

ARTÍCULO DE REVISIÓN

## HLA-G: ¿molécula inductora de inmunotolerancia?

### HLA-G molecule as inductor of immunotolerance

**Dra. María E. Alfonso Valdés**

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Las moléculas HLA-G son antígenos HLA de clase I "no clásicos" del sistema principal de histocompatibilidad. Existen 6 isoformas del gen HLA-G que codifican 4 proteínas unidas a membrana (HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4) y 3 isoformas solubles (HLA-G5, HLA-G6, HLA-G7). Las primeras se expresan en células del citrofoblasto extraveloso de la placenta, células epiteliales del amnio, células endoteliales fetales, macrófagos del mesénquima de las vellosidades coriónicas y en las células epiteliales de la médula del timo; las segundas en el líquido amniótico, en la sangre periférica materna y en la de cordón. Se ha observado expresión HLA-G en varios tipos de tumores, células de estroma durante condiciones de inflamación, células infectadas por virus y en el suero de pacientes trasplantados. Existen fuertes evidencias del papel de las moléculas HLA-G en la inducción de tolerancia en estas situaciones fisiológicas y patológicas, a través de la supresión de la actividad lítica de las células NK y los linfocitos T citotóxicos. Este conocimiento puede ser de gran utilidad en el manejo terapéutico futuro de estas entidades, así como para favorecer el éxito del trasplante de órganos y tejidos.

*Palabras clave:* HLA-G, sistema principal de histocompatibilidad, tolerancia, interfase feto-materna, embarazo, trofoblasto.

---

#### ABSTRACT

HLA-G are molecules are «non-classic» class I antigens from main histocompatibility system. There are six isoforms of HLA-G antigen codifying four proteins united to a membrane (HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4), and three

soluble isoforms (HLA-G5, HLA-G6, HLA-G7). The first ones are expressed in cells of placental extravillous cytotrophoblast (Langhans' layer), amnios epithelial cells, fetal endothelial cells, mesenchymal macrophages of chorionic villi, and in epithelial cells of thymus medulla; the second ones in amniotic fluid, in maternal peripheral blood and that of the umbilical cord. There was a HLA-G expression in some types of tumors, stroma cells under inflammation conditions, virus-infected cells and in serum of transplant patients. There are strong evidences of HLA-G molecules role in tolerance induction to these physiological and pathological situations through suppression of lithic activity of NK cells and of cytotoxic T lymphocytes. This knowledge may be very useful in future therapeutical management of these entities as well as to favor the success of tissue and organ transplant.

*Key words:* HLA-G, main histocompatibility system, tolerance, fetus-mother interface, pregnancy, trophoblast.

---

## INTRODUCCIÓN

El sistema principal de histocompatibilidad (SPH) humano se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 y codifica al menos 130 genes funcionales, de los cuales los más estudiados son los genes denominados "clásicos", de clase I (HLA-A, -B y C) y de clase II (HLA- DR, -DP, DQ). Ambas clases desempeñan un papel relevante en la respuesta inmune fisiológica, en las enfermedades autoinmunes y en el trasplante de órganos y tejidos.

Los antígenos HLA de clase I clásicos son altamente polimórficos y se expresan prácticamente en todos los tejidos conocidos. En la década de los 80, se describieron los antígenos HLA de clase I "no clásicos" o Ib, que incluyen las moléculas HLA-E, -F y -G. Estos últimos son poco polimórficos y se expresan de forma selectiva en sitios inmunológicamente privilegiados como la placenta y el timo.<sup>1-3</sup>

Algunas investigaciones evidencian que el HLA-G participa en la supresión de la respuesta inmune alogénica durante el embarazo y puede contribuir a los mecanismos de escape de los tumores y agentes infecciosos.<sup>4-6</sup>

En esta revisión se consideran algunos aspectos de la estructura y distribución del HLA-G, así como sus acciones sobre el sistema inmune e importancia clínica.

