بسم الله الرحمن الرحیم

دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده علوم پزشکی

پایان‌نامه

دوره کارشناسي ارشد در رشته ایمنی شناسی

عنوان

بررسی رونوشتهای HLA-G در سلولهای تک هسته ای خون محیطی افراد سالم و دچار لوپوس و اثر IFN-γ بر بیان آن

نگارش

محمد انصاری

استاد راهنما

دکتر احمد زواران حسینی

استاد مشاور

دکتر فاطمه یاری

1388

تقدیم

به " **او**" که تمام هستی از آن اوست

.

.

.

و تقدیم به

پدر سختکوش

مادر فداکار

همسر مهربان

و تمام عزیزانم

تشکر و قدرداني

شکر خدا که هر چه طلب کرده ام ز او
در منتهای مطلب خود کامران شدم

در آغاز سخن بر خود لازم مي دانم که از زحمات و راهنمائیهاي بي دریغ اساتید ارجمند:

آقاي دکتر احمد زواران حسینی درمقام استاد راهنما

خانم دکتر فاطمه یاری در مقام استاد مشاورتشکر و قدرداني نمایم و همچنین از تمامي اساتید و دوستان گرامی دربخش HLA-PCR سازمان انتقال خون کشور ، خصوصاً خانمها فاطمه صباغی، زمان وزیری، نادیا باقری و فرانک دیکلو که از بذل تجربیات علمي و عملي خود به اینجانب دریغ نکردند ونیز سایر پرسنل محترم این سازمان که همواره ازمساعدت های بی دریغشان بهره مند شده ام سپاسگزاري می نمایم . همچنین از همکار محترمم سرکار خانم رقیه رحیمی که تمام مدت از راهنماییها و مساعدتهاي فکري و عملي ایشان بهره برده ام صمیمانه سپاسگزارم .

از زحمات، پشتیبانیها و صبرخالصانه عزیزترین عزیزانم- پدر و مادر بزرگوارم- وهمسر مهربانم که تمامي زندگي خود را مدیون لطف آنان هستم کمال امتنان را دارم.

چکیده

مقدمه: HLA-G یک آنتی ژن کمپلکس بافتی غیر کلاسیک میباشد و 7 ایزوفرم مختلف شامل 4 نوع متصل به غشاء (G1,G2,G3,G4) و 3 نوع به عنوان پروتئینهای محلول (G5,G6,G7) دارد. الگوی بیان انتخابی رونوشتهای HLA-G در بافتها نمایانگر وجود کنترل رونویسی محکم بیان ژنی می باشد. سایتوکاینهایی مانند اینترفرونها و IL_{10} سبب تحریک بیان این آنتی ژنها می شوند. هدف این مطالعه بررسی اثر **IFN-γ** بر بیان رونوشتهای HLA-G در سلولهای تک هسته ای خون محیطی افراد سالم و مبتلا به بیماری خود ایمن لوپوس اریتروماتوز سیستمیک است.

مواد و روش ها: در این مطالعه با هدف بررسی رونوشتهای HLA-G در جمعیت سالم و مبتلا به لوپوس ابتدا 20 نمونه افراد دچار بیماری لوپوس و 15 نمونه افراد سالم انتخاب شده و از هر فرد 5 سی سی خون دارای EDTA گرفته سپس با روش فایکول لایه مربوط به PBMC را جدا نموده و سلولها را در مجاورت اینترفرون گاما به مدت 48 ساعت کشت داده و سپس توسط روش ترایزول اقدام به استخراج RNA از سلولها نموده و بعد از تبدیل آنها به cDNA و انجام RT-PCR ، محصول حاصل توسط روش الکتروفورز مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتیجه: با آنالیز نمونه های مورد بررسی مشخص شد که میزان بیان HLA-G در افراد مبتلا به لوپوس نسبت به افراد نرمال بالاتر می باشد و اینترفرون گاما در بیان این مولکول در افراد نرمال نسبت به افراد دچار لوپوس مؤثرتر است.

