

人类白细胞抗原 G 基因多态性在临床疾病中的意义

朱明武, 徐国超, 李姗姗综述, 朱明文审校

【摘要】 人类白细胞抗原 G (HLA-G) 基因最早在人类胎盘组织中发现, 主要分布于怀孕期间母胎界面绒毛外细胞滋养层细胞上, 是一类属于非经典白细胞 I 类抗原分子, 又称 HLA I b。与经典的 HLA 分子相比不仅分布具有限制性, 其多态性也+分有限。HLA-G 多态性主要存在于 3' 非翻译区 (3'-untranslated region, 3'UTR) 和 5' 上游调控区 (5'-upstream regulation region, 5'URR), 这些多态性位点与自身免疫性疾病、病毒感染和肿瘤有着强烈的关联性。文章主要对 HLA-G 多态性位点与自身免疫疾病、肿瘤、病毒感染等临床疾病的相关性进行综述。

【关键词】 炎症; 感染; 自身免疫性疾病; 人类白细胞抗原

【中图分类号】 R392.32

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2018)01-0057-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.01.013

0 引 言

人类白细胞抗原 G (human leukocyte antigen, HLA-G) 属于非经典白细胞 I 类抗原分子, 于 1987 年由 Geraghty 等克隆得到, 主要表达人体胎盘外绒毛外滋养层细胞中, 又称 HLA I b, 是机体内重要的免疫耐受分子, 调节固有免疫和适应性免疫应答。近年来, HLA-G 与临床疾病研究越来越广泛, 本文就 HLA-G 生物学功能、HLA-G 多态性与临床疾病研究现状作一综述。

1 HLA-G 的生物学功能

HLA-G 基因位于第六条染色体的短臂上, 编码蛋白由 β 微球蛋白和糖蛋白重链通过非共价链连接而成, 其中 5' 上游调控区 (5'URR) 和 3' 非翻译区 (3'UTR) 在 HLA-G 表达中起重要作用, 主要表现为在 3' 非翻译区 rs371194629 位置 14bp 插入/缺失 (I/D) 多态性和 rs1063320 位置 (C>G) 单核苷酸多态性, 病理条件下能影响 mRNA 的稳定性和表达。生

理条件下, HLA-G 的转录产物 mRNA 在大多数的细胞和组织均有表达。在病理条件下, HLA-G 还可异位表达在炎症感染、慢恶性肿瘤和一些复杂自身免疫疾病的单核细胞, 并诱导肿瘤微环境中 CD4⁺、CD25⁺、FOXP3⁺Treg 细胞产生, 刺激抑制性细胞因子分泌, 共同发挥抗肿瘤免疫作用^[1]。由于 HLA-G 分子在母胎免疫界面免疫耐受作用, 以及帮助肿瘤细胞和病毒感染逃逸机体免疫应答。因此 HLA-G 分子被广泛认为是一种免疫调节抑制分子。此外, HLA-G 分子还可增强和上调抗炎分子 (如 IL-10) 的分泌。上述这些调控机制, 使 HLA-G 分子在炎症和感染条件下也起着重要免疫介导作用。因此通过研究 HLA-G 在病理条件下的分子和免疫机制有助于帮助我们改善在病毒感染和自身免疫疾病机制上的认识^[2-3]。

2 HLA-G 多态性的临床意义

2.1 HLA-G 与胃肠道疾病的关系 乳糜泻是一类对谷蛋白敏感的疾病, 可诱导损害小肠中的绒毛而导致炎症, 是环境因素和多基因遗传共同作用导致的疾病。Coauthor 等^[4]在对乳糜泻患者小肠活检中检测出可溶性 HLA-G (sHLA-G) 水平相比健康对照组要高, 同时对 522 例乳糜泻患者 HLA-G 3UTR 14bp 插入/缺失多态性进行评价细分发现, 存在 HLA-DQ2 分子且编码 DQA1 * 05/DQB1 * 02 基因的

作者单位: 453100 卫辉, 新乡医学院第一附属医院检验科 (朱明武); 453000 新乡, 新乡市中心医院检验科 (徐国超); 453000 新乡, 新乡市第二人民医院检验科 (李姗姗); 453000 新乡, 新乡医学院第二附属医院营养科 (朱明文)

通信作者: 朱明文, E-mail: zmw668@163.com

14bp I/I (插入纯合子) 基因型频率显著高于正常对照组, 这些数据表明 14bp I 等位基因可能会增加肠道急性炎症的风险性, 其中大部分会迁移演变为慢性炎症。Zelante 等^[5] 研究发现通过对外周血血清 sHLA-G 表达水平不同可用来辨别区分溃疡性结肠炎和克罗恩病。克罗恩病患者可通过外周血未活化的单个核细胞可分泌 sHLA-G, 而来自溃疡性结肠炎和正常人的单个核细胞却不能分泌 sHLA-G, 通过脂多糖刺激后, 克罗恩病和健康受试者均出现 sHLA-G 分泌, 而溃疡性结肠炎则不能。HLA-G 在两种疾病中表达不同, 印证了两种疾病在起源方面发病机制的不同。特别是 sHLA-G 表达水平与溃疡性结肠炎和克罗恩病治疗效果相对应。应用免疫抑制剂治疗克罗恩病患者后, 患者血清 sHLA-G 水平正常, 而治疗后的溃疡性结肠炎患者血清 sHLA-G 的表达水平却能诱导增加, 这些数据证实两种不同病理疾病 sHLA-G 水平存在多样性差异, 因此可试着通过 sHLA-G 水平来监测和评估克罗恩和溃疡性结肠炎的治疗效果^[6]。

2.2 HLA-G 与风湿性疾病的关系 风湿性疾病是一种以关节滑膜炎为特征自身免疫性和炎症反应性疾病, 可侵犯骨组织, 造成关节软骨和关节囊的破坏最终造成骨骼损伤, 从而导致关节畸形和功能丧失^[7]。骨髓来源的风湿病患者 (rheumatoid arthritis, RA) 的单个核细胞基因表达谱表现出 1910 基因转录水平出现下调, 764 个基因转录水平出现上调, 其中就包括 HLA-G 基因。但是数个关于 HLA-G 多态性与 RA 易感性研究却未获得一致的结果。通过比较 256 例 RA 患者和 356 例健康对照的 HLA-G 14bp INS/DEL 等位基因和基因型的多态性频率在两组中差异均无统计学意义, 因此与该疾病无相关性。虽然 HLA-G 14bp INS/DEL 多态性与 RA 无关, 但通过对 106 名幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) HLA-G 14bp INS/DEL 多态性分析后发现 14bp DEL 等位基因与女性 JIA 患者易感性有关。这些关联性的不同证实了 RA 和 JIA 不同致病因素的存在。同时 RA 患者和 JIA 患者血清 sHLA-G 水平也均低于健康对照, 但 JIA 患者关节滑液 sHLA-G 水平却高于健康对照组, 因为 HLA-G 分子可增强关节炎的滑膜成纤维细胞

能力分泌 sHLA-G 的表达水平, 且与疾病的活动水平呈正相关^[8]。抗风湿药甲氨喋呤不仅可增强 RA 患者 IL-10 的分泌, 也可增强单核细胞分泌 HLA-G 的能力^[9]。Rizzo^[10] 等研究发现用 IL-10 抗体阻断 RA 患者后则无法检测到 sHLA-G 分子, 提示 sHLA-G 的分泌机制可能是依赖 IL-10 通路诱导产生的。

2.3 HLA-G 与精神分裂症 最近的研究显示产妇或胎儿感染已被建议作为精神分裂症的风险因素, 特别是孕产妇期间获得炎症、先兆子痫、早产等均会增加后代患精神分裂症的风险。在妊娠期间起主要表达和免疫调节功能的 HLA-G 似乎对精神分裂症的神经发育起源具有特殊的关系。因此 HLA-G 在怀孕期间的波动可能与患精神分裂症的风险有关。以往研究表明 sHLA-G 的产生受到 14 bp INS/DEL 多态性影响, 如 14bp DEL/DEL 和 14bp DEL/INS 作为 sHLA-G “高表达基因型”, 而 14bp Ins/Ins 纯合子为可溶性 HLA-G “低表达” 基因型。但在 Rajasekaran^[11] 研究中, 未发现 HLA-G 14bp INDEL 多态性与可溶性 HLA-G 的血浆表达水平及精神分裂症病理学评分有相关性。但却发现精神分裂症组女性血浆中 sHLA-G 水平显著低于男性精神分裂症组 sHLA-G 水平, 对照组女性 sHLA-G 水平却高于对照组男性 HLA-G 水平, 这些性别间的差异可能是受到了性激素影响, 如雌激素和孕激素。但是性别影响 HLA-G 的表达以及女性在精神分裂中特有的生物学作用仍然需要系统研究来确定^[12]。

2.4 HLA-G 与多发性硬化症 多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是自身免疫性中枢神经系统白质炎症脱髓鞘病变引起。多发于青壮年, 其中女性症状表现为男性的 2 倍 (主要表现在神经系统症状和体征)。MS 患者 80% 会形成复发缓解型或多年后形成继续跟进型, 形成初级型的约占 20%^[13]。根据流行病学研究发现环境因素、自身免疫、以及个体遗传易感差异被认为是 MS 发病的关键。越来越多的证据表明 sHLA-G 在 MS 中具有重要的致免疫耐受作用^[13]。进展复发型 MS sHLA-G 水平高于其他 MS 类型的炎症性神经系统疾病, 最近一项研究将 HLA-G 基因 14bpD/I 和 3142G>C 多态性, 脑脊液中的 sHLA-G 水平应被考虑作为监测疾病进展

活动的一个重要手段^[14]。

2.5 HLA-G 与病毒感染 人体的免疫系统存在多种机制来控制和防御病毒感染,但病毒仍可通过各种机制来抵消宿主免疫防御^[15]。而 HLA-G 分子可能是病毒免于 NK 细胞杀伤的重要逃逸分子,特别是感染人类免疫缺陷病毒 HIV-1 后可上调 HLA-G 的表达。从 HIV-1 抗体阳性个体获得 T 细胞发现 HLA-G 大比例增高,与 Treg 细胞、HLA-G 14bpINS 以及+342 基因多态性共同影响非洲人口 HIV 母胎遗传。尽管 HLA-G 在母胎界面高水平的表达以及其介导的免疫耐受作用,但 HLA-G 分子在对 HIV-1 母婴垂直传播的影响上研究却较少。有研究观察到通过垂直传播感染的 HIV-1 的与非垂直传播的母亲相比 HLA-G₁表达出现上调,提示 HLA-G 的下调可能对 HIV-1 起垂直传播的胎盘起到保护作用^[16]。人巨细胞病毒是一种疱疹病毒,在机体中通过不同方式逃避机体免疫系统,在巨噬细胞和星形细胞瘤中的单核细胞血浆 HLA-G 水平升高表明,巨细胞病毒感染后 HLA-G 表达升高,这将阻止 NK 细胞识别和杀伤感染细胞^[17]。还有证据表明 HLA-G 与 HPV 病毒易感性有关,特别是 *HLA-G* 等位基因 14bp INS +1537C(rs12722477)、G * 01:01、G * 01:04 和 G * 01:06 是鳞状上皮病变和宫颈癌易感性因素,而 14bpDEL 和 3142C 等位基因可能是一个保护性因素,因为宫颈癌组织 HLA-G 分子与 HLA-G 启动子发生脱甲基化使宫颈癌变细胞获得免疫逃避^[18]。另有研究发现,HLA-G 还与 HPV 感染导致的鼻咽癌发展有关,HPV 病毒感染的鼻息肉上皮细胞表达 HLA-G,而 HPV 阴性的鼻息肉上皮细胞却不表达 HLA-G^[19]。在这些结果基础之上,HLA-G 蛋白表达在被病毒感染的细胞上主要起逃避宿主免疫的机制,阻止 T 细胞和 NK 细胞活化和杀伤^[20-21]。