## ESTRUCTURA

El gen HLA-G, descrito por primera vez por *Geraghty*<sup>3</sup> en 1987 como HLA-6.0, se localiza en la región telomérica 6p21.3, muy cerca del *locus* del HLA-A.<sup>7</sup> Los genes HLA-E y HLA-F están localizados entre los *locus* HLA-C y HLA-A y cerca del HLA-G, respectivamente.<sup>8,9</sup>

La secuencia y estructura del gen HLA-G muestra gran homología con la de los genes HLA clase I clásicos: tiene 8 exones, 7 intrones y la región 3'UTR, pero a diferencia de aquellos, el HLA-G presenta un codon de parada en el exón 6<sup>1,3,10</sup> y muestra un bajo polimorfismo, con una limitada heterogeneidad de secuencias y pocos alelos.<sup>7,11-13</sup>

El Comité de Nomenclatura de Factores del Sistema HLA, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce 15 alelos del HLA-G, a nivel de nucleótido.<sup>14</sup> El primer alelo descrito por Geraghty,<sup>3</sup> el G\*01011 (salvaje) se encuentra presente en casi todas las poblaciones, aunque con una frecuencia variable.<sup>15</sup>

Se han descrito 4 isoformas del gen HLA-G que codifican 4 proteínas truncadas unidas con membrana (HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4) y 3 isoformas adicionales solubles (HLA-G5, HLA-G6, HLA-G7).<sup>9,11,16</sup> Todas las isoformas del HLA-G tienen en común la presencia del dominio  $\alpha 1$  en la región extracelular.<sup>17</sup>

La molécula de HLA-G tiene una estructura clásica de molécula HLA de clase I con 3 dominios:  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ , asociados covalentemente con la  $\beta$  microglobulina. Las moléculas HLA-G interactúan con la molécula CD8.<sup>1</sup>

## DISTRIBUCIÓN

La proteína HLA-G unida a membrana se expresa selectivamente en las células del citotrofoblasto extraveloso de la placenta, las células epiteliales del amnion, las células endoteliales fetales, los macrófagos del mesénquima de las vellosidades coriónicas y las células epiteliales de la médula del timo. Sin embargo, se han detectado niveles bajos de transcripción de los genes HLA-G en algunas células de tejidos adultos, como linfocitos T y B. Por otra parte, se ha observado expresión de ARN mensajero del HLA-G en sitios como la región anterior del ojo, la piel, los pulmones y en células renales, de ovario, colon e intestino.<sup>5,18-20</sup>

Las formas solubles del HLA-G se encuentran en el líquido amniótico, en la sangre periférica materna y en la de cordón.<sup>21</sup>

También expresan HLA-G unido con la membrana las células del trofoblasto endovascular.<sup>22</sup> El sincitiotrofoblasto solo expresa HLA-G soluble.<sup>5,18</sup>

Las moléculas HLA-G pueden expresarse ocasionalmente en fibras musculares y en células epiteliales del hígado y los túbulos renales.<sup>23-25</sup>

Se ha detectado expresión HLA-G en células de estroma durante condiciones de inflamación,<sup>26</sup> en biopsias de tumores<sup>27</sup> y en suero de pacientes trasplantados.<sup>28</sup> Estas 2 últimas localizaciones han provocado que varios investigadores consideren que estas moléculas participan en la producción de tolerancia inmune a tumores y trasplantes.<sup>11,29</sup>

## ACCIONES DEL HLA-G SOBRE EL SISTEMA INMUNE

Existen numerosas evidencias de que el HLA-G ejerce un efecto inhibitorio sobre la actividad de los linfocitos T citotóxicos y las células NK.<sup>30-33</sup>

### Interacción del HLA-G con las NK

El HLA-G inhibe la citólisis mediada por células NK a través de una vía directa y otra indirecta.

- *Vía directa*: las moléculas HLA-G ejercen su efecto sobre la actividad de las células NK a través de la interacción directa con receptores inhibitorios de estas células (KIRs). Estos receptores son el ILT2/LIR1 (presente en células NK, células mielomonocíticas, linfocitos T y B), ILT/LIR2 (expresado selectivamente en

monocitos, macrófagos y células dendríticas), p49 (presente en células NK deciduales) y KIR2DL4 (expresado en NK y linfocitos T). Los receptores ILT2, ILT4 y p49 también pueden interactuar con otras moléculas clase I del HLA.<sup>11,13,34)</sup>

- *Via indirecta*: las moléculas HLA-G provocan una inhibición de la actividad citolítica de las células NK a través de su interacción con el receptor CD94/NKG2 del HLA-E, presente en estas células. El receptor CD94/NKG2 es un miembro de la superfamilia de la lectina C.<sup>11,34,35</sup>