کلید واژه: ، HLA-G، اینترفرون گاما، لوپوس، RT-PCR

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل ۱- مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته ۱
۱-۱-مقدمه........ ۲
۱-۲-ساختار ژن HLA-G........ ۳
۱-۳- مکانیسم های مولکولی تنظیم ژن HLA-G........ ۵
۱-۴- ساختار پروتئین HLA-G........ ۵
۱-۵- پردازش متناوب و تولید اشکال مختلف پروتئین HLA-G ۶
۱-۶- ساختارهای غیر معمول HLA-G........ ۷
۱-۷- توزیع نرمال و پاتولوژیکال HLA-G در بافتها........ ۷
۱-۸- رسپتورهای HLA-G ۱۱
۱-۹- نقش های مختلف HLA-G........ ۱۳
۱-۹-۱- HLA-G یک مولکول ارایه دهنده آنتی ژن به α/β Tcell است........ ۱۵
۱-۹-۲- HLA-G پاسخ T cell های $CD4^+$ و $CD8^+$ را کاهش می دهد........ ۱۸
۱-۹-۳- آپوپتوزیس وابسته به HLA-G........ ۲۰
۱-۹-۴- HLA-G در بیماری های عفونی و اتوایمیون........ ۲۲
۱-۹-۵- HLA-Gو بیماری های عفونی ۲۳
۱-۹-۶-سایر نقش های HLA-G........ ۲۴
۱-۱۰- مطالعات مرتبط با بیماری ۲۵
۱-۱۱-بیماری لوپوس اریتروماتوز سیستمیک........ ۲۵
۱-۱۲-اپیدمیولوژی لوپوس........ ۲۵
۱-۱۳- پاتوژنزواتیولوژی لوپوس........ ۲۷
۱-۱۴-لوپوس و ژنتیک........ ۳۱
۱-۱۴-۱-هاپلوتیپهای چند ژنی وSLE ۳۱
۱-۱۴-۲-ژنهای واحد وSLE........ ۳۲
۱-۱۴-۳-ژنهای HLA و تولید اتوآنتی بادیها........ ۳۳
۱-۱۴-۴-ژنهای غیر HLA مرتبط با SLE........ ۳۳

۱-۱۵-فاکتورهای محیطی...۳۴
۱-۱۶-ویژگیهای پاسخهای ایمنی غیر نرمال..۳۷
۱-۱۶-۱-خصوصیات سلولهای B..۳۸
۱-۱۶-۲-خصوصیات سلولهای T..۳۸
۱-۱۷-کدام آنتی ژن سبب تحریک SLE می شود...۳۹
۱-۱۸-نقص در تنظیم ایمنی..۴۰
۱-۱۹-تحمل ایمنی...۴۰
۱-۲۰-پاکسازی ناقص کمپلکسهای ایمنی...۴۱
۱-۲۱-تنظیم ناکافی توسط سلولهای T...۴۲
۱-۲۲-کنترل ناکافی شبکه ایدیوتیپیک سلولهای TوB پاتوژنیک..............................۴۲
۱-۲۳-اتوآنتی بادیهای پاتوژنیک...۴۳
۱-۲۴-کمپلکسهای ایمنی پاتوژنیک...۴۳
۱-۲۵-سلولهای T پاتوژنیک...۴۴
۱-۲۶-تظاهرات بالینی...۴۴
۱-۲۷-تستهای آزمایشگاهی...۴۹
۱-۲۸-تشخیص...۵۰
۱-۲۹-اینترفرون گاما...۵۱
۱-۳۰-مروری بر مطالعات گذشته..۵۲

فصل ۲- فصل دوم: مواد و روش ها ۵۷
۲-۱- نمونه ها...۵۸
۲-۲- حجم نمونه..۵۸
۲-۳- جداسازی سلولهای تک هسته ای خون محیطی به روش فایکول.................................. ۵۸
۲-۴-کشت سلولهای تک هسته ای و سلولهای JEG-3.. ۶۲
۲-۵-انجام RT PCR جهت نمونه های کشت داده شده...۶۳
۲-۶-اندازه گیری غلظت و کیفیت RNA استخراج شده..۶۴
۲-۷-تبدیل RNA به cDNA...۶۵
۲-۸-تکثیر به روش PCR...۶۶
۲-۹-الکتروفورز نمونه ها..۷۱

۲-۱۰-روشهای آماری مورد استفاده..۷۳

فصل ۳-فصل سوم:نتایج..۷۴
۳-۱-کشت سلولهای JEG-3 در محیط کشت RPMI..۷۵
۳-۲-نتیجه حاصل ازاستخراجRNA...۷۷
۳-۳-نتایج حاصل از PCR..۷۸
۳-۴-نتایج حاصل از آنالیز آماری..۸۱

فصل ۴-فصل چهارم:بحث و نتیجه گیری و پیشنهادها.. ۸۶
۴-۱-بحث..۸۷
۴-۲-نتیجه گیری...۹۲
۴-۳-پیشنهادها..۹۲

فهرست منابع...۹۳
چکیده انگلیسی...۱۰۵

فهرست جدول‌ها

عنوان **صفحه**

جدول۱-۱-رسپتورهای HLA-G..۱۳
جدول۱-۲-اتوانتی بادیهای SLE..۲۹
جدول۱-۳-فاکتورهای محیطی مؤثر در SLE...۳۷
جدول۱-۴-معیارهای طبقه بندی SLE..۵۱
جدول۲-۱-مواد لازم جهت تبدیل RNA به cDNA...۶۵
جدول ۲-۲- مواد لازم جