.3. Μικρόβια

Οι ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες δε περιορίζονται στο καρκίνο και στα αυτοάνοσα νοσήματα αλλά συμμετέχουν και στη περίπτωση των λοιμώξεων. Θα δούμε κάποια από τα μικρόβια στα οποία φαίνεται να εκφράζεται το HLA-G και να επηρεάζει την έκβαση της νόσου.

4.3.1. Παράσιτα

4.3.1.1. Ελονοσία

Η ελονοσία έχει αποτελέσει κίνδυνο για την παγκόσμια υγεία εδώ και χρόνια και ακόμα κι αν έχει γίνει τεράστια και επιτυχής προσπάθεια να μειωθεί η θνησιμότητα τα τελευταία χρόνια, παραμένει πολύ επικίνδυνη στην ενδημικές περιοχές (Αφρική, Νοτιοανατολική Ασία, Ανατολική Μεσόγειος και Νότιος Ειρηνικός). Το μεγαλύτερο μέρος των καταγεγραμμένων περιπτώσεων προκαλούνται από το *Plasmodium falciparum* και τα άτομα με μεγαλύτερη επικινδυνότητα προς την λοίμωξη είναι οι έγκυες γυναίκες και τα παιδιά κάτω των 5 ετών. Έχει αναφερθεί ότι σε μολυσμένο από *P. falciparum* πλακούντα, οι τροφοβλάστες παρουσιάζουν μειωμένη έκφραση του HLA-G και τα NK κύτταρα είναι επίσης αυξημένα σε μολυσμένους ασθενείς (Sartelet et al., 2005). Επιπροσθέτως, αυξημένα επίπεδα διαλυτού HLA-G στο πλάσμα του ομφάλιου λώρου έχουν συσχετιστεί με χαμηλό βάρος κατά την γέννα και μεγαλύτερο ρίσκο για μόλυνση από το *P. falciparum* κατά την βρεφική ηλικία (Sadissou et al., 2014).

Μία μελέτη που έγινε σε άτομα από το Νιακάρ στην Σενεγάλη, ανέφερε ότι το αλληλόμορφο +3187G συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μετάδοση σε παιδιά και χαμηλότερη πυκνότητα του παρασίτου κατά την διάρκεια της ασυμπτωματικής λοίμωξης από το *P. falciparum*. Το HLA-G 3'UTR απλοειδές γνωστό ως UTR-1 συσχετίστηκε με μειωμένη παρασιτική πυκνότητα κατά την ασυμπτωματική λοίμωξη σε επικρατή μοντέλα, ενώ το απλοειδές HLA-G UTR-3 συσχετίστηκε με αυξημένη παρασιτική πυκνότητα κατά την συνέχεια και αυξημένη ένταση της ασυμπτωματικής λοίμωξης σε υπολειπόμενα μοντέλα (García et al., 2013).

Μια άλλη μελέτη, επίσης στη Σενεγάλη, εξέτασε τη σχέση των παραλλαγών της 3'UTR περιοχής του HLA-G με την επίκτητη χυμική ανοσία κατά της ελονοσίας. Τα αλληλόμορφα +3010G και +3142C ήταν υπερμεταδιδόμενα σε παιδιά με αυξημένη ολική ανοσοσφαιρίνη IgG και IgG1 έναντι της πλούσιας σε γλουταμίνη πρωτεΐνης (GLURP) του *P. falciparum* και το αλληλόμορφο +3196G είχε προνομιακή μετάδοση σε παιδιά με χαμηλότερη απόκριση των IgG3 ενάντια στην επιφανειακή πρωτεΐνη μεροζώιτη 2 (MSP2). Το απλοειδές UTR-2 συσχετίστηκε με μειωμένη απόκριση των IgG3 ενάντια στην MSP2, υποδηλώνοντας έτσι ότι το HLA-G παίζει κάποιο ρόλο στην ρύθμιση της χυμικής ανοσίας κατά την λοίμωξη από το *P. falciparum* (Sabbagh et al., 2013).

Μία από τις περιπλοκές της ελονοσίας είναι λοίμωξη του πλακούντα λόγω προσκόλλησης μολυσμένων ερυθροκυττάρων στην συγκυτιοτροφοβλάστη, μία περίπτωση που ονομάζεται ελονοσία του πλακούντα (PAM) και σχετίζεται με μητρική αναιμία, χαμηλό βάρος κατά την γέννα, πρόωρη γέννα ή εμβρυικό θάνατο. Τέλος, έχει μία ακόμα επίπτωση της PAM αλλά παραμένει δυσνόητη. Αυτή είναι η δημιουργία ενός φαινομένου αντίστασης στην ανοσία, το οποίο φαίνεται να τροποποιεί την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος του εμβρύου (Le Hesran et al., 1997; Le Port et al., 2012; Mutabingwa et al., 2005). Ωστόσο αυτό θα μπορούσε να είναι ένα πιο γενικό φαινόμενο που περιλαμβάνει την ανοσία ενάντια σε διάφορους λοιμογόνους παράγοντες αντί να είναι αποκλειστικό προς την ελονοσία καθώς τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες με PAM είναι πιο ευαίσθητα σε λοιμώξεις και πέρα από την ελονοσία.

Οι Sartelet et al. ήταν οι πρώτοι που έδειξαν ότι μειώθηκε η έκφραση του μεμβρανικού HLA-G από τους τροφοβλάστες σε μολυσμένους πλακούντες σε σχέση με μη μολυσμένους. Όμως, το HLA-G ανιχνεύθηκε HLA-G σε μακροφάγα του πλακούντα και τα NK κύτταρα ήταν αυξημένα σε μολυσμένους πλακούντες σε σχέση με μη μολυσμένους (Sartelet et al., 2005). Για αυτόν τον λόγο πιστεύουμε ότι το HLA-G παίζει κάποιο ρόλο στα αποτελέσματα γεννών που σχετίζονται με μόλυνση από το *P. falciparum* και πρέπει να εξεταστεί το HLA-G αφού σχετίζεται με το φαινόμενο αυτό.

Όσον αφορά το διαλυτό HLA-G, οι Sadissou et al. το ερεύνησαν σε μία ομάδα παιδιών από το Μπενίν που παρακολουθούνταν από την γέννα τους μέχρι τους 18 μήνες ζωής και βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις διαλυτού HLA-G της μητέρας και του ομφάλιου λώρου. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα sHLA-G πλάσματος του ομφάλιου λώρου συσχετίστηκαν με χαμηλό βάρος κατά την γέννα και επίσης συσχετίστηκαν θετικά με την πιθανότητα ανάπτυξης ελονοσίας κατά την συνέχεια (Sadissou et al., 2014).

Αργότερα, οι d'Almeida et al. χρησιμοποίησαν ανάλυση λανθάνουσας τάξης για να αξιολογήσουν την ευαισθησία στην ελονοσία διαφορετικών υποπληθυσμών παιδιών χαρακτηριζόμενων από συγκεκριμένα επίπεδα HLA-G. Αναγνωρίστηκαν τρεις υποομάδες παιδιών με βάση τα επίπεδα διαλυτού HLA-G τους κατά τον πρώτο χρόνο ζωής τους: τα υψηλά, τα ενδιάμεσα και τα υψηλά επίπεδα. Σε όλες τις υποομάδες τα υψηλά επίπεδα sHLA-G συνδέθηκαν με χαμηλό βάρος κατά την γέννα και μεγαλύτερο αριθμό περιπτώσεων ελονοσίας, ενώ η PAM δεν φάνηκε να σχετίζεται με κάποιο πρότυπο των επιπέδων sHLA-G (d'Almeida et al., 2016). Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη των d'Almeida et al. που έγινε σε μία διαφορετική

ομάδα παιδιών περιέγραψαν ότι η ομοιότητα μεταξύ της μητέρας και του παιδιού στα επίπεδα του sHLA-G (επίπεδα ομφάλιου λώρου και πλάσματος της μητέρας) δεν περιοριζόταν στο χρονικό πλαίσιο του τοκετού. Μάλιστα, τα παιδιά γεννημένα από μητέρες με υψηλά επίπεδα sHLA-G κατά ολόκληρη εγκυμοσύνη φάνηκαν να διατηρούν υψηλά επίπεδα sHLA-G κατά τα δύο πρώτα τους χρόνια ζωής και οι μητέρες με PAM γέννησαν παιδιά με υψηλά sHLA-G επίπεδα κατά την βρεφική ηλικία, ανεξάρτητα από τα δικά τους επίπεδα sHLA-G κατά την εγκυμοσύνη (d'Almeida et al., 2017). Εν κατακλείδι, η σύνδεση μεταξύ της ελονοσίας και του HLA-G επιβεβαιώνεται από αυτές τις μελέτες.

4.3.1.2. Αφρικανική τρυπανοσωμίαση

Η αφρικανική τρυπανοσωμίαση γνωστή και ως “η ασθένεια του ύπνου” προκαλείται από το είδος πρωτόζωου *Trypanosoma brucei*. Προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες σχετικά με την έκφραση του HLA-G κατά την νόσο, ωστόσο γενετικές μελέτες αναφέρουν σύνδεση μεταξύ των περιοχών παραλλαγών των SNPs του γονιδίου HLA-G και της ασθένειας.

Μία μελέτη ανέφερε ότι τα αλληλόμορφα 14-br INS και +3196G είχαν προνομιακή μετάδοση από ετεροζυγώτες γονείς σε παιδιά και συνδέθηκαν μαζί με τα τα απλοειδή UTR-2 και UTR-5 σε ευαισθησία στην νόσο. Αντιθέτως, τα αλληλόμορφα +3003C, +3010G, και +3187G παρουσίασαν χαμηλότερη μετάδοση από τους γονείς σε παιδιά και συσχετίστηκαν μαζί με το το απλοειδές UTR-4 με μειωμένο ρίσκο ανάπτυξης της νόσου (Courtin et al., 2013).

4.3.1.3. Αμερικανική τρυπανοσωμίαση

Η συγκεκριμένη ασθένεια προκαλείται από το παράσιτο *Trypanosoma cruzii* και είναι γνωστή και ως νόσος Chagas. Κατά την χρόνια μορφή της ασθένειας, παρατηρούνται τέσσερις κύριες κλινικές μορφές:

1. Η καρδιακή μορφή, κατά την οποία παρουσιάζονται σταδιακή συμφορητική καρδιακή κατάρρευση, διάφορες καρδιακές αρρυθμίες, θρόμβοι με αγγειακή εμβολή και ξαφνικός θάνατος
2. Η πεπτική μορφή που χαρακτηρίζεται από κλινικές ενδείξεις μεγαοισοφάγου, μεγάλου ή και τα δυο
3. Η καρδιοπεπτική μορφή που συνδυάζει τα κλινικά και παθολογικά στοιχεία της καρδιακής και πεπτικής εμπλοκής
4. Η αόριστη μορφή που αναπτύσσεται χωρίς εμφανή παθολογικά στοιχεία (Marin-Neto

and Rassi, 2009).

Οι Dias et al. παρατήρησαν μειωμένη έκφραση του HLA-G στα καρδιακά και κύτταρα του κόλον σε ασθενείς με την καρδιακή ή πεπτική κλινική μορφή αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σχετικά με την έκφραση του HLA-G στον οισοφάγο ασθενών με την πεπτική μορφή σε σχέση με υγιή άτομα. Επιπλέον, μετά από αξιολόγηση των πολυμορφικών σημείων στην 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου του HLA-G σε Βραζιλιανούς ασθενείς, βρέθηκε ότι το αλληλόμορφο +3003T και οι γονότυποι +3003TT και +3187GG ήταν άτυποι στους συμπτωματικούς ασθενείς και τα αλληλόμορφα +3027C και +3035C οι γονότυποι +3027CC και +3035CC συσχετίστηκαν με την πεπτική μορφή της νόσου. Η μειωμένη συχνότητα των απλοειδών UTR-4 και UTR-7 συσχετίστηκε με συμπτωματικούς ασθενείς και με την πεπτική μορφή αντίστοιχα. Όμως, το απλοειδές UTR-13 συσχετίστηκε με την αόριστη μορφή και το UTR-14 με την καρδιακή (Dias et al., 2015).

4.3.1.4. Τοξοπλάσμωση

Το *Toxoplasma gondii* είναι ένα παράσιτο το οποίο πρέπει υποχρεωτικά να μολύνει έναν ξενιστή ώστε να ολοκληρώσει τον κύκλο ζωής του και η λοίμωξη από αυτό είναι συνήθως καλοήθης, αλλά λοίμωξη στα αρχικά στάδια μίας εγκυμοσύνης μπορεί να καταλήξει σε σοβαρή τοξοπλάσμωση εκ γενετής λόγω κάθετης μετάδοσης και σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις της εγκυμοσύνης, όπως ανωμαλίες ή θάνατο του εμβρύου, αποβολή (Wang et al., 2011), καθώς θεωρούμε ότι συμβαίνει απόπτωση ή νέκρωση των τροφοβλαστών λόγω της αναπαραγωγής του *T. gondii* σε αυτά.

Μετά από ανάλυση αμνιακού υγρού βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα sHLA-G σε γυναίκες με επίκτητη τοξοπλάσμωση κατά την εγκυμοσύνη σε σχέση με μία ομάδα από controls χωρίς ιστορικό πρωτοπαθούς τοξοπλάσμωσης κατά την εγκυμοσύνη (Robert-Gangneux et al., 2011). Σε αυτήν την μελέτη των Robert-Gangneux et al. όλα τα έμβρυα γεννήθηκαν ζωντανά θεωρήθηκε ότι πιθανότατα λαμβάνει μέρος μία επαρκής υποδιαμόρφωση της φλεγμονώδης απάντησης από το HLA-G λόγω της λοίμωξης από *T. gondii* το και αυτό έρχεται αντιμέτωπο με τον κίνδυνο της απώλειας του εμβρύου και τα επίπεδα του HLA-G ήταν τα μεγαλύτερα σε έμβρυα με εκ γενετής μετάδοση της νόσου άρα μπορεί να συμμετέχει στην κάθετη μετάδοση του *T. gondii* όταν υπέρ εκφράζεται.

Οι Zhao et al. έδειξαν έντονη αυξητική ρύθμιση της έκφρασης του HLA-G στις 24 ώρες έπειτα από *in vitro* επιμόλυνση ανθρώπινων τροφοβλαστών και BeWo κυττάρων (εργαστηριακά κύτταρα του πλακούντα που προέρχονται από το χοριοκαρκίνωμα) με το *T.*

gondii και αυτό πιθανώς συμβαίνει λόγω της έκκρισης κυτταροκινών προ-φλεγμονής ως απόκριση στο παράσιτο, με αποτέλεσμα να δίνεται πάτημα σε αυτό να ανατρέψει την άμυνα του ξενιστή. Όταν τα μολυσμένα κύτταρα αντιμετωπίστηκαν με IL-10, η έκφραση του HLA-G στους ανθρώπινους τροφοβλάστες μειώθηκε σημαντικά σχετικά με τα μολυσμένα κύτταρα και οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα απόπτωσης στους μολυσμένους τροφοβλάστες (Zhao et al., 2013). Επιπλέον οι Han et al. περιέγραψαν περαιτέρω ότι υπερβολική έκκριση διαλυτού HLA-G μπορεί να προκαλέσει απόπτωση των NK κυττάρων έπειτα από λοίμωξη με το T. gondii (Han et al., 2014).

4.3.1.5. Σπλαχνική Λεισμανίαση (VL)

Η ασθένεια αυτή προκαλείται από το γένος Leishmania και είναι η δεύτερη πιο συχνή αίτια θανάτου από παρασίτωση μετά την ελονοσία. Η σπλαχνική μορφή της ασθένειας είναι η πιο σοβαρή και είναι θανάσιμη κατά το 95% των περιπτώσεων εάν δεν αντιμετωπιστεί. Με βάση τον ΠΟΥ, είναι πολύ ανησυχητικό το ζήτημα της συλλοίμωξης HIV/VL καθώς η σπλαχνική λεισμανίαση έχει συσχετιστεί με διαδικασίες ανοσοκαταστολής και μπορεί να ευνοηθεί από την ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος κατά το AIDS.

Οι Donaghy et al. έδειξαν ότι σε μολυσμένα με Leishmania άτομα, τα επίπεδα περιφερικού διαλυτού HLA-G ήταν μεγαλύτερα από ότι σε φυσιολογικά controls και μάλιστα, μπορεί να παρουσιάζουν στρατηγική του παρασίτου για την αποφυγή της κυτταρικής ανοσίας με τον σχηματισμό ενός ανοχικού περιβάλλοντος. Όμως, αυτό καταπιέζει τα NK κύτταρα, τα οποία είναι απαραίτητα για την διατήρηση της ανοσίας στην VL και έτσι ενδέχεται να επιμείνει το παράσιτο. Είναι αξιοσημείωτο ότι το ποσοστό των HLA-G θετικών ασθενών και η μέση τιμή διαλυτού HLA-G ανιχνεύτηκαν πολύ χαμηλότερες σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV και VL από ότι σε ασθενείς μόνο με HIV λοίμωξη οπότε πιστεύουμε ότι οι δύο αυτές λοιμώξεις μπορεί να έχουν καταστροφικές επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα και το HLA-G να σχετίζεται με αυτό (Donaghy et al., 2007). Η ίδια ομάδα παρουσίασε επίσης ότι το διαλυτό HLA-G μαζί με την δραστηριότητα της IDO και τις κυτταροκίνες Th1/Th2 μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν βιοδείκτη στην αξιολόγηση της VL μετά από αντιμετώπιση, τουλάχιστον σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (Gangneux et al., 2013).

4.3.2. Ιοί

Οι ιοί έχουν αναπτύξει διάφορες στρατηγικές για να διαφεύγουν το κυτταροτοξικό αποτέλεσμα των ανοσιακών κυττάρων τελεστών. Ως επακόλουθο, η αυξημένη έκφραση του

HLA-G, επαγόμενη από τον ίδιο τον ιό ή από την παρουσία ενός φλεγμονώδους περιβάλλοντος που περιέχει μεταγραφικούς και μετα-μεταγραφικούς παράγοντες που ρυθμίζουν θετικά την έκφραση του HLA-G, μπορεί να επιδεινώσει την ιική νοσηρότητα ή/και θνησιμότητα του ασθενούς. Η επιρροή του HLA-G έχει μελετηθεί σε διάφορες χρόνιες ιικές λοιμώξεις, κάποιες από τις οποίες σχετίζονται με νεοπλαστικό σχηματισμό, όπως ο ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (human immunodeficiency virus – HIV), ο ιός ανθρώπινος θηλωμάτων (human papillomavirus – HPV), ο ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός (human cytomegalovirus – hCMV) και οι ηπατοτρόποι ιοί (hepatitis viruses) (Donadi et al., 2011).

4.3.2.1. Ηπατοτρόποι ιοί

Η αυξημένη έκφραση του HLA-G από τα ηπατοκύτταρα σε δείγματα ηπάτων μολυσμένων από HCV, έχει συσχετισθεί με ήπια στάδια ίνωσης και εναπόθεση αιμοσιδηρίνης (de OliveiraCrispim et al., 2012). Πέραν των ηπατοκυττάρων, έκφραση του HLA-G παρατηρήθηκε σε μαστικά κύτταρα παρόντα σε περιοχές με ίνωση (Amiot et al., 2014). Αυξημένα επίπεδα πλασματικών sHLA-G σχετίζονται με χρόνια μόλυνση HCV και αυξημένα επίπεδα IL-10 και IFN- γ (Weng et al., 2011). Αφού η θεραπεία των μαστικών κυττάρων με IL-10 και τάξης I ιντερφερόνες επάγουν την έκφραση HLA-G (Amiot et al., 2014), κύτταρα που έχουν διεισδύσει ίσως έχουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της χρόνιας λοίμωξης και στην επαγωγή χρόνιων επιλογών (Dias et al., 2015).

Μια έρευνα έχει συσχετίσει την αυξημένη έκφραση του HLA-G στα ηπατοκύτταρα με το HBV ιικό φορτίο (Souto et al., 2011). Άλλες έρευνες συσχέτισαν τα αυξημένα επίπεδα sHLA-G ορού/πλάσματος με ηπατίτιδα Β (Park et al., 2012; Shi et al., 2011; Han et al., 2014), με αυξημένο ποσοστό CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T ρυθμιστικών και HLA-G⁺CD14⁺ μονοκυττάρων σε ασθενείς που εμφανίζουν οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα (Shi et al., 2011), ενεργή ηπατίτιδα Β (Park et al., 2012) και HBeAg αρνητική ηπατίτιδα, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών αλανίνης (Han et al., 2014).

Αναφορές υποδεικνύουν ότι η έκφραση του HLA-G σε κύτταρα JEG-3 χοριοκαρκινώματος αναστέλλει την ενεργοποίηση του STAT3 αλλά όχι την έκφρασή του. Η επαγωγή του IL-6 επαναφέρει την ενεργοποίηση του STAT3 και αυξάνει την έκφραση του HLA-G (Liu, Gu and Li, 2013). Μπορεί να υποθετηθεί ότι η έκφραση του HLA-G στα HBV μολυσμένα ηπατοκύτταρα μπορεί να είναι αποτέλεσμα της έκκρισης IL-6 από Kupffer κύτταρα. Συνεπώς, η ενεργοποίηση του STAT3 οδηγεί στην ενίσχυση των επιπέδων HLA-G. Αφού το IL-6 παράγεται και από άλλα ενεργοποιημένα ανοσιακά κύτταρα και στρωματικά κύττα-

ρα, είναι πιθανό η έκκριση του IL-6 να ρυθμίζει τα επίπεδα του HLA-G στις μεμβρανικές και διαλυτές μορφές (Rashidi et al., 2020). Επίσης, δείχθηκε πως τα INF- γ και TNF- α μαζί μπορούν να αυξάνουν τα επίπεδα του mHLA-G σε όγκους και μονοκύτταρα (Svendsen et al., 2017), άρα η ενεργοποίηση του NF- κ B μονοπατιού σηματοδότησης δε μπορεί πάντα να ευνοεί την ιική εκκαθάριση και το αποτέλεσμα στη χρόνια ηπατίτιδα Β (CHB) μένει να ερευνηθεί.

Ο ρόλος του IL-1 β που, επίσης, εκκρίνεται από τα Kupffer κύτταρα στη λοίμωξη από HBV έχει ερευνηθεί στο γλοιοβλάστωμα, στο οποίο οι κυτταροκίνες αυξάνουν την έκφραση του HLA-G και του toll-like receptor 4 (TLR4) σε hypoxia-inducible factor (HIF)-1-alpha dependent manner. Η αναστολή του TLR4 ακυρώνει το IL-1 β επαγόμενο HLA-G (Gupta et al., 2013). Έτσι, ο ίδιος μηχανισμός θα μπορούσε να ερευνηθεί και στη CHB.

4.3.2.2. HIV

Η έκφραση του HLA-G στα κύτταρα πιστεύεται να ρυθμίζεται αυξητικά από τον CMV και από λοίμωξη από HIV (Cabello et al., 2003; Lozano et al., 2002; Onno et al., 2000). Κατά τη διάρκεια της HIV-1 λοίμωξης, η ισομορφή HLA-G1 ρυθμίζεται αρνητικά μέσω του *Nr1*-εξαρτώμενου μηχανισμού, ο οποίος αναγνωρίζει ένα διπλό κατάλοιπο λυσίνης στις θέσεις 4 και 5 του C τελικού (Derrien et al., 2004). Επίσης, η ισομορφή HLA-G1 έχει την ικανότητα να παρουσιάζει ικά πεπτιδία στα CD8+T λεμφοκύτταρα (Lenfant et al., 2003), συνεπώς, η αναγνώριση των HIV-1 μολυσμένων κυττάρων από CD8+T λεμφοκύτταρα μπορεί να εξαρτάται από την έκφραση του HLA-G1 (Derrien et al., 2004).

Αντίθετα, οι Lozano et al., ανέφεραν μια υψηλή επιφανειακή έκφραση HLA-G σε μονοκύτταρα και κάποια T λεμφοκύτταρα σε HIV θετικούς ασθενείς με ή χωρίς αντιρετροϊκή θεραπεία. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι αυτή η ρύθμιση του HLA-G οφειλόταν στο HIV-1 (Lozano et al., 2002). Εναλλακτικά, αυτή η αύξηση μπορεί να προκαλείται έμμεσα ως συνέπεια των υψηλών επιπέδων της έκφρασης του IL-10 (Moreau et al. 1999).

Οι Donaghy et al. παρατήρησαν υψηλά περιφερικά επίπεδα διαλυτού (sHLA-G) σε HIV-1 μολυσμένα άτομα και υπέθεσαν ότι αυτή η αύξηση του HLA-G εξαρτάται στην απελευθέρωση των μεμβρανικών ισομορφών και έτσι επάγει την ανοσιακή ανοχή (Donaghy et al., 2007). Πάνω σε αυτά τα ευρήματα, οι Murdaca et al. επίσης, ανέφεραν αυξημένα επίπεδα sHLA-G στον ορό HIV-μολυσμένων ατόμων (Murdaca et al., 2009). Αυτά τα αποτελέσματα σχετίζονται με παραμέτρους της ανοσολογικής και ικής απόκρισης στην αντιρετροϊκή αγωγή και οι συγγραφείς ανέφεραν μειωμένα επίπεδα sHLA-G σε ασθενείς στους οποίους η

αναπαραγωγή του HIV-1 ;έχει κατασταλεί κατά τη διάρκεια της HAART θεραπείας. Τα επίπεδα του sHLA-G παραμένουν αυξημένα στις γυναίκες με υψηλά επίπεδα HIV-RNA μετά από 36 μήνες από τη λήψη αντιρετροϊκής θεραπείας. Το αυξημένο sHLA-G στον ορό μπορεί να εξαρτάται από την αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών κατά τη διάρκεια της HIV-1 λοίμωξης συμβάλλοντας στην ανοσκατασταλαμμένη κατάσταση των HIV-1-θετικών ατόμων, διευκολύνοντας την εξέλιξη στο AIDS (Murdaca et al., 2009).

4.3.2.3. HPV

Συγκεντρωτικά δεδομένα υποστηρίζουν το γεγονός ότι οι HLA-G πολυμορφισμοί είναι γενετικά επιρρεπείς ή/και προστατευτικοί παράγοντες για τις τραχηλικές HPV λοιμώξεις και την ιική ανθεκτικότητα (Xu et al., 2014; 2018; Silva et al., 2013; Bortolotti et al., 2014; Yang et al., 2014; Medeiros et al., 2018; Sudenga et al., 2014; Ferguson et al., 2011; Smith et al., 2014; Metcalfe et al., 2013; Ferguson et al., 2012; Simões et al., 2009; Alves et al., 2015). Πολλές έρευνες έχουν επικεντρωθεί στους πολυμορφισμούς στο 3'UTR του HLA-G γονιδίου (Xu et al., 2014; 2018; Silva et al., 2013; Bortolotti et al., 2014; Yang et al., 2014; Medeiros et al., 2018; Sudenga et al., 2014), ενώ λίγες έχουν εκτιμήσει τη περιοχή του υποκινητή (Ferguson et al., 2011). Η ασυνέπεια των ερευνών μπορεί να οφείλεται στις διαφορές της σχεδίασής τους, στην εθνικότητα, στον όγκο του δείγματος και στους καρκινικούς τύπους. Τα τωρινά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι πολυμορφισμοί του γονιδίου HLA-G (αυτοί που εντοπίζονται κυρίως στη κωδική περιοχή ή στη 3'UTR περιοχή) φαίνεται να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες για την HPV λοίμωξη και τη τραχηλική καρκινογένεση, που υποστηρίζουν το βιολογικό ρόλο των HLA-G μορίων στο μετασχηματισμό του καρκινικού μικροπεριβάλλοντος (Gimenes et al., 2014).

Η έκφραση του HLA μπορεί να επάγεται μετά την HPV λοίμωξη, που οδηγεί στη διαφυγή της ανοσοεπαγρύπνισης του ξενιστή. Αυτά τα δεδομένα προέρχονται από τα αποτελέσματα μιας έρευνας που δείχνουν ότι η έκφραση του HLA-G είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με CIN και καρκίνο με HPV16/18 λοιμώξεις παρά σε ασθενείς με CIN χωρίς HPV λοίμωξη (Dong et al., 2010). πολλές έρευνες έχουν ανακαλύψει τη σχέση μεταξύ της έκφρασης των HLA-G ισομορφών και των κλινοπαθολογικών χαρακτηριστικών σε ασθενείς με προκαρκινικές αλλοιώσεις και διηθητικό καρκίνο τραχήλου (Li et al., 2012; Xu et al., 2018; Dong et al., 2010; Zheng et al., 2011; Yoon et al., 2007; Rodriguez et al., 2012; Guimarães et al., 2010; Ferns et al., 2016; Zhou et al., 2006; Gonçalves et al., 2008; Samuels et al., 2015; Fahim et al., 2018; Sun et al., 2016; Miranda et al., 2015).

4.3.2.4. SARS-CoV 2

Το HLA-G, λόγω της αυξητικής ρύθμισης σε λοιμώξεις από HIV, CMV και HCV, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σα στρατηγική διαφυγής του ανοσοποιητικού (Amiot et al., 2014; Li et al., 2013). Πιο συγκεκριμένα, το HLA-G μπορεί να προσδένει σε ανοσοκατασταλτικούς υποδοχείς όπως ο ILT2 και ο ILT4 και να αποτρέπει τη παραγωγή της βέλτιστης ανοσιακής απάντησης και να διευκολύνει τη διαφυγή του ιού από το ανοσοποιητικό (Lin and Yan, 2018). Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, το HLA-G όπως και το HLA-E, μπορούν να θεωρηθούν από διαφορετικούς συγγραφείς ως πιθανοί βιοδείκτες για τον έλεγχο της λοίμωξης από SARS-CoV-2, όπως μελέτησε διεξοδικά από η Zidi (Zidi, 2020)

Πιο συγκεκριμένα, ο Zhang και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μια αναφορά ενός περιστατικού που ανέλυε την έκφραση του HLA-G και των υποδοχέων του (ILT2, ILT4 και KIR2DL4) στα περιφερικά ανοσιακά κύτταρα ενός ασθενή μολυσμένο με SARS-CoV-2, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του που διήρκεσε 23 μέρες (Zhang et al., 2020). Σε αυτή τη μελέτη, η έκφραση του HLA-G στα περιφερικά ανοσιακά κύτταρα φάνηκε να ακολουθεί ένα μοτίβο αύξησης-μείωσης-αύξησης, που μπορεί να αντικατοπτρίζει τα τρία στάδια της λοίμωξης, υποδεικνύοντας ότι η κατάσταση της λοίμωξης από SARS-CoV-2 μπορεί να επηρεάσει τη ρύθμιση της έκφρασης του HLA-G. Αναλυτικότερα, απέδειξαν ότι στο αρχικό στάδιο της φλεγμονής, υπάρχει αυξημένη μεμβρανική έκφραση του HLA-G. Μέσω κυτταρομετρίας ροής φάνηκε ότι τα HLA-G μόρια εκφράζεται πολύ στην επιφάνεια των ανοσιακών κυττάρων όπως στα T κύτταρα, τα B κύτταρα και μονοκύτταρα (Zhang et al., 2020). Επίσης, ανέφεραν μια μειωμένη έκφραση HLA-G στα ανοσιακά κύτταρα στο SARS-CoV2 θετικό στάδιο (T κύτταρα, B κύτταρα, Μονοκύτταρα ελέγχθηκαν με κυτταρομετρία ροής). Τέλος, στη φάση της ανάρρωσης, παρατήρησαν πως η έκφραση του HLA-G αυξήθηκε στην επιφάνεια των ανοσιακών κυττάρων του ασθενή (Zhang et al., 2020). Η Zidi στην ανάλυση της για αυτή τη μελέτη, σχολιάζει τις αυξομειώσεις που παρατηρήθηκαν. Πιστεύει πως η αρχική αύξηση στην έκφραση του HLA-G μπορεί να οφείλεται στον ανοσοκατασταλτικό ρόλο του μορίου. Έτσι, μπορεί να ρυθμίζει την υπερφλεγμονή που επάγεται από τον SARS-CoV2. Για τη μείωση προτείνει πως είναι απόρροια της μετεγκατάστασης του μεμβρανικού HLA-G στο πλάσμα, μετά από σχίσμα από μεταλλοπρωτεΐνες, που παράγονται από συνδετικό ιστό και προφλεγμονώδη κύτταρα (Verma and Hansch, 2007). Τελικά η έκφραση αποκαθίσταται στο τρίτο στάδιο λόγω του περιορισμού της παραγωγής του διαλυτού HLA-G μετά από αγωγή ή/και ενισχυμένη ανοσία. (Zidi, 2020).

Ωστόσο, αμφισβητείται η σύνδεση αυτής της παρατήρησης, αφού αναφέρθηκαν αποτελέσματα που δείχνουν πως η έκφραση των ILT4 και KIR2DL4 παρέμεινε σχετικά σταθερή κατά τη διάρκεια της νόσου. Επειδή το συγκεκριμένο περιστατικό αποτελεί μία μόνο αναφορά, η σχετικότητα αυτών των αποτελεσμάτων πρέπει να επιβεβαιωθούν και από άλλες ανεξάρτητες μελέτες.

4.4. Το HLA-G ως βιοδείκτης

Λόγω παρατήρησης αυξητικής ρύθμισης του sHLA-G πλάσματος σε διάφορους τύπος όγκων τα επίπεδα, πιστεύουμε ότι το HLA-G μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην καρκινογένεση. Για αυτόν τον λόγο εξερευνείται η χρήση του ως νέος βιοδείκτης. Σε αυτήν την ανασκόπηση, εξετάζουμε τις περιπτώσεις του γαστρικού καρκίνου και του καρκίνου του προστάτη.

4.4.1. Γαστρικός καρκίνος

Σε μία μελέτη που έκαναν οι Pan et al., βρέθηκε ότι δεν υπήρξε κάποια σημαντική διαφορά ανάμεσα σε άντρες ή γυναίκες ασθενείς ή ανάμεσα στις ηλικιακές υποομάδες για τα φυσιολογικά controls και τα άτομα με καλοήγη γαστρική νόσο. Για την ομάδα με τους ασθενείς γαστρικού καρκίνου, οι συγκεντρώσεις HLA-G πλάσματος βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα από τις προηγούμενες ομάδες και οι γυναίκες ασθενείς είχαν ακόμα πιο υψηλά επίπεδα sHLA-G από τους άντρες, χωρίς να υπάρχει κάποια αξιοσημείωτη διαφορά ανάμεσα στις ηλικιακές υποομάδες. Επειδή δεν υπήρξε κάποια αξιοσημείωτη διαφορά επιπέδων πλάσματος sHLA-G για τις υποομάδες φύλου και ηλικίας των φυσιολογικών controls, χρησιμοποιήθηκαν τα συνολικά επίπεδα πλάσματος της ομάδας φυσιολογικών control για να συγκριθούν με τους ασθενείς καλοήθους νόσου και γαστρικού καρκίνου (Pan et al., 2016).

Πίνακας 3: Επίπεδα sHLA-G στις διαφορετικές υποομάδες φύλου και ηλικίας που εξετάστηκαν.

Προέρχεται από την μελέτη των Pan et al. (2016)

Μεταβλητές	sHLA-G (U/ml)*		
	Φυσιολογικά controls (n = 77)	Καλοήγητης γαστρική νόσος (n = 53)	Γαστρικός καρκίνος (n = 81)
Ηλικία (χρόνια)**			
≤ Μέση τιμή	29,7 (21,8–40,0)	34,9 (24,7–49,1)	50,6 (29,4–90,6)
> Μέση τιμή	29,0 (24,0–38,1)	30,4 (21,8–44,1)	56,4 (34,9–85,9)
Τιμή p	0,324	0,230	0,577
Φύλο			
Άντρας	29,0 (24,1–39,9)	37,3 (22,6–53,2)	49,5 (29,4–79,3)
Γυναίκα	29,4 (21,1–34,9)	31,8 (20,4–38,8)	72,8 (53,1–102,7)
Τιμή p	0,332	0,498	0,033

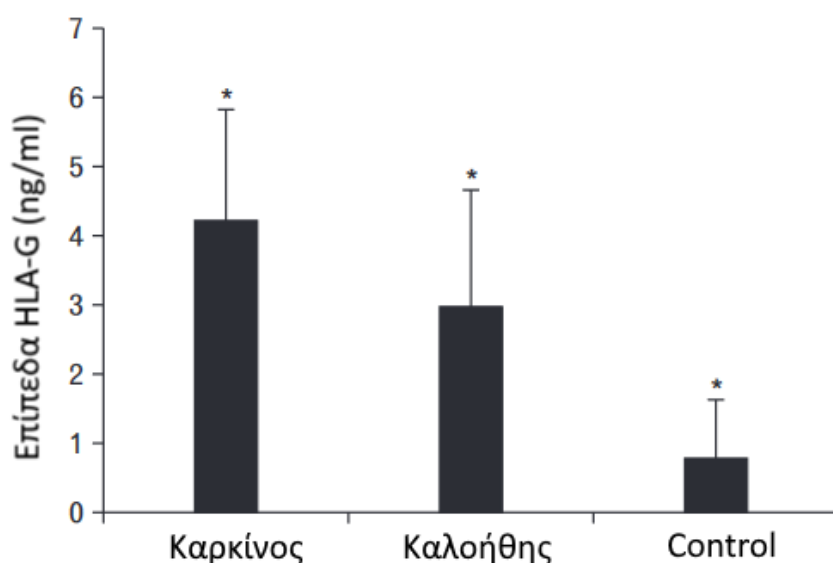
*Παρουσιάζονται οι διάμεσοι (IQR) των επιπέδων sHLA-G.

**Η διάμεσος της ηλικίας των φυσιολογικών controls, των ασθενών με καλοήγη γαστρική νόσο και των ασθενών με γαστρικό καρκίνο ήταν 40, 54 και 64 αντίστοιχα.

Κατά την ανάπτυξη του καρκίνου, τα μετατρεπόμενα κύτταρα εκκρίνουν sHLA-G άμεσα, το οποίο θα μπορούσε να καταλήξει σε καταπιεσμένη ανοσιακή απόκριση εναντίον του όγκου ή τα τελικά κύτταρα εκκρίνουν άλλους διαλυτούς παράγοντες που διεγείρουν την παραγωγή του sHLA-G από μονοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα ή άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς (Morandi, Rouas-Freiss and Pistoia, 2014). Οι ίδιες παρατηρήσεις έχουν βρεθεί επίσης από άλλες μελέτες και μάλιστα, αναφέρθηκε ότι το sHLA-G έχει καλή ευαισθησία και ειδικότητα για την διάγνωση του γαστρικού καρκίνου (Cao et al., 2011; Du et al., 2011). Παρόλα αυτά, η διαγνωστική χρήση του sHLA-G παραμένει σε πειραματικό επίπεδο καθώς δεν έχει υπάρξει για την ώρα σύγκριση της διαγνωστικής του αξίας με ή σε συνδυασμό με τους τυπικούς καρκινικούς δείκτες.

5.4.2. Καρκίνος του προστάτη

Στην μελέτη των Heidari et al., η μέση τιμή των επιπέδων πλάσματος του HLA-G βρέθηκε αυξημένο σε όλες τις ομάδες που εξετάστηκαν, δηλαδή τα φυσιολογικά controls, τους ασθενείς με καλοήγη όγκο και τους ασθενείς με καρκίνο. Ωστόσο, έπειτα από την στατιστική ανάλυση, αποδείχτηκε ότι υπήρχε μεγάλη διαφορά σχετικά με τα επίπεδα HLA-G πλάσματος ανάμεσα στις τρεις ομάδες και μάλιστα, οι μεγαλύτερες τιμές άνηκαν στην ομάδα του καρκίνου του προστάτη, οπότε είναι πιθανό ότι υπάρχει κάποια συσχέτιση των επιπέδων HLA-G πλάσματος και των σταδίων του καρκίνου (Heidari et al., 2017).



Εικόνα 12 - Μέση τιμή και τυπική απόκλιση των επιπέδων HLA-G στην ομάδα ασθενών με καρκίνο, καλοήγη όγκο και στα φυσιολογικά controls. (*P < 0,05)

Προέρχεται από τη μελέτη των Heidari et al. (2017).

Οι Langat et al. αξιολόγησαν την έκφραση των HLA-G1, -G2, -G5, και -G6 σε φυσιολογικό ιστό, στην υπερπλασία και στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη και ανέφεραν ότι το HLA-G5 υπάρχει στον ιστό του προστάτη και αυξάνει στην ιστική έκκριση του αδενοκαρκίνωματος του προστάτη (Langat et al., 2006). Αυτά τα αποτελέσματα σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της μελέτης των Heidari et al. υποστηρίζουν ότι η αξιολόγηση των επιπέδων HLA-G πλάσματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως νέα μέθοδος για εύκολη παρακολούθηση, διάγνωση και αξιολόγηση του σταδίου του καρκίνου του προστάτη καθώς η έγκαιρη διάγνωση του μπορεί να μειώσει την νοσηρότητα και την θνησιμότητα και να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής στον ασθενή.

Τέλος, το HLA-G έχει ανιχνευτεί σε άτομα που δέχτηκαν αλλογενές μόσχευμα με ανάπτυξη του όγκου σε διάφορους τύπους καρκίνου (LeMaoult et al., 2013). Οι Wang et al. ανέφεραν ότι υπάρχει μία θετική συσχέτιση ανάμεσα στην έκφραση του HLA-G και στο μέγεθος ενός όγκου γλοιώματος (Wang et al., 2015) και οι Guo et al. αξιολόγησαν την έκφραση του HLA-E ή του HLA-G σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και βγήκαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει άμεση σχέση ανάμεσα στο HLA-G ή στο HLA-E και στο ποσοστό μετάστασης και στην θνητότητα (Guo et al., 2015).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Δυστυχώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες ώστε να είναι πλήρως κατανοητές οι δράσεις του HLA-G και η συμμετοχή του σε διάφορες παθολογίες. Ωστόσο, παρά την έλλειψη πληροφοριών και σε μερικές φορές την αντίθεση των αποτελεσμάτων, είναι γνωστό ότι οι πιο σημαντικές λειτουργίες του HLA-G είναι οι κατασταλτικές δράσεις που ασκεί στα ανοσοποιητικά κύτταρα με αποτέλεσμα να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση αυτοάνοσων νοσημάτων. Πέρα από αυτό, η ανοσοκατασταλτική του δράση χρησιμοποιείται από όγκους με σκοπό την αποφυγή της ανοσιακής ρύθμισης και περεταίρω της εξόντωσης τους. Αυτά τα δεδομένα καθιστούν το HLA-G ως ένα μόριο που πρέπει να αποκρυπτογραφηθεί και αυτό θα είναι πολύ σημαντικό στην αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών.

Έρευνες από τους Xu et al. (Xu et al., 2014; 2018) έδειξαν ότι τα αλληλόμορφα HLA-G 14bp Ins και +3142G είναι παράγοντες κινδύνου για τις λοιμώξεις από HPV, ειδικά τις λοιμώξεις από HPV υψηλού ρίσκου (high-risk human papillomavirus – **hrHPV**), σε σύγκριση με αλληλία που βρίσκονται σε υγιείς γυναίκες. Αυτά επηρεάζουν την εξέλιξη των HPV18-σχετιζόμενων τραχηλικών αλλοιώσεων στις Κινέζες. Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε έρευνα με Βραζιλιάνες γυναίκες από το Σάο Πάολο της Βραζιλίας. Αντιφατικά αποτελέσματα ανακτήθηκαν στην Ιταλία (Bortolotti et al., 2014) και τη Ταϊβάν (Yang et al., 2014), όπου αυξημένος κίνδυνος για καρκίνωμα πλακώδων κυττάρων (squamous cell carcinoma – **SCC**) βρέθηκε να σχετίζεται με τα 14bp del ή +3142C αλληλία, ειδικά σε ασθενείς με SCC μολυσμένους με HPV16 γονότυπο (Yang et al., 2014). Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ κάποιων πολυμορφισμών της 3' UTR περιοχής του γονιδίου του HLA-G και των HPV λοιμώξεων σε HIV-θετικές γυναίκες. Ειδικότερα, φαίνεται αυτές οι γυναίκες να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης HPV συλλοιμώξεων. Οι Medeiros et al. (Medeiros et al., 2018) παρατήρησαν σε δείγμα Βραζιλιάνων γυναικών με HIV/HPV συλλοιμώξεις ότι ο συνδυασμός των +3142CX (CC ή CG) και +3187AA γονοτύπων αυξάνει τον κίνδυνο ανευπλοειδίας στα τραχηλικά κύτταρα. Ένα SNP (rs1633038) στη περιοχή 3'UTR του HLA-G γονιδίου σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά HPV εκκαθάρισης σε Αφρο-Αμερικανούς με HIV/HPV συλλοιμώξη, αλλά κάτι τέτοιο δε παρατηρήθηκε σε Λατινο-Αμερικανούς ή Ευρωπαιο-Αμερικανούς (Sudenga et al., 2014).

Περισσότερα δεδομένα για το ρόλο των γενετικών παραγόντων στις HPV λοιμώξεις και στη καρκινογενετική διαδικασία παρέχονται από έρευνες και δείχνουν σύνδεση μεταξύ συγκεκριμένων πολυμορφισμών της HLA-G κωδικής περιοχής (Ferguson et al., 2011; 2012;

Smith et al., 2014; Metcalfe et al., 2014; Simões et al., 2009; Alves et al., 2015; Louvanto et al., 2018; Gillio-Tos et al., 2012; Cordeiro et al., 2017). Στους Καναδούς, τα HLA-G* 01:01:02 και HLA-G* 01:03 αλληλία βρέθηκαν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της HPV16 λοίμωξης και επίμονων λοιμώξεων (Ferguson et al., 2011), ενώ τα HLA-G* 01:01:03 και HLA-G* 01:01:05 αλληλία ταυτοποιήθηκαν ως δείκτες πρόβλεψης των αθροιστικών συλλοιμώξεων στη περίοδο παρακολούθησης (Smith et al., 2014). Στην ίδια κοορτή, τα HLA-G*01:01:02, HLA-G*01:04:01 και HLA-G*01:06 αλληλία σχετίστηκαν με υψηλού βαθμού τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (high-grade cervical intraepithelial neoplasia – HG-CIN) (Metcalfe et al., 2013) Τα HLA-G* 01:01:02, HLA-G* 01:06 και 3'UTR 14bp Ins αλληλόμορφα σχετίστηκαν με την εξέλιξη της νόσου από μη διηθητικό σε διηθητικό καρκίνο του τράχηλου ανάμεσα στις HPV-θετικές Καναδέες γυναίκες (Ferguson et al., 2012) Ο ομόζυγος HLA-G* 01:04:01 γονότυπος σχετίστηκε με ένα χαρακτηριστικά μειωμένο κίνδυνο HPV λοίμωξης (Metcalfe et al., 2013) και η ετεροζυγωτική μορφή του HLA-G* 01:01:01 αλληλίου παρέχει σημαντική προστασία ενάντια στο καρκίνο (Ferguson et al., 2012). Στις Βραζιλιάνες γυναίκες, ο HLA-G* 01:04/14bp Ins απλότυπος καθώς και η HPV16 και HPV18 συλλοιμώξη συσχετίστηκε με HG-CIN, ενώ το HLA-G* 01:03 αλληλίο συνδέθηκε με προστασία ενάντια στις HPV σχετικές τραχηλικές αλλοιώσεις (Simões et al., 2009). Στις HPV-θετικές έγκυες γυναίκες στη Βραζιλία ένα προστατευτικό αποτέλεσμα του HLA-G* 01:01:02 αλληλίου ενάντια στη περίπτωση CIN παρατηρήθηκε σε μια κοορτή εγκύων γυναικών με HPV/HIV συλλοιμώξη (Alves et al., 2015). Σε μια έρευνα που επικεντρώθηκε στο ρόλο των παραγόντων του ξενιστή στη κάθετη μετάδοση της HPV λοίμωξης από τη μητέρα στο παιδί, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο HLA-G*01:01:01/01:04:01 γονότυπος αυξάνει το ρίσκο της hrHPV λοίμωξης τόσο στο ομφαλικό αίμα όσο στο στοματικό βλεννογόνο του νεογνού, ακόμα η ομοιότητα μεταξύ μητέρας-παιδιού στα HLA-G*01:01:02/01:01:02 αυξάνει το κίνδυνο της στοματικής hrHPV λοίμωξης τόσο στη μητέρα όσο και στο παιδί (Louvanto et al., 2018). Πέραν αυτών, μια πειραματική ανάλυση της μεθυλίωσης του υποκινητή του HLA-G και της λοίμωξης HPV δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της μεθυλίωσης και της λοίμωξης σε υγιείς γυναίκες (Gillio-Tos et al., 2012; Cordeiro et al., 2017).

Μια άλλη έρευνα επικεντρώνεται στην έκφραση του HLA-G mRNA στο καρκίνο του τράχηλου σε Κορεάτες ασθενείς χρησιμοποιώντας RT-PCR (15 υγιείς ιστοί και 40 παθολογικοί ιστοί) και βρήκαν ότι η υψηλή έκφραση HLA-G mRNA σχετίζεται με τα αρχικά στάδια του καρκίνου του τράχηλου (Yoon et al., 2007). Οι Rodriguez et al. (2012), στην αναφορά τους

ανέδειξαν μια θετική ρύθμιση στην μεταγραφή του HLA-G στα αρχικά στάδια του καρκίνου του τράχηλου σε Κολομβιανές ασθενείς χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημεία (immunohistochemistry – IHC) σε 9 περιπτώσεις CINIII και 54 περιπτώσεις καρκίνου του τράχηλου. Και οι δύο έρευνες ανέφεραν το πιθανό ρόλο του HLA-G μορίου στα αρχικά στάδια τραχηλικής καρκινογένεσης (Yoon et al., 2007; Rodriguez et al., 2012). Τα αποτελέσματα και των δύο ερευνών έδειξαν, επιπλέον, ότι η έκφραση της IL-10 ήταν σημαντικά αυξημένη σε ιστούς καρκίνου του τράχηλου (Yoon et al., 2007; Rodriguez et al., 2012), που υποστηρίζει μια μετατόπιση προς το Th2 μικροπεριβάλλον κυτταροκινών, που μπορεί να προωθεί μια τοπική ανοσοκαταστολή από τη ρύθμιση της έκφρασης του HLA-G (Ferns et al., 2016; Wang et al., 2013). Σε συμφωνία με αυτό, τα αποτελέσματα αυτά αποκάλυψαν την αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων έκφρασης του HLA-G και τα εκτιμώμενα νούμερα των διεισδυτικών στον όγκο λεμφοκυττάρων (tumor infiltrating lymphocytes – TILs) και των CD57+ NK κυττάρων, το οποίο ευνοεί τη διαφυγή της αντικαρκινικής δραστηριότητας του ξενιστή (Fahim et al., 2018). Ακόμη, τρεις ανεξάρτητες έρευνες έχουν αναφέρει στοιχεία μιας θετικής συσχέτισης μεταξύ της έκφρασης HLA-G και της τραχηλικής καρκινογένεσης στο Κινεζικό πληθυσμό (Li et al., 2012; Dong et al., 2010; Zheng et al., 2011). Τα αποτελέσματα των τριών ερευνών υπέδειξαν ότι η έκφραση του HLA-G ήταν αρνητική σε φυσιολογικούς και παρακείμενους μη καρκινικούς ιστούς αλλά αυξανόταν σημαντικά μαζί με το βαθμό CIN και τη τραχηλική καρκινική μετάσταση. Η έκφραση του HLA-G πιθανόν να έχει ένα σημαντικό ρόλο στο καθορισμό του κινδύνου για τραχηλική καρκινογένεση. Ωστόσο, αντιφατικά αποτελέσματα ανακτήθηκαν από δύο μελέτες που έδειξαν πως η έκφραση του HLA-G δε σχετιζόταν με τραχηλική καρκινογένεση (Zhou et al., 2006; Gonçalves et al., 2008).

Τρεις έρευνες επικεντρώθηκαν στην έκφραση των sHLA-G ισομορφών χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνολογίες ανίχνευσης (Zheng et al., 2011; Guimarães et al., 2010; Samuels et al., 2015). Οι Guimarães et al. (2010) ανέλυσαν την έκφραση του sHLA-G σε ιστούς τραχηλικού καρκίνου από Βραζιλιάνους ασθενείς χρησιμοποιώντας IHC με ειδικά mAb 5A6G7 (27 με μεταστάσεις και 52 χωρίς μεταστάσεις). Χαμηλή έκφραση των sHLA-G ισομορφών εντοπίστηκε σε όλους τους HPV-θετικούς ιστούς και τα επίπεδα έκφρασης του sHLA-G ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (Guimarães et al., 2010). Οι Zheng et al. (2011) ερεύνησαν τα επίπεδα της έκφρασης του sHLA-G στο πλάσμα ασθενών με τραχηλικές αλλοιώσεις χρησιμοποιώντας ELISA kit (sHLA-G, Exbio) με mAb MEM-G/9 (20 φυσιολογικοί τραχηλικοί ιστοί, 15 CIN I, 22 CIN II, 35 CIN III, and 80 καρκινικοί τραχηλικοί ιστοί). Τα επίπεδα έκ-

φρασης του sHLA-G στο πλάσμα ήταν σημαντικά αυξημένα σε CIN II-III και SCC ασθενείς και σχετίστηκαν με διαφοροποίηση και μετάσταση. Συνεπώς, τα sHLA-G μόρια μπορεί να έχουν σημασία στον έλεγχο των αρχικών σταδίων του καρκίνου (Zheng et al., 2011). Αντίθετα, οι Samuels et al. (2015) χρησιμοποιώντας ELISA kit (sHLA-G, Exbio) είχαν διαφορετικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με αυτά τα επίπεδα του sHLA-G δε σχετίζονται με κλινικοπαθολογικές παραμέτρους ή την επιβίωση (Samuels et al., 2015).

Η ασυμφωνία των ερευνών που μελέτησαν την έκφραση του HLA-G σε ασθενείς με καρκίνο του τράχηλου οφείλεται στην ετερογένεια των όγκων (Lin and Yan, 2018) Οι Han et al (2014) ερεύνησαν στο Κινεζικό πληθυσμό τα επίπεδα του sHLA-G σε ασθενείς με CHB. Η αύξηση των επιπέδων φαίνεται να καθορίζει την έκβαση της νόσου. Σε αυτούς τους ασθενείς, παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα sHLA-G σε ενεργές φάσεις της νόσου (ανοσιακή εκκαθάριση και HbeAg αρνητική ηπατίτιδα) (Han et al., 2014).

Οι Park et al. σε μια έρευνα στο Κορεάτικο πληθυσμό έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ του sHLA-G και της εξέλιξης της CHB αλλά όχι με τη σοβαρότητα της νόσου (Park et al., 2012). Άσχετα με τις φάσεις της νόσου, τα επίπεδα του sHLA-G είχαν μια θετική συσχέτιση με τις ALT και AST όταν σύγκριναν τους ασθενείς με τα δείγματα ελέγχου (Han et al., 2014; Park et al., 2012).

Ακόμη, τα αυξημένα επίπεδα του mHLA-G από τα HLA-G+CD14+ μονοκύτταρα και CD4+CD25+FoxP3+ Tregs έχει παρατηρηθεί σε δείγματα πλάσματος ασθενών με οξεία και χρόνια ηπατίτιδα, προτείνοντας τα πλασματικά επίπεδα sHLA-G σαν έναν κατάλληλο βιοδείκτη στη πρόβλεψη του αποτελέσματος της CHB (Shi et al., 2011).

Από τους Sartelet et al. αναφέρθηκε μειωμένη έκφραση του HLA-G στους τροφοβλάστες σε πλακούντες μολυσμένους με *P.falciparum* (42% ενάντια 90% σε controls) και συσχετίστηκε με αυξημένα NK κύτταρα (Sartelet et al., 2005). Τα αυξημένα επίπεδα sHLA-G κατά την γέννηση συνδέθηκαν με χαμηλό βάρος κατά την γέννα και μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης από το *P.falciparum* κατά τον πρώτο χρόνο ζωής (d'Almeida et al., 2016; Sadissou et al., 2014). Μεγαλύτερη μέση τιμή επιπέδων sHLA-G κατά την βρεφική ηλικία συσχετίστηκαν με χαμηλό βάρος κατά την γέννα και μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης από το *P.falciparum* κατά τους δύο πρώτους χρόνους ζωής. Μητέρες με λοίμωξη του πλακούντα από το *P.falciparum* γέννησαν παιδιά με υψηλά επίπεδα sHLA-G κατά τους δύο πρώτους χρόνους ζωής (d'Almeida et al., 2017). Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες, έγινε σύνδεση του αλληλομόρφου +3187G και του απλοειδούς UTR1 με

μειωμένη παρασιτική πυκνότητα κατά την συμπτωματική λοίμωξη με το *P.falciparum* (Garcia et al., 2013) και το απλοειδές UTR3 συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα παρασιτικής πυκνότητας ασυμπτωματικής λοίμωξης με το *P.falciparum* (Sabbagh et al., 2013). Επιπλέον, συσχετίστηκαν τα αλληλόμορφα +3010G και +3142C με αυξημένα ολικά IgG και IgG1 αντισώματα έναντι του αντιγόνου GLURP του *P.falciparum* (Sabbagh et al., 2013).

Σχετικά με την αφρικάνικη τρυπανοσωμίαση, οι γενετικοί παράγοντες φάνηκαν να παίζουν σημαντικό ρόλο, καθώς τα απλοειδή UTR-2 και UTR-5 συσχετίστηκαν με αυξημένη ευαισθησία στην νόσο και το απλοειδές UTR-4 με μειωμένη (Courtin et al., 2013). Παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα sHLA-G πλάσματος σε νοσούντες και οροθετικούς ασθενείς σε σύγκριση με οροθετικούς ασθενείς με σύνδεση ανάμεσα στα απλοειδή HLA-G 5'URR-010102a/UTR-2 και 5'URR-0103e/CR-G*01:03:01:02/UTR-5 και την εξέλιξη της νόσου (Gineau et al., 2016) και συσχέτιση του αλληλομόρφου rs1611139 T με ρίσκο για λανθάνουσα λοίμωξη (Ahouty et al., 2017). Παράλληλα, παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ του αλληλομόρφου rs1233330 A και μειωμένου κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης από το *T.brucei gambiense* και του αλληλομόρφου rs9380142 G και αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης από το *T.brucei rhodesiense* (Kimuda et al., 2018; Ofon et al., 2017). Οι Dias et al. ανέφεραν ότι ανάμεσα σε ασυμπτωματικούς, ασθενείς με νόσο Chagas και φυσιολογικά controls υπάρχουν παρόμοιες συχνότητες των 3'UTR αλληλομόρφων/γονοτύπων με συσχέτιση του αλληλομόρφου +3003T και των γονοτύπων +3003TT, +3187GG και +3196GC γονοτύπων με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη συμπτωματικής νόσου και του αλληλομόρφου +3003C και των γονοτύπων +3003CT και +3196CC με μειωμένο κίνδυνο, αντίστοιχα. Επιπλέον, συσχέτισαν τα αλληλόμορφα +3027C και +3035C και τους γονότυπους +3027CC and +3035CC με την πεπτική μορφή της ασθένειας (Dias et al., 2015).

Στην τοξοπλάσμωση παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα sHLA-G στο αμνιακό υγρό γυναικών με επίκτητη νόσο κατά την εγκυμοσύνη με παράλληλα υψηλότερα επίπεδα sHLA-G στο αίμα των καθέτως μολυσμένων εμβρύων (Robert-Gangneux et al., 2011) με κίνδυνο για πρόκληση απόπτωσης των dNK κυττάρων λόγω αυξημένης έκκρισης sHLA-G από τους τροφοβλάστες ως απόκριση στο *T.gondii* (Han et al., 2014). Γενικότερα αναφέρθηκε αυξημένη έκφραση του HLA-G σε μολυσμένα κύτταρα συγκριτικά με τα μη μολυσμένα με μείωση του έπειτα από αγωγή με IL-10 (Zhao et al., 2013).

Τέλος, για την σπλαχνική λειψμανίωση περιγράφηκαν αυξημένα επίπεδα sHLA-G σε μολυσμένα άτομα σε σύγκριση με τα φυσιολογικά controls και μικρότερο ποσοστό HLA-

G θετικών ασθενών και μέση τιμή sHLA-G σε ασθενείς με HIV και VL σε σχέση με νοσούντες αποκλειστικά με HIV (Donaghy et al., 2007) και μείωση των επιπέδων sHLA-G έπειτα από αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή για την ασθένεια (Gangneux et al., 2013).

Οι Fainardi et al. παρατήρησαν αυξημένα επίπεδα sHLA-G στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας (Fainardi et al., 2011). Στον συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, συσχετίστηκαν τα επίπεδα sHLA-G με τα επίπεδα IL-10 (Chen et al., 2013) και ο γονότυπος 14-bp DEL/DEL με νεφρίτιδα κατά τον λύκο (Cavalcanti et al., 2017). Αναφέρθηκε, επίσης, ότι τα αλληλόμορφα 14b-p INS και +3196-C είναι πιο συχνά σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και συνδέονται με χαμηλότερο ρίσκο ανάπτυξης της νόσου (Catamo et al., 2014), με το οποίο σχετίζεται και το SNP αλληλόμορφο +3,142 -C αλλά και με αυξημένα επίπεδα sHLA-G (Gautam et al., 2019). Επιπλέον, το sHLA-G και η παρουσία της διμερής του μορφής είναι υποψήφιος βιοδείκτης για την θεραπεία της πρώιμης ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Rizzo et al., 2017). Σε έρευνα που έκαναν οι Wastowski et al., παρατηρήθηκε ότι το HLA-G εκφραζόταν στο 57% των βιοψιών δέρματος από ασθενείς με συστηματική σκληροδερμία (Wastowski et al., 2009) και ο γονότυπος rs1611715 A/A βρέθηκε πολύ συχνά σε ασθενείς (Ghavimi et al., 2018). Ενώ σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, το αλληλόμορφο 14-bp Del είναι πολύ συχνό (Silva et al., 2016) με τον πολυμορφισμό 14-bp INS/INS να σχετίζεται με αυξημένη πίεση στον διαβήτη τύπου 2 (García-González et al., 2014) και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ευαισθησία στον διαβήτη τύπου 1 (Rezaei et al., 2021). Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 έδειξαν χαμηλή συχνότητα του HLA-G 3'-UTR-17 και το αλληλόμορφο +3001-T εμφανίζεται μόνο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 (de Albuquerque et al., 2016).

Οι Graebin et al. πραγματοποίησαν μια έρευνα στην οποία αξιολόγησαν τις συχνότητες του απλότυπου που συντίθεται από την 14 bp εισαγωγή, τα +3142G και +3187G SNPs και τους αλληλομορφικούς και γονοτυπικούς πολυμορφισμούς και τέσσερα ακόμα 3'UTR HLA-G SNPs: +3003C>T (rs1707), +3010C>G (rs1710), +3027A>C (rs17179101) and +3035C>T (rs17179108) και επιδίωξαν να συσχετίσουν αυτές τις παραλλαγές με διάφορα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (Graebin et al., 2012). Το δείγμα αυτής της έρευνας αφορά το πληθυσμό της νότιας Βραζιλίας, που έχει μεγάλη συμβολή από ευρωπαϊκή προέλευση (Lucena-Silva et al., 2012; Estrada-Pena et al., 2011).

Ο ετεροζυγωτικός έλεγχος υπέδειξε μια υψηλότερη ετεροζυγωτικότητα από την αναμενόμενη στους +2960INDEL, +3010C>G, +3142C>G και +3187A>G πολυμορφισμούς (πίνακας κάτω). Αυτοί οι πολυμορφισμοί δεν ήταν στο ισοζύγιο των Hardy-Weinberg (HWE: Hardy-

Weinberg equilibrium). Οι Castelli et al. (2011) ανέφεραν, επίσης, διαφωνία στο HWE για τον +2960INDEL πολυμορφισμό στο Βραζιλιάνικο πληθυσμό. Στην HLA-G γενετική περιοχή, η 3'UTR περιοχή δείχνει μεγαλύτερη ποικιλότητα από τον υποκινητή και τις 5'URR (Castelli et al., 2011).

Σύμφωνα με το PHASE λογισμικό, 22 διαφορετικοί απλότυποι εξήχθησαν σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση. Οι πιο συχνοί απλότυποι είναι οι UTR-1 (27.90%), UTR-2 (26.65%), UTR-3 (10.42%), UTR-5 (10.03%) και UTR-4 (8.93%). Οι δύο πιο συχνοί απλότυποι που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, παρατηρήθηκαν σε πληθυσμιακές έρευνες και σε υγιείς πληθυσμούς της νότιας Βραζιλίας (Castelli et al., 2011; Lucena-Silva et al., 2012; Estrada-Pena et al., 2011). Επίσης, παρατηρήθηκαν 64 διαφορετικοί διπλότυποι με τον DTGCCCG/ITCCCGA (UTR-1/UTR-2) να είναι ο πιο συχνός στους ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (15,8%). Υποθέτοντας ότι ο βραζιλιάνικος πληθυσμός είναι ένας ετερογενετικός πληθυσμός (Castelli et al., 2011), αυτή η ποικιλότητα ήταν αναμενόμενη (Lucena-Silva et al., 2012; Estrada-Pena et al., 2011). Επιπλέον, όπως έχει ήδη προταθεί και όπως υποστηρίζουν τα δεδομένα της έρευνας των Graebin et al., αυτή η περιοχή βρίσκεται σε επιλογή ισορροπίας, στην οποία επιλέγονται οι ετεροζυγώτες (Tan, Shon and Ober, 2005; Castelli et al., 2011).

Οι γονότυποι κάθε SNP εξετάστηκαν ξεχωριστά σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση για την εξέλιξη σε σήψη, σηπτικό σοκ, θάνατο σε ΜΕΘ και θάνατο σε ΜΕΘ + νοσοκομείο, ωστόσο δε παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές. Οι συχνότητες των απλότυπων και διπλότυπων, όταν υποβλήθηκαν στις ίδιες εξετάσεις, δε σχετίστηκαν με τα αναμενόμενα αποτελέσματα (Graebin et al., 2012).

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσα από τις έρευνες που παρουσιάστηκαν παραπάνω, παρατηρούμε ότι σε κάθε έρευνα μεγάλο ρόλο στο δείγμα που χρησιμοποιείται, έχει η εθνικότητα. Διαφορετικοί πληθυσμοί παρουσιάζουν διαφορετικούς πολυμορφισμούς στο γονίδιο του HLA-G -ακόμη και αν αυτοί είναι πολύ πιο περιορισμένοι σε σχέση με τα κλασσικά μόρια τάξης I- που οφείλονται στη καταγωγή και την ιστορία του πληθυσμού (π.χ. πόλεμος, κατάκτηση από άλλο λαό). Επιπλέον, ρόλο σε αυτό μπορεί να έχει και η γεωγραφική περιοχή στην οποία διαμένει ένας λαός, π.χ. Ασιατικοί πληθυσμοί παρουσιάζουν διαφορετικά αλληλόμορφα σε σχέση με πληθυσμούς της Λατινικής Αμερικής.

Σημαντικό ρόλο στην έκφραση του HLA-G έχουν και τα αλληλία που υπάρχουν σε κάθε άτομο. Συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί προκαλούν αυξημένη έκφραση του HLA-G τόσο σε φυσιολογικές όσο και παθολογικές καταστάσεις, σε αντίθεση με άλλους πολυμορφισμούς που προκαλούν χαμηλή έκφραση. Οι διάφορες νουκλεοτιδικές παραλλαγές που παρουσιάζει το γονίδιο του HLA-G παίρνουν μέρος σε παθολογίες και ορισμένα αλληλόμορφα ή γονότυποι θεωρούνται παράγοντες κινδύνου συγκεκριμένων διαταραχών.

Όπως είναι αυτονόητο, αποτελεί ένα πολύ σημαντικό μόριο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η στοχευμένη ανοσοκατασταλτική του δράση προστατεύει το έμβρυο από το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας αλλά παράλληλα προστατεύει τόσο τη μητέρα και το έμβρυο από ενδομήτριες λοιμώξεις.

Το HLA-G παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ανοσίας μέσω της αλληλεπίδρασης του με τους υποδοχείς ILT2, ILT4, και KIR2DL4, επηρεάζοντας έτσι τα NK και αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα καθώς και το φάσμα των κυτταροκινών. Η επιφανειακή έκφραση αντιγόνων (όπως CD4, CD8) μπορεί να μειωθεί από την δράση του HLA-G. Πολύ σημαντική ιδιότητα του HLA-G αποτελεί η ρύθμιση της χημειοταξίας των T-κυττάρων με αποτέλεσμα την καταστολή τους. Με βάση αυτήν την ιδιότητα, είναι πιθανό το HLA-G να χρησιμοποιηθεί ως αγωγή για δέκτες μοσχεύματος, καθώς θα ρυθμίζει την δραστηριότητα των κυτταροτοξικών T-κυττάρων.

Είναι πολύ πιθανό το HLA-G να παίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεση και κλινική πορεία διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων αφού έχει στενή σχέση με τα ρυθμιστικά T-κύτταρα και η γενετική ποικιλότητα του φαίνεται να έχει να κάνει με την ένταση τους. Συνήθως βρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοσες νόσους σε σχέση με τα φυ-

σιολογικά controls, κάτι που μπορεί να έχει να κάνει με την προσπάθεια μείωσης της φλεγμονής.

Αν και δεν συμφωνούν όλες οι έρευνες μεταξύ τους, φαίνεται να υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων αλληλίων του γονιδίου του HLA-G και της λοίμωξης από HPV. Τα επίπεδα έκφρασης καθώς και τα επίπεδα του sHLA-G φαίνεται να συνδέονται με λοιμώξεις. Τα μικρόβια που μολύνουν το άτομο μπορούν να εκμεταλλεύονται τις ανοσοκατασταλτικές δράσεις του HLA-G και να αλλάζουν το μικροπεριβάλλον τους. Με αυτό το τρόπο δεν ενεργοποιείται η ανοσιακή απάντηση και η λοίμωξη μπορεί να είναι επιτυχημένη. Στη περίπτωση των ιών, πιστεύεται ότι η αυξητική ρύθμιση δεν οφείλεται μόνο στον ιό αλλά και στο μικροπεριβάλλον που αυτός σχηματίζει, καθώς κάποιες κυτταροκίνες (π.χ. IL-10) επάγουν τη παραγωγή του HLA-G.

Μια από τις πιο σημαντικές μη φυσιολογικές λειτουργίες του είναι η έκφρασή του στο καρκίνο. Ενώ δεν γνωρίζουμε πολλά ακόμα για όλες τις ισομορφές του HLA-G, αποτελούν στόχο ερευνών μιας και εκφράζονται από όγκους ως μηχανισμό άμυνας ενάντια στην ανοσία του οργανισμού. Όπως φάνηκε και στο αντίστοιχο κομμάτι, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να εκμεταλλεύονται φυσιολογικές ιδιότητες των κυττάρων, σαν την τρωγοκυττάρωση, προς όφελός τους. Με αυτό το τρόπο διαμορφώνουν το μικροπεριβάλλον τους ανάλογα, είτε εκφράζοντας μόρια HLA-G στην κυτταρική τους επιφάνεια, είτε προκαλώντας την έκφραση των HLA-G μορίων στην επιφάνεια των ανοσιακών κυττάρων. Όταν συμβαίνει το δεύτερο, η κυτταροτοξική δράση των κυττάρων αυτών απενεργοποιείται, με αποτέλεσμα να ευνοείται η ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και η εξέλιξη του όγκου. Αν και δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για άλλα κυτταρικά φαινόμενα, π.χ. miRNAs, τα κακοήθη κύτταρα θα μπορούσαν να τα εκμεταλλεύονται όπως τη τρωγοκυττάρωση προς όφελός τους. Ο ρόλος του HLA-G έχει αναλυθεί κυρίως στο καρκίνο του τράχηλου, λόγω της άμεσης σχέσης τους συγκεκριμένου καρκίνου με τους **hrHPV**. Συνεπώς, ο ρόλος του HLA-G στις κακοήθειες έχει αποκτήσει μεγάλο ενδιαφέρον λόγω της πιθανότητας εκμετάλλευσής του ως ένα καινούργιο διαγνωστικό/προγνωστικό βιοδείκτη για την αναγνώριση του τραχηλικού καρκίνου και για τη παρακολούθηση του σταδίου της νόσου. Θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης και σε άλλες κακοήθειες, π.χ. ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ωστόσο είναι απαραίτητο να συμβούν και άλλες έρευνες που να επιβεβαιώνουν αυτή την υπόθεση.

Πέρα από τις κακοήθειες, ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο έχει στις μεταμοσχεύσεις. Σε αυτή τη περίπτωση, ο ανοσοκατασταλτικός ρόλος του μορίου είναι επιθυμητός. Αυτή η ιδιότητα του HLA-G είναι που μπορεί να αποτρέψει τη GvHD, με αποτέλεσμα την επιβίωση του μοσχεύματος. Ένα από τα πιο σημαντικά θέματα που εντάσσεται σε αυτό είναι η έκφραση

του HLA-G από μεσεγχυματικά κύτταρα. Μπορεί να αποτελέσει μια μελλοντική θεραπεία στη περίπτωση της οξείας GvHD και της GvHD που δε μπορεί να θεραπευτεί με στεροειδή.

Ακόμα και σε αυτή τη περίπτωση μπορεί να αποτελέσει ένα προγνωστικό βιοδείκτη για την επιβίωση του μοσχεύματος και για την εμφάνιση GvHD.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βιβλία

Janeway Jr, C.A., Travers, P., Walport, M., and Shlomchik., M.J., 2001. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science

Καρκαλούσος, Π. 2003. Εργαστηριακές σημειώσεις ανοσολογίας. 3^η έκδοση. σελ. 119-125

Άρθρα

Abediankenari, S., Eslami, M.B., Sarrafnejad, A., Mohseni, M., & Larijani, B., 2007. Dendritic cells bearing HLA-G inhibit T-Cell activation in type 1 diabetes *nal of allergy, asthma, and immunology*, 6(1), pp.1-7.

Abediankenari, S., Ghasemi, M., & Kim, Y. J., 2011. Human leukocyte antigen-G expression on dendritic cells induced by transforming growth factor-beta1 and CD4+ T cells proliferation. *Iranian biomedical journal*, 15(1-2), pp.1-5.

Agaugué, S., Carosella, E.D., Rouas-Freiss, N., 2011. Role of HLA-G in tumor escape through expansion of myeloid-derived suppressor cells and cytokinic balance in favor of Th2 versus Th1/Th17. *Blood* 117, pp.7021-7031.

Ahmed, K., Munegowda, M., Xie, Y. and Xiang, J., 2008. Intercellular Trogocytosis Plays an Important Role in Modulation of Immune Responses. *Cellular & Molecular Immunology*, 5(4), pp.261-269.

Ahmed, K. and Xiang, J., 2010. Mechanisms of cellular communication through intercellular protein transfer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 15(7), pp.1458-1473.

Ahouty, B., Koffi, M., Ilboudo, H., Simo, G., Matovu, E., Mulindwa, J., Hertz-Fowler, C., Bucheton, B., Sidibé, I., Jamonneau, V., MacLeod, A., Noyes, H. and N'Guetta, S., 2017. Candidate genes-based investigation of susceptibility to Human African Trypanosomiasis in Côte d'Ivoire. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(10), p.e0005992.

Allan, D., Colonna, M., Lanier, L., Churakova, T., Abrams, J., Ellis, S., McMichael, A. and Braud, V., 1999. Tetrameric Complexes of Human Histocompatibility Leukocyte Antigen (HLA)-G Bind to Peripheral Blood Myelomonocytic Cells. *Journal of Experimental Medicine*, 189(7), pp.1149-1156.

Alegre, E., HoWangYin, K., Favier, B., Baudhuin, J., Lesport, E., Daouya, M., Gonzalez, A., Carosella, E. and LeMaout, J., 2010. Membrane redistributions through multi-intercellular exchanges and serial trogocytosis. *Cell Research*, 20(11), pp.1239-1251.

Alegre, E., Rizzo, R., Bortolotti, D., Fernandez-Landázuri, S., Fainardi, E. and González, A., 2014. Some Basic Aspects of HLA-G Biology. *Journal of Immunology Research*, 2014, pp.1-10.

Alves, B., Prellwitz, I., Siqueira, J., Meyrelles, Â., Bergmann, A., Seuánez, H., Machado, E., Soares, M. and Soares, E., 2015. The effect of human leukocyte antigen G alleles on human papillomavirus infection and persistence in a cohort of HIV-positive pregnant women from Brazil. *Infection, Genetics and Evolution*, 34, pp.339-343.

Amiot, L., Vu, N., Rauch, M., L'Helgoualc'h, A., Chalmel, F., Gascan, H., Turlin, B., Guyader, D. and Samson, M., 2014. Expression of HLA-G by mast cells is associated with hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Journal of Hepatology*, 60(2), pp.245-252.

Amodio, G., Mugione, A., Sanchez, A., Viganò, P., Candiani, M., Somigliana, E., Roncarolo, M., Panina-Bordignon, P. and Gregori, S., 2013. HLA-G expressing DC-10 and CD4+ T cells accumulate in human decidua during pregnancy. *Human Immunology*, 74(4), pp.406-411.

Amodio, G., Sales de Albuquerque, R. and Gregori, S., 2014. New insights into HLA-G mediated tolerance. *Tissue Antigens*, 84(3), pp.255-263.

Amodio, G., Comi, M., Tomasoni, D., Gianolini, M., Rizzo, R., LeMaout, J., Roncarolo, M. and Gregori, S., 2015. HLA-G expression levels influence the tolerogenic activity of human DC-10. *Haematologica*, 100(4), pp.548-557.

Apps, R. et al. (2009) Human leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies. *Immunology* 127, pp.26–39.

Attia, J., Dessens, C., van de Water, R., Houvast, R., Kuppen, P. and Krijgsman, D., 2020. The Molecular and Functional Characteristics of HLA-G and the Interaction with Its Receptors: Where to Intervene for Cancer Immunotherapy?. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), pp.8678.

- Bai, Y., Liang, J., Liu, W., Wang, F., Li, C., 2020. Possible roles of HLA-G regulating immune cells in pregnancy and endometrial diseases via KIR2DL4. *Journal of Reproductive Immunology*.
- Banerjee, P., Pang, L., Soldan, S., Miah, S., Eisenberg, A., Maru, S., Waldman, A., Smith, E., Rosenberg-Hasson, Y., Hirschberg, D., Smith, A., Ablashi, D., Campbell, K. and Orange, J., 2019. KIR2DL4-HLAG interaction at human NK cell-oligodendrocyte interfaces regulates IFN- γ -mediated effects. *Molecular Immunology*, 115, pp.39-55.
- Baudhuin, J., Migraine, J., Faivre, V., Loumagne, L., Lukaszewicz, A., Payen, D. and Favier, B., 2013. Exocytosis acts as a modulator of the ILT4-mediated inhibition of neutrophil functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(44), pp.17957-17962.
- Ben Fredj, N., Sakly, K., Bortolotti, D., Aissi, M., Frih-Ayed, M., Rotola, A., Caselli, E., Cura, F., Sakly, N., Aouni, M., Di Luca, D. and Rizzo, R., 2016. The association between functional HLA-G 14bp insertion/deletion and +3142 C>G polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis. *Immunology Letters*, 180, pp.24-30.
- Benacerraf, B., Ojeda, A., and Levine, B.B., 1963, STUDIES ON ARTIFICIAL ANTIGENS. III. THE GENETIC CONTROL OF THE IMMUNE RESPONSE TO HAPTEN-POLY-L-LYSINE CONJUGATES IN GUINEA PIGS, *J Exp Med*, 118(6), pp.953-7, DOI: 10.1084/jem.118.6.953.
- Biedroń, M., Rybka, J., Wróbel, T., Prajs, I., Poręba, R. and Kuliczkowski, K., 2015. The role of soluble HLA-G and HLA-G receptors in patients with hematological malignancies after allogeneic stem cell transplantation. *Medical Oncology*, 32(8).
- Bittner, J.J., 1936. Some Possible Effects of Nursing on the mammary gland tumor incidence in mice, *Science* 84(2172), pp.162, DOI: 10.1126/science.84.2172.162.
- Blaschitz, A., Lenfant, F., Mallet et al., V., 1997. "Endothelial cells in chorionic fetal vessels of first trimester placenta express HLA-G," *European Journal of Immunology*, 27, 12, pp.3380–3388
- Blees, A., Janulienė, D., Hofmann, T., Koller, N., Schmidt, C., Trowitzsch, S., Moeller, A. and Tampé, R., 2017. Structure of the human MHC-I peptide-loading complex. *Nature*, 551(7681), pp.525-528.

Bodmer, J.G., Marsh, S.G., Parham, P., Elrich, H.A., Albert, E., Bodmer, W.F., Dupont, B., Mach, B., Mayr, W.R., Sasazuki, T., et al, 1990. Nomenclature for factors of the HLA system, 1989. *Immunol. Today* 11, pp.3–10, DOI: 10.1111/j.1399-0039.1990.tb01749.x

Bortolotti, D., Gentili, V., Rotola, A., Di Luca, D. and Rizzo, R., 2014. Implication of HLA-G 3' untranslated region polymorphisms in human papillomavirus infection. *Tissue Antigens*, 83(2), pp.113-118.

Boyson, J.E., Erskine, R., Whitman, M.C., Chiu, M., Lau, J.M., Koopman, L.A., Valter, M.M., Angelisova, P., Horejsi, V., and Stromfing, J.L., 2002. Disulfide bond-mediated dimerization of HLA-G on the cell surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99(25), pp. 16180–16185.

Brown, D., Trowsdale, J. and Allen, R., 2004. The LILR family: modulators of innate and adaptive immune pathways in health and disease. *Tissue Antigens*, 64(3), pp.215-225.

Brown, R., Kabani, K., Favaloro, J., Yang, S., Ho, P., Gibson, J., Fromm, P., Suen, H., Woodland, N., Nassif, N., Hart, D. and Joshua, D., 2012. CD86+ or HLA-G+ can be transferred via trogocytosis from myeloma cells to T cells and are associated with poor prognosis. *Blood*, 120(10), pp.2055-2063.

Brugiere, O., Thabut, G., Krawice-Radanne, I., Rizzo, R., Dauriat, G., Danel, C., et al. (2015). Role of HLA-G as a predictive marker of low risk of chronic rejection in lung transplant recipients: A clinical prospective study. *American Journal of Transplantation*, 15(2), pp.461–471.

Bruschi, M., Bonanni, A., Petretto, A., Vaglio, A., Pratesi, F., Santucci, L., Migliorini, P., Bertelli, R., Galetti, M., Belletti, S., Cavagna, L., Moroni, G., Franceschini, F., Fredi, M., Pazzola, G., Allegri, L., Sinico, R., Pesce, G., Bagnasco, M., Manfredi, A., Ramirez, G., Ramoino, P., Bianchini, P., Puppo, F., Pupo, F., Negrini, S., Mattana, F., Emmi, G., Garibotto, G., Santoro, D., Scolari, F., Ravelli, A., Tincani, A., Cravedi, P., Volpi, S., Candiano, G. and Ghiggeri, G., 2019. Neutrophil Extracellular Traps Profiles in Patients with Incident Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *The Journal of Rheumatology*, 47(3), pp.377-386.

Bu, X., Zhong, J., Li, W., Cai, S., Gao, Y. and Ping, B., 2021. Immunomodulating functions of human leukocyte antigen-G and its role in graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology*, 100(6), pp.1391-1400.

- Butterfield, J., Weiler, D., Dewald, G. and Gleich, G., 1988. Establishment of an immature mast cell line from a patient with mast cell leukemia. *Leukemia Research*, 12(4), pp.345-355.
- Cabello, A., Rivero, A., Garcia, M., Lozano, J., Torre-Cisneros, J., González, R., Dueñas, G., Galiani, M., Camacho, A., Santamaria, M., Solana, R., Montero, C., Kindelán, J. and Peña, J., 2003. Haart induces the expression of HLA-G on peripheral monocytes in HIV-1 infected individuals. *Human Immunology*, 64(11), pp.1045-1049.
- Cao, M., Yie, S., Liu, J., Ye, S., Xia, D. and Gao, E., 2011. Plasma soluble HLA-G is a potential biomarker for diagnosis of colorectal, gastric, esophageal and lung cancer. *Tissue Antigens*, 78(2), pp.120-128.
- Carosella, E., Favier, B., Rouas-Freiss, N., Moreau, P. and LeMaoult, J., 2008. Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule. *Blood*, 111(10), pp.4862-4870.
- Carosella, E. D., Rouas-Freiss, N., Tronik-Le Roux, D., Moreau, P., & LeMaoult, J., 2015. HLA-G: An Immune Checkpoint Molecule. *Advances in immunology*, 127, pp.33–144.
- Castelli, E., Moreau, P., Chiromatzo, A., Mendes-Junior, C., Veiga-Castelli, L., Yaghi, L., Giuliatti, S., Carosella, E. and Donadi, E., 2009. In silico analysis of microRNAs targeting the HLA-G 3' untranslated region alleles and haplotypes. *Human Immunology*, 70(12), pp.1020-1025
- Castelli, E., Mendes-Junior, C., Veiga-Castelli, L., Roger, M., Moreau, P. and Donadi, E., 2011. A Comprehensive Study of Polymorphic Sites along the HLA-G Gene: Implication for Gene Regulation and Evolution.. *Molecular Biology and Evolution*, 28(11), pp.3069-3086.
- Castelli, E., Veiga-Castelli, L., Yaghi, L., Moreau, P. and Donadi, E., 2014. Transcriptional and Posttranscriptional Regulations of the HLA-G Gene. *Journal of Immunology Research*, 2014, pp.1-15.
- Castelli, E.C., Ramalho, J., Porto, I. O. P., Lima, T. Ã. H. A., FelÃcio, L. P., Sabbagh, A., and Mendes-Junior, C. T., 2014. Insights into HLA-G genetics provided by worldwide haplotype diversity. *Frontiers in Immunology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00476>

- Castelli, E., Gerasimou, P., Paz, M., Ramalho, J., Porto, I., Lima, T., Souza, A., Veiga-Castelli, L., Collares, C., Donadi, E., Mendes-Junior, C. and Costeas, P., 2017. HLA-G variability and haplotypes detected by massively parallel sequencing procedures in the geographically distinct population samples of Brazil and Cyprus. *Molecular Immunology*, 83, pp.115-126.
- Castro Dias, M., Mapunda, J. A., Vladymyrov, M., & Engelhardt, B., 2019. Structure and Junctional Complexes of Endothelial, Epithelial and Glial Brain Barriers. *International journal of molecular sciences*, 20(21), pp.5372.
- Catamo, E., Addobbati, C., Segat, L., Sotero Fragoso, T., Domingues Barbosa, A., Tavares Dantas, A., de Ataíde Mariz, H., F. da Rocha, L., Branco Pinto Duarte, A., Monasta, L., Sandrin-Garcia, P. and Crovella, S., 2014. HLA-G gene polymorphisms associated with susceptibility to rheumatoid arthritis disease and its severity in Brazilian patients. *Tissue Antigens*, 84(3), pp.308-315.
- Caumartin, J., Favier, B., Daouya, M., Guillard, C., Moreau, P., Carosella, E. and LeMaout, J., 2007. Trogocytosis-based generation of suppressive NK cells. *The EMBO Journal*, 26(5), pp.1423-1433.
- Cavalcanti, A., Almeida, R., Mesquita, Z., Duarte, A., Donadi, E. and Lucena-Silva, N., 2017. Gene polymorphism and HLA-G expression in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: A pilot study. *HLA*, 90(4), pp.219-227.
- Celik, A., Simper, G., Hiemisch, W., Blasczyk, R. and Bade-Döding, C., 2018. HLA-G peptide preferences change in transformed cells: impact on the binding motif. *Immunogenetics*, 70(8), pp.485-494.
- Celik, A., Simper, G., Huyton, T., Blasczyk, R. and Bade-Döding, C., 2018. HLA-G mediated immune regulation is impaired by a single amino acid exchange in the alpha 2 domain. *Human Immunology*, 79(6), pp.453-462.
- Chang, C.C., Ferrone, S., 2003. HLA-G in melanoma: can the current controversies be solved? *Semin Cancer Biol*, 13(5), pp.361–369
- Chen, J., Shen, B., Jiang, Y., Jun, L., Zhu, M., Chen, B. and Liu, C., 2013. Analysis of immunoglobulin-like transcripts (ILTs) in lymphocytes with sHLA-G and IL10 from SLE patients *Clinical and Experimental Medicine*, 13(2), pp.135-142.

- Chumbley, G., King, A., Robertson, K., Holmes, N., and Loke Y.W., 1994. Resistance of HLA-G and HLA-A2 transfectants to lysis by decidual NK cells. *Cell Immunol.* 155, pp. 312–322, DOI: 10.1006/cimm.1994.1125
- Cirulli, V., Zalatan, J., McMaster, M., Prinsen, R., Salomon, D., Ricordi, C., Torbett, B., Meda, P. and Crisa, L., 2006. The Class I HLA Repertoire of Pancreatic Islets Comprises the Nonclassical Class Ib Antigen HLA-G. *Diabetes*, 55(5), pp.1214-1222.
- Clements, C., Kjer-Nielsen, L., Kostenko, L., Hoare, H., Dunstone, M., Moses, E., Freed, K., Brooks, A., Rossjohn, J. and McCluskey, J., 2005. Crystal structure of HLA-G: A non-classical MHC class I molecule expressed at the fetal-maternal interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(9), pp.3360-3365. DOI: 10.1073/pnas.0409676102
- Clements, C., Kjer-Nielsen, L., McCluskey, J. and Rossjohn, J., 2007. Structural Studies on HLA-G: Implications for Ligand and Receptor Binding. *Human Immunology*, 68(4), pp. 220-226.
- Colonna, M., Samaridis, J., Cella, M., Angman, L., Allen, R. L., O'Callaghan, C. A., Dunbar, R., Ogg, G. S., Cerundolo, V., and Rolink, A., 1998. Human myelomonocytic cells express an inhibitory receptor for classical and nonclassical MHC class I molecules. *Journal of immunology*, 160(7), pp.3096–3100.
- Comi, M., Avancini, D., Santoni de Sio, F., Villa, M., Uyeda, M., Floris, M., Tomasoni, D., Bulfone, A., Roncarolo, M. and Gregori, S., 2019. Coexpression of CD163 and CD141 identifies human circulating IL-10-producing dendritic cells (DC-10). *Cellular & Molecular Immunology*, 17(1), pp.95-107.
- Cone, R., Sprent, J. and Marchalonis, J., 1972. Antigen-Binding Specificity of Isolated Cell-Surface Immunoglobulin from Thymus Cells Activated to Histocompatibility Antigens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 69(9), pp.2556-2560.
- Consiglio, C., Veit, T., Monticciolo, O., Mucenic, T., Xavier, R., Brenol, J. and Chies, J., 2011. Association of the HLA-G gene +3142C>G polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens*, 77(6), pp.540-545.
- Conteduca, G., Indiveri, F., Filaci, G. and Negrini, S., 2018. Beyond APECED: An update on the role of the autoimmune regulator gene (AIRE) in physiology and disease. *Autoimmunity Reviews*, 17(4), pp.325-330.

Contini, P., Ghio, M., Poggi, A., Filaci, G., Indiveri, F., Ferrone, S. and Puppo, F., 2003. Soluble HLA-A,-B,-C and -G molecules induce apoptosis in T and NK CD8+ cells and inhibit cytotoxic T cell activity through CD8 ligation. *European Journal of Immunology*, 33(1), pp.125-134.

Contini, P., Ghio, M., Merlo, A., Poggi, A., Indiveri, F. and Puppo, F., 2005. Apoptosis of Antigen-Specific T Lymphocytes upon the Engagement of CD8 by Soluble HLA Class I Molecules Is Fas Ligand/Fas Mediated: Evidence for the Involvement of p56lck, Calcium Calmodulin Kinase II, and Calcium-Independent Protein Kinase C Signaling Pathways and for NF- κ B and NF-AT Nuclear Translocation. *The Journal of Immunology*, 175(11), pp.7244-7254.

Contini, P., Negrini, S., Murdaca, G., Borro, M. and Puppo, F., 2018. Evaluation of membrane-bound and soluble forms of human leucocyte antigen-G in systemic sclerosis. *Clinical & Experimental Immunology*, 193(2), pp.152-159.

Contini, P., Murdaca, G., Puppo, F. and Negrini, S., 2020. HLA-G Expressing Immune Cells in Immune Mediated Diseases. *Frontiers in Immunology*, 11.

Cordeiro, J., da Silva, J., Roxo, V. and da Graça Bicalho, M., 2017. A pilot study on Hla-G locus control region haplotypes and cervical intraepithelial neoplasias. *Human Immunology*, 78(3), pp.281-286.

Courtin, D., Milet, J., Sabbagh, A., Massaro, J., Castelli, E., Jamonneau, V., Bucheton, B., Sese, C., Favier, B., Rouas-Freiss, N., Moreau, P., Donadi, E. and Garcia, A., 2013. HLA-G 3' UTR-2 haplotype is associated with Human African trypanosomiasis susceptibility. *Infection, Genetics and Evolution*, 17, pp.1-7.

Crellin, N., Garcia, R. and Levings, M., 2006. Altered activation of AKT is required for the suppressive function of human CD4+CD25+ T regulatory cells. *Blood*, 109(5), pp.2014-2022.

Crispim, JC., Duarte, RA., Soares, CP., Costa, R., Silva, JS., MendesJúnior, CT. et al (2008) Human leukocyte antigen-G expression after kidney transplantation is associated with a reduced incidence of rejection. *Transp Immunol*18(4), pp.361–367.

<https://doi.org/10.1016/j.trim.2007.10.010>

- Curigliano, G., Criscitiello, C., Gelao, L. and Goldhirsch, A., 2013. Molecular Pathways: Human Leukocyte Antigen G (HLA-G). *Clinical Cancer Research*, 19(20), pp.5564-5571.
- d'Almeida, T., Sadissou, I., Cottrell, G., Tahar, R., Moreau, P., Favier, B., Moutairou, K., Donadi, E., Massougbojji, A., Rouass-Freiss, N., Courtin, D. and Garcia, A., 2016. Evolution of the levels of human leukocyte antigen G (HLA-G) in Beninese infant during the first year of life in a malaria endemic area: using latent class analysis. *Malaria Journal*, 15(1).
- d'Almeida, T., Sadissou, I., Milet, J., Cottrell, G., Mondière, A., Avokpaho, E., Gineau, L., Sabbagh, A., Massougbojji, A., Moutairou, K., Donadi, E., Favier, B., Carosella, E., Moreau, P., Rouas-Freiss, N., Courtin, D. and Garcia, A., 2017. High plasma levels of HLA-G are associated with low birth weight and with an increased risk of malaria in infancy. *Malaria Journal*, 13(1), p.312.
- Dausset, J., 1954. Leuco-agglutinins. IV. Leuco-agglutinins and blood transfusion, *Vox Sang*, 4
- Dausset, J., Nenna A., and Brecy, H., 1954. Leukoagglutinins. V. Leukoagglutinins in chronic idiopathic or symptomatic pancytopenia and in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *Blood*, 9(7), pp.696-720
- Dausset, J., 1957. Current status of leukocyte immunology, *Vox Sang*, 2(4), pp.225-33. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1957.tb03697.x.
- Dausset, J., Fonseca, A., and Brecy, H., 1957. Elimination of certain transfusional shocks by using leukocyte deficient blood, *Vox Sang*, 2(4), pp.248-56, DOI: 10.1111/j.1423-0410.1957.tb03700.x.
- Dausset, J., 1958. Iso-leuko-antibodies, *Acta Haematol*, 20(1-4), pp.156-66
- DAVIES, B., HIBY, S., GARDNER, L., LOKE, Y. and KING, A., 2001. HLA-G Expression by Tumors. *American Journal of Reproductive Immunology*, 45(2), pp.103-107.
- Davis, D., 2007. Intercellular transfer of cell-surface proteins is common and can affect many stages of an immune response. *Nature Reviews Immunology*, 7(3), pp.238-243.
- de Albuquerque, R. S., Mendes-Junior, C. T., Lucena-Silva, N., da Silva, C. L., Rassi, D. M., Veiga-Castelli, L. C., Foss-Freitas, M. C., Foss, M. C., Deghaide, N. H., Moreau, P., Gregori, S., Castelli, E. C., & Donadi, E. A., 2016. Association of HLA-G 3' untranslated

region variants with type 1 diabetes mellitus. *Human immunology*, 77(4), pp.358–364.
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.02.001>

de Figueiredo-Feitosa, N., Martelli Palomino, G., Cilião Alves, D., Mendes Junior, C., Donadi, E. and Maciel, L., 2017. HLA-G 3' untranslated region polymorphic sites associated with increased HLA-G production are more frequent in patients exhibiting differentiated thyroid tumours. *Clinical Endocrinology*, 86(4), pp.597-605.

de Oliveira Crispim, J., Silva, T., Souto, F., Souza, F., Bassi, C., Soares, C., Zucoloto, S., Moreau, P., Martinelli, A. and Donadi, E., 2012. Upregulation of soluble and membrane-bound human leukocyte antigen G expression is primarily observed in the milder histopathological stages of chronic hepatitis C virus infection. *Human Immunology*, 73(3), pp. 258-262.

Dendrou, CA., Fugger, L., Friese, MA., 2015. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 15, pp.545–558.

Derrien, M., Pizzato, N., Dolcini G., Menu ,E., Chaouat ,G., Lenfant ,F., Barré-Sinoussi ,F., and Le Bouteiller P., 2004. Human immunodeficiency virus 1 downregulates cell surface expression of the non-classical major histocompatibility class I molecule HLA-G1, *Journal of General Virology*, 85(7), pp.1945–1954, DOI: 10.1099/vir.0.79867-0

Deschaseaux, F., Gaillard, J., Langonné, A., Chauveau, C., Naji, A., Bouacida, A., Rosset, P., Heymann, D., de Pinieux, G., Rouas-Freiss, N., Sensébé, L., 2013. Regulation and function of immunosuppressive molecule human leukocyte antigen G5 in human bone tissue. *FASEB J*, 27(8), pp.2977–2987. <https://doi.org/10.1096/fj.13-227264>

Di Marco, M., Schuster, H., Backert, L., Ghosh, M., Rammensee, H. and Stevanović, S., 2017. Unveiling the Peptide Motifs of HLA-C and HLA-G from Naturally Presented Peptides and Generation of Binding Prediction Matrices. *The Journal of Immunology*, 199(8), pp.2639-2651.

Dias, F., Mendes-Junior, C., Silva, M., Tristão, F., Dellalibera-Joviliano, R., Moreau, P., Soares, E., Menezes, J., Schmidt, A., Dantas, R., Marin-Neto, J., Silva, J. and Donadi, E., 2015. Human Leucocyte Antigen-G (HLA-G) and Its Murine Functional Homolog Qa2 in the Trypanosoma cruzi Infection. *Mediators of Inflammation*, 2015, pp.1-16.

- Dias, F., Castelli, E., Collares, C., Moreau, P. and Donadi, E., 2015. The Role of HLA-G Molecule and HLA-G Gene Polymorphisms in Tumors, Viral Hepatitis, and Parasitic Diseases. *Frontiers in Immunology*, 6.
- Dias, F., Bertol, B., Poras, I., Souto, B., Mendes-Junior, C., Castelli, E., Gineau, L., Sabbagh, A., Rouas-Freiss, N., Carosella, E., Donadi, E. and Moreau, P., 2018. The genetic diversity within the 1.4kb HLA-G 5' upstream regulatory region moderately impacts on cellular microenvironment responses. *Scientific Reports*, 8(1).
- Diehl, M., Münz, C., Keilholz, W., Stevanović, S., Holmes, N., Loke, Y. and Rammensee, H., 1996. Nonclassical HLA-G molecules are classical peptide presenters. *Current Biology*, 6(3), pp.305-314.
- Djurisic, S. and Hviid, T., 2014. HLA Class Ib Molecules and Immune Cells in Pregnancy and Preeclampsia. *Frontiers in Immunology*, 5.
- Donadi, E., Castelli, E., Arnaiz-Villena, A., Roger, M., Rey, D. and Moreau, P., 2010. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68(3), pp.369-395.
- Donaghy, L., Gros, F., Amiot L., Mary,C., Maillard, A., Guiguen, C., and Gangneux, J-P., 2007. 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, *Clinical and Experimental Immunology*, 147(2), pp. 236–240, DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03268.x
- Dong, D., Hong Yang, Ke Li, Gang Xu, Song, L., Fan, X., Jiang, X. and Yie, S., 2010. Human Leukocyte Antigen-G (HLA-G) Expression in Cervical Lesions: Association With Cancer Progression, HPV 16/18 Infection, and Host Immune Response. *Reproductive Sciences*, 17(8), pp.718-723.
- Donini, C., D'Ambrosio, L., Grignani, G., Aglietta, M. and Sangiolo, D., 2018. Next generation immune-checkpoints for cancer therapy. *Journal of Thoracic Disease*, 10(S13), pp. S1581-S1601.
- Dörner, T. and Furie, R., 2019. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, 393(10188), pp.2344-2358.

dos Anjos Pultz, B., Andrés Cordero da Luz, F., Socorro Faria, S., Peixoto Ferreira de Souza, L., Cristina Brígido Tavares, P., Alonso Goulart, V., Fontes, W., Ricardo Goulart, L. and José Barbosa Silva, M., 2017. The multifaceted role of extracellular vesicles in metastasis: Priming the soil for seeding. *International Journal of Cancer*, 140(11), pp.2397-2407.

Du, L., Xiao, X., Wang, C., Zhang, X., Zheng, N., Wang, L., Zhang, X., Li, W., Wang, S. and Dong, Z., 2011. Human leukocyte antigen-G is closely associated with tumor immune escape in gastric cancer by increasing local regulatory T cells. *Cancer Science*, 102(7), pp.1272-1280.

Dunn, G.P., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2004. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*, 22, pp.329-360.

Edinger, M., Hoffmann, P., Ermann, J., Drago, K., Fathman, C.G., Strober, S., Negrin, R.S., 2003. CD4+CD25+ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nat Med*, 9(9), pp.1144–1150. <https://doi.org/10.1038/nm915>

Eguchi, H., Maeda, A., Lo, P., Matsuura, R., Esquivel, E., Asada, M., Sakai, R., Nakahata, K., Yamamichi, T., Umeda, S., Deguchi, K., Ueno, T., Okuyama, H. and Miyagawa, S., 2016. HLA-G1, but Not HLA-G3, Suppresses Human Monocyte/Macrophage-mediated Swine Endothelial Cell Lysis. *Transplantation Proceedings*, 48(4), pp.1285-1287.

Eike, M., Becker, T., Humphreys, K., Olsson, M. and Lie, B., 2008. Conditional analyses on the T1DGC MHC dataset: novel associations with type 1 diabetes around HLA-G and confirmation of HLA-B. *Genes & Immunity*, 10(1), pp.56-67.

Ellis, S., 1990. HLA G: at the interface, *Am J Reprod Immunol*, 23, pp.84–6.,

Ellis, S.A., Sargent, I.L., Redman, C.W., and McMicheal, A.J., 1986. Evidence for a novel HLA antigen found on human extravillous trophoblast and a choriocarcinoma cell line, *Immunology* 59, p.595–601.

Erlebacher, A. (2013) Immunology of the maternal–fetal inter-face. *Annu. Rev. Immunol* 31, pp.387–411.

Estrada-Peña, A., Ortega, C., Sánchez, N., Desimone, L., Sudre, B., Suk, J. E., & Semenza, J. C., 2011. Correlation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalence in questing Ixodes

ricinus ticks with specific abiotic traits in the western palearctic. *Applied and environmental microbiology*, 77(11), pp.3838–3845.

Fahim, N. M., Shehata, I. H., Taha, S. E., Fahmy, R. A., & Elsayed, M. S., 2018. Human Leukocyte Antigen-G (HLA-G) Expression in Precancerous and Cancerous Cervical Lesions: Association with Human Papilloma Virus Infection and Host Immune Response. *The Egyptian journal of immunology*, 25(1), pp.125–134.

Fainardi, E., Rizzo, R., Melchiorri, L., Stignani, M., Castellazzi, M., Tamborino, C., Paolino, E., Tola, M., Granieri, E. and Baricordi, O., 2008. 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. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(4), pp.446-454.

Fainardi, E., Castellazzi, M., Stignani, M., Morandi, F., Sana, G., Gonzalez, R., Pistoia, V., Baricordi, O.R., Sokal, E., Pena, J., 2011. Emerging topics and new perspectives on HLA-G. *Cell. Mol. Life Sci.* 68, pp.433–451.

Faure, M. and Long, E., 2002. KIR2DL4 (CD158d), an NK Cell-Activating Receptor with Inhibitory Potential. *The Journal of Immunology*, 168(12), pp.6208-6214.

Favier, B., LeMaoult, J., and Carosella, E. D., 2007. Functions of HLA-G in the immune system. *Tissue Antigens*, 69, pp.150–152.

Favier, B., HoWangYin, K., Wu, J., Caumartin, J., Daouya, M., Horuzsko, A., Carosella, E. and LeMaoult, J., 2011. Tolerogenic Function of Dimeric Forms of HLA-G Recombinant Proteins: A Comparative Study In Vivo. *PLoS ONE*, 6(7), p.e21011.

Feger, U., Tolosa, E., Huang, Y., Waschbisch, A., Biedermann, T., Melms, A. and Wiendl, H., 2007. HLA-G expression defines a novel regulatory T-cell subset present in human peripheral blood and sites of inflammation. *Blood*, 110(2), pp.568-577.

Fenoglio, D., Battaglia, F., Parodi, A., Stringara, S., Negrini, S., Panico, N., Rizzi, M., Kalli, F., Conteduca, G., Ghio, M., De Palma, R., Indiveri, F. and Filaci, G., 2011. Alteration of Th17 and Treg cell subpopulations co-exist in patients affected with systemic sclerosis. *Clinical Immunology*, 139(3), pp.249-257.

Fenoglio, D., Bernuzzi, F., Battaglia, F., Parodi, A., Kalli, F., Negrini, S., De Palma, R., Invernizzi, P. and Filaci, G., 2012. Th17 and regulatory T lymphocytes in primary biliary cir-

rhosis and systemic sclerosis as models of autoimmune fibrotic diseases. *Autoimmunity Reviews*, 12(2), pp.300-304.

Ferguson, R., Ramanakumar, A., Richardson, H., Tellier, P., Coutlée, F., Franco, E. and Roger, M., 2011. Human leukocyte antigen (HLA)-E and HLA-G polymorphisms in human papillomavirus infection susceptibility and persistence. *Human Immunology*, 72(4), pp.337-341.

Ferguson, R., Ramanakumar, A., Koushik, A., Coutlée, F., Franco, E. and Roger, M., 2012. Human leukocyte antigen G polymorphism is associated with an increased risk of invasive cancer of the uterine cervix. *International Journal of Cancer*, 131(3), pp.E312-E319.

Fernando, M., Freudenberg, J., Lee, A., Morris, D., Boteva, L., Rhodes, B., Gonzalez-Escribano, M., Lopez-Nevot, M., Navarra, S., Gregersen, P., Martin, J. and Vyse, T., 2012. Transancestral mapping of the MH region in systemic lupus erythematosus identifies new independent and interacting loci at MSH5, HLA-DPB1 and HLA-G. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(5), pp.777-784.

Ferns, D., Heeren, A., Samuels, S., Bleeker, M., de Gruijl, T., Kenter, G. and Jordanova, E., 2016. Classical and non-classical HLA class I aberrations in primary cervical squamous- and adenocarcinomas and paired lymph node metastases. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 4(1).

Ferreira, L., Lopes, T., Guimarães, T., Gomes, C. and Jeronimo, S., 2017. The maternal 14 bp Ins/Del polymorphism in HLA-G is not associated with preeclampsia risk. *International Journal of Immunogenetics*, 44(6), pp.350-355.

Ferreira, L.M.R., Meissner, T.B., Tilburgs, T., Strominger, J.L., 2017. HLA-G: At the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends Immunol.* 38, PP.272–286.

Fons, P., Chabot, S., Cartwright, J., Lenfant, F., L'Faqihi, F., Giustiniani, J., Herault, J., Gueguen, G., Bono, F., Savi, P., Aguerre-Girr, M., Fournel, S., Malecaze, F., Bensussan, A., Plouet, J. and Le Bouteiller, P., 2006. Soluble HLA-G inhibits angiogenesis through an apoptotic pathway and by direct binding to CD160 receptor expressed by endothelial cells. *Blood*, 108(8), pp.2608-2615.

Friedrich, M., Jasinski-Bergner, S., Lazaridou, MF., Subbarayan, K., Massa, C., Tretbar, S., Mueller, A., Handke, D., Biehl, K., Bukur, J., Donia, M., Mandelboim, O and Seliger,

B., 2019. Tumor-induced escape mechanisms and their association with resistance to checkpoint inhibitor therapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 68, pp.1689–1700.

Frumento, G., Franchello, S., Palmisano, G., Nicotra, M., Giacomini, P., Loke, Y., Geraghty, D., Maio, M., Manzo, C., Natali, P. and Ferrara, G., 2000. Melanomas and melanoma cell lines do not express HLA-G, and the expression cannot be induced by γ IFN treatment. *Tissue Antigens*, 56(1), pp.30-37.

Gabrielli, A., Avvedimento, E. and Krieg, T., 2009. Scleroderma. *New England Journal of Medicine*, 360(19), pp.1989-2003.

Gangneux, J., Poinignon, Y., Donaghy, L., Amiot, L., Tarte, K., Mary, C. and Robert-Gangneux, F., 2013. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity as a potential biomarker of immune suppression during visceral leishmaniasis. *Innate Immunity*, 19(6), pp.564-568.

Garcia, A., Milet, J., Courtin, D., Sabbagh, A., Massaro, J., Castelli, E., Migot-Nabias, F., Favier, B., Rouas-Freiss, N., Donadi, E. and Moreau, P., 2013. Association of HLA-G 3'UTR polymorphisms with response to malaria infection: A first insight. *Infection, Genetics and Evolution*, 16, pp.263-269.

García-González, I., Valle, Y., Rivas, F., Figuera-Villanueva, L., Muñoz-Valle, J., Flores-Salinas, H., Gutiérrez-Amavizca, B., Dávalos-Rodríguez, N. and Padilla-Gutiérrez, J., 2014. The 14 bp Del/Ins HLA-G Polymorphism Is Related with High Blood Pressure in Acute Coronary Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*, 2014, pp.1-8.

Gautam, S., Kumar, U., Kumar, M., Kanga, U. and Dada, R., 2019. Association of HLA-G 3'UTR Polymorphisms with Soluble HLA-G Levels and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Case-Control Study. *Immunological Investigations*, 49(1-2), pp.88-105.

Gemignani, L., Savarino, V., Ghio, M., Parodi, A., Zentilin, P., de Bortoli, N., Negrini, S., Furnari, M., Dulbecco, P., Giambruno, E. and Savarino, E., 2013. Lactulose Breath Test to Assess Oro-cecal Transit Delay and Estimate Esophageal Dysmotility in Scleroderma Patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 42(5), pp.522-529.

Geraghty D.E., Koller B.H., and Orr H.T., 1987. A human major histocompatibility complex class-I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84(24), pp.9145–9149.

Ghavimi, R., Alsahebhosoul, F., Salehi, R., Kazemi, M., Etemadifar, M. and Zavarani Hosseini, A., 2018. High-resolution melting curve analysis of polymorphisms within CD58, CD226, HLA-G genes and association with multiple sclerosis susceptibility in a subset of Iranian population: a case–control study. *Acta Neurologica Belgica*, 120(3), pp.645-652.

Ghio, M., Contini, P., Negrini, S., Mazzei, C., Zocchi, M. and Poggi, A., 2011. Down regulation of human natural killer cell-mediated cytotoxicity induced by blood transfusion: role of transforming growth factor- β 1, soluble Fas ligand, and soluble Class I human leukocyte antigen. *Transfusion*, 51(7), pp.1567-1573.

Gillio-Tos, A., Bicalho, M., Fiano, V., Grasso, C., Tarallo, V., De Marco, L., Trevisan, M., Xavier, M., Slowik, R., Carvalho, N. S., Maestri, C. A., Lacerda, H. M., Zugna, D., Richiardi, L., and Merletti, F., 2012. Case-control study of HLA-G promoter methylation status, HPV infection and cervical neoplasia in Curitiba, Brazil: a pilot analysis. *BMC cancer*, 12, 618.

Gimenes, F., Teixeira, J., de Abreu, A., Souza, R., Pereira, M., da Silva, V., Bôer, C., Maria-Engler, S., Bonini, M., Borelli, S. and Consolaro, M., 2014. Human leukocyte antigen (HLA)-G and cervical cancer immunoediting: A candidate molecule for therapeutic intervention and prognostic biomarker?. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1846(2), pp.576-589.

Gineau, L., Courtin, D., Camara, M., Ilboudo, H., Jamonneau, V., Dias, F., Tokplonou, L., Milet, J., Mendonça, P., Castelli, E., Camara, O., Camara, M., Favier, B., Rouas-Freiss, N., Moreau, P., Donadi, E., Bucheton, B., Sabbagh, A. and Garcia, A., 2016. Human Leukocyte Antigen-G: A Promising Prognostic Marker of Disease Progression to Improve the Control of Human African Trypanosomiasis. *Clinical Infectious Diseases*, p.ciw505.

Gobin, S. J., van Zutphen, M., Woltman, A. M., & van den Elsen, P. J., 1999. Transactivation of classical and nonclassical HLA class I genes through the IFN-stimulated response element. *Journal of immunology*, 163(3), pp.1428–1434.

Gobin, S., Keijsers, V., Cheong, C., van Zutphen, M. and Van den Elsen, P., 1999. Transcriptional regulation of HLA-G. *Transplantation Proceedings*, 31(4), pp.1857-1859.

Gobin, S.J. and van den Elsen, P.J., 2000. Transcriptional regulation of the MHC class Ib genes HLA-E, HLA-F, and HLA-G. *Hum. Immunol.* 61, pp. 1102–1107.

Gonçalves, M., Le Discorde, M., Simões, R., Rabreau, M., Soares, E., Donadi, E. and Carosella, E., 2008. Classical and non-classical HLA molecules and p16INK4a expression in precursors lesions and invasive cervical cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 141(1), pp.70-74.

Gonen-Gross, T., Achdout, H., Arnon, T., Gazit, R., Stern, N., Hořejší, V., Goldman-Wohl, D., Yagel, S. and Mandelboim, O., 2005. The CD85J/Leukocyte Inhibitory Receptor-1 Distinguishes between Conformed and β 2-Microglobulin-Free HLA-G Molecules. *The Journal of Immunology*, 175(8), pp.4866-4874.

Gonen-Gross, T., Achdout, H., Gazit, R., Hanna, J., Mizrahi, S., Markel, G., Goldman-Wohl, D., Yagel, S., Hořejší, V., Levy, O., Baniyash, M. and Mandelboim, O., 2003. Complexes of HLA-G Protein on the Cell Surface Are Important for Leukocyte Ig-Like Receptor-1 Function. *The Journal of Immunology*, 171(3), pp.1343-1351.

Gonen-Gross, T., Gazit, R., Achdout, H., Hanna, J., Mizrahi, S., Markel, G., Hořejší, V. and Mandelboim, O., 2003. Special organization of the HLA-G protein on the cell surface. *Human Immunology*, 64(11), pp.1011-1016.

Goodridge, J., Witt, C., Christiansen, F. and Warren, H., 2003. KIR2DL4 (CD158d) Genotype Influences Expression and Function in NK Cells. *The Journal of Immunology*, 171(4), pp.1768-1774.

Gorer, P.A., 1936. The Detection of Antigenic Differences in Mouse Erythrocytes by the Employment of Immune Sera, *Br J Exp Pathol*, 17(1), pp.42–50.

Gorer, P.A., 1937. The Detection of Antigenic Differences in Mouse Erythrocytes by the Employment of Immune Sera, *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 44(3), pp.691-697. <https://doi.org/10.1002/path.1700440313>

Gorer, P.A., Lyman, S., and Snell, G.D., 1948. Studies on the genetic and antigenic basis of tumour transplantation Linkage between a histocompatibility gene and ‘fused’ mice, *The Royal Society*, 135(881). <https://doi.org/10.1098/rspb.1948.0026>

Graebin, P., Veit, T., Alho, C., Dias, F. and Chies, J., 2012. Polymorphic variants in exon 8 at the 3' UTR of the HLA-G gene are associated with septic shock in critically ill patients. *Critical Care*, 16(5), p.R211.

Gregori, S., Tomasoni, D., Pacciani, V., Scirpoli, M., Battaglia, M., Magnani, CF., Hauben, E., Roncarolo MG (2010) Differentiation of Type 1 T Regulatory Cells (Tr1) by Tolerogenic DC-10 Requires the IL-10-dependent ILT4/HLA-G Pathway. *Blood* 116(6), pp.935–944. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-234872>,

Guerin, L. et al. (2015) CD1 antigen presentation and autoreactivity in the pregnant human uterus *Am. J. Reprod. Immunol.* 74, pp.126–135.

Guimarães, M., Soares, C., Donadi, E., Derchain, S., Andrade, L., Silva, T., Hassumi, M., Simoes, R., Miranda, F., Lira, R., Crispim, J. and Soares, E., 2009. Low Expression of Human Histocompatibility Soluble Leukocyte Antigen-G (HLA-G5) in Invasive Cervical Cancer With and Without Metastasis, Associated With Papilloma Virus (HPV). *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 58(5), pp.405-411.

Guo, Z., Lv, Y., Wang, L., Shi, S., Yang, F., Zheng, G., Wen, W. and Yang, A., 2015. Predictive value of HLA-G and HLA-E in the prognosis of colorectal cancer patients. *Cellular Immunology*, 293(1), pp.10-16.

Gupta, P., Ghosh, S., Nagarajan, A., Mehta, V. and Sen, E., 2013. β -defensin-3 negatively regulates TLR4–HMGB1 axis mediated HLA-G expression in IL-1 β treated glioma cells. *Cellular Signalling*, 25(3), pp.682-689.

Hahn, E., Zambra, F., Kamada, A., Delongui, F., Grion, C., Reiche, E. and Chies, J., 2017. Association of HLA-G 3'UTR polymorphisms and haplotypes with severe sepsis in a Brazilian population. *Human Immunology*, 78(11-12), pp.718-723.

Han, Q., Li, N., Zhu, Q., Li, Z., Zhang, G., Chen, J., Lv, Y., Wang, Y., Liu, Z. and Hao, C., 2012. Association of serum soluble human leukocyte antigen-G levels with chronic hepatitis B virus infection. *Clinical and Experimental Medicine*, 14(1), pp.35-43.

Han, M., Jiang, Y., Lao, K., Xu, X., Zhan, S., Wang, Y., & Hu, X., 2014. sHLA-G involved in the apoptosis of decidual natural killer cells following *Toxoplasma gondii* infection. *Inflammation*, 37(5), pp.1718–1727.

Heidari, M., Movafagh, A., Abdollahifar, M., Abdi, S., Barez, M., Azimi, H., Moradi, A., Bagheri, A., Heidari, M., Hessam Mohseni, J., Tadayon, M., Mirsafian, H. and Ghatrehsamani, M., 2017. Evaluation of sHLA-G levels in serum of patients with prostate cancer identify as a potential of tumor marker. *Anatomy & Cell Biology*, 50(1), p.69.

Hirayasu, K. and Arase, H., 2015. Functional and genetic diversity of leukocyte immunoglobulin-like receptor and implication for disease associations. *Journal of Human Genetics*, 60(11), pp.703-708.

Houser, B.L. et al, 2011. Two unique human decidual macro-phage populations. *J. Immunol.* 186, pp.2633–2642.

HoWangYin, K., Alegre, E., Daouya, M., Favier, B., Carosella, E. and LeMaoult, J., 2010. Different functional outcomes of intercellular membrane transfers to monocytes and T cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67(7), pp.1133-1145.

HoWangYin, K., Loustau, M., Wu, J., Alegre, E., Daouya, M., Caumartin, J., Sousa, S., Horuzsko, A., Carosella, E. and LeMaoult, J., 2012. Multimeric structures of HLA-G isoforms function through differential binding to LILRB receptors. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(23), pp.4041-4049.

Huang, Y., Zozulya, A., Weidenfeller, C., Metz, I., Buck, D., Toyka, K., Brück, W. and Wiendl, H., 2009. Specific central nervous system recruitment of HLA-G+regulatory T cells in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 66(2), pp.171-183.

Huang, Y., Zozulya, A., Weidenfeller, C., Schwab, N. and Wiendl, H., 2009. T cell suppression by naturally occurring HLA-G-expressing regulatory CD4+T cells is IL-10-dependent and reversible. *Journal of Leukocyte Biology*, 86(2), pp.273-281.

Huang, A., Cheng, L., He, M., Nie, J., Wang, J. and Jiang, K., 2017. Interleukin-35 on B cell and T cell induction and regulation. *Journal of Inflammation*, 14(1).

Huard, R., 1997. The critical role of a solvent-exposed residue of an MHC class I-restricted peptide in MHC-peptide binding. *International Immunology*, 9(11), pp.1701-1707.

Ibrahim, E., Morange, M., Dausset, J., Carosella, E. and Paul, P., 2000. Heat shock and arsenite induce expression of the nonclassical class I histocompatibility HLA-G gene in tumor cell lines. *Cell Stress & Chaperones*, 5(3), pp.207.

- Ishitani, A. and Geraghty, D., 1992. Alternative splicing of HLA-G transcripts yields proteins with primary structures resembling both class I and class II antigens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(9), pp.3947-3951.
- Ishitani, A., Sageshima, N., Lee, N., Dorofeeva, N., Hatake, K., Marquardt, H. and Geraghty, D., 2003. Protein Expression and Peptide Binding Suggest Unique and Interacting Functional Roles for HLA-E, F, and G in Maternal-Placental Immune Recognition. *The Journal of Immunology*, 171(3), pp.1376-1384.
- Ishitani, A., Geraghty, D.E., 1992. Alternative splicing of HLA-G transcripts yields proteins with primary structures resembling both class I and class II antigens. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, pp. 3947-51.
- Janssen, M., Thaiss, F., Nashan, B., Koch, M. and Thude, H., 2019. Donor derived HLA-G polymorphisms have a significant impact on acute rejection in kidney transplantation. *Human Immunology*, 80(3), pp.176-183.
- Jasinski-Bergner, S., Reches, A., Stoehr, C., Massa, C., Gonschorek, E., Huettelmaier, S., Braun, J., Wach, S., Wullich, B., Spath, V., Wang, E., Marincola, F., Mandelboim, O., Hartmann, A. and Seliger, B., 2016. Identification of novel microRNAs regulating HLA-G expression and investigating their clinical relevance in renal cell carcinoma. *Oncotarget*, 7(18), pp.26866-26878.
- Joly, E. and Hudrisier, D., 2003. What is trogocytosis and what is its purpose?. *Nature Immunology*, 4(9), pp.815-815.
- Kanai, T., Fuji, T., Unno, N., Yamashita, T., Hyodo, H., Miki, A., Hamai, Y., Kozuma, S. and Taketani, Y., 2001. Human Leukocyte Antigen-G-Expressing Cells Differently Modulate the Release of Cytokines from Mononuclear Cells Present in the Decidua Versus Peripheral Blood. *American Journal of Reproductive Immunology*, 45(2), pp.94-99.
- Kanai, T., Fujii, T., Kozuma, S., Yamashita, T., Miki, A., Kikuchi, A., 2001. Soluble HLA-G influences the release of cytokines from allogeneic peripheral blood mononuclear cells in culture. *Molecular Human Reproduction*, 7(2), pp.195-200.
- Kapasi, K., Albert, S., Yie, S., Zavazava, N. and Librach, C., 2000. HLA-G has a concentration-dependent effect on the generation of an allo-CTL response. *Immunology*, 101(2), pp.191-200.

- Kataoka, T., Ueshima, C., Hirata, M., Minamiguchi, S. and Haga, H., 2020. Killer Immunoglobulin-Like Receptor 2DL4 (CD158d) Regulates Human Mast Cells both Positively and Negatively: Possible Roles in Pregnancy and Cancer Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), pp.954.
- Kikuchi-Maki, A., Yusa, S., Catina, T. and Campbell, K., 2003. KIR2DL4 Is an IL-2-Regulated NK Cell Receptor That Exhibits Limited Expression in Humans but Triggers Strong IFN- γ Production. *The Journal of Immunology*, 171(7), pp.3415-3425.
- Kim, S., Chung, J., Kim, D., Yun, D., Hong, S. and Lee, K., 2011. Lack of association between promoter polymorphisms of HLA-G gene and rheumatoid arthritis in Korean population. *Rheumatology International*, 32(2), pp.509-512.
- Kimuda, M., Noyes, H., Mulindwa, J., Enyaru, J., Alibu, V., Sidibe, I., Mumba Ngoyi, D., Hertz-Fowler, C., MacLeod, A., Tastan Bishop, Ö. and Matovu, E., 2018. No evidence for association between APOL1 kidney disease risk alleles and Human African Trypanosomiasis in two Ugandan populations. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12(2), p.e0006300.
- Kirshenbaum, A., Goff, J., Semere, T., Foster, B., Scott, L. and Metcalfe, D., 1999. Demonstration That Human Mast Cells Arise From a Progenitor Cell Population That Is CD34+, c-kit+, and Expresses Aminopeptidase N (CD13). *Blood*, 94(7), pp.2333-2342.
- Kirshenbaum, A., Akin, C., Wu, Y., Rottem, M., Goff, J., Beaven, M., Rao, V. and Metcalfe, D., 2003. Characterization of novel stem cell factor responsive human mast cell lines LAD 1 and 2 established from a patient with mast cell sarcoma/leukemia; activation following aggregation of Fc ϵ RI or Fc γ RI. *Leukemia Research*, 27(8), pp.677-682.
- Kooloos, W., Wessels, J., van der Straaten, T., Allaart, C., Huizinga, T. and Guchelaar, H., 2010. Functional polymorphisms and methotrexate treatment outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*, 11(2), pp.163-175.
- Kopcow, H.D. et al. (2005) Human decidual NK cells form immature activating synapses and are not cytotoxic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, pp.15563–15568.
- Kordelas, L., Rebmann, V., Ludwig, A., Radtke, S., Ruesing, J., Doeppner, T., Epple, M., Horn, P., Beelen, D. and Giebel, B., 2014. MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease. *Leukemia*, 28(4), pp.970-973.

- Kordelas, L., Schwich, E., Lindemann, M., Heinemann, F., Buttkeireit, U., Horn, P., Beelen, D. and Rebmann, V., 2020. Decreased Soluble Human Leukocyte Antigen E Levels in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Are Associated With Severe Acute and Extended Chronic Graft-versus-Host Disease and Inferior Overall Survival. *Frontiers in Immunology*, 10.
- Kovats, S., Main, E.K., Librach, C., Stubblebine, M., Fisher, S.J., and DeMars, R., 1990. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts, *Science* 248, pp.220–3
- Krijgsman, D., Roelands, J., Hendrickx, W., Bedognetti, D., & Kuppen, P., 2020. HLA-G: A New Immune Checkpoint in Cancer?. *International journal of molecular sciences*, 21(12), pp.4528.
- Küçük, C., Hu, X., Gong, Q., Jiang, B., Cornish, A., Gaulard, P., McKeithan, T. and Chan, W., 2016. Diagnostic and Biological Significance of KIR Expression Profile Determined by RNA-Seq in Natural Killer/T-Cell Lymphoma. *The American Journal of Pathology*, 186(6), pp.1435-1441.
- Kuroki, K., and Maenaka, K., 2007. Immune modulation of HLA-G dimer in maternal-fetal interface. *Eur. J. Immunol*, 37, pp.1727–1729. <http://dx.doi.org/10.1002/eji.200737089>
- Kuroki, K., Matsubara, H., Kanda, R., Miyashita, N., Shiroishi, M., Fukunaga, Y., Kamishikiryo, J., Fukunaga, A., Fukuhara, H., Hirose, K., Hunt, J., Sugita, Y., Kita, S., Ose, T. and Maenaka, K., 2019. Structural and Functional Basis for LILRB Immune Checkpoint Receptor Recognition of HLA-G Isoforms. *The Journal of Immunology*, 203(12), pp.3386-3394.
- Kuroki, K., Mio, K., Takahashi, A., Matsubara, H., Kasai, Y., Manaka, S., Kikkawa, M., Hamada, D., Sato, C. and Maenaka, K., 2017. Cutting Edge: Class II-like Structural Features and Strong Receptor Binding of the Nonclassical HLA-G2 Isoform Homodimer. *The Journal of Immunology*, 198(9), pp.3399-3403.
- Lam, A., Hoeppli, R. and Levings, M., 2017. Harnessing Advances in T Regulatory Cell Biology for Cellular Therapy in Transplantation. *Transplantation*, 101(10), pp.2277-2287.
- Landsteiner, K., 1900. Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Centralblatt F. Bakteriologie, Parasitenkunde U. Infektionskrankheiten*. 27, pp.357–362.

- Langat, D., Sue Platt, J., Tawfik, O., Fazleabas, A. and Hunt, J., 2006. Differential expression of human leukocyte antigen-G (HLA-G) messenger RNAs and proteins in normal human prostate and prostatic adenocarcinoma. *Journal of Reproductive Immunology*, 71(1), pp.75-86.
- Laaribi, A., Bortolotti, D., Hannachi, N., Mehri, A., Hazgui, O., Ben Yahia, H., Babay, W., Belhadj, M., Chaouech, H., Yacoub, S., Letaief, A., Ouzari, H., Boudabous, A., Di Luca, D., Boukadida, J., Rizzo, R. and Zidi, I., 2017. Increased levels of soluble HLA-G molecules in Tunisian patients with chronic hepatitis B infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 24(11), pp.1016-1022.
- Latek, R., Petzold, S. and Unanue, E., 2000. Hindering auxiliary anchors are potent modulators of peptide binding and selection by I-Ak class II molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(21), pp.11460-11465.
- Latifkar, A., Cerione, R.A., Antonyak, M.A., 2018. Probing the mechanisms of extracellular vesicle biogenesis and function in cancer. *Biochem Soc Trans*, 46, pp.1137–1146.
- Lazana, I., Zoudiari, A., Kokkinou, D., Themeli, M., Liga, M., Papadaki, H., Papachristou, D. and Spyridonidis, A., 2012. Identification of a novel HLA-G⁺ regulatory population in blood: expansion after allogeneic transplantation and de novo HLA-G expression at graft-versus-host disease sites. *Haematologica*, 97(9), pp.1338-1347.
- Le Blanc, K., Rasmusson, I., Sundberg, B., Götherström, C., Hassan, M., Uzunel, M. and Ringdén, O., 2004. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *The Lancet*, 363(9419), pp.1439-1441.
- Le Hesran, J., Cot, M., Personne, P., Fievet, N., Dubois, B., Beyeme, M., Boudin, C. and Deloron, P., 1997. Maternal Placental Infection with Plasmodium falciparum and Malaria Morbidity during the First 2 Years of Life. *American Journal of Epidemiology*, 146(10), pp.826-831.
- Le Port, A., Cottrell, G., Martin-Prevel, Y., Migot-Nabias, F., Cot, M. and Garcia, A., 2012. First malaria infections in a cohort of infants in Benin: biological, environmental and genetic determinants. Description of the study site, population methods and preliminary results. *BMJ Open*, 2(2), p.e000342.

Le Rond, S., Azema, C., Krawice-Radanne, I., Durrbach, A., Guettier, C., Carosella, E. D., et al. (2006). Evidence to support the role of HLA-G5 in allograft acceptance through induction of immunosuppressive/regulatory T cells. *Journal of Immunology*, 176(5), pp.3266–3276.

Lee, N., Malacko, A.R., Ishitani, A., Chen, M.C., Bajorath, J., Marquardt, H., Geraghty D.E., 1995. The membrane-bound and soluble forms of HLA-G bind identical sets of endogenous peptides but differ with respect to TAP association. *Immunity* 3, pp.591–600, DOI: 10.1016/1074-7613(95)90130-2

Lefebvre, S., Berrih-Aknin, S., Adrian, F., Moreau, P., Poeta, S., Gourand, L., Dausset, J., Carosella, E. and Paul, P., 2001. A Specific Interferon (IFN)-stimulated Response Element of the Distal HLA-G Promoter Binds IFN-regulatory Factor 1 and Mediates Enhancement of This Nonclassical Class I Gene by IFN- β . *Journal of Biological Chemistry*, 276(9), pp.6133-6139.

Lemaoult, J., Zafaranloo, K., Le Danff, C. and Carosella, E., 2005. HLA-G up-regulates ILT2, ILT3, ILT4, and KIR2DL4 in antigen presenting cells, NK cells, and T cells. *The FASEB Journal*, 19(6), pp.1-23.

LeMaoult, J., Caumartin, J., Daouya, M., Favier, B., Le Rond, S., Gonzalez, A., and Carosella, E.D., 2007. Immune regulation by pretenders: cell-to-cell transfers of HLA-G make effector T cells act as regulatory cells. *Blood*, 109(5), pp.2040–2048,

LeMaoult, J., Daouya, M., Wu, J., Loustau, M., Horuzsko, A. and Carosella, E., 2013. Synthetic HLA-G proteins for therapeutic use in transplantation. *The FASEB Journal*, 27(9), pp.3643-3651.

LeMaoult, J., Caumartin, J., Daouya, M., Switala, M., Rebmann, V., Arnulf, B. and Carosella, E., 2015. Trogocytic intercellular membrane exchanges among hematological tumors. *Journal of Hematology & Oncology*, 8(1).

Lenfant, F., Pizzato, N., Liang, S., Davrinche, C., Le Bouteiller, P. and Horuzsko, A., 2003. Induction of HLA-G-restricted human cytomegalovirus pp65 (UL83)-specific cytotoxic T lymphocytes in HLA-G transgenic mice. *Journal of General Virology*, 84(2), pp. 307-317.

- Le Discorde, M., Moreau, P., Sabatier, P., Legeais, J.-M. and Carosella, E. D. 2003. "Expression of HLA-G in human cornea, an immune-privileged tissue," *Human Immunology*, 64, 11, pp.1039–1044
- Le Page, M., Goodridge, J., John, E., Christiansen, F. and Witt, C., 2013. Killer Ig-like Receptor 2DL4 Does Not Mediate NK Cell IFN- γ Responses to Soluble HLA-G Preparations. *The Journal of Immunology*, 192(2), pp.732-740.
- Lesport, E., Baudhuin, J., Sousa, S., LeMaoult, J., Zamborlini, A., Rouas-Freiss, N., Carosella, E. and Favier, B., 2011. Erratum to: Inhibition of human gamma delta T-cell antitumoral activity through HLA-G: implications for immunotherapy of cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68(20), pp.3401-3401.
- Li, W., Deng, C., Yang, H. and Wang, G., 2019. The Regulatory T Cell in Active Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, 10.
- Li, X., Zhang, X., Lin, A., Ruan, Y. and Yan, W., 2012. Human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression in cervical cancer lesions is associated with disease progression. *Human Immunology*, 73(9), pp.946-949.
- Liang, S., Baibakov, B. and Horuzsko, A., 2002. HLA-G inhibits the functions of murine dendritic cells via the PIR-B immune inhibitory receptor. *European Journal of Immunology*, 32(9), pp.2418-2426.
- Liang, S., Baibakov, B., Horuzsko, A., 2002. HLA-G inhibits the functions of murine dendritic cells via the PIR-B immune inhibitory receptor. *Eur J Immunol.* 32, pp.2418-2426.
- Liang, S., Ristich, V., Arase, H., Dausset, J., Carosella, E. and Horuzsko, A., 2008. Modulation of dendritic cell differentiation by HLA-G and ILT4 requires the IL-6--STAT3 signaling pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(24), pp.8357-8362.
- Lila, N., Amrein, C., Guillemain, R., Chevalier, P., Latremouille, C., Fabiani, J.-N., Dausset, J., D Carosella, E., and Carpentier, A., 2002 "Human leukocyte antigen-G expression after heart transplantation is associated with a reduced incidence of rejection," *Circulation*, 105(16), pp.1949–1954, DOI: 10.1161/01.cir.0000015075.89984.46.
- Lila, N., Carpentier, A., Amrein, C., Khalil-Daher, I., Dausset, J., and Carosella, E. D., 2000. Implication of HLA-G molecule in heart-graft acceptance, *The Lancet*, 355(9221), Article ID 2138, DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02386-2

- Lin, A., Zhang, X., Xu, H.H., Xu, D.P., Ruan, Y.Y., Yan, W.H., 2012. HLA-G expression is associated with metastasis and poor survival in the Balb/c nu/nu murine tumor model with ovarian cancer. *Int J Cancer*, 131, pp.150–157.
- Lin, A., Xu, H.H., Xu, D.P., Zhang, X., Wang, Q., Yan, W.H., 2013. Multiple steps of HLA-G in ovarian carcinoma metastasis: alter NK cytotoxicity and induce matrix metalloproteinase-15 (MMP-15) expression. *Hum Immunol*, 74, pp.439–446.
- Lin, A. and Yan, W.H., 2015. Human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression in cancers: roles in immune evasion, metastasis and target for therapy. *Mol Med*, 21(1), pp.782–791.
- Lin, A. and Yan, W., 2018. Heterogeneity of HLA-G Expression in Cancers: Facing the Challenges. *Frontiers in Immunology*, 9, pp.2164.
- Liu, X., Gu, W. and Li, X., 2013. HLA-G regulates the invasive properties of JEG-3 choriocarcinoma cells by controlling STAT3 activation. *Placenta*, 34(11), pp.1044-1052.
- Loumagne, L., Baudhuin, J., Favier, B., Montespan, F., Carosella, E.D., Rouas-Freiss, N., 2014. In vivo evidence that secretion of HLA-G by immunogenic tumor cells allows their evasion from Immunosurveillance. *Int J Cancer*, 135, pp.2107-2117.
- Loupy, A., Lefaucheur, C., Vernerey, D., Prugger, C., Duong van Huyen, J. P., Mooney, N., et al. (2013). Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney allograft survival. *The New England Journal of Medicine*, 369(13), pp.1215–1226.
- Louvanto, K., Roger, M., Faucher, M., Syrjänen, K., Grenman, S. and Syrjänen, S., 2018. HLA-G and vertical mother-to-child transmission of human papillomavirus infection. *Human Immunology*, 79(6), pp.471-476.
- Lozano, J., González, R., Kindelán, J., Rouas-Freiss, N., Caballos, R., Dausset, J., Carosella, E. and Peña, J., 2002. Monocytes and T lymphocytes in HIV-1-positive patients express HLA-G molecule. *AIDS*, 16(3), pp.347-351.
- Lucena-Silva, N., de Souza, V., Gomes, R., Fantinatti, A., Muniz, Y., de Albuquerque, R., Monteiro, A., Diniz, G., Coelho, M., Mendes-Junior, C., Castelli, E. and Donadi, E., 2013. HLA-G 3' Untranslated Region Polymorphisms Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus in 2 Brazilian Populations. *The Journal of Rheumatology*, 40(7), pp.1104-1113.

- Maki, G., Klingemann, H., Martinson, J. and Tam, Y., 2001. Factors Regulating the Cytotoxic Activity of the Human Natural Killer Cell Line, NK-92. *Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research*, 10(3), pp.369-383.
- Mallet, V., Blaschitz, A., Crisa L. et al., 1999. "HLA-G in the human thymus: a subpopulation of medullary epithelial but not CD83+dendritic cells expresses HLA-G as a membrane-bound and soluble protein," *International Immunology*, 11, 6, pp.889–898
- Manaster, I., Goldman-Wohl, D., Greenfield, C., Nachmani, D., Tsukerman, P., Hamani, Y., Yagel, S. and Mandelboim, O., 2012. MiRNA-Mediated Control of HLA-G Expression and Function. *PLoS ONE*, 7(3), p.e33395.
- Marin-Neto, J. and Rassi, A., 2009. Update on Chagas Heart Disease on the First Centennial of Its Discovery. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 62(11), pp.1211-1216.
- Martelli-Palomino, G., Pancotto, J., Muniz, Y., Mendes-Junior, C., Castelli, E., Massaro, J., Krawiec-Radanne, I., Poras, I., Rebmann, V., Carosella, E., Rouas-Freiss, N., Moreau, P. and Donadi, E., 2013. Polymorphic Sites at the 3' Untranslated Region of the HLA-G Gene Are Associated with Differential hla-g Soluble Levels in the Brazilian and French Population. *PLoS ONE*, 8(10), p.e71742.
- Matte, C., Lajoie, J., Lacaille, J., S. Zijenah, L., Ward, B. J., and Roger, M., 2004. Functionally active HLA-G polymorphisms are associated with the risk of heterosexual HIV-1 infection in African women, *AIDS*, 18(3), pp.427–431
- McDevitt, H.O., and Sela, M., 1967, Genetic control of the antibody response. II. Further analysis of the specificity of determinant-specific control, and genetic analysis of the response to (H,G)-A--L in CBA and C57 mice, *J Exp Med*, 126(5), pp. 969-78, DOI: 10.1084/jem.126.5.969.
- McIntire, R., Morales, P., Petroff, M., Colonna, M. and Hunt, J., 2004. Recombinant HLA-G5 and -G6 drive U937 myelomonocytic cell production of TGF- β 1. *Journal of Leukocyte Biology*, 76(6), pp.1220-1228.
- McMaster, M.T., Librach, C.L., Zhou, Y., Lim, K.H., Janatpour, M.J., DeMars, R., Fisher, S.J., 1995. Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. *The Journal of Immunology*, 154(8), pp.3771–3778.

Medawar, P.B., 1944. The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits, *J Anat*, 78(Pt 5), pp.176–199.

Medawar, P.B., 1953. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 44, pp.320–338.

Medeiros, F., Martins, A., Gomes, R., de Oliveira, S., Welkovic, S., Maruza, M., Menezes, M., Ximenes, R., Diniz, G., Donadi, E. and Lucena-Silva, N., 2018. Variation sites at the HLA-G 3' untranslated region confer differential susceptibility to HIV/HPV co-infection and aneuploidy in cervical cell. *PLOS ONE*, 13(10), p.e0204679.

Mei, S., Tan, J., Chen, H., Chen, Y., Zhang, J., 2010. Changes of CD4+CD25high regulatory T cells and FOXP3 expression in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Fertil. Steril.* 94, pp.2244–2247.

Melo-Lima, B., Poras, I., Passos, G., Carosella, E., Donadi, E. and Moreau, P., 2019. The Autoimmune Regulator (Aire) transactivates HLA -G gene expression in thymic epithelial cells. *Immunology*, 158(2), pp.121-135.

Menier, C., Riteau, B., Carosella, E. and Rouas-Freiss, N., 2002. MICA triggering signal for NK cell tumor lysis is counteracted by HLA-G1-mediated inhibitory signal. *International Journal of Cancer*, 100(1), pp.63-70.

Metcalfé, S., Roger, M., Faucher, M., Coutlée, F., Franco, E. and Brassard, P., 2013. The association between human leukocyte antigen (HLA)-G polymorphisms and human papillomavirus (HPV) infection in Inuit women of northern Quebec. *Human Immunology*, 74(12), pp.1610-1615.

Michel Wolf, J., Zingalli Bueno Pereira, V., Zanetti Ballardin Roncato, P., Castagna Wortmann, A., Stumm, G., Oliveira da Silva, F., Lunge, V. and Simon, D., 2020. The HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism is associated with chronic hepatitis B in Southern Brazil: A case-control study. *Human Immunology*, 81(2-3), pp.79-84.

Miguel Real, L., Cabrera, T., Collado, A., Jimenez, P., Garcia, A., Ruiz-Cabello, F. and Garrido, F., 1999. Expression of HLA G in human tumors is not a frequent event. *International Journal of Cancer*, 81(4), pp.512-518.

Min, C., 2011. The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease: the unveiling of an enigma. *Korean J Hematol*, 46(2), pp.80–87. <https://doi.org/10.5045/kjh.2011.46.2.80>

Miranda, L., Reginaldo, F., Souza, D., Soares, C., Silva, T., Rocha, K., Jatobá, C., Donadi, E., Andrade, J., Gonçalves, A. and Crispim, J., 2014. Greater expression of the human leukocyte antigen-G (HLA-G) and interleukin-17 (IL-17) in cervical intraepithelial neoplasia: analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*, 133(4), pp.336-342.

Mitsdörffer, M., Schreiner, B., Kieseier, B., Neuhaus, O., Dichgans, J., Hartung, H., Weller, M. and Wiendl, H., 2004. Monocyte-derived HLA-G, a strong inhibitor of autologous CD4 T-cell activation, is upregulated by interferon- β in vitro and in vivo: rationale for the therapy of multiple sclerosis?. *Aktuelle Neurologie*, 31(S 1).

Mitsdoerffer, M., Schreiner, B., Kieseier, B., Neuhaus, O., Dichgans, J., Hartung, H., Weller, M. and Wiendl, H., 2005. Monocyte-derived HLA-G acts as a strong inhibitor of autologous CD4 T cell activation and is upregulated by interferon- β in vitro and in vivo: rationale for the therapy of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 159(1-2), pp.155-164.

Moffett-King, A. (2002) Natural killer cells and pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.* 2, pp.656–663.

Monsiváis-Urenda, A., Baranda, L., Alvarez-Quiroga, C., Abud-Mendoza, C. and González-Amaro, R., 2010. Expression and Functional Role of HLA-G in Immune Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Immunology*, 31(3), pp.369-378.

Morandi, F., Ferretti, E., Bocca, P., Prigione, I., Raffaghello, L. and Pistoia, V., 2010. A Novel Mechanism of Soluble HLA-G Mediated Immune Modulation: Downregulation of T Cell Chemokine Receptor Expression and Impairment of Chemotaxis. *PLoS ONE*, 5(7), p.e11763.

Morandi, F., Ferretti, E., Castriconi, R., Dondero, A., Petretto, A., Bottino, C. and Pistoia, V., 2011. Soluble HLA-G dampens CD94/NKG2A expression and function and differentially modulates chemotaxis and cytokine and chemokine secretion in CD56bright and CD56dim NK cells. *Blood*, 118(22), pp.5840-5850.

Morandi, F., Rouas-Freiss, N. and Pistoia, V., 2014. The emerging role of soluble HLA-G in the control of chemotaxis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 25(3), pp.327-335.

- Moradi, S., Berry, R., Pymm, P., Hitchen, C., Beckham, S., Wilce, M., Walpole, N., Clements, C., Reid, H., Perugini, M., Brooks, A., Rossjohn, J. and Vivian, J., 2015. The Structure of the Atypical Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor, KIR2DL4. *Journal of Biological Chemistry*, 290(16), pp.10460-10471.
- Morales, P., Pace, J., Platt, J., Langat, D. and Hunt, J., 2007. Synthesis of β 2-microglobulin-free, disulphide-linked HLA-G5 homodimers in human placental villous cytotrophoblast cells. *Immunology*, 122(2), pp.179-188.
- Morales, P., Pace, J., Platt, J., Phillips, T., Morgan, K., Fazleabas, A. and Hunt, J., 2003. Placental Cell Expression of HLA-G2 Isoforms Is Limited to the Invasive Trophoblast Phenotype. *The Journal of Immunology*, 171(11), pp.6215-6224.
- Moreau, P., Adrian-Cabestre, F., Menier, C., Guiard, V., Gourand, L., Dausset, J., Carosella, E. and Paul, P., 1999. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *International Immunology*, 11(5), pp.803-811.
- Moreau, P., Rousseau, P., Rouas-Freiss, N., Le Discorde, M., Dausset, J. and Carosella, E., 2002. HLA-G protein processing and transport to the cell surface. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)*, 59(9), pp.1460-1466.
- Mori, A., Nishi, H., Sasaki, T., Nagamitsu, Y., Kawaguchi, R., Okamoto, A., Kuroda, M. and Isaka, K., 2016. HLA-G expression is regulated by miR-365 in trophoblasts under hypoxic conditions. *Placenta*, 45, pp.37-41.
- Mouillot, G., Marcou, C., Zidi, I., Guillard, C., Sangrouber, D., Carosella, E. and Moreau, P., 2007. Hypoxia Modulates HLA-G Gene Expression in Tumor Cells. *Human Immunology*, 68(4), pp.277-285.
- Murdaca, G., Contini, P., Setti, M., Cagnati, P., Lantieri, F., Indiveri, F. and Puppo, F., 2009. Behavior of non-classical soluble HLA class G antigens in human immunodeficiency virus 1-infected patients before and after HAART: Comparison with classical soluble HLA-A, -B, -C antigens and potential role in immune-reconstitution. *Clinical Immunology*, 133(2), pp.238-244.
- Mutabingwa, T., Bolla, M., Li, J., Domingo, G., Li, X., Fried, M. and Duffy, P., 2005. Maternal Malaria and Gravity Interact to Modify Infant Susceptibility to Malaria. *PLoS Medicine*, 2(12), p.e407.

Naji, A., Le Rond, S., Durrbach, A., Krawice-Radanne, I., Creput, C., Daouya, M., Caumartin, J., LeMaout, J., Carosella, E. and Rouas-Freiss, N., 2007. CD3+CD4^{low} and CD3+CD8^{low} are induced by HLA-G: novel human peripheral blood suppressor T-cell subsets involved in transplant acceptance. *Blood*, 110(12), pp.3936-3948.

Naji, A., Menier, C., Morandi, F., Agaugué, S., Maki, G., Ferretti, E., Bruel, S., Pistoia, V., Carosella, E. and Rouas-Freiss, N., 2014. Binding of HLA-G to ITIM-Bearing Ig-like Transcript 2 Receptor Suppresses B Cell Responses. *The Journal of Immunology*, 192(4), pp.1536-1546.

Natarajan, K., Jiang, J., May, N., Mage, M., Boyd, L., McShan, A., Sgourakis, N., Bax, A. and Margulies, D., 2018. The Role of Molecular Flexibility in Antigen Presentation and T Cell Receptor-Mediated Signaling. *Frontiers in Immunology*, 9.

Negrini, S., Fenoglio, D., Parodi, A., Kalli, F., Battaglia, F., Nasi, G., Curto, M., Tardito, S., Ferrera, F. and Filaci, G., 2017. Phenotypic Alterations Involved in CD8⁺ Treg Impairment in Systemic Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 8.

Negrini, S., Contini, P., Pupo, F., Greco, M., Murdaca, G. and Puppo, F., 2020. Expression of membrane-bound human leucocyte antigen-G in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Human Immunology*, 81(4), pp.162-167.

Nicolae, D., Cox, N., Lester, L., Schneider, D., Tan, Z., Billstrand, C., Kuldane, S., Donfack, J., Kogut, P., Patel, N., Goodenbour, J., Howard, T., Wolf, R., Koppelman, G., White, S., Parry, R., Postma, D., Meyers, D., Bleecker, E., Hunt, J., Solway, J. and Ober, C., 2005. Fine Mapping and Positional Candidate Studies Identify HLA-G as an Asthma Susceptibility Gene on Chromosome 6p21. *The American Journal of Human Genetics*, 76(2), pp.349-357.

O'Brien, M., McCarthy, T., Jenkins, D., Paul, P., Dausset, J., Carosella, E.D., Moreau, P., 2001. Altered HLA-G transcription in preeclampsia is associated with allele specific inheritance: possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the disease, *Cell Mol. Life Sci.* 58, pp.1943–1949, DOI: 10.1007/PL00000828

Ober, C., Aldrich, C., Chervoneva, I., Billstrand, C., Rahimov, F., Gray, H. and Hyslop, T., 2003. Variation in the HLA-G Promoter Region Influences Miscarriage Rates. *The American Journal of Human Genetics*, 72(6), pp.1425-1435.

Ober, C., Billstrand, C., Kuldane, S. and Tan, Z., 2006. The miscarriage-associated HLA-G -725G allele influences transcription rates in JEG-3 cells. *Human Reproduction*, 21(7), pp.1743-1748.

Ofon, E., Noyes, H., Mulindwa, J., Ilboudo, H., Simuunza, M., Ebo'o, V., Njiokou, F., Koffi, M., Bucheton, B., Fogue, P., Hertz-Fowler, C., MacLeod, A. and Simo, G., 2017. A polymorphism in the haptoglobin, haptoglobin related protein locus is associated with risk of human sleeping sickness within Cameroonian populations. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(10), p.e0005979.

Ohl, K. and Tenbrock, K., 2015. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *European Journal of Immunology*, 45(2), pp.344-355.

Obregon, C., Kumar, R., Pascual, M., Vassalli, G. and Golshayan, D., 2017. Update on Dendritic Cell-Induced Immunological and Clinical Tolerance. *Frontiers in Immunology*, 8.

Oliveira, M., Veiga-Castelli, L., Marcorin, L., Debortoli, G., Pereira, A., Fracasso, N., Silva, G., Souza, A., Massaro, J., Simões, A., Sabbagh, A., Donadi, E., Castelli, E. and Mendes-Junior, C., 2018. Extended HLA-G genetic diversity and ancestry composition in a Brazilian admixed population sample: Implications for HLA-G transcriptional control and for case-control association studies. *Human Immunology*, 79(11), pp.790-799.

Ongaro, A., Stignani, M., Pellati, A., Melchiorri, L., Massari, L., Caruso, G., De Mattei, M., Caruso, A., Baricordi, O. and Rizzo, R., 2010. Human leukocyte antigen-G molecules are constitutively expressed by synovial fibroblasts and upmodulated in osteoarthritis. *Human Immunology*, 71(4), pp.342-350.

Onno, M., Le Friec, G., Pangault, C., Amiot, L., Guilloux, V., Drénou, B., Caulet-Maugendre, S., André, P., and Fauchet R., 2000. Modulation of HLA-G antigens expression in myelomonocytic cells, *Human Immunology*, 61(11), pp.1086–1094, DOI: 10.1016/s0198-8859(00)00191-9

Orr, H.T., Bach, F.H., Ploegh H.L., Strominger, J.L., Kavathas, P., and DeMars, R., 1982. Use of HLA loss mutants to analyse the structure of the human major histocompatibility complex, *Nature* 296, pp.454–456, DOI: 10.1038/296454a0.

- Pabóna, M.A., Navarroa, C.E., Osorioa, J.C., Gómeza, N., Morenoa, J.P., Donadoa, A.F., Péreza, H.C., and Lozano, E., 2014. Impact of Human Leukocyte Antigen Molecules E, F, and G on the Outcome of Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 46, pp.2957-2965. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.07.010>
- Pan, Y. Q., Ruan, Y. Y., Peng, J. B., Han, Q. Y., Zhang, X., Lin, A., & Yan, W. H., 2016. Diagnostic significance of soluble human leukocyte antigen-G for gastric cancer. *Human immunology*, 77(4), pp.317–324. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.01.009>
- Pangault, C., Amiot, L., Caulet-Maugendre, S., Brasseur, F., Burtin, F., Guilloux, V., Drenou, B., Fauchet, R. and Onno, M., 1999. HLA-G μ protein expression is not induced during malignant transformation. *Tissue Antigens*, 53(4), pp.335-346.
- Pankratz, S., Bittner, S., Herrmann, A., Schuhmann, M., Ruck, T., Meuth, S. and Wiendl, H., 2014. Human CD4 + HLA-G + regulatory T cells are potent suppressors of graft-versus-host disease in vivo. *The FASEB Journal*, 28(8), pp.3435-3445.
- Papp, G., Horvath, I., Barath, S., Gyimesi, E., Sipka, S., Szodoray, P. and Zeher, M., 2011. Altered T-cell and regulatory cell repertoire in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 40(3), pp.205-210.
- Park, B., Lee, S., Kim, E., Chang, S., Jin, M. and Ahn, K., 2001. The Truncated Cytoplasmic Tail of HLA-G Serves a Quality-Control Function in Post-ER Compartments. *Immunity*, 15(2), pp.213-224.
- Park, B. and Ahn, K., 2003. An Essential Function of Tapasin in Quality Control of HLA-G Molecules. *Journal of Biological Chemistry*, 278(16), pp.14337-14345.
- Park, Y., Park, Y., Lim, H., Kim, Y., Hong, D. and Kim, H., 2012. Soluble human leukocyte antigen-G expression in hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma. *Tissue Antigens*, 79(2), pp.97-103.
- Paul, P., Cabestre, F.A., Ibrahim, E.C., Lefebvre, S., Khalil-Daher, I., Vazeux, G., Quiles, R.M., Bermond, F., Dausset, J., Carosella, E.D., 2000. Identification of HLA-G7 as a new splice variant of the HLA-G mRNA and expression of soluble HLA-G5, -G6, and -G7 transcripts in human transfected cells. *Hum Immunol*, 61, pp.1138–49
- Payne, R., and Rolfs, M.R., 1958. Fetomaternal Leukocyte Incompatibility, *J Clin Invest*. 37(12), pp.1756–1763, DOI: 10.1172/JCI103768

Pazmany, L. et al. (1996) Protection from natural killer cell mediated lysis by HLA-G expression on target cells. *Science* 274, pp.792–795.

Pazmany, L., Mandelboim, O., Valés-Gómez, M., Davis, D.M., Reyburn, H.T., and Strominger, J.L., 1996. Protection from natural killer cell mediated lysis by HLA-G expression on target cells. *Science* 274, pp.792–795, DOI: 10.1126/science.274.5288.792

Pedroza, L., Sauma, M., Vasconcelos, J., Takeshita, L., Ribeiro-Rodrigues, E., Sastre, D., Barbosa, C., Chies, J., Veit, T., Lima, C., Oliveira, L., Henderson, B., Castro, A., Maia, M., Barbosa, F., Santos, S., Guerreiro, J., Sena, L. and Santos, E., 2011. Systemic lupus erythematosus: Association with KIR and SLC11A1 polymorphisms, ethnic predisposition and influence in clinical manifestations at onset revealed by ancestry genetic markers in an urban Brazilian population. *Lupus*, 20(3), pp.265-273.

Peng, B., Zhang, L., Xing, A.-Y., Hu, M., and Liu, S.-Y., 2008. The expression of human leukocyte antigen G and E on human first trimester placenta and its relationship with recurrent spontaneous abortion, *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 39(6), pp.976–979.

Petroff, M., Sedlmayr, P., Azzola, D. and Hunt, J., 2002. Decidual macrophages are potentially susceptible to inhibition by class Ia and class Ib HLA molecules. *Journal of Reproductive Immunology*, 56(1-2), pp.3-17.

Pistoia, V., Morandi, F., Wang, X., and Ferrone, S., 2007. Soluble HLAG: are they clinically relevant?, *Seminars in Cancer Biology*, 17(6) pp.469–479,

POLAKOVA, K., 2003. Analysis of HLA-G expression in malignant hematopoietic cells from leukemia patients. *Leukemia Research*, 27(7), pp.643-648.

Praest, P., Liaci, A., Förster, F. and Wiertz, E., 2019. New insights into the structure of the MHC class I peptide-loading complex and mechanisms of TAP inhibition by viral immune evasion proteins. *Molecular Immunology*, 113, pp.103-114.

Prigione, I., Penco, F., Martini, A., Gattorno, M., Pistoia, V. and Morandi, F., 2010. HLA-G and HLA-E in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 50(5), pp.966-972.

Pyo, C., Williams, L., Moore, Y., Hyodo, H., Li, S., Zhao, L., Sageshima, N., Ishitani, A. and Geraghty, D., 2006. HLA-E, HLA-F, and HLA-G polymorphism: genomic sequence defines haplotype structure and variation spanning the nonclassical class I genes. *Immunogenetics*, 58(4), pp.241-251.

Qiu, J., Terasaki, P.I., Miller, J., Mizutani, K., Cai, J., and Carosella, E.D., 2006 Soluble HLA-G expression and renal graft acceptance, *The American Journal of Transplantation*, 6(9), pp.2152–2156, DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01417.x

Rajagopalan, S. and Long, E., 1999. A Human Histocompatibility Leukocyte Antigen (HLA)-G-specific Receptor Expressed on All Natural Killer Cells. *Journal of Experimental Medicine*, 189(7), pp.1093-1100.

Rajagopalan, S., Bryceson, Y.T., Kuppusamy, S.P., Geraghty, D.E., van der Meer, A., Joosten, I., and Long E.O., 2006. Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G. *PLoS Biol.* 4, e9, DOI: 10.1371/journal.pbio.0040009

Rashidi, S., Farhadi, L., Ghasemi, F., Sheikhesmaeili, F. and Mohammadi, A., 2020. The potential role of HLA-G in the pathogenesis of HBV infection: Immunosuppressive or immunoprotective?. *Infection, Genetics and Evolution*, 85, p.104580.

Rebmann, V., da Silva Nardi, F., Wagner, B. and Horn, P., 2014. HLA-G as a Tolerogenic Molecule in Transplantation and Pregnancy. *Journal of Immunology Research*, 2014, pp.1-16.

Redman, C.W., McMichael, A.J., Stirrat, G.M., Sunderland, C.A., and Ting, A., 1984. Class 1 major histocompatibility complex antigens on human extra-villous trophoblast. *Immunology* 52, pp.457–468.

Rezaei, F., Zareei, N., Razmi, N., Nikeghbalian, S. and Azarpira, N., 2021. Genetic Polymorphism of HLA-G 14-bp Insertion/Deletion in Pancreas Transplant Recipients and Its Association With Type 1 Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Transplantation*, 19(2), pp.154-159.

Ristich, V., Liang, S., Zhang, W., Wu, J., & Horuzsko, A. (2005). Tolerization of dendritic cells by HLA-G. *European Journal of Immunology*, 35(4), pp.1133–1142.

Riteau, B., Rouas-Freiss, N., Menier, C., Paul, P., Dausset, J. and Carosella, E., 2001. HLA-G2, -G3, and -G4 Isoforms Expressed as Nonmature Cell Surface Glycoproteins Inhibit NK and Antigen-Specific CTL Cytolysis. *The Journal of Immunology*, 166(8), pp.5018-5026.

Rizzo, R., Hviid, T., Stignani, M., Balboni, A., Grappa, M., Melchiorri, L. and Baricordi, O., 2005. The HLA-G genotype is associated with IL-10 levels in activated PBMCs. *Immunogenetics*, 57(3-4), pp.172-181.

Rizzo, R., Rubini, M., Govoni, M., Padovan, M., Melchiorri, L., Stignani, M., Carturan, S., Ferretti, S., Trotta, F. and Baricordi, O., 2006. HLA-G 14-bp polymorphism regulates the methotrexate response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenetics and Genomics*, 16(9), pp.615-623.

Rizzo, R., Hviid, T., Govoni, M., Padovan, M., Rubini, M., Melchiorri, L., Stignani, M., Carturan, S., Grappa, M., Fotinidi, M., Ferretti, S., Voss, A., Lastrup, H., Junker, P., Trotta, F. and Baricordi, O., 2008. HLA-G genotype and HLA-G expression in systemic lupus erythematosus: HLA-G as a putative susceptibility gene in systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens*, 71(6), pp.520-529.

Rizzo, R., Farina, I., Bortolotti, D., Galuppi, E., Rotola, A., Melchiorri, L., Ciancio, G., Di Luca, D., and Govoni, M., 2013. HLA-G may predict the disease course in patients with early rheumatoid arthritis, *Human Immunology*, 74(4), pp.425–432,

Rizzo, R., Trentini, A., Bortolotti, D., Manfrinato, M., Rotola, A., Castellazzi, M., Melchiorri, L., Di Luca, D., Dallochio, F., Fainardi, E. and Bellini, T., 2013. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) generates soluble HLA-G1 by cell surface proteolytic shedding. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 381(1-2), pp.243-255.

Rizzo, R., Farina, I., Bortolotti, D., Galuppi, E., Padovan, M., Di Luca, D. and Govoni, M., 2017. The dimeric form of HLA-G molecule is associated with the response of early rheumatoid arthritis (ERA) patients to methotrexate. *Clinical Rheumatology*, 36(3), pp.701-705.

Robert-Gangneux, F., Gangneux, J., Vu, N., Jaillard, S., Guiguen, C. and Amiot, L., 2011. High level of soluble HLA-G in amniotic fluid is correlated with congenital transmission of *Toxoplasma gondii*. *Clinical Immunology*, 138(2), pp.129-134.

Rodi, M., Dimisianos, N., de Lastic, A., Sakellaraki, P., Deraos, G., Matsoukas, J., Papathanasopoulos, P. and Mouzaki, A., 2016. Regulatory Cell Populations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients: Effect of Disease Activity and Treatment Regimens. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), pp.1398.

Rodríguez, J., Galeano, L., Palacios, D., Gómez, C., Serrano, M., Bravo, M. and Combata, A., 2012. Altered HLA Class I and HLA-G Expression Is Associated with IL-10 Expression in Patients with Cervical Cancer. *Pathobiology*, 79(2), pp.72-83.

Rosado, S., Perez-Chacon, G., Mellor-Pita, S., Sanchez-Vegazo, I., Bellas-Menendez, C., Citores, M., Losada-Fernandez, I., Martin-Donaire, T., Rebolleda, N. and Perez-Aciego, P., 2008. Expression of human leukocyte antigen-G in systemic lupus erythematosus. *Human Immunology*, 69(1), pp.9-15.

Rouas-Freiss, N. et al. (1997) The a1 domain of HLA-G1 and HLA-G2 inhibits cytotoxicity induced by natural killer cells: is HLA-G the public ligand for natural killer cell inhibitory receptors? *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, pp.5249–5254.

Rouas-Freiss, N., Naji, A., Durrbach, A., & Carosella, E. D. (2007). Tolerogenic functions of human leukocyte antigen G: From pregnancy to organ and cell transplantation. *Transplantation*, 84(1 Suppl.), S21–S25.

Rousseau, P., Le Discorde, M., Mouillot, G., Marcou, C., Carosella, E. and Moreau, P., 2003. The 14 bp Deletion-Insertion polymorphism in the 3' UT region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability. *Human Immunology*, 64(11), pp.1005-1010.

Rucci, N., Sanita, P., Angelucci, A., 2011. Roles of metalloproteases in metastatic niche. *Curr Mol Med*, 11, pp.609–622.

Rudstein-Svetlicky, N., Loewenthal, R., Horejsi, V. and Gazit, E., 2007. HLA-G levels in serum and plasma. *Tissue Antigens*, 69, pp.140-142.

Rudwaleit, M., Yin, Z., Siegert, S., Grolms, M., Radbruch, A. and Braun, J., 2000. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(4), pp.311-314.

Sabbagh, A., Courtin, D., Milet, J., Massaro, J., Castelli, E., Migot-Nabias, F., Favier, B., Rouas-Freiss, N., Moreau, P., Garcia, A. and Donadi, E., 2013. Association of HLA-G3' untranslated region polymorphisms with antibody response against *Plasmodium falciparum* antigens: preliminary results. *Tissue Antigens*, 82(1), pp.53-58.

Sabbagh, A., Luisi, P., Castelli, E., Gineau, L., Courtin, D., Milet, J., Massaro, J., Laayouni, H., Moreau, P., Donadi, E. and Garcia, A., 2014. Worldwide genetic variation at the 3' untranslated region of the HLA-G gene: balancing selection influencing genetic diversity. *Genes & Immunity*, 15(2), pp.95-106.

- Sabbagh, A., Sonon, P., Sadissou, I., Mendes-Junior, C., Garcia, A., Donadi, E. and Courtin, D., 2018. The role of HLA-G in parasitic diseases. *HLA*, 91(4), pp.255-270.
- Sadissou, I., d'Almeida, T., Cottrell, G., Luty, A., Krawice-Radanne, I., Massougbodji, A., Moreau, P., Moutairou, K., Garcia, A., Favier, B., Rouas-Freiss, N. and Courtin, D., 2014. High plasma levels of HLA-G are associated with low birth weight and with an increased risk of malaria in infancy. *Malaria Journal*, 13(1), p.312.
- Sampangi, S., Wang, X., Beagley, K., Klein, T., Afrin, S., Healy, H., Wilkinson, R. and Kassianos, A., 2015. Human proximal tubule epithelial cells modulate autologous B-cell function. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(10), pp.1674-1683.
- Sampson, J. H., Gunn, M. D., Fecci, P. E., and Ashley, D. M., 2020. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. *Nature reviews. Cancer*, 20(1), pp.12–25.
- Samstein, R.M. et al. 2012. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal–fetal conflict. *Cell* 150, pp.29–38.
- Samuels, S., Ferns, D., Meijer, D., van Straalen, J., Buist, M., Zijlmans, H., Kenter, G. and Jordanova, E., 2015. High levels of soluble MICA are significantly related to increased disease-free and disease-specific survival in patients with cervical adenocarcinoma. *Tissue Antigens*, 85(6), pp.476-483.
- Santos, K., Lima, T., Felicio, L., Massaro, J., Palomino, G., Silva, A., Oliveira, S., Sabbagh, A., Garcia, A., Moreau, P., Donadi, E., Mendes-Junior, C. and Castelli, E., 2013. Insights on the HLA-G Evolutionary History Provided by a Nearby Alu Insertion.. *Molecular Biology and Evolution*, 30(11), pp.2423-2434.
- Sargent, I., 2005. Does 'soluble' HLA-G really exist? Another twist to the tale. *Molecular Human Reproduction*, 11(10), pp.695-698.
- Sarri, C., Papadopoulos, G., Papa, A., Tsakris, A., Pervanidou, D., Baka, A., Politis, C., Billinis, C., Hadjichristodoulou, C. and Mamuris, Z., 2018. Amino acid signatures in the HLA class II peptide-binding region associated with protection susceptibility to the severe West Nile Virus disease. *PLOS ONE*, 13(10), p.e0205557.
- Sartelet, H., Schleiermacher, D., Le-Hesran, J., Graesslin, O., Gaillard, D., Fe, M., Lechki, C., Gaye, A., Le Bouteiller, P. and Birembaut, P., 2005. Less HLA-G Expression in Plas-

modium falciparum-Infected Third Trimester Placentas is Associated with More Natural Killer Cells. *Placenta*, 26(6), pp.505-511.

Sasaki, Y., Sakai, M., Miyazaki, S., Higuma, S., Shiozaki, A., Saito, S., 2004. Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol. Hum. Reprod.* 10, pp.347–353

Schiller, C., Huber, J., Diakopoulos, K. and Weiss, E., 2013. Tunneling nanotubes enable intercellular transfer of MHC class I molecules. *Human Immunology*, 74(4), pp.412-416.

Schmitt, J., Eckardt, S., Schlegel, P., Sirén, A., Bruttel, V., McLaughlin, K., Wischhusen, J. and Müller, A., 2015. Human Parthenogenetic Embryonic Stem Cell-Derived Neural Stem Cells Express HLA-G and Show Unique Resistance to NK Cell-Mediated Killing. *Molecular Medicine*, 21(1), pp.185-196.

Schwich, E., Hò, G., LeMaout, J., Bade-Döding, C., Carosella, E., Horn, P. and Rebmann, V., 2020. Soluble HLA-G and HLA-G Bearing Extracellular Vesicles Affect ILT-2 Positive and ILT-2 Negative CD8 T Cells Complementary. *Frontiers in Immunology*, 11.

Sebti, Y. Le Maux, A. Gros F., De Guibert, S., Pangault, C., Rouas-Freiss, N., Bernard, M., and Amiot, L., 2007. Expression of functional soluble human leucocyte antigen-G molecules in lymphoproliferative disorders, *British Journal of Haematology*, 138(2), pp.202–212, DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06647.x

Seliger, B., 2016. Role of microRNAs on HLA-G expression in human tumors. *Hum Immunol* 77(9), pp.760–763.

Selmani, Z., Naji, A., Zidi, I., Favier, B., Gaiffe, E., Obert, L., Borg, C., Saas, P., Tiberghien, P., Rouas-Freiss, N., Carosella, E. and Deschaseaux, F., 2008. Human Leukocyte Antigen-G5 Secretion by Human Mesenchymal Stem Cells Is Required to Suppress T Lymphocyte and Natural Killer Function and to Induce CD4+CD25highFOXP3+Regulatory T Cells. *Stem Cells*, 26(1), pp.212-222.

Sheshgiri, R., Rao, V., Mociornita, A., Ross, H. J., & Delgado, D. H. (2010). Association between HLA-G expression and C4d staining in cardiac transplantation. *Transplantation*, 89(4), 480–481.

Sheshgiri, R., Rao, V., Tumiati, L. C., Xiao, R., Prodger, J. L., Badiwala, M., et al. (2008). Progesterone induces human leukocyte antigen-g expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Circulation*, 118(14 Suppl.), S58–S64.

Shi, W., Lin, A., Xu, D., Bao, W., Zhang, J., Chen, S., Li, J. and Yan, W., 2011. Plasma soluble human leukocyte antigen-G expression is a potential clinical biomarker in patients with hepatitis B virus infection. *Human Immunology*, 72(11), pp.1068-1073.

Shiroishi, M., Kuroki, K., Ose, T., Rasubala, L., Shiratori, I., Arase, H., Tsumoto, K., Kumagai, I., Kohda, D. and Maenaka, K., 2006. Efficient Leukocyte Ig-like Receptor Signaling and Crystal Structure of Disulfide-linked HLA-G Dimer. *Journal of Biological Chemistry*, 281(15), pp.10439-10447.

Shiroishi, M., Kuroki, K., Rasubala, L., Tsumoto, K., Kumagai, I., Kurimoto, E., Kato, K., Kohda, D. and Maenaka, K., 2006. Structural basis for recognition of the nonclassical MHC molecule HLA-G by the leukocyte Ig-like receptor B2 (LILRB2/LIR2/ILT4/CD85d). *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 103(44), pp.16412-16417.

Shiroishi, M., Tsumoto, K., Amano, K., Shirakihara, Y., Colonna, M., Braud, V., Allan, D., Makadzange, A., Rowland-Jones, S., Willcox, B., Jones, E., van der Merwe, P., Kumagai, I. and Maenaka, K., 2003. Human inhibitory receptors Ig-like transcript 2 (ILT2) and ILT4 compete with CD8 for MHC class I binding and bind preferentially to HLA-G. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(15), pp.8856-8861.

Shivakumar, V., Debnath, M., Venugopal, D., Rajasekaran, A., Kalmady, S., Subbanna, M., Narayanaswamy, J., Amaresha, A. and Venkatasubramanian, G., 2018. Influence of correlation between HLA-G polymorphism and Interleukin-6 (IL6) gene expression on the risk of schizophrenia. *Cytokine*, 107, pp.59-64.

Silva, H. P., Ururahy, M. A., Souza, K. S., Loureiro, M. B., Oliveira, Y. M., Oliveira, G. H., Luchessi, A. D., Carvalho, K. T., Freitas, J. C., Donadi, E. A., Hirata, R. D., Almeida, M. G., Arrais, R. F., Hirata, M. H., & Rezende, A. A., 2016. The association between the HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism and type 1 diabetes. *Genes and immunity*, 17(1), pp.13–18. <https://doi.org/10.1038/gene.2015.45>

Silva, I., Muniz, Y., Sousa, M., Silva, K., Castelli, E., Filho, J., Osta, A., Lima, M. and Simões, R., 2013. HLA-G 3'UTR polymorphisms in high grade and invasive cervico-vaginal cancer. *Human Immunology*, 74(4), pp.452-458.

Simões, R., Gonçalves, M., Castelli, E., Júnior, C., Bettini, J., L Discorde, M., Duarte, G., Quintana, S., Simões, A., Moreau, P., Carosella, E., Soares, E. and Donadi, E., 2009. HLA-G polymorphisms in women with squamous intraepithelial lesions harboring human papillomavirus. *Modern Pathology*, 22(8), pp.1075-1082.

Smith, M., Tellier, P., Roger, M., Coutlée, F., Franco, E. and Richardson, H., 2014. Determinants of Human Papillomavirus Coinfections among Montreal University Students: The Influence of Behavioral and Biologic Factors. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 23(5), pp.812-822.

Solier, C., Mallet, V., Lenfant, F., Bertrand, A., Huchenq, A., and Le Bouteiller, P., 2001. HLA-G unique promoter region: functional implications. *Immunogenetics*, 53(8), pp.617–625.

Solini, A., Muscelli, E., Stignani, M., Melchiorri, L., Santini, E., Rossi, C., Astiarraga, B., Rizzo, R. and Baricordi, O., 2010. Soluble Human Leukocyte Antigen-G Expression and Glucose Tolerance in Subjects with Different Degrees of Adiposity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(7), pp.3342-3346.

Souto, F., Crispim, J., Ferreira, S., da Silva, A., Bassi, C., Soares, C., Zucoloto, S., Rouas-Freiss, N., Moreau, P., Martinelli, A. and Donadi, E., 2011. Liver HLA-G expression is associated with multiple clinical and histopathological forms of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 18(2), pp.102-105.

Stamou, P., Marioli, D., Patmanidi, A., Sgourou, A., Vittoraki, A., Theofani, E., Pierides, C., Taraviras, S., Costeas, P. and Spyridonidis, A., 2017. Simple in vitro generation of human leukocyte antigen-G-expressing T-regulatory cells through pharmacological hypomethylation for adoptive cellular immunotherapy against graft-versus-host disease. *Cytotherapy*, 19(4), pp.521-530.

Stamp, L., O'Donnell, J., Chapman, P., Barclay, M., Kennedy, M., Frampton, C. and Roberts, R., 2008. Lack of association between HLA-G 14 bp insertion/deletion polymorphism and response to long-term therapy with methotrexate response in rheumatoid arthritis: Table 1. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(1), pp.154-155.

Stevenson, G.T., 2014. Three major uncertainties in the antibody therapy of cancer. *Haematologica*, 99, pp.1538–1546.

- Strominger, J.L., 2016. A distant trophoblast-specific enhancer controls HLA-G expression at the maternal–fetal interface. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113, pp.5364-5369, DOI: 10.1073/pnas.1602886113
- Suciu-Foca, N. et al. (1983) Anti-idiotypic antibodies to anti-HLA receptors induced by pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80, pp.830–834.
- Sudenga, S., Wiener, H., King, C., Rompalo, A., Cu-Uvin, S., Klein, R., Shah, K., Sobel, J., Jamieson, D. and Shrestha, S., 2014. Dense Genotyping of Immune-Related Loci Identifies Variants Associated with Clearance of HPV among HIV-Positive Women in the HIV Epidemiology Research Study (HERS). *PLoS ONE*, 9(6), p.e99109.
- Sun, J., Chu, H., Ji, J., Huo, G., Song, Q. and Zhang, X., 2016. Long non-coding RNA HO-TAIR modulates HLA-G expression by absorbing miR-148a in human cervical cancer. *International Journal of Oncology*, 49(3), pp.943-952.
- Svendsen, S., Udsen, M., Daouya, M., Funck, T., Wu, C., Carosella, E., LeMaoult, J., Hviid, T., Faber, C. and Nissen, M., 2017. Expression and differential regulation of HLA-G isoforms in the retinal pigment epithelial cell line, ARPE-19. *Human Immunology*, 78(5-6), pp.414-420.
- Tahan, F. and Patiroglu, T., 2006. Plasma Soluble Human Leukocyte Antigen G Levels in Asthmatic Children. *International Archives of Allergy and Immunology*, 141(3), pp.213-216.
- Tan, Z., Randall, G., Fan, J., Camoretti-Mercado, B., Brockman-Schneider, R., Pan, L., Solway, J., Gern, J., Lemanske, R., Nicolae, D. and Ober, C., 2007. Allele-Specific Targeting of microRNAs to HLA-G and Risk of Asthma. *The American Journal of Human Genetics*, 81(4), pp.829-834.
- Tan, Z., Shon, A. and Ober, C., 2005. Evidence of balancing selection at the HLA-G promoter region. *Human Molecular Genetics*, 14(23), pp.3619-3628.
- Tardito, S., Negrini, S., Conteduca, G., Ferrera, F., Parodi, A., Battaglia, F., Kalli, F., Fenoglio, D., Cutolo, M. and Filaci, G., 2013. Indoleamine 2,3 dioxygenase gene polymorphisms correlate with CD8+ Treg impairment in systemic sclerosis. *Human Immunology*, 74(2), pp.166-169.

- Terasaki, P., 2003. Humoral Theory of Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 3(6), pp.665-673.
- Tilburgs, T., Roelen, D., van der Mast, B., de Groot-Swings, G., Kleijburg, C., Scherjon, S. and Claas, F., 2008. Evidence for a Selective Migration of Fetus-Specific CD4+CD25bright Regulatory T Cells from the Peripheral Blood to the Decidua in Human Pregnancy. *The Journal of Immunology*, 180(8), pp.5737-5745.
- Tilburgs, T., Scherjon, S., van der Mast, B., Haasnoot, G., Versteeg-v.d.Voort-Maarschalk, M., Roelen, D., van Rood, J. and Claas, F., 2009. Fetal–maternal HLA-C mismatch is associated with decidual T cell activation and induction of functional T regulatory cells. *Journal of Reproductive Immunology*, 82(2), pp.148-157.
- Tilburgs, T., Evans, J., Crespo, Â. and Strominger, J., 2015. The HLA-G cycle provides for both NK tolerance and immunity at the maternal–fetal interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(43), pp.13312-13317.
- Tronik-Le Roux, D., Renard, J., Vérine, J., Renault, V., Tubacher, E., LeMaout, J., Rouas-Freiss, N., Deleuze, J., Desgrandschamps, F. and Carosella, E., 2017. Novel landscape of HLA-G isoforms expressed in clear cell renal cell carcinoma patients. *Molecular Oncology*, 11(11), pp.1561-1578.
- Tsang, J., Camara, N., Eren, E., Schneider, H., Rudd, C., Lombardi, G. and Lechler, R., 2006. Altered proximal T cell receptor (TCR) signaling in human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 80(1), pp.145-151.
- Tsokos, G., 2011. Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 365(22), pp.2110-2121.
- Tsokos, G., 2020. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nature Immunology*, 21, pp.605–614.
- Tsuda, S., Nakashima, A., Shima, T., Saito, S., 2019. New paradigm in the role of regulatory T cells during pregnancy. *Front. Immunol.* 10, pp.573.
- Tyagi, S., Kanga, U., Agarwal, S., Bansal, V. and Maurya, M., 2017. Expression of sHLA-G Identifies Favorable Outcome in Renal Transplant Recipients. *Transplantation*, 101(5S-3), p.S25.

- Tyzzer, E.E., 1909. A Series of spontaneous tumors in Mice with Observations on the Influence of Heredity on the Frequency of their Occurrence. *J Med Res.* 21(3) pp.479–518.13.
- Ueshima, C., Kataoka, T., Hirata, M., Furuhata, A., Suzuki, E., Toi, M., Tsuruyama, T., Okayama, Y. and Haga, H., 2015. The Killer Cell Ig-like Receptor 2DL4 Expression in Human Mast Cells and Its Potential Role in Breast Cancer Invasion. *Cancer Immunology Research*, 3(8), pp.871-880.
- Ueshima, C., Kataoka, T.R., Hirata, M., Sugimoto, A., Iemura, Y., Minamiguchi, S., Nomura, T., Haga, H., 2018. Possible involvement of human mast cells in the establishment of pregnancy via killer cell Ig-like receptor 2dl4. *Am. J. Pathol.* 188, pp.1497–1508.
- van Kampen, C.A. et al. (2002) Kinetics of the pregnancy induced humoral and cellular immune response against the paternal HLA class I antigens of the child. *Hum. Immunol.* 63, 452–458
- van Rood, J.J., Eernisse, J.G., and van Leeuwen, A., 1958. Leucocyte Antibodies in Sera from Pregnant Women, *Nature*,181, pp.1735–1736.
- Veit, T., Vianna, P., Scheibel, I., Brenol, C., Brenol, J., Xavier, R., Delgado-Cañedo, A., Gutierrez, J., Brandalize, A., Schuler-Faccini, L. and Chies, J., 2008. Association of the HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism with juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*, 71(5), pp.440-446.
- Veit, T., Cordero, E., Mucenic, T., Monticciolo, O., Brenol, J., Xavier, R., Delgado-Cañedo, A. and Chies, J., 2009. Association of the HLA-G 14 bp polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 18(5), pp.424-430.
- Verbruggen, L., Rebmann, V., Demanet, C., De Cock, S. and Grosse-Wilde, H., 2006. Soluble HLA-G in Rheumatoid Arthritis. *Human Immunology*, 67(8), pp.561-567.
- Verloes, A., Spits, C., Vercammen, M., Geens, M., LeMaout, J., Sermon, K., Coucke, W. and Van de Velde, H., 2017. The role of methylation, DNA polymorphisms and microRNAs on HLA-G expression in human embryonic stem cells. *Stem Cell Research*, 19, pp.118-127.
- Vince, G.S. et al. (1990) Flow cytometric characterization of cell populations in human pregnancy decidua and isolation of decidual macrophages. *J Immunol Methods* 132, pp. 181–189.

- Walpole, N., Kjer-Nielsen, L., Kostenko, L., McCluskey, J., Brooks, A., Rossjohn, J. and Clements, C., 2010. The Structure and Stability of the Monomorphic HLA-G Are Influenced by the Nature of the Bound Peptide. *Journal of Molecular Biology*, 397(2), pp.467-480.
- Wang, Y., Ye, Z., Meng, X. and Zheng, S., 2011. Expression of HLA-G in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 10(2), pp.158-163.
- Wang, T., Liu, M., Gao, X., Zhao, Z., Chen, X. and Lun, Z., 2011. Toxoplasma gondii: The effects of infection at different stages of pregnancy on the offspring of mice. *Experimental Parasitology*, 127(1), pp.107-112.
- WANG, Y., LIU, X., LI, Y. and LI, O., 2013. The paradox of IL-10-mediated modulation in cervical cancer. *Biomedical Reports*, 1(3), pp.347-351.
- Wang, Y., Fan, X., Li, H., Lin, Z., Bao, H., Li, S., Wang, L., Jiang, T., Fan, Y. and Jiang, T., 2015. Tumor border sharpness correlates with HLA-G expression in low-grade gliomas. *Journal of Neuroimmunology*, 282, pp.1-6.
- Wang, Q., Song, H., Cheng, H., Qi, J., Nam, G., Tan, S., Wang, J., Fang, M., Shi, Y., Tian, Z., Cao, X., An, Z., Yan, J. and Gao, G., 2019. Structures of the four Ig-like domain LILRB2 and the four-domain LILRB1 and HLA-G1 complex. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(9), pp.966-975.
- WASTOWSKI, I., SAMPAIO-BARROS, P., AMSTALDEN, E., PALOMINO, G., MARQUES-NETO, J., CRISPIM, J., BIRAL, A., RASSI, D., CAROSELLA, E., MOREAU, P. and DONADI, E., 2009. HLA-G Expression in the Skin of Patients with Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 36(6), pp.1230-1234.
- Weinzierl, A., Rudolf, D., Hillen, N., Tenzer, S., van Endert, P., Schild, H., Rammensee, H. and Stevanović, S., 2008. Features of TAP-independent MHC class I ligands revealed by quantitative mass spectrometry. *European Journal of Immunology*, 38(6), pp.1503-1510.
- Weng, P., Fu, Y., Ding, S., Xu, D., Lin, A. and Yan, W., 2011. Elevation of plasma soluble human leukocyte antigen-G in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Human Immunology*, 72(5), pp.406-411.

- Wieczorek, M., Abualrous, E., Sticht, J., Álvaro-Benito, M., Stolzenberg, S., Noé, F. and Freund, C., 2017. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Frontiers in Immunology*, 8.
- Wiendl, H., Feger, U., Mittelbronn, M., Jack, C., Schreiner, B., Stadelmann, C., Antel, J., Brueck, W., Meyermann, R., Bar-Or, A., Kieseier, B. and Weller, M., 2005. Expression of the immune-tolerogenic major histocompatibility molecule HLA-G in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. *Brain*, 128(11), pp.2689-2704.
- Wu, J., Zhang, W., Hernandez-Lopez, P., Fabelo, E., Parikh, M., Mulloy, L. L., et al. (2009). Isoforms of human leukocyte antigen-G and their inhibitory receptors in human kidney allograft acceptance. *Human Immunology*, 70(12), 988–994.
- Wu, Y., Cai, B., Feng, W., Yang, B., Huang, Z., Zuo, C., and Wang, L., 2014. Double positive CD4+CD8+ T cells: key suppressive role in the production of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *The Indian journal of medical research*, 140(4), pp.513–519.
- Xin Li, Zi Sheng, Yuanxin Sun, Yuanjian Wang, Miao Xu, Zhiyue Zhang, Hui Li, Linlin Shao, Yanqi Zhang, Jinming Yu, Chunhong Ma, Chengjiang Gao, Ming Hou, Heyu Ni, Jun Peng, Ji Ma and Qi Feng, 2020. Human leukocyte antigen-G upregulates immunoglobulin-like transcripts and corrects dysfunction of immune cells in immune thrombocytopenia. *Haematologica*, 106(3), pp.770-781.
- Xu, D., Shi, W., Zhang, T., Lv, H., Li, J., Lin, A. and Yan, W., 2016. Elevation of HLA-G-expressing DC-10 cells in patients with gastric cancer. *Human Immunology*, 77(9), pp.800-804.
- Xu, H., Shi, W., Lin, A. and Yan, W., 2014. HLA-G 3' untranslated region polymorphisms influence the susceptibility for human papillomavirus infection. *Tissue Antigens*, 84(2), pp.216-222.
- Xu, H., Zhang, X., Zheng, H., Han, Q., Lin, A. and Yan, W., 2018. Association of HLA-G 3' UTR polymorphism and expression with the progression of cervical lesions in human papillomavirus 18 infections. *Infectious Agents and Cancer*, 13(1).
- Xu, X., Zhou, Y. and Wei, H., 2020. Roles of HLA-G in the Maternal-Fetal Immune Micro-environment. *Frontiers of Immunology*. 11, pp.1-11.

- Yan, W. and Fan, L., 2005. Residues Met76 and Gln79 in HLA-G α 1 domain involved in KIR2DL4 recognition. *Cell Research*, 15(3), pp.176-182.
- Yan, W.H., Lin, A., Chen, B.G., Zhou, M.Y., Dai, M.Z., Chen, X.J., Gan, L.H., Zhu, M., Shi, W.W., Li, B.L., 2007. Possible roles of Kir2dl4 expression on Unk cells in human pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 57, pp.233–242.
- Yan, W.H., 2011. Human leukocyte antigen-G in cancer: are they clinically relevant? *Cancer Lett*, 311, pp.123–130.
- Yang, H., Qiu, L., Chen, G., Ye, Z., Lu, C., Lin, Q., 2008. Proportional change of Cd4+Cd25+ regulatory T cells in Decidua and peripheral blood in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Fertil. Steril.* 89, pp.656–661.
- Yang, Y., Chu, W., Geraghty, D. and Hunt, J., 1996. Expression of HLA-G in human mononuclear phagocytes and selective induction by IFN- γ . *Journal of Reproductive Immunology*, 31(3), pp.231-232.
- Yang, Y., Chang, T., Chen, T., Lin, W., Chang, S. and Lee, Y., 2014. Human leucocyte antigen-G polymorphisms are associated with cervical squamous cell carcinoma risk in Taiwanese women. *European Journal of Cancer*, 50(2), pp.469-474.
- Yehudai-Ofir D, Henig I, Zuckerman T. 2020. Aberrant B cells, autoimmunity and the benefit of targeting B cells in chronic graft-versus-host disease. *Autoimmun Rev* 19(4), pp. 102493.
- Yelavarthi, K.K. et al. .1993. Cellular distribution of HLA-G mRNA in transgenic mouse placentas. *J. Immunol.* 151, pp.3638–3645.
- Yi, H., Yahng, S., Kim, I., Lee, J., Min, C., Kim, J., Kim, C. and Song, S., 2016. Allogeneic clonal mesenchymal stem cell therapy for refractory graft-versus-host disease to standard treatment: a phase I study. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 20(1), p.63.
- Yie, S.-M., Li, L.-H., Li, Y.-M., and Librach, C., 2004. HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia, *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(2), pp.525–529, DOI: 10.1016/j.ajog.2004.01.033

- Yie, S., Xiao, R. and Librach, C., 2006. Progesterone regulates HLA-G gene expression through a novel progesterone response element. *Human Reproduction*, 21(10), pp.2538-2544.
- Yie, S., Yang, H., Ye, S., Li, K., Dong, D. and Lin, X., 2007. Expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) is associated with prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 58(2), pp.267-274.
- Yokoyama, W.M. 1997. The mother-child union: the case of missing-self and protection of the fetus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, pp.5998-6000.
- Yoon, B., Kim, Y., Kim, J., Kim, S., Kim, J. and Kim, S., 2007. Expression of human leukocyte antigen-G and its correlation with interleukin-10 expression in cervical carcinoma. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 98(1), pp.48-53.
- Yusa, S., Catina, T. and Campbell, K., 2002. SHP-1- and Phosphotyrosine-Independent Inhibitory Signaling by a Killer Cell Ig-Like Receptor Cytoplasmic Domain in Human NK Cells. *The Journal of Immunology*, 168(10), pp.5047-5057.
- Zeiser R. 2019. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 187(5), pp.563-572. <https://doi.org/10.1111/bjh.16190>
- Zhang, W., Liang, S., Wu, J., & Horuzsko, A., 2008. Human inhibitory receptor immunoglobulin-like transcript 2 amplifies CD11b+Gr1+ myeloid-derived suppressor cells that promote long-term survival of allografts. *Transplantation*, 86(8), pp.1125-1134.
- Zhang, L., Chu, J., Yu, J., Wei, W., 2016. Cellular and molecular mechanisms in graft-versus-host disease. *J Leukoc Biol*, 99(2), pp.279-287.
- Zhao, L., Purandare, B., Zhang, J., and Hantash, B. M., 2013. Beta2- Microglobulin-free HLA-G activates natural killer cells by increasing cytotoxicity and proinflammatory cytokine production, *Human Immunology*, 74(4), pp.417-424,
- Zhao, M., Zhang, R., Xu, X., Liu, Y., Zhang, H., Zhai, X. and Hu, X., 2013. IL-10 Reduces Levels of Apoptosis in Toxoplasma gondii-Infected Trophoblasts. *PLoS ONE*, 8(2), p.e56455.
- Zhang, W., Xu, D., Liu, D., Li, Y., Ruan, Y., Lin, A. and Yan, W., 2014. HLA-G1 and HLA-G isoforms have an additive effect on NK cytotoxicity. *Human Immunology*, 75(2), pp.182-189.

Zhao, H., Liao, X. and Kang, Y., 2017. Tregs: Where We Are and What Comes Next?. *Frontiers in Immunology*, 8.

Zhao, J., Zhong, S., Niu, X., Jiang, J., Zhang, R. and Li, Q., 2019. The MHC class I-LILRB1 signalling axis as a promising target in cancer therapy. *Scandinavian Journal of Immunology*, 90(5).

Zheng, N., Wang, C., Zhang, X., Du, L., Zhang, J., Kan, S., Zhu, C., Dong, Z., Wang, L., Wang, S. and Li, W., 2011. Up-regulation of HLA-G expression in cervical premalignant and malignant lesions. *Tissue Antigens*, 77(3), pp.218-224.

Zhou, J., Ye, F., Chen, H., Zhou, C., Lu, W. and Xie, X., 2006. Altered expression of cellular membrane molecules of HLA-DR, HLA-G and CD99 in cervical intraepithelial neoplasias and invasive squamous cell carcinoma. *Life Sciences*, 78(22), pp.2643-2649.

Ιστοσελίδες

Nobel Prize, 1930. *The Nobel Prize*. [online]

Available at:

<<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1930/summary/>> Accessed at 15 May 2021

Nobel Prize, 1960. *The Nobel Prize*. [online]

Available at:

<<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1960/summary/>> Accessed at 15 May 2021

The American Association of Immunologists . [online]

<<https://www.aai.org/About/History/Past-Presidents-and-Officers/BarujBenacerraf>> Accessed at 30 May 2021

Lindau Nobel Laureate Meetings, *Lindau Nobel Laureate Meetings/Foundation Lindau Nobel Laureate Meetings*. [online]

<<https://www.mediatheque.lindau-nobel.org/laureates/dausset>> Accessed at 30 May 2021

Kieran O'Brien, 2021. *Advanced Science News*.

[online]<<https://www.advancedsciencenews.com/pioneers-in-science-baruj-benacerraf/>> Accessed at 30 May 2021