### **Interacciones del HLA-G con las células T**

En 1999, *Le Gal* y colaboradores<sup>33</sup> detectaron el efecto inhibitorio del HLA-G sobre la actividad de los linfocitos T citotóxicos, mientras que otros autores señalan su papel en la activación de los linfocitos T supresores CD 8+.<sup>11,26</sup>

Las formas solubles del HLA-G pueden además inducir apoptosis de células T CD8+, a través de la vía Fas/FasL.<sup>36,37</sup>

Las células presentadoras de antígenos transfectadas con HLA-G pueden prevenir la proliferación de células T CD4+.<sup>6</sup>

## **IMPORTANCIA CLÍNICA**

### **En el embarazo**

Las células del trofoblasto humano no expresan las moléculas clásicas del SPH clase I ni II, con la excepción de una débil expresión de HLA-C.<sup>2,38-40</sup> Las células que no expresan moléculas HLA del SPH en su superficie suelen sufrir lisis mediada por células NK, lo que no ocurre con las células del trofoblasto. Al parecer, la fuerte expresión de moléculas HLA-G en las células del citotrofoblasto, conjuntamente con la expresión de HLA-E y HLA-F en la placenta, previene esta destrucción.<sup>10</sup> Algunos autores plantean que el mecanismo protector de estas 3 moléculas, es sinérgico.<sup>5</sup>

La expresión de las moléculas HLA-G en las células del trofoblasto se inicia en una etapa temprana del primer trimestre y se mantiene durante todo el embarazo. Algunos autores afirman que puede estar presente en una etapa tan temprana como el estadio de blastocisto. La mayor expresión se observa en el citotrofoblasto extraveloso.<sup>13,18,41,42</sup>

Las acciones de las moléculas HLA-G sobre el sistema inmune y su fuerte expresión en el trofoblasto, sugieren que estas moléculas contribuyen a la protección del feto semiallogénico contra la lisis de las células NK y los linfocitos T citotóxicos maternos.<sup>1,11,26,43</sup> Algunos estudios sugieren que las moléculas HLA-G de la placenta pueden contribuir a la eliminación de células T maternas CD8+ alorreactivas en la interfase feto-materna a través de la vía CD95/CD95L.<sup>15</sup>

El embarazo exitoso se describe como un "fenómeno TH2" caracterizado por la producción de las citocinas de ese perfil, IL-10, IL-3, IL-4. Se ha demostrado que la IL-10 es capaz de activar la expresión de HLA-G.<sup>44</sup>

En contraposición, algunas complicaciones del embarazo, tales como el aborto espontáneo y la pre-eclampsia, se asocian con una respuesta TH1, con producción

de interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral (FNT) e interferón (IFN).<sup>45</sup> Por otra parte, la presencia de HLA-G asociada con membrana o soluble, parece inducir cambios en la secreción de citocinas por las células mononucleares periféricas hacia el patrón TH2.<sup>46,47</sup>

Se han observado patrones de expresión de HLA-G aberrantes o disminuidos en el aborto espontáneo, el fallo de la implantación en la fertilización *in vitro*, y la pre-eclampsia.<sup>9</sup>

En el 2001, Pfeiffer y colaboradores encontraron un aumento de la frecuencia de los alelos del HLA-G\*01013 y HLA-G\*0105N en 78 parejas con aborto recurrente en comparación con 52 controles.<sup>48</sup>

Otros investigadores han encontrado asociación entre el riesgo de aborto espontáneo después de fertilización *in vitro*, con los niveles de HLA-G soluble materno. En un estudio realizado en 20 mujeres con abortos tempranos, los niveles séricos de HLA-G soluble en las primeras 9 semanas de gestación, fueron significativamente bajos en comparación con los de 37 mujeres con embarazos no complicados.<sup>49</sup>

Yie<sup>50</sup> encontró niveles significativamente reducidos de HLA-G soluble en el suero materno de mujeres con pre-eclampsia en comparación con los controles.<sup>51</sup>

