

---

# HLA-G : UNE MOLECULE HLA DE CLASSE I NON CLASSIQUE A POUVOIR IMMUNOREGULATEUR

H. KSOURI<sup>1\*</sup>, R. BARDI<sup>2</sup>, F. MELLOULI<sup>3</sup> ET M. BEJAOUI<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Service des Laboratoires. Centre National de Greffe de Moelle Osseuse 2, Rue Jebel Lakdhar, 1006 Tunis.

<sup>2</sup> Laboratoire d'Immunologie, EPS Charles Nicolle.

<sup>3</sup> Unité Immuno-Hématologie, Centre National de Greffe de Moelle Osseuse.

\* Auteur correspondant : Tél : 71577406 ; E-mail : ksourib\_2000@yahoo.fr.

---

## RESUME

HLA-G est une molécule HLA de classe I non classique assez particulière. Sa distribution tissulaire limitée et son polymorphisme restreint contrastent avec un rôle assez large au cours de la réponse immune innée et acquise. L'action tolérigène à multiples facettes de cette molécule en fait une molécule immunomodulatrice. Son intervention dans les étapes initiales de la conception s'ajoute à cette particularité.

Au cours de cette revue de la littérature, nous avons rapporté les multiples rôles immunomodulateurs de HLA-G, ainsi que l'association de l'expression de cette molécule avec certains états pathologiques. En effet, des taux abaissés de HLA-G soluble ou l'expression de certains allèles de cette molécule sont associés à certaines complications de la grossesse. HLA-G intervient au cours des différentes étapes d'interaction du système immunitaire avec les cellules tumorales, par un mécanisme de trogocytose et d'induction de lymphocytes T régulateurs. De plus, son expression est associée au pouvoir invasif et à l'évolutivité de certaines tumeurs. Au cours des transplantations d'organes HLA-G joue un rôle dans la tolérance au greffon.

La mise en évidence de nouvelles formes homomultimériques de HLA-G beaucoup plus actives que la forme monomérique ouvre une nouvelle voie pour une compréhension plus étayée du rôle biologique et clinique de cette molécule.

**Mots clés:** grossesse, HLA-G, tolérance immune, transplantation, tumeurs

---

## ABSTRACT

HLA-G is a particular non classical HLA class I molecule. Despite its tissue-restricted expression and low polymorphism, this molecule plays an important role in innate and adaptative immunity. The tolerogenic propriety of HLA-G makes it an immunomodulatory molecule acting in the early phases of conception, protecting fetal tissues from the maternal immune system.

Immunomodulatory functions of HLA-G and the associations of this molecule with some pathological states are reported in this review. So, little amounts of soluble HLA-G or particular allelic expression of this molecule are associated with some pregnancy complications. HLA-G expression on tumor cells by preventing antitumor responses via a trogocytosis mechanism and regulatory T cells induction is associated with invasiveness and clinical evolution of some tumor types. HLA-G is also involved in the protection of the transplanted tissues from rejection. Revealing of new more functional homomultimeric isoforms of this molecule offers new insight in a better understanding of clinical and biological role of HLA-G.

**Key words:** HLA-G, immune tolerance, pregnancy, transplantation, tumors.

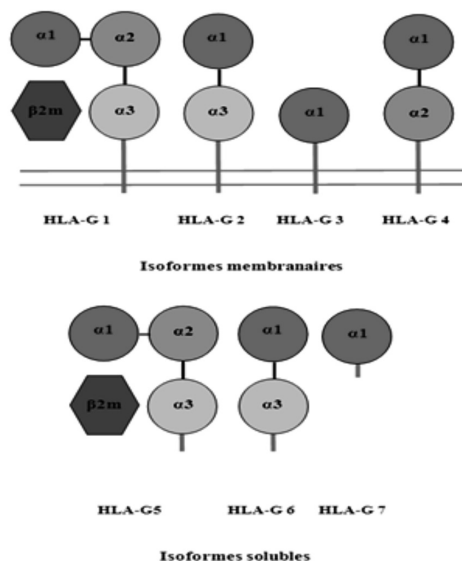
## INTRODUCTION

Les molécules HLA de classe I sont subdivisées en deux groupes, celles classiques constituant le groupe Ia (HLA -A, -B et -C) et celles non classiques qui forment le groupe Ib (HLA-E, F et G). La molécule HLA-G dont la transcription du gène a été mise en évidence depuis 1986 par Ellis et al.<sup>1</sup>, a été décrite en tant que protéine par Kovats et al.<sup>2</sup>. L'expression de HLA-G a été au début décrite comme étant restreinte au cytotrophoblaste extra-villeux au niveau de l'interface foeto-maternelle, où son rôle serait de protéger le fœtus du rejet par le système immunitaire de la mère<sup>3</sup>. En fait, HLA-G s'est révélée être une molécule «tolérogène», dont l'expression est beaucoup plus large, notamment lors des complications associées en particulier à la grossesse, les transplantations d'organes, les tumeurs malignes, les syndromes lymphoprolifératifs, les maladies auto-immunes et certaines infections virales<sup>4</sup>.

La première partie de cette revue de la littérature portera sur un aperçu de la génétique, de l'expression protéique et des mécanismes d'action de HLA-G. La seconde partie traitera de l'association entre l'expression de cette molécule et certains états pathologiques, en focalisant sur le rôle de HLA-G au cours des accidents gravidiques, de la réponse immunitaire antitumorale et de la transplantation d'organes.

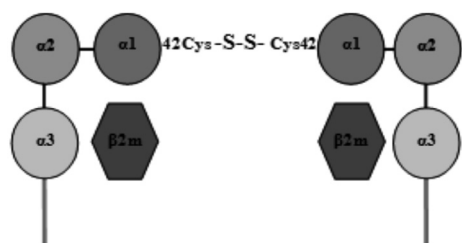
## GENE, POLYMORPHISME ET STRUCTURE DE HLA-G

Du point de vue génique HLA-G est très homologue aux gènes HLA de classe I classiques<sup>1</sup>, mais sa transcription présente des mécanismes spécifiques d'épissage alternatif de son ARNm. Le transcrit primaire HLA-G produit sept ARNm, capables de coder pour quatre isoformes protéiques membranaires (HLA-G1, -G2, -G3 et -G4) et trois isoformes protéiques solubles (HLA-G5, -G6 et -G7)<sup>5</sup> (Figure 1). La structure des isoformes HLA-G1 et HLA-G5 est similaire à celle des molécules HLA de classe I classiques, contrairement aux autres isoformes qui sont tronquées<sup>6</sup>. L'une des caractéristiques structurales de HLA-G est son polymorphisme restreint<sup>7</sup>. Actuellement on compte 43 allèles HLA-G, dont 2 nuls<sup>8</sup>. Plusieurs mutations affectant la région 3' non traduite (UTR) ont été mises en évidence, en particulier, une insertion/délétion de 14 pb (paire de base) dans l'exon 8<sup>9</sup>. Une relation entre le polymorphisme HLA-G et le taux de production de cette molécule a été identifiée. Il existe ainsi, en rapport avec l'expression de certains allèles, des sécré-



**Figure 1.** Isoformes protéiques de HLA-G<sup>4</sup>.  $\beta 2m$  :  $\beta 2$  microglobuline.

teurs de HLA-G faibles «G\*01013, G\*0105», intermédiaires «G\*01011, G\*01012» et forts «G\*0104». Ce fait suggère un contrôle génétique de la production de HLA-G<sup>10</sup>. Cette molécule peut aussi se présenter sous formes homomultimériques via la génération de ponts disulfures au niveau des résidus acides aminés Cys42-Cys42 ou Cys42-Cys147 entre des monomères de HLA-G<sup>11</sup> (Figure 2). La forme dimérique de HLA-G présentant une accessibilité plus grande aux récepteurs ILT2 (Immunoglobulin-like transcript) et ILT4, et la signalisation au travers de ce complexe paraît plus importante qu'au travers HLA-G monomérique<sup>12</sup>. Selon Carosella et al.<sup>4</sup>, le rôle pathologique de HLA-G est sous-estimé par les techniques de détection qui ne différencient pas entre HLA-G monomérique et HLA-G dimérique qui constitue la forme la plus fonctionnelle de cette molécule.



**Figure 2.** Forme homodimérique de HLA-G1 ou HLA-G5<sup>4</sup>.

## EXPRESSION DE HLA-G

Le microenvironnement jouerait un rôle crucial dans l'activation de l'expression de HLA-G dans un contexte à la fois normal et pathologique. L'augmentation de l'expression membranaire de la molécule HLA-G est le plus souvent corrélée à un taux élevé de transcrits et inversement, suggérant que l'expression protéique de HLA-G est régulée au niveau transcriptionnel<sup>13</sup>.

A cet égard, les corticoïdes tels que l'hydrocortisone et la dexaméthasone augmentent la transcription du gène HLA-G dans le trophoblaste<sup>14</sup>, suggérant que l'utilisation de tels immunosuppresseurs serait impliquée dans l'induction de l'expression de HLA-G chez certains transplantés. En réalité, le gène HLA-G est transcrit dans la plupart des tissus, alors que son expression protéique est très restreinte en dehors des situations pathologiques. HLA-G est sécrétée par les blastocystes<sup>15</sup> et présente une expression à la surface des cellules du trophoblaste extra-villeux, les cellules épithéliales amniotiques, les cellules endothéliales des villosités choriales, ainsi qu'au niveau des cellules épithéliales thymiques adultes<sup>16, 17</sup>. Le transcrit et la protéine HLA-G sont également exprimés dans la cornée<sup>18</sup>. La sécrétion de HLA-G5 par les lignées érythroïdiques a été mise en évidence dans tous les tissus soutenant l'érythropoïèse primitive et définitive, chez l'embryon, le fœtus et l'adulte<sup>19</sup>. L'expression de HLA-G a été aussi confirmée au niveau du pancréas endocrine<sup>20</sup>. L'expression de HLA-G est en fait plus large. Ainsi, cette molécule a été retrouvée au cours de la grossesse et de certaines de ses complications<sup>15, 21, 37</sup>, transplantations d'organes<sup>38-44</sup>, tumeurs malignes<sup>45-52</sup>, maladies auto-immunes et certaines infections virales<sup>4</sup>.

Certaines cytokines («LIF : Leukemia inhibiting Factor» IL-10, IFN- $\gamma$ )<sup>53, 54, 55</sup>, facteurs de croissances (G-CSF)<sup>46</sup> et hormones (hormones glucocorticoïdes)<sup>14</sup>, possèdent une action stimulatrice aussi bien sur la transcription que sur l'expression protéique de HLA-G, selon des mécanismes non encore élucidés.

## FONCTIONS ET MECANISMES D'ACTION DE HLA-G

HLA-G agit par de multiples mécanismes qui passent par son interaction avec des récepteurs spécifiques présents à la surface de certains types cellulaires. HLA-G se fixe sur des récepteurs inhibiteurs : ILT (Immunoglobulin-like transcript), ou CD85j (Classe de Différentiation) pour les «cellules NK, lymphocytes T (LT) et cellule présentatrice de l'antigène (CPA)»<sup>56</sup>,

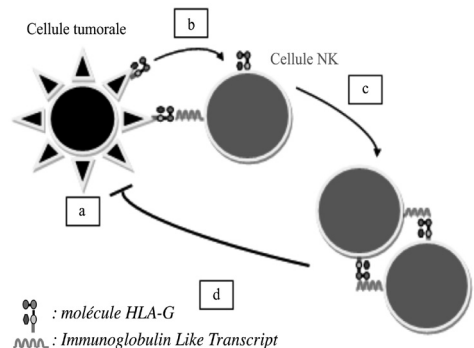
**Tableau I: Récepteurs spécifiques de HLA-G.**

Récepteurs	Distribution
KIR2DL4/p49(CD158c)	NK, LT
ILT2 (CD85j)	LB, LT, NK, DC
ILT4 (CD85d)	DC, monocytes
CD8	T, NK
CD160	Cellules endothéliales

HLA : Human Leucocytes Antigens; KIR : Killer Immunoglobulin-like Receptor; DC : cellules dendritiques; NK : Natural Killer; LT : Lymphocyte T; ILT : Immunoglobulin-like transcript; LB : Lymphocyte B.

ILT4 ou CD85d pour les cellules myéloïdes<sup>57</sup>, KIR2DL4 (Killer Immunoglobulin-like Receptor) pour les «cellules NK, LT»<sup>58</sup> (Tableau I).

Les différents travaux concernant HLA-G se sont surtout focalisés sur HLA-G1 et HLA-G5, ainsi qu'une forme soluble de HLA-G1 (sHLA-G1), qui est libérée par clivage protéolytique de la forme membranaire<sup>22</sup>. HLA-G participe avec un effet tolérogène à la réponse immune de différentes manières, et selon des voies diverses en agissant au niveau des différentes cellules du système immunitaire (Tableau II). HLA-G inhibe les fonctions cytolitiques des cellules NK<sup>59</sup> et des LT cytotoxiques (CTL)<sup>60</sup>, ce qui représente un mécanisme de protection du fœtus du système immunitaire de la mère et constitue un des mécanismes d'échappement des cellules infectées par des virus<sup>4</sup> ou des cellules tumorales à la réponse immune<sup>45</sup> (Figure 3).



**Figure 3.** Inhibition transitoire de la fonction anti-tumorale des NK. a : la cellule tumorale inhibe la cellule NK via l'interaction HLA-G / ILT-2 ; b : la cellule NK acquiert HLA-G par trogocytose ; c : les cellules NK exprimant à la fois HLA-G et son récepteur s'inhibent mutuellement ; d : les cellules NK ne peuvent plus assurer leur fonction d'élimination des cellules tumorales.

Cette molécule inhibe la réponse allogénique des LT CD4+ via HLA-G5<sup>61</sup> et HLA-G1<sup>62</sup>, exprimées aussi bien à la surface d'une CPA<sup>63,64</sup> que d'une tierce cellule<sup>63</sup>, ou sous sa forme soluble<sup>65</sup>. De plus, HLA-G5 inhibe la progression du cycle cellulaire au niveau des LT alloréactifs<sup>66</sup>, induit la production de LT immuno-suppresseurs/régulateurs<sup>64</sup> et induit aussi la production de cellules dendritiques tolérologènes caractérisées par une faible expression de molécules HLA de classe II, et de molécules costimulatrices<sup>67</sup>. Au niveau des cellules présentatrices de l'antigène, HLA-G agit via l'interaction avec ILT-4<sup>68</sup>, et inhibe ainsi leur maturation. Ces différentes fonctions ont des répercussions importantes en terme d'alloréactivité, et interviendraient en particulier en cas de greffe. En s'exprimant à la surface des CPA, HLA-G agirait sur les LT CD4+ pré-activés, leur octroyant une capacité significativement moindre à répondre à de nouvelles stimulations antigéniques.

Cette absence de réponse représenterait une sorte d'anergie, et serait une des voies d'inactivation de certaines spécificités du répertoire du LT<sup>63</sup>. HLA-G1 est capable d'inhiber *in vitro*, l'adhésion et la migration transendothéliale des cellules NK, ce qui pourrait jouer un rôle au cours des xénogreffes<sup>69</sup>. HLA-G5 inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales par son interaction avec le récepteur CD160 et une voie apoptotique<sup>70</sup>. Au niveau de l'interface foeto-maternelle et durant les phases précoces de la grossesse, HLA-G5 contribue au remodelage de la vascularisation intra-utérine à travers son action anti-angiogénique<sup>71</sup>. HLA-G5 induirait l'expression de CD95L (Fas ligand) sur les LT CD8+ humains activés par la PHA (Phytohémagglutinine), entraînant ainsi leur apoptose<sup>36</sup>. De même, cette molécule induirait également l'apoptose des cellules NK CD8+<sup>72</sup>. HLA-G1 et HLA-G5 agiraient aussi en amplifiant l'expression de leurs

Tableau II: Principales fonction de HLA-G.

Cellules	Fonctions
Lymphocytes T	1- Inhibition de l'activité CTL 2- Apoptose des LT CD8+ activées et des cellules NK CD8+ 3- Inhibition de la réponse proliférative des LT CD8+ 4- Induction de LT supresseurs/ régulateurs (au travers de 2 processus distincts : 1 Par différenciation des LT naïfs en LT supresseurs CD3+CD4+ <sup>low</sup> et CD3+CD8+ <sup>low</sup> 2 Par un rapide transfert de HLA-G des CPA vers les LT qui deviennent temporairement suppressif.) (*) 5- Libération de cytokines Th2 6- Inhibition de la progression du cycle cellulaire au niveau des LT CD4+ et LT CD8+ alloréactives.
Lymphocyte B	1- Inhibition de la prolifération 2- Inhibition de la différenciation 3- Inhibition de la production de cytokines
Cellules NK	1- Inhibition des fonctions cytotoxiques 2- Inhibition de la prolifération 3- Surexpression des KIR 4- Induction de l'apoptose 5- Amplification de la production de l'IFNγ 6- Inhibition de la migration trans-endothéliale
Cellule présentatrice de l'Ag	1- Inhibition de la maturation des CD et induction de CD tolérantes. 2- Inhibition de la présentation de l'Ag 3- Induction de LT régulateurs 4- Sécrétion de cytokines Th2 5- Induction de l'apoptose des cellules endothéliales
Cellule souche mésenchymateuse	Contribution aux fonctions de tolérance immunologique des CSM.

CTL: Cytotoxic T lymphocyte; HLA: Human Leucocytes Antigens; KIR: Killer Immunoglobulin-like Receptor; CD: classe de différenciation; NK: Natural Killer; LT: Lymphocyte T; ILT: Immunoglobulin-like transcript; LB: Lymphocyte B; DC: cellules dendritiques; APC: cellule présentatrice de l'antigène; CSM: Cellule Souche Mésenchymateuse. (\*) Il existe aussi une population de LT régulateurs périphérique exprimant HLA-G de façon constitutive dérivant du thymus.

propres récepteurs au niveau des CPA, des cellules NK et des LT CD4+<sup>64</sup>. HLA-G inhibe la prolifération et la différenciation du lymphocyte B (LB), elle inhibe aussi la production de cytokines par cette cellule<sup>63</sup>. Cette molécule jouerait un rôle via la libération de cytokines de type Th2 (IL-3, IL-4), et la diminution de la libération de cytokines de type Th1 (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) au niveau des cellules mononucléées du sang périphérique *in vivo*. Ce mécanisme d'action interviendrait dans la tolérance du fœtus par le système immunitaire maternel<sup>73</sup>. De plus HLA-G est sécrétée par les cellules souches mésenchymateuses, et contribue aux fonctions immunosuppressives de ces cellules<sup>74</sup>.

L'action de HLA-G peut aussi se manifester à travers la trogocytose. Il s'agit d'un mécanisme par lequel les lymphocytes (TCD4, TCD8, B, NK etc...) capturent activement des fragments de membrane des cellules exprimant HLA-G et les incorporent à leur propre membrane<sup>75</sup>. La trogocytose permet ainsi une expression plus large de HLA-G et constitue une première ligne de défense : « suppression immunitaire d'urgence » contre les agressions des tissus exprimant HLA-G normalement « tissu fœtal » ou de façon pathologique « tumeurs »<sup>76</sup>. Le but de cette suppression immunitaire serait l'augmentation rapide des cellules régulatrices exprimant HLA-G1, une dissémination de la présence de HLA-G1 et un blocage des fonctions des cellules effectrices recrutées.

Ce mécanisme permet ainsi l'inhibition des réactions locales et la prévention des lésions tissulaires jusqu'à ce que la différenciation des "vraies" cellules régulatrices se produise<sup>76</sup>.

Ces cellules dont l'action immunosuppressive repose sur HLA-G sont plus caractérisées par leurs fonctions que par un phénotype commun. Vu leurs différentes voies d'induction, phénotypes et mécanismes d'action, ces cellules ne réaliseraient pas les mêmes fonctions même dans des contextes identiques. Ainsi, l'existence de cellules suppressives HLA-G dépendantes révèle le rôle de cette molécule dans les mécanismes immunomodulateurs et servirait de marqueur pronostique dans certaines situations pathologiques (tumeurs, transplantation)<sup>77</sup>.

## HLA-G ET GROSSESSE

HLA-G joue un rôle primordial dans les interactions fœto-maternelles. Au niveau du cytotrophoblaste extravillieux et des cellules de la membrane amniotique, la présence de cette molécule protège les cellules cytotrophoblastiques de l'activité lytique des cellules

NK déciduales infiltrant l'endomètre maternel en cours de grossesse<sup>27,78</sup>. Ainsi, via l'interaction avec les killers inhibitory receptor (KIR) des cellules NK et des LT CD8, HLA-G entraîne un blocage de la cytotoxicité de ces cellules et favorise la tolérance vis-à-vis de l'embryon. Il a été démontré que cette activité protectrice de HLA-G se produisait aussi bien en combinaisons semi-allogéniques (cytotrophoblaste du fœtus et cellules NK de sa propre mère), qu'allogéniques (cytotrophoblaste du fœtus et cellules NK d'autres femmes)<sup>78</sup>. Selon Li et al.<sup>28</sup> l'homodimère HLA-G membranaire induit la sécrétion de cytokines proinflammatoires (IL-6, IL-8 etc. ...) à partir des macrophages et des cellules NK déciduales. Ces molécules joueraient un rôle dans l'implantation de l'embryon, en favorisant l'invasion de la déciduale par le trophoblaste extravillieux. HLA-G soluble aurait aussi le même rôle<sup>29</sup>.

En fait, l'expression de HLA-G par les cellules stromales déciduales induite par IL-10, IFN- $\gamma$ , progestérone et AMPc, leur permet de contrôler l'apoptose physiologique de ces cellules et l'activité cytotoxique des cellules NK dirigée contre le trophoblaste<sup>30</sup>. De plus, HLA-G régule l'angiogenèse des villosités chorales<sup>33</sup>. Ses isoformes solubles agissent comme des immunosuppresseurs spécifiques durant la grossesse<sup>23</sup>.

