

# sHLA-G 在各系统疾病中的意义

孙敏<sup>1</sup> 张纯<sup>通讯作者</sup> 闫楠楠<sup>2</sup>  
(佳木斯大学附属第一医院 154000)

摘要:人类白细胞抗原-G(HLA-G)是一种非经典I类组织相容性复合体(MHC)分子,其可分为可溶性形式sHLA-G以及膜结合形式mHLA-G两种,sHLA-G可经体液循环遍布全身各组织器官,从而对机体起着系统的免疫调节作用,因此本文就sHLA-G在肿瘤治疗中的作用作一综述,以期临床治疗提供参考。

关键词:sHLA-G;免疫逃逸;肿瘤;诊断与治疗

## 1. sHLA-G 与消化系统疾病关系

结肠直肠癌肿瘤细胞会发展各种策略来避免免疫系统,sHLA-G可作为肿瘤逃逸机制的免疫调节作用,HLA-G主要通过与其效应细胞上ILT受体的直接相互作用和通过调节细胞的间接机制发挥免疫抑制作用。我们知道结肠癌患者经常使用伊立替康(CPT-11)作为治疗的一部分。CPT-11是一种抗肿瘤药物,可与其他化疗药物联合治疗转移性大肠癌(MCRC)。CPT-11干扰DNA的复制,导致细胞死亡。由于发生严重的毒性反应,如腹泻和中性粒细胞减少,限制了伊立替康的应用,其治疗效果部分降低<sup>[1]</sup>。但大量研究表明sHLA-G这样的免疫检查点分子也可能成为接受伊立替康方案治疗的mCRC患者的一个候选生物标记物。因为sHLA-G水平升高的患者与伊立替康水平降低相关,这表明sHLA-G有可能作为结肠直肠癌的诊断、治疗和预后的生物标志物。

## 2. sHLA-G 与风湿免疫系统的关系

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病。其发病机制复杂,先天免疫细胞,可介导全身自身免疫性炎症反应。这些细胞的异常激活可能导致IL-6和IL-17等促炎细胞因子的过度产生,最终导致骨组织和软骨的破坏<sup>[2]</sup>。Th17细胞产生各种促炎细胞因子来促进滑膜炎,而Treg细胞则抑制炎症并维持免疫耐受,Tregs功能障碍是导致自身耐受性下降导致类风湿性关节炎进展的机制之一。Jiang Q等研究发现sHLA-G功能上有抑制机体免疫活性细胞的生物学作用,它们主要通过表达靶细胞表面的免疫球蛋白样受体ILT2等结合<sup>[3]</sup>,通过各种途径诱导产生Treg细胞传递抑制性信号,从而发挥免疫调节的作用。因此我们认为sHLA-G在维持机体免疫稳定,防止类风湿关节炎的发生发展及治疗方面有重要作用。

## 3. sHLA-G 与急性白血病

大量研究表明AL患者存在T细胞数量异常,证明患者存在免疫缺陷导致的肿瘤逃逸。人类白细胞抗原G(HLA-G)分子具有免疫调节特性。在某些肿瘤中,它们要么是膜结合的,要么是可溶性表达的<sup>[4]</sup>,可溶性人类白细胞抗原G(sHLA-G)分子在血液系统恶性肿瘤(如急性白血病)中的表达似乎比膜结合型异构体更常见。相关研究已证实sHLA-G通过与ILT-2和p49KIR2DL4受体直接相互作用,或通过诱导HLA-E表达后与

CD94/NKG2A间接相互作用,抑制NK细胞释放促血管生成因子,从而下调趋化因子受体的表达,抑制B、T、NK细胞的趋化作用,抑制吞噬细胞功能,减少活性氧产生,使肿瘤获得免疫逃逸。并且抑制淋巴细胞T CD8+细胞的细胞毒作用。淋巴和单核细胞肿瘤细胞能够表达HLA-G转录本,T细胞系sHLA-G高水平是正常生理状态下5倍,骨髓单核细胞,同样表现出较高的sHLA-G水平,在生理条件下,单核细胞被怀疑是主要的sHLA-G分泌物。此外,其他来自单核细胞系的细胞,如髓系树突状细胞,也能分泌HLA-G分子<sup>[5]</sup>。这表明sHLA-G参与急性白血病的发生发展。

## 4. 总结

大量研究表明,在各系统疾病中,都可以表达并利用sHLA-G作为免疫系统中的逃逸机制。因此我们认为其可以作为疾病诊断、治疗和预后的生物标志物。事实上,sHLA-G已被提议作为一种潜在的治疗靶点,但具体方法有待进一步研究。

## 参考文献:

- [1]. Pommier, Y. Drugging topoisomerases: lessons and challenges. ACS Chem. Biol. 8(1), 82 - 95 (2013).
- [2]. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med (2011) 365:2205 - 19.
- [3]. Jiang Q, Yang G, Liu Q, Wang S, Cui D. Function and Role of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis. Front Immunol. 2021 Apr 1;12:626193.
- [4]. Gros F, Sebti Y, de Guibert S, Branger B, Bernard M, Fauchet R, Amiot L. Soluble HLA-G molecules increase during acute leukemia, especially in subtypes affecting monocytic and lymphoid lineages. Neoplasia. 2006 Mar;8(3):223-30.
- [5]. Le Fric G, Laupeze B, Fardel O, Sebti Y, Pangault C, Guilloux V, Beauptlet A, Fauchet R, and Amiot L (2003). Soluble HLA-G inhibits human dendritic cell - triggered allogeneic T-cell proliferation without altering dendritic differentiation and maturation processes. Hum Immunol 64, 752 - 761.