### En los tumores

Los antígenos HLA clase I del SMH desempeñan un papel esencial en el reconocimiento de las células malignas por las del sistema inmune, entre ellas, las células efectoras NK y los linfocitos T que infiltran el sitio del tumor. Se han detectado isoformas del HLA-G en biopsias obtenidas de melanomas primarios y metastásicos<sup>52</sup> y se ha demostrado que el HLA-G inhibe la citólisis de las NK *in vitro* en las líneas celulares de melanoma.<sup>27,52</sup> El HLA-G podría favorecer el escape a la inmunovigilancia de las células tumorales.<sup>15</sup>

### En las infecciones

Onno y colaboradores observaron antígenos HLA-G en macrófagos durante la reactivación vírica por CMV, por lo que sugieren que la inducción de la expresión de las moléculas HLA-G puede ser uno de los mecanismos empleados por el CMV para subvertir las defensas del huésped.<sup>53</sup>

### En los trasplantes

Se ha asociado la expresión de HLA-G soluble en la sangre de receptores de trasplantes de corazón, hígado y riñón, con un mejor pronóstico y una reducción de los episodios de rechazo.<sup>23,28,54</sup> La modulación de la respuesta de las células T por el HLA-G puede contribuir a evitar el rechazo de trasplantes.<sup>11,26,36</sup>

También se ha descrito expresión del HLA-G en la psoriasis y las miopatías inflamatorias (B11).

En general, existen fuertes evidencias del papel de las moléculas HLA-G en la inducción de tolerancia en el embarazo, en infecciones virales y en tumores. Este conocimiento puede ser de gran utilidad en el manejo terapéutico futuro de estas entidades y para favorecer el éxito del trasplante de órganos y tejidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carosella ED, Rouas-Freiss N, Pascale P, Dausset J. HLA-G: A tolerance molecule from the Major Histocompatibility Complex. *Immunol Today* 1999;20:60-2.
2. Redman CW, McMichael AJ, Stirrat GM, Sunderland CA, Ting A. Class 1 major histocompatibility complex antigens on human extra-villous trophoblast. *Immunology* 1984;52:45768.
3. Geraghty DE, Koller BH, Orr HT. A Human Major Histocompatibility Complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9145-9.
4. Carosella ED, Dausset J, Rouas-Freiss N. Immunotolerant functions of HLA-G. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:32733.
5. Ishitani A, Sageshima N, Lee N, Dorofeeva N, Hatake K, Marquardt H, et al. Protein expression and peptide binding suggest unique and interacting functional roles for HLA-E, F, and G in maternal-placental immune recognition. *J Immunol* 2003;171:137684.
6. LeMaoult J, Krawice-Radanne I, Dausset J, Carosella ED. HLA-G1-expressing antigen-presenting cells induce immunosuppressive CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:70649.
7. Le Bouteiller P, Mallet V. HLA-G and pregnancy. *Rev Reprod* 1997;2:7-13.
8. Messer G, Zemmour J, Orr HT, Parham P, Weiss EH, Girdlestone J. HLA-J, a second inactivated class I HLA gene related to HLA-G and HLA-A. Implications for the evolution of the HLA-A-related genes. *J Immunol* 1992; 148:404353.
9. Urosevic M, Dummer R. HLA-G in human reproduction: Aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Hum Reprod Update* 2006;12:209-32.
10. Ober C. HLA and pregnancy: The paradox of the allograft. *Am J Hum Genet* 1998;62:1-5.
11. Torres MI, Moreau P, Rouas-Freiss N, Dausset J, Carosella ED. HLA-G today. *Inmunología* 2001;20:18-29.
12. Menier C, Riteau B, Dausset J, Carosella ED, Rouas-Freiss N. HLA-G truncated isoforms can substitute for HLA-G1 in fetal survival. *Hum Immunol* 2000;6:1118-25.
13. Le Bouteiller P, Blaschitz A. The functionality of HLA-G is emerging. *Immunol Rev* 1999;167:233-44.
14. Marsh SGE and WHO Nomenclature Committee for factors of the HLA System. Nomenclature for factors of the HLA System, 2004. *Hum Immunol* 2005;66:521-636.
15. Rincón V, Manrique E. HLA-G: su importancia inmunológica. *NOVA* 2006;14:91-99.

16. Pascale P, Cabestre AF, Ibrahim E, Lefebvre S, Khalil-Daher I, Vazeux G, Moya RM, Bermond F, Dausset J, Carosella ED. Identification of HLA-G mRNA and expression of soluble HLA-G5, -G6, and -G7 transcripts in human transfected cells. *Hum Immunol* 2000;61:1138-49.
17. Rouas-Freiss N, Marchal RE, Kirszenbaum M, Dausset J, Carosella ED. The alpha 1 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 USA* 1997;94:5249-54.
18. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 1990;248:22023.
19. Lila N, Rouas-Freiss N, Dausset J, Carpentier A, Carosella ED. Soluble HLA-G protein secreted by allo-specific CD4+ T cells suppresses the allo-proliferative response: A CD4+ T cell regulatory mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1215055.
20. Rebmann V, Busemann A, Lindemann M, Grosse-Wilde H. Detection of HLA-G5 secreting cells. *Hum Immunol* 2003;64:101724.
21. Rebmann V, Pfeiffer K, Päßler M, Ferrone S, Mainer S, Weiss E, Grosse-Wilde H. Detection of HLA-G molecules in plasma and amniotic fluid. *Tissue Antigens* 1999;53:14-22.
22. Proll J, Blaschitz A, Hutter H and Dohr G. First trimester human endovascular trophoblast cells express both HLA-C and HLA-G. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:3036.
23. Wiendl H, Behrens L, Maier S, Johnson MA, Weiss EH, Hohlfeld R. Muscle fibers in inflammatory myopathies and cultured myoblasts express the nonclassical major histocompatibility antigen HLA-G. *Ann Neurol* 2000;48:67984.
24. Lila N, Amrein C, Guillemain R, Chevalier P, Latremouille C, Fabiani JN, Dausset J, Carosella ED, Carpentier A. Human leukocyte antigen-G expression after heart transplantation is associated with a reduced incidence of rejection. *Circulation* 2002;105:194954.
25. Creput C, Durrbach A, Menier C, Guettier C, Samuel D, Dausset J, Charpentier B, Carosella ED, Rouas-Freiss N. Human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression in biliary epithelial cells is associated with allograft acceptance in liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2003;39:58794.
26. Hunt J, Petroff M, Morales P, Sedmayr P, Geraghty DE, Ober C. HLA-G in reproduction: Studies on the maternal- fetal interface. *Hum Immunol* 2000;61:1113-17.
27. Pascale P, Rouas-Freiss N, Khalil-Daher I, Moreau P, Riteau B, Le Gal A, Avril M, Dausset J, Guillet J, Carosella ED. HLAG expression in melanoma: A way for tumor cells to scape from immunosurveillance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4510-15.
28. Lila N, Carpentier A, Amrein C, Khlil-Daher I, Dausset J, Carosella ED. Implication of HLA-G molecule in hearthgraff acceptance. *Lancet* 2000;355:2138.

29. Carosella ED, Rouas-Freiss N, Paul P, Dausset J. Cómo escapa el feto a las defensas de su madre. *Mundo Científico* 1998;190:24-26.
30. Navarro F, Llano M, Bellon T, Colonna M, Geraghty DE, Lopez-Botet M. The ILT2 (LIR1) and CD94/NKG2A NK cell receptors respectively recognize HLA-G1 and HLA-E molecules co-expressed on target cells. *Eur J Immunol* 1999;29:27783.
31. Ponte M, Cantoni C, Biassoni R, Tradori-Cappai A, Bentivoglio G, Vitale C, Bertone S, Moretta A, Moretta L, Mingari MC. Inhibitory receptors sensing HLA-G1 molecules in pregnancy: Decidua-associated natural killer cells express LIR-1 and CD94/NKG2A and acquire p49, an HLA-G1-specific receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:567479.
32. Menier C, Riteau B, Carosella ED, Rouas-Freiss N. MICA triggering signal for NK cell tumor lysis is counteracted by HLA-G1-mediated inhibitory signal. *Int J Cancer* 2002;100:6370.
33. Le Gal F, Riteau B, Sedlik C, Khalil-Daher I, Menier C, Dausset J, Guillet J, Carosella ED, Rouas-Freiss N. HLA-G mediated inhibition of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol* 1999;11:1351-56.
34. Le Bouteiller P, Solier C, Pröll J, Aguerre-Girr M, Fournel S, Lenfant F. Placental HLA-G protein expression in vivo: Where and what for?. *Hum Reprod Update* 1999;5:223-33.
35. Lanier L. Natural Killer cells fertile with receptors for HLAG?. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5343-45.
36. Fournel S, Aguerre M, Huc X, Lenfant F, Alam A, Toubert A, Bensussan A, Le Bouteiller P. HLA-G1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8+ cells by interacting with CD8. *J Immunol* 2000;164:6100-04.
37. Contini P, Ghio M, Poggi A, Filaci G, Indiveri F, Ferrone S, Puppo F. 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* 2003;33:12534.
38. Lata JA, Cowchock FS, Jackson LG and Smith JB. Cell surface antigen expression of first trimester chorionic villus samples. *Am J Reprod Immunol* 1990;22:1825.
39. King A, Boocock C, Sharkey AM, Gardner L, Beretta A, Siccardi AG, Loke YW. Evidence for the expression of HLA-C class I mRNA and protein by human first trimester trophoblast. *J Immunol* 1996;156:206876.
40. King OO, King A, Burrows TD, Hiby SE, Bowen JM, Joseph S, Verma S, Lim PB, Gardner L, Le Bouteiller P, Ziegler A, et al. Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta* 2000;21:37687.
41. Morales PJ, Pace JL, Platt JS, Phillips TA, Morgan K, Fazleabas AT, Hunt JS. Placental cell expression of HLA-G2 isoforms is limited to the invasive trophoblast phenotype. *J Immunol* 2003;171:2156224.
42. Fujii T, Ishitani A, Geraghty DE. A soluble form of the HLAG antigen is encoded by a messenger ribonucleic acid containing intron 4. *J Immunol* 1994;153:5516-24.

43. Le Bouteiller P. HLA-G in the human placenta: Expression and potential functions. *Biochem Soc Trans* 2000;28:208-212.
44. Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C, Guiard V, Gourand L, Dausset J, Carosella ED, Paul P. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol* 1999;11:80311.
45. Chaouat G, Ledee-Bataille N, Dubanchet S, Zourbas S, Sandra O, Martal J. TH1/TH2 paradigm in pregnancy: Paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: Reexamining the TH1/TH2 paradigm. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:93119.
46. Maejima M, Fujii T, Kozuma S, Okai T, Shibata Y, Taketani Y. Presence of HLA-G-expressing cells modulates the ability of peripheral blood mononuclear cells to release cytokines. *Am J Reprod Immunol* 1997;38:7982.
47. Kapasi K, Albert SE, Yie S, Zavazava N, Librach CL. HLA-G has a concentration-dependent effect on the generation of an allo-CTL response. *Immunology* 2000;101:191200.
48. Pfeiffer K, Fimmers R, Engels G, van der Ven H, van der Ven K. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod* 2001;7:373-78.
49. Pfeiffer KA, Rebmann V, van der Ven K. Soluble histocompatibility antigen levels in early pregnancy after IVF. *Hum Immunol* 2000;61:55964.
50. Yie SM, Li LH, Li YM, Librach C. HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:52529.
51. Colbert GT, Chiang MH, Main EK. Expression of the nonclassical histocompatibility antigen HLA-G by preeclamptic placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5):1244-50.
52. Pascale P, Cabestré FA, Le Gal F, Khalil-Daher I, Le Danff C, Schmid M, Mercier S, Avril MF, Dausset J, Guillet J, Carosella ED. Heterogeneity of HLA-G gene transcription and protein expression in malignant melanoma biopsies. *Cancer Res* 1999;59:1954-1960.
53. Onno M, Pangault C, Gaëlle LF, Guilloux V, Andre P, Fauchet R. Modulation of HLA-G antigens expression by human cytomegalovirus: Specific induction in activated macrophages harboring human cytomegalovirus infection. *J Immunol* 2000;164:6426-34.
54. Creput OB, Creput C, Le Friec G, Bahri R, Amiot L, Charpentier B, Carosella E, Rouas-Freiss N, Durrbach A. Detection of HLA-G in serum and graft biopsy associated with fewer acute rejections following combined liver-kidney transplantation: Possible implications for monitoring patients. *Hum Immunol* 2003;64:10331038.

Recibido: 15 de julio del 2009.  
Aprobado: 12 de julio del 2009.

Dra. *María E. Alfonso Valdés*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070. Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 6438268, 6438695, Fax (537) 6442334. e-mail: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu) Sitio Web: <http://www.sld.cu/sitios/ihj>