Ainsi, toute variation affectant la molécule HLA-G, telle que : un manque d'expression, un masquage, une expression aberrante ou la présence de certains allèles HLA-G seraient préjudiciables à la grossesse<sup>79</sup>. L'augmentation des taux de HLA-G soluble au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse n'est pas confirmée par tous les auteurs; mais, un taux indétectable de HLA-G plasmatique durant les douze premières semaines de grossesse indiquerait un risque de complication durant cette grossesse<sup>32</sup>.

Si certains allèles favorisent les avortements à répétition (\*010103), l'absence de certains autres allèles (\*010105, \*010108) auraient un effet protecteur<sup>33</sup>, alors que certains haplotypes (HLA-DR3.G\*010102, HLA-DR1.G\*010102 et HLA-DR3.G\*010102) constituent des facteurs de risques importants d'avortements spontanés à répétition (ASR)<sup>21</sup>. La présence de HLA-G soluble dans le surnageant d'embryons préimplantatoire a été associée à une réussite de la grossesse<sup>37</sup>, et son absence aboutit à un arrêt de la grossesse<sup>15</sup>. De même, la faible concentration de HLA-G soluble plasmatique est un élément certain de mauvais pronostic au cours de la fécondation *in vitro* (FIV)<sup>23</sup>. L'insertion/délétion de 14 pb dans la région 3' (UTR) de l'exon 8 a été associée par différents auteurs à la



survenue de prééclampsie. Hylenius et al.<sup>34</sup> ont démontré que la diminution de l'expression de HLA-G au niveau du cytotrophoblaste secondaire à un polymorphisme au niveau de cette région était associée avec la survenue de prééclampsie. Une mutation d'un nucléotide au niveau de cette région est significativement associée à la prééclampsie<sup>35</sup> et l'allèle G\*0106, qui est associé à la présence de cette séquence de 14pb constituerait un marqueur de prééclampsie<sup>24</sup>.

## HLA-G ET TRANSPLANTATION D'ORGANES

Au cours de la transplantation d'organe, HLA-G intervient aussi bien à l'échelle de la compatibilité allélique entre donneur et receveur que de l'expression ou non de certains allèles chez le receveur<sup>41</sup>. L'expression de cette molécule chez le receveur (soit au niveau du greffon ou sous forme soluble) joue aussi un rôle dans la tolérance au greffon<sup>38, 39, 40, 42, 43, 44</sup>.

Ainsi Pirri et al.<sup>41</sup> ont démontré dans une étude concernant 52 couples donneur-receveur de rein, qu'en cas de compatibilité des deux allèles HLA-G entre donneur et receveur, le risque de rejet était moindre qu'en cas d'une seule ou d'absence de compatibilité. De plus, ces auteurs ont démontré que des substitutions nucléotidiques au niveau des gènes codant pour certains allèles HLA-G présentaient un risque accru de rejet et que selon que ces substitutions étaient hétéro ou homozygotes le risque de rejet était multiplié par cinq. Certains haplotypes en déséquilibre de liaison entre HLA-G et respectivement HLA-A et HLA-DRB1 auraient des répercussions sur le rejet du greffon. Les auteurs concluent que la présence de l'allèle HLA-G\*010401 ou de l'haplotype HLA-A \*023/HLA-G \*010401 constituerait un facteur de risque prédisposant au rejet de l'allogreffe rénale. La compatibilité HLA-G aurait ainsi la même importance que la compatibilité HLA-DR.

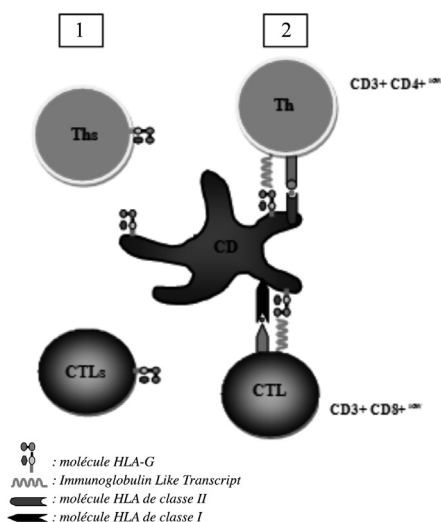
Au cours des transplantations d'organes : cœur<sup>38</sup>, rein<sup>42</sup> et transplantation combinée rein-foie<sup>39</sup>, la présence de HLA-G aurait un rôle bénéfique dans l'acceptation du greffon. Au cours de ces travaux, les auteurs ont démontré que la présence de HLA-G au niveau des biopsies des organes transplantés et au niveau sérique coïncidait avec une absence de rejet aigu et chronique. Les études d'expression de HLA-G sur des biopsies hépatiques et rénales de patients avec double transplantation ont montré une expression de cette protéine dans 35% des biopsies hépatiques et dans 55% des biopsies rénales.

L'expression de HLA-G était localisée au niveau des canaux biliaires et des tubules rénaux, ces structures étant les cibles principales du rejet aigu. Ces faits ont incité certains auteurs<sup>40, 44</sup> à utiliser le dosage de HLA-G soluble comme facteur de monitoring du rejet du greffon. HLA-G semble être directement impliquée dans l'acceptation du greffon rénal et mérite d'être prise en considération lors du suivi des patients transplantés.

## HLA-G ET TUMEURS

Le fait que HLA-G soit détectée préférentiellement dans le tissu tumoral et très rarement dans le tissu adjacent sain supporte son association spécifique avec croissance et progression tumorale.

Le mécanisme général d'action de HLA-G au cours des transformations tumorales passe par la trogocytose avec le transfert temporaire de cette molécule vers les cellules effectrices (NK, LT ...) qui deviennent régulatrices. De plus, en induisant la formation de LT suppresseurs CD4+<sup>low</sup> et CD8+<sup>low</sup> sécrétant d'IL-10 et répondant faiblement aux stimulations antigéniques, HLA-G contribue à moduler la réponse immunitaire anti-tumorale (Figure 4)<sup>80</sup>. Les mécanismes de régulation de l'expression de HLA-G par les cellules



**Figure 4.** Induction de lymphocytes T régulateurs.

1 : Par un rapide transfert de HLA-G des cellules présentatrices de l'Ag vers les T qui deviennent temporairement suppresseurs ; 2 : Par différenciation des T naïfs en T suppresseurs CD3+CD4+<sup>low</sup> et CD3+CD8+<sup>low</sup> ; Th : lymphocyte T helper ; CTL : lymphocyte T cytotoxique ; CD : cellule dendritique. Tbs : lymphocyte T helper suppresseur ; CTLs : lymphocyte T cytotoxique suppresseur.

les tumorales impliquent trois voies, la voie NF- $\kappa$ B (Nuclear-Factor  $\kappa$ B)<sup>81</sup>, l'hypoxie<sup>82</sup> et la voie IDO (indoleamine 2,3-dioxygénase)<sup>83</sup>.