2.6 HLA-G 与移植抗宿主反应 移植抗宿主反应 (graft-versus-host disease, GVHD) 是异基因造血干细胞移植后最常见的并发症,增加移植后患者的发病率和死亡率。以往有报告表明,HLA-G 可通过抑制 NK 细胞毒性,CD8⁺T 细胞功能和 CD4 细胞的增殖来影响移植进程,诱导调节性 T 细胞创建耐受环境,进而减少 GVHD 的发生,因而 HLA-G 作为重要的免疫耐受分

子在移植后创建免疫耐受环境、提高移植物的存活率中扮演重要角色^[22]。在机体移植后移植物中 HLA-G 表达增高以及血清 sHLA-G 的水平增加的患者发生 GVHD 几率降低,因此 sHLA-G 水平可作为监测和预防 GVHD 的良好标记物。而 sHLA-G 的表达又受到 *HLA-G* 基因变异体的影响,特别是第八外显子 3 非翻译区 14bp 插入会影响 HLA-G mRNA 的稳定性。有研究表明,HLA-G 14bp 插入型基因型频率增高是增加患 GVHD 的一个易感性基因。但有研究却发现 *HLA-G* 14bp 基因型多态性与 GVHD 发病无相关性,这些研究结果的差异性可能是样本量局限、群体分布和种族的差异不同造成的^[23-24]。

2.7 HLA-G 与子宫内膜异位症 (endometriosis EMs) EMs 为妇科多发病和常见病,目前其发病机制尚不明确。有研究表明,EMs 是一种免疫性疾病,其发生与机体的免疫应答系统密切相关^[25]。有研究通过检测 EMs 患者和非 EMs 患者的 HLA-G 3'UTR 14bp 插入/缺失多态性分布,以及通过免疫组织化学染色分析 EMs 患者和非 EMs 患者内膜 HLA-G 蛋白表达水平,来分析 HLA-G 表达及多态性是否与 EMs 具有相关性。结果发现 HLA-G 14 bp 插入/缺失多态性基因型频率和等位基因频率在 EMs 组和对照组差异均无统计学意义,但 HLA-G 蛋白在 EMs 组表达显著高于非 EMs 组,即 EMs 患者异位内膜之所以不会被免疫细胞清除很可能与 HLA-G 的异常表达有关,而异常表达的 HLA-G 分子在协助异位内膜逃避机体的免疫监视和清除发挥重要作用,而对于无 HLA-G 分子“协助”的正常子宫内膜异位后将会被机体的免疫系统识别并清除,这些结果表明 HLA-G 可能参与了 EMs 的发病过程,使异位内膜发生免疫逃逸得以生存发展^[26]。

2.8 HLA-G 与肿瘤 1998 年 Paul 等首次报道了黑色素瘤细胞中 HLA-G 有异常表达,随后在实体瘤及血液系统肿瘤中陆续发现 HLA-G 的异常表达,此外在一些肿瘤患者的血清和腹水中也发现 sHLA-G 的升高,且在不同类型肿瘤组织中的表达均有差异。研究发现,肿瘤细胞表达并分泌 HLA-G,诱导 T 细胞分化 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 细胞而实现肿瘤细胞逃避免疫监视和杀伤^[27-28]。Meta 分析显示,HLA-G 3'UTR 14 bp ins/del 多态性与多数实体瘤的

易感性之间无明显相关^[29]。但在某些特定肿瘤的分析中发现该多态性会提高其患病风险,如乳腺癌和肝癌。目前关于 HLA-G 多态性与肿瘤的研究大多集中在 3'UTR 区 14 bp ins/del,而 3'UTR 区其他多态性位点也与肿瘤有一定相关性,如 14 bp ins/+ 3142 G 和 14 bp del/+ 3142 G 单体型增加浸润性宫颈癌患病风险,+3142 C/C 基因型和+3142 C 变异型增加宫颈鳞癌的患病风险,14 bp del/+3142 C 单体型与宫颈癌疾病进展相关^[30-31]。HLA-G 在正常组织和肿瘤组织之间的这种差异性表达,以及 HLA-G 多态性与肿瘤之间的相关性,提示 HLA-G 可成为一种新的肿瘤诊断标记物,且根据其表达情况与临床参数的联系,使 HLA-G 可能成为一种新的肿瘤预后指标和治疗效果评判的标志物^[32]。