L'hypothèse initiale affirmait que bien qu'intervenant au cours de l'immunité innée et acquise respectivement via les cellules NK et les LT, le rôle majeur de HLA-G se produisait au cours de la phase d'échappement des cellules tumorales de la réponse immunitaire<sup>84</sup>. Actuellement, on considère que HLA-G intervient au cours des différentes étapes d'évolution du cancer et même durant l'étape pré-cancéreuse où les réactions inflammatoires chroniques locales favoriseraient l'activation du facteur NF- $\kappa$ B, lui-même à l'origine de l'induction de l'expression primitive de HLA-G dans le microenvironnement tumoral<sup>81</sup>.

Ainsi, HLA-G aurait un rôle important dans la progression du cancer et dans l'échappement tumoral à la réponse immunitaire<sup>85</sup>. Durant la phase d'élimination ou d'immuno-surveillance du cancer, sous l'action de l'IFN- $\gamma$  sécrétée par la sous population lymphocytaire Th1, les cellules tumorales surexpriment HLA-G et échappent ainsi à l'activité cytotoxique des cellules NK. De plus, via les récepteurs ILT présents à la surface des cellules présentatrices de l'Ag et des cellules dendritiques, HLA-G inhibe la fonction de présentation de ces cellules ce qui bloque en retour l'activation des LT. A la phase d'équilibre (phase de persistance du cancer), l'instabilité génétique due à la défectuosité des mécanismes de contrôle intracellulaires et aux changements épi-génétiques du promoteur de HLA-G entraînerait une augmentation de la transcription de cette molécule. En effet, les études *in vitro* prouvent que la déméthylation et l'acétylation de l'histone seraient responsables de l'activation ectopique du gène HLA-G durant le cancer. Comme l'expression de HLA-G est aussi associée à une réduction de l'expression des molécules HLA de classe II (notamment à la surface des cellules dendritiques), ce fait entraînerait un trouble supplémentaire dans la présentation des Ag tumoraux aux LT<sup>86</sup>.

L'expression de HLA-G est confirmée dans plus de mille types tumoraux dérivant de différents feuillets embryologiques (ecto, meso et endodermiques)<sup>84, 87</sup>. Cette expression se manifeste soit à la surface des cellules ou d'exosomes, ou sous forme sécrétée<sup>88</sup>.

Des corrélations entre les concentrations de HLA-G solubles et le pouvoir invasif des tumeurs ont été mises en évidence par différents auteurs<sup>48, 89</sup>, ce fait a abouti à considérer HLA-G soluble comme mar-

queur du cancer au niveau des liquides biologiques. Ainsi, une augmentation de HLA-G plasmatique a été rapportée au cours du mélanome, des gliomes et de certains carcinomes pulmonaire et ovarien<sup>89</sup>. Les taux de HLA-G solubles dans le liquide d'ascite sont significativement plus élevés au cours des ascites d'origines malignes et présentent un bon marqueur de malignité<sup>49</sup>.

La présence de HLA-G membranaire permet de différencier les tumeurs d'origines trophoblastiques des autres types tumoraux<sup>49, 50</sup>, elle permet aussi la différenciation entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes (expression dans 50% des carcinomes ovariens contre absence totale au cours des kystes ovariens bénins)<sup>51</sup>. Ye et al.<sup>48</sup> ont proposé que l'expression de HLA-G pouvait constituer un facteur de pronostic indépendant au cours des carcinomes colorectaux.

De plus, l'expression de HLA-G dans l'évolution clinique des patients atteints de cancers constitue un marqueur de valeur prédictive selon le type et l'état d'évolutivité du cancer. Dans les carcinomes ovariens, la présence de HLA-G permet un meilleur taux de survie et une meilleure réponse à la chimiothérapie<sup>51</sup>. Le taux de survie à 5 ans du cancer gastrique est supérieur pour les patients atteints de tumeurs qui expriment HLA-G<sup>52</sup>.

La présence de HLA-G au niveau des lésions tumorales suggère que cette expression est sous le contrôle des facteurs environnementaux tel que, les cytokines, les virus, les hormones, les facteurs de stress, certains traitements etc.<sup>80</sup>. Ainsi, certains traitements anticancéreux utilisant des agents déméthylants de l'ADN ou l'IFN- $\gamma$  auraient un effet défavorable sur l'évolution tumorale, puisqu'ils augmentent par la même l'activation ectopique du gène HLA-G, favorisant l'échappement de ces cellules tumorales à la réponse immunitaire<sup>55, 90</sup>.

## CONCLUSION

La molécule HLA-G est une molécule HLA particulière, du fait de ses multiples implications cliniques et biologiques, malgré sa répartition relativement localisée et son polymorphisme restreint. Cette molécule, est à la base d'un des mécanismes fondamentaux de la réponse immunitaire acquise du fait de sa fonction tolérogène. L'interaction de cette molécule avec les cellules NK en fait aussi un intervenant au cours de la réponse immunitaire innée. De plus, l'expression précoce de HLA-G au niveau du cytotro-

phoblaste extra-villeux et son rôle dans l'implantation de l'embryon témoignent de la fonction primordiale de cette molécule dès les premières étapes de la vie.

Le rôle de cette molécule du moins au cours des étapes initiales de la conception n'est plus à prouver, ainsi des taux abaissés de HLA-G soluble, l'expression aberrante de cette molécule, ou la présence de certains allèles HLA-G, sont associés à certaines complications de la grossesse (défaut d'implantation au cours de la fécondation in vitro, pré-éclampsie et risque d'avortements spontanés à répétition). Au cours de la réponse immune anti-tumorale, HLA-G du fait d'un mécanisme de transfert membranaire (trogocytose) d'une part d'un mécanisme d'induction de lymphocytes T régulateurs d'autre part, contribue aux différentes étapes d'interaction du système immunitaire avec les cellules tumorales. C'est ainsi que l'expression de cette molécule a été associée au pouvoir invasif et à l'évolutivité de certaines tumeurs et sa présence sous forme soluble dans le liquide d'ascite constitue un bon marqueur de l'origine maligne de cette ascite. Dans les hémopathies malignes, HLA-G a été surtout associée aux syndromes lymphoprolifératifs. Au cours de la transplantation d'organe, l'expression de HLA-G membranaire et/ou soluble a été associée au développement d'une tolérance au greffon. De plus, cette molécule intervient aussi bien à l'échelle de la compatibilité allélique entre donneur et receveur que de l'expression de certains de ses allèles chez le receveur.

La découverte de nouvelles formes homomultimériques de HLA-G (beaucoup plus actives que la forme monomérique) qui seraient sous estimées par les techniques de détection usuelles, élargirait d'un côté le champ d'intervention de cette molécule dans bon nombre de circonstances physiologiques et pathologiques et expliquerait certaines discordances concernant son rôle clinico-pathologique.

## REFERENCES

- 1- S.A. Ellis, I.L. Sargent, C.W. Redman and A.J. McMichael (1986). Evidence for a novel HLA antigen found on human extravillous trophoblast and a choriocarcinoma cell line. *Immunology*, **59**, 595-601.
- 2- S. Kovats, E.K. Main, C. Librach, M. Stubblebine, S.J. Fisher and R. DeMars (1990). A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science*, **248**, 220-223.
- 3- N. Rouas-Freiss, R.M. Goncalves, C. Menier, J. Dausset and D.Carosella (1997). Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 11520-11525.
- 4- E.D. Carosella, B. Favier, N. Rouas-Freiss, P. Moreau and J. Lemaoult (2008). Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule. *Blood*, **111**, 4862-4870.
- 5- A. Ishitani and D.E. Geraghty (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**, 3947-3951.
- 6- N. Lee, A.R. Malacko, A. Ishitani, M.C. Chen, J. Bajorath, H. Marquardt et al. (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**, 591-600.
- 7- M. Kirszenbaum, S. Djoulah, J. Hors, S. Prost, J. Dausset and E.D Carosella (1999). Polymorphism of HLA-G gene and protein. *J. Reprod. Immunol.*, **43**, 105-109.
- 8- <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>.
- 9- J. Tamaki, Y. Arimura, T. Koda, S. Fujimoto, T. Fujino, A. Wakisaka et al. (1993). Heterogeneity of HLA-G genes identified by polymerase chain reaction/single strand conformational polymorphism (PCR/SSCP). *Microbiol. Immunol.*, **37**, 633-640.
- 10- V. Rebmann, K. van der Ven, M. Passler, K. Pfeiffer, D. Krebs and H. Grosse-Wilde (2001). Association of soluble HLA-G plasma levels with HLA-G alleles. *Tissue Antigens*, **57**, 15-21.
- 11- J.E. Boyson, R. Erskine, M.C. Whitman, M. Chiu, J.M. Lau, L.A. Koopman et al. (2002). Disulfide bond-mediated dimerization of HLA-G on the cell surface. *Proc Natl Acad. Sci. U S A*, **99**, 16180-16185.
- 12- M. Shirosaki, K. Kuroki, T. Ose, L. Rasubala, I. Shiratori, H. Arase et al. (2006). Efficient leukocyte-like receptor signaling and crystal structure of disulfide-linked HLA-G dimer. *J. Biol. Chem.*, **281**, 10439-10447.
- 13- P. Moreau, S. Flajollet and E.D. Carosella (2009). Nonclassical transcriptional regulation of HLA-G: An update. *J. Cell. Mol. Med.*, "Postprint";10.1111/j.1582-4934.2009.00800.x



- 14- P. Moreau, o. Faure, S. Lefebvre, E.C. Ibrahim, M. O'Brien, L. Gourand et al. (2001). Glucocorticoid hormones upregulate levels of HLA-G transcripts in trophoblasts. *Transplant Proc*; **33**: 2277-2280.
- 15- B. Fuzzi, R. Rizzo, L. Criscuoli, I. Noci, L. Melchiorri, B. Scarselli et al. (2002). HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtaintment of pregnancy. *Eur. J. Immunol.*, **32**, 311-315.
- 16- L. Crisa, M.T. McMaster, J.K. Ishii, S.J. Fisher and D.R. Salomon (1997). Identification of a thymic epithelial cell subset sharing expression of the class Ib HLA-G molecule with fetal trophoblasts. *J. Exp. Med.*, **186**, 289-298.
- 17- A. Hammer, H. Hutter, A. Blaschitz, W. Mahnert, M. Hartmann, B. Uchanska-Ziegler et al. (1997). Amnion epithelial cells, in contrast to trophoblast cells, express all classical HLA class I molecules together with HLA-G. *Am. J. Reprod. Immunol.*, **37**, 161-171.
- 18- M. Le Discorde, P. Moreau, P. Sabatier, J.M. Legeais and E.D Carosella. (2003). Expression of HLA-G in human cornea, an immune-privileged tissue. *Hum. Immunol.*, **64**, 1039-1044.
- 19- C. Menier, M. Rabreau, J.C. Challier, M. Le Discorde, E.D. Carosella and N. Rouas-Freiss (2004). Erythroblasts secrete the nonclassical HLA-G molecule from primitive to definitive hematopoiesis. *Blood*, **104**, 3153-3160.
- 20- V. Cirulli, J. Zalatan, M. McMaster, R. Prinsen, D.R. Salomon, C. Ricordi et al. (2006). The Class I HLA Repertoire of Pancreatic Islets Comprises the Nonclassical Class Ib Antigen HLA-G. *Diabetes*, **55**, 1214-1222
- 21- T.V. Hviid and O.B Christiansen (2005). Linkage Disequilibrium between Human Leukocyte Antigen (HLA) Class II and HLA-G-Possible Implications for Human Reproduction and Autoimmune Disease. *Hum. Immunol.*, **66**, 688-699.
- 22- E.D. Carosella, P. Moreau, J. Le Maoult, M. Le Discorde, J. Dausset and N. Rouas-Freiss (2003). HLA-G molecules : From maternal-foetal tolerance to tissue acceptance. *Adv. Immunol.*, **81**, 199-252.
- 23- O. Sipak-Szmigiel, E. Ronin-Walknowska, C. Cybulski, T. Plonka and J. Lubi ski (2007). Antigens HLA-G, sHLA- G and sHLA- class I in reproductive failure. *Folia Histochem Cytobio*, **45**, Suppl 1: S137-S141.
- 24- P. Moreau, L. Contu, F. Alba, S. Lai, R. Simoes, S. Orrù, C. Carcassi et al. (2008). HLA-G gene polymorphism in human placentas: possible association of G\*0106 allele with preeclampsia and miscarriage. *Biol. Reprod.*, **79**, 459-467.
- 25- A.C. Iversen, O.T. Nguyen, L.F. Tommerdal, I.P. Eide, V.M. Landsem, N. Acar et al. (2008). The HLA-G 14bp gene polymorphism and decidual HLA-G 14bp gene expression in pre-eclamptic and normal pregnancies. *J. Reprod. Immunol.*, **78**, 158-165.
- 26- A. Abbas, S. Javed and S. Agrawal (2006). Transcriptional status of HLA-G at the maternal-fetal interface in recurrent spontaneous abortion. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **93**, 148-149.
- 27- N. Rouas-Freiss., M. Kirszenbaum, J. Dausset and E.D. Carosella (1997). Tolérance foeto-maternelle : rôle de la molécule HLA-G dans la protection du foetus contre l'activité natural killer maternelle, *C. R. Acad. Sci. Paris.*, **320**, 385-392.
- 28- C. Li, B.L. Houser, M.L. Nicotra and J.L. Strominger (2009). HLA-G homodimer-induced cytokine secretion through HLA-G receptors on human decidual macrophages and natural killer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **106**, 5767-5772.
- 29- A. van der Meer, H.G. Lukassen, B. van Cranenbroek, E.H. Weiss, D.D. Braat, M.J. van Lierop et al. (2007). Soluble HLA-G promotes Th1-type cytokine production by cytokine-activated uterine and peripheral natural killer cells. *Mol. Hum. Reprod*, **13**, 123-133
- 30- O. Blanco, I. Tirado, R. Muñoz-Fernández, A.C. Abadía-Molina, J.M. García-Pacheco, J. Peña et al. (2008). Human decidual stromal cells express HLA-G: Effects of cytokines and decidualization. *Hum. Reprod.*, **23**, 144-152.
- 31- R. Pijnenborg, L. Vercruysse and M. Hanssens (2006). The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*, **27**, 939-958
- 32- E. Alegre, A. Díaz-Lagares, J. Lemaoult, N. López-Moratalla, E.D. Carosella and A. González (2007). Maternal antigen presenting cells are a source of plasmatic HLA-G during pregnancy: longitudinal study during pregnancy. *Human. Immunol.*, **68**, 661-667
- 33- A. Abbas, P. Tripathi, S. Naik and S. Agrawal (2004). Analysis of human leukocyte antigen (HLA)-G polymorphism in normal women and