3 结 语

本文旨在了解 HLA-G 在自身免疫病、病毒感染和肿瘤中的作用及意义。文中表明 HLA-G 在免疫性疾病、病毒感染以及肿瘤的发病和进展中扮演着重要角色,通过回顾一系列支持 HLA-G 蛋白直接影响免疫调控的流行病学研究和基础研究,进一步了解 HLA-G 分子多态性在临床疾病中的作用,有助于帮助我们理解创建免疫抑制微环境的机制^[33],并为临床提供了新的治疗策略和临床标记。

【参考文献】

- [1] 朱明武,程 瑞,李 威. HLA-G 非编码区单核苷酸多态性与不明原因反复流产的相关[J]. 免疫学杂志, 2017, 33 (3): 239-244.
- [2] 王小红,王军青,王志君,等. HLA-G 在子痫前期患者与正常妊娠胎盘中的差异表达[J]. 东南国防医药, 2010, 12 (1): 18-20.
- [3] 陈 哲,胡明道,田大广,等. 重组腺病毒介导人类白细胞抗原-G 基因转染恒河猴树突状细胞对 T 细胞的增殖作用[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(1): 5-9.
- [4] Catamo E, Zupin L, Segat L, *et al.* HLA-G and susceptibility to develop celiac disease. [J]. Hum Immunol, 2015, 76 (1): 36-41.
- [5] Zelante A, Borgoni R, Galuppi C, *et al.* Therapy modifies HLA-G secretion differently in Crohn's disease and ulcerative colitis patients[J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(8): E94-E95.
- [6] Zidi I, Ben YH, Bortolotti D, *et al.* Association between sHLA-G and HLA-G 14-bp deletion/insertion polymorphism in Crohn's disease[J]. Int Immunol, 2015, 27(6): 289.
- [7] 庞春艳,王永福. 微小 RNA 在类风湿关节炎诊断和治疗中的作用[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(5): 554-556.
- [8] Veit TD, de Lima CPS, Cavaleiro LC, *et al.* HLA-G+ 3142 polymorphism as a susceptibility marker in two rheumatoid arthritis populations in Brazil [J]. HLA, 2014, 83 (4): 260-266.
- [9] Mariaselvam CM, Chaaben AB, Salah S, *et al.* Human leukocyte antigen-G polymorphism influences the age of onset and autoantibody status in rheumatoid arthritis [J]. HLA, 2015, 85 (3): 182-189.
- [10] Rizzo R, Rubini M, Govoni M, *et al.* HLA-G 14-bp polymorphism regulates the methotrexate response in rheumatoid arthritis[J]. Pharmacogenet Genom, 2006, 16(9): 615-623.
- [11] Rajasekaran A, Shivakumar V, Kalmady SV, *et al.* The impact of HLA-G 3' UTR variants and sHLA-G on risk and clinical correlates of schizophrenia [J]. Hum Immunol, 2016, 77 (12): 1166-1171.
- [12] Rajasekaran A, Shivakumar V, Kalmady SV, *et al.* Soluble human leukocyte antigen (sHLA)-G levels may predict early onset of schizophrenia in male patients[J]. HLA, 2016, 86(1): 36-37.
- [13] Bortolotti D, Gentili V, Rotola A, *et al.* Impact of HLA-G analysis in prevention, diagnosis and treatment of pathological conditions[J]. World J Meth, 2014, 4(1): 11.
- [14] Mohammadi N, Adib M, Alsahebousoul F, *et al.* An investigation into the association between HLA-G 14bp insertion/deletion polymorphism and multiple sclerosis susceptibility[J]. J Neuroimmunol, 2016, 290: 115-118.
- [15] Fredj NB, Sakly K, Bortolotti D, *et al.* The association between functional HLA-G 14bp insertion/deletion and+ 3142 C> G polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis[J]. Immunol Lett, 2016, 180: 24-30.
- [16] Crespo ÂC, van der Zwan A, Ramalho-Santos J, *et al.* Cytotoxic potential of decidual NK cells and CD8+ T cells awakened by infections[J]. J Reprod Immunol, 2016.
- [17] Viganò S, Negrón JJ, Tse S, *et al.* HLA-G+ HIV-1-specific CD8+ T cells are associated with HIV-1 immune control [J]. Aids, 2017, 31(2): 207-212.
- [18] Li C, Toth I, zur Wiesch JS, *et al.* Functional characterization of HLA-G+ regulatory T cells in HIV-1 infection[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(1): e1003140.
- [19] Segat L, Zupin L, Kim HY, *et al.* HLA-G 14 bp deletion/insertion polymorphism and mother-to-child transmission of HIV [J]. HLA, 2014, 83(3): 161-167.
- [20] Xu HH, Shi WW, Lin A, *et al.* HLA-G 3' untranslated region polymorphisms influence the susceptibility for human papilloma-

- virus infection[J]. *HLA*, 2014, 84(2): 216-222.
- [21] Metcalfe S, Roger M, Faucher MC, *et al.* The association between human leukocyte antigen (HLA)-G polymorphisms and human papillomavirus (HPV) infection in Inuit women of northern Quebec [J]. *Hum Immunol*, 2013, 74 (12): 1610-1615.
- [22] Boukouaci W, Busson M, Fortier C, *et al.* Association of HLA-G low expressor genotype with severe acute graft-versus-host disease after sibling bone marrow transplantation [J]. *Front Immunol*, 2011, 2.
- [23] Liu H, Chen Y, Xuan L, *et al.* Soluble human leukocyte antigen G molecule expression in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: good predictor of acute graft-versus-host disease [J]. *Acta haematol*, 2013, 130(3): 160-168.
- [24] Waterhouse M, Duque-Afonso J, Wäsch R, *et al.* Soluble HLA-G molecules and HLA-G 14-base pair polymorphism after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Transpl P*, 2013, 45(1): 397-401.
- [25] 王子越, 王 芳. HLA-G 在子宫内膜中表达情况与其相关疾病的研究进展 [J]. *包头医学院学报*, 2017, 33(3): 131-132.
- [26] Mach P, Blecharz P, Basta P, *et al.* Differences in the Soluble HLA-G Blood Serum Concentration Levels in Patients with Ovarian Cancer and Ovarian and Deep Endometriosis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(5): 387-395.
- [27] Donadi EA, Castelli EC, Arnaiz-Villena A, *et al.* Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(3): 369-395.
- [28] Rouas-Freiss N, Moreau P, Ferrone S, *et al.* HLA-G proteins in cancer: do they provide tumor cells with an escape mechanism? [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(22): 10139-10144.
- [29] Li T, Huang HH, Liao D, *et al.* Genetic polymorphism in HLA-G, 3'UTR 14-bp ins/del and risk of cancer: a meta-analysis of case-control study [J]. *Mol Genet Genom*, 2015, 290(4): 1235-1245.
- [30] Yang YC, Chang TY, Chen TC, *et al.* Human leukocyte antigen-G polymorphisms are associated with cervical squamous cell carcinoma risk in Taiwanese women [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2): 469-474.
- [31] Bortolotti D, Gentili V, Rotola A, *et al.* Implication of HLA-G 3' untranslated region polymorphisms in human papillomavirus infection [J]. *HLA*, 2014, 83(2): 113-118.
- [32] Rajasekaran A, Shivakumar V, Kalmady SV, *et al.* The impact of HLA-G 3' UTR variants and sHLA-G on risk and clinical correlates of schizophrenia [J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(12): 1166-1171.
- [33] Xu HH, Shi WW, Lin A, *et al.* HLA-G 3' untranslated region polymorphisms influence the susceptibility for human papillomavirus infection [J]. *HLA*, 2014, 84(2): 216-222.

(收稿日期:2017-06-20; 修回日期:2017-09-23)

(责任编辑:刘玉巧)