- in women with recurrent spontaneous abortions. *Eur. J. Immunogenet.*, **31**, 275-278.
- 34- S. Hylenius, A.M. Andersen, M. Melbye and T.V. Hviid (2004). Association between HLA-G genotype and risk of pre-eclampsia: a case-control study using family triads. *Mol. Hum. Reprod.*, **10**, 237-246
  - 35- S.M. Yie , L.H. Li , R. Xiao and C.L. Librach (2008). A single base-pair mutation in the 3'-untranslated region of HLA-G mRNA is associated with pre-eclampsia. *Mol.Hum. Reprod.*, **14**, 649-653
  - 36- V. Rebmann, M. Swital, I. Eue, E. Schwahn, M. Merzenich and H. Grosse-Wilde (2007). Rapid Evaluation of Soluble HLA-G Levels in Supernatants of *In Vitro* Fertilized Embryos. *Human. Immunol.*, **68**, 251-258.
  - 37- V.R. Shaikly, I.E.G Morrison, M. Taranissi, C.V. Noble, A.D. Withey, J.C. Richard et al. (2008). Analysis of HLA-G in Maternal Plasma, Follicular Fluid, and Preimplantation Embryos Reveal an Asymmetric Pattern of Expression. *J. Immunol.*, **180**, 4330-4337.
  - 38- N. Lila, C. Amrein, R. Guillemain, P. Chevalier, C. Latremouille, J.N. Fabiani et al. (2002). A human leukocyte antigen-G expression after heart transplantation is associated with a reduced incidence of rejection. *Circulation*, **105**, 1949-1954.
  - 39- C. Creput, G. Le Friec, R. Bahri, L. Amiot, B. Charpentier, E.D. Carosella et al. (2003). Detection of HLA-G in serum and graft biopsy associated with fewer acute rejections following combined liver-kidney transplantation : possible implications for monitoring patients. *Human. Immunol.*, **64**, 1033-1038
  - 40- B. Bastürk, F. Karakayali, R. Emiroglu, O. Sözer, A. Heberal, D. Bal et al. (2006). Human leukocyte antigen-G, a new parameter in the follow-up of liver transplantation. *Transplant. Proceed.*, **38**, 571-574.
  - 41- A. Pirri, F.C. Contieri, R. Benvenuti and M.G. Bicalho (2009). A study of HLA-G polymorphism and linkage disequilibrium in renal transplant patients and their donors. *Transplant. Immunol.*, **20**, 143-149.
  - 42- J.C. Crispim, R.A. Duarte, C.P. Soares, R. Costa, J.S. Silva, C.T. Mendes-Júnior et al. (2008). Human leukocyte antigen-G expression after kidney transplantation is associated with a reduced incidence of rejection. *Transpl. Immunol.*, **18**, 361-367.
  - 43- R. Sheshgiri, N. Rouas-Freiss, V. Rao, J. Butany, D. Ramzy, I. Krawice-Radanne et al. (2008). Myocardial HLA-G reliably indicates a low risk of acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J. Heart. Lung. Transplant.*, **27**, 522-527.
  - 44- J. Luque, M.I. Torres, M.D. Aumente, J.M. Lozano, G. García-Jurado, R. González et al. (2006). sHLA-G levels in the monitoring of immunosuppressive therapy and rejection following heart transplantation. *Transpl Immunol.*, **17**, 70-73.
  - 45- C. Ibrahim, S. Aractingi, Y. Allory, F. Borrini, A. Dupuy, P. Duvillard et al. (2004). Analysis of HLA antigen expression in benign and malignant melanocytic lesions reveals that upregulation of HLA-G expression correlates with malignant transformation, high inflammatory infiltration and HLA-A1 genotype. *Int. J. Cancer.*, **108**: 243-250.
  - 46- L. Amiot, M. Onno, B. Drénou, C. Monvoisin and R. Fauchet (1998). HLA-G class I gene expression in normal and malignant hematopoietic cells. *Human. Immunol.*, **59**, 524-528.
  - 47- B.L. Li, A. Lin, X.J. Zhang, X. Zhang, J.G. Zhang, Q. Wang et al. (2009). Characterization of HLA-G expression in renal cell carcinoma. doi: *Tissue Antigens*. Jun 1510.1111/j.1399-0039.2009.01302.x
  - 48- S.R. Ye, H. Yang, K. Li, D.D. Dong, X.M. Lin and S.M. Yie (2007). Human leukocyte antigen G expression: as a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Mod. Pathol.*, **20**, 375-383.
  - 49- G. Singer, V. Rebmann, Y.C. Chen, H.T. Liu, S.Z. Ali, J. Reinsberg et al. (2003). HLA-G is a potential tumor marker in malignant ascites. *Clin Cancer Res.*, **9**, 4460-4464.
  - 50- N. Kalhor, P.T. Ramirez, M.T. Deavers, A. Malpica, E.G. Silva et al. (2009). Immunohistochemical studies of trophoblastic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.*, **33**:633-638.
  - 51- A. Lin, W.H. Yan, H.H. Xu, M.F. Gan, J.F. Cai, M. Zhu et al. (2007). HLA-G expression in human ovarian carcinoma counteracts NK cell function *Ann. Oncol.*, **18**, 1804-1809.
  - 52- S.M. Yie, H. Yang, S.R. Ye, K. Li and D.D. Dong (2007). Expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) correlates with poor prognosis in gastric carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.*, **14**, 2721-2729

- 53- **A.M. Bamberger, S. Jenatschke, H.M. Schulte, T. Loning and M.C. Bamberger** (2000). Leukemia inhibitory factor (LIF) stimulates the human HLA-G promoter in JEG3 choriocarcinoma cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 3932-3936.
- 54- **M. Urošević and R. Dummer** (2003). HLA-G and IL-10 expression in human cancer-different stories with the same message. *Semin. Cancer Biol.*, **13**, 337-342.
- 55- **Y. Yang, W. Chu, D.E. Geraghty and J.S. Hunt** (1996). Expression of HLA-G in human mononuclear phagocytes and selective induction by IFN- $\gamma$ . *J. Immunol.*, **156**, 4224-4231.
- 56- **M. Colonna, F. Navarro, T. Bellon, M. Liano, P. Garcia, J. Samaridis et al.** (1997). A common inhibitory receptor for major histocompatibility complex class I molecules on human lymphoid and myelomonocytic cells. *J. Exp. Med.*, **186**, 1803-1808.
- 57- **M. Colonna, J. Samaridis, M. Cella, L. Angman, R.L. Allen, C.A. O'Callaghan et al.** (1998). Human myelomonocytic cells express an inhibitory receptor for classical and nonclassical MHC class I molecules. *J. Immunol.*, **160**, 3096-3100.
- 58- **S. Rajagopalan and E.O. Long** (1999). A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J. Exp. Med.*, **189**, 1093-1100.
- 59- **R. Marchal-Bras-Goncalves, N. Rouas-Freiss, F. Connan, J. Choppin, J. Dausset, E.D. Carosella et al.** (2001). A soluble HLA-G protein that inhibits natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Transplant. Proc.*, **33**, 2355-2359.
- 60- **F.A. Le Gal, B. Riteau, C. Sedlik, I. Khalil-Daher, C. Menier, J. Dausset et al.** (1999). HLA-G-mediated inhibition of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int. Immunol.*, **11**, 1351-1356.
- 61- **N. Lila, N. Rouas-Freiss, J. Dausset, A. Carpentier and E.D. Carosella** (2001). Soluble HLA-G protein secreted by allo-specific CD4 $^{+}$  T cells suppresses the allo-proliferative response: a CD4 $^{+}$  T cell regulatory mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 12150-12155.
- 62- **S. Le Rond, J. Le Maoult, C. Créput, C. Menier, M. Deschamps, G. Le Friec et al.** (2004). Alloreactive CD4 $^{+}$  and CD8 $^{+}$  T cells express the immunotolerant HLA-G molecule in mixed lymphocyte reactions: *in vivo* implications in transplanted patients. *Eur. J. Immunol.*, **34**, 649-660.
- 63- **B. Riteau, C. Menier, I. Khalil-Daher, C. Sedlik, J. Dausset, N. Rouas-Freiss et al.** (1999). HLA-G inhibits the allogeneic proliferative response. *J. Reprod. Immunol.*, **43**, 203-211.
- 64- **J. LeMaoult, I. Krawice-Radanne, J. Dausset and E.D. Carosella** (2004). HLA-G1-expressing antigen-presenting cells induce immunosuppressive CD4 $^{+}$  T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 7064-7069.
- 65- **G.M. Park, S. Lee, B. Park, E. Kim, J. Shin, K. Cho et al.** (2004). Soluble HLA-G generated by proteolytic shedding inhibits NK-mediated cell lysis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **313**, 606-611.
- 66- **R. Bahri, F. Hirsch, A. Josse, N. Rouas-Freiss, N. Bidere, A. Vasquez et al.** (2006). Soluble HLA-G inhibits cell cycle progression in human alloreactive T lymphocytes. *J. Immunol.*, **176**, 1331-1339.
- 67- **V. Ristich, S. Liang, W. Zhang, J. Wu and A. Horuzsko** (2005). Tolerization of dendritic cells by HLA-G. *Eur. J. Immunol.*, **35**, 1133-1142.
- 68- **S. Liang and A. Horuzsko** (2003). Mobilizing dendritic cells for tolerance by engagement of immune inhibitory receptors for HLA-G. *Hum. Immunol.*, **64**, 1025-1032.
- 69- **A. Dorling, N. Monk and R. Lechler** (2000). HLA-G inhibits the transendothelial cell migration of human NK cells: a strategy for inhibiting xenograft rejection. *Transplant. Proc.*, **32**, 938-944.
- 70- **P. Fons, S. Chabot, J.E. Cartwright, F. Lenfant, F. L'Faqihi, J. Giustiniani et al.** (2006). Soluble HLA-G1 inhibits angiogenesis through an apoptotic pathway and by direct binding to CD160 receptor expressed by endothelial cells. *Blood*, **108**, 2608-2615.
- 71- **P. Le Bouteiller, P. Fons, J.P. Herault, F. Bono, S. Chabot, J.E. Cartwright et al.** (2007). Soluble HLA-G and control of angiogenesis. *J. Reprod. Immunol.*, **76**, 17-22.
- 72- **P. Contini, M. Ghio, A. Poggi, G. Filaci, F. Indiveri, S. Ferrone et al.** (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. *Eur. J. Immunol.*, **33**, 125-134.
- 73- **T. Kanai, T. Fujii, N. Unno, T. Yamashita, H. Hyodo, A. Miki et al.** (2001). Human leukocyte antigen-G-expressing cells differently modulate the release of cytokines from mononuclear cells

- present in the decidua versus peripheral blood. *Am. J. Reprod. Immunol.*, **45**, 94-99.
- 74- **Z. Selmani, A. Naji, E. Gaiffe, L. Obert, P. Tiberghien, N. Rouas-Freiss et al.** (2009). HLA-G is a crucial immunosuppressive molecule secreted by adult human mesenchymal stem cells. *Transplantation*, **87**, (9 Suppl): S62-S66.
  - 75- **E. Joly and D. Hudrisier** (2003). What is trogocytosis and what is its purpose? *Nat. Immunol.*, **4**, 815-821.
  - 76- **J. LeMaoult, J. Caumartin, M. Daouya, B. Favier, S. Le Rond, A. Gonzalez et al.** (2007). Immune regulation by pretenders: cell-to-cell transfers of HLA-G make effector T cells act as regulatory cells. *Blood*, **109**, 2040-2048.
  - 77- **E.D. Carosella, K.Y. HoWangYin, B. Favier and J. LeMaoult** (2008). HLA-G dependent suppressor cells: Diverse by nature, function, and significance. *Human. Immunol.*, **69**, 700-707.
  - 78- **N. Rouas-Freiss, R. Marchal, C. Menier, J. Dausset and E.D. Carosella** (1997). Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 11520-11525.
  - 79- **J.S. Hunt, D.K. Langat, R.H. McIntire and P.J. Morales** (2006). The role of HLA-G in human pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, **4** Suppl 1, S10-S18.
  - 80- **N. Rouas-Freiss, P. Moreau, C. Menier, J. LeMaoult and E.D. Carosella** (2007). Expression of tolerogenic HLA-G molecules in cancer prevents antitumor responses. *Semin. Cancer. Biol.*, **17**, 413-421.
  - 81- **I. Zidi, C. Guillard, C. Marcou, I. Krawice-Radanne, D. Sangrouber, N. Rouas-Freiss et al.** (2006). Increase in HLA-G1 proteolytic shedding by tumor cells: a regulatory pathway controlled by NF-kappaB inducers. *Cell. Mol. Life. Sci.*, **63**, 2669-2681.
  - 82- **G. Mouillot, C. Marcou, I. Zidi, C. Guillard, D. Sangrouber, E.D. Carosella et al.** (2007). Hypoxia modulates HLA-G gene expression in tumor cells. *Hum. Immunol.*, **68**, 277-285.
  - 83- **A.S. López, E. Alegre, J. LeMaoult, E. Carosella and A. González** (2006). Regulatory role of tryptophan degradation pathway in HLA-G expression by human monocyte-derived dendritic cells. *Mol. Immunol.*, **43**, 2151-2160.
  - 84- **P. Tripathi and S. Agrawal** (2006). Non-classical HLA-G antigen and its role in the cancer progression. *Cancer. Invest.*, **24**, 178-186.
  - 85- **N. Rouas-Freiss, P. Moreau, S. Ferrone and E.D. Carosella** (2005). HLAG proteins in cancer: do they provide tumor cells with an escape mechanism? *Cancer. Res.*, **65**, 10139-10144.
  - 86- **M. Urosevic and R. Dummer** (2008). Human leukocyte antigen-G and cancer immunoediting. *Cancer. Res.*, **68**, 627-630.
  - 87- **B. Davies, S. Hiby, L. Gardner, Y.W. Loke and A. King** (2001). HLA-G Expression by Tumors. *Am. J. Reprod. Immunol.*, **45**, 103-107.
  - 88- **B. Riteau, F. Faure, C. Menier, S. Viel, E.D. Carosella, S. Amigorena et al.** (2003). Exosomes bearing HLA-G are released by melanoma cells. *Hum. Immunol.*, **64**, 1064-1072.
  - 89- **V. Rebmann, J. Regel, D. Stolke and H. Grosse-Wilde** (2003). Secretion of sHLA-G molecules in malignancies. *Semin. Cancer. Biol.*, **13**, 371-377.
  - 90- **P. Moreau, G. Mouillot, P. Rousseau, C. Marcou, J. Dausset and E.D. Carosella** (2003). HLA-G gene repression is reversed by demethylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 1191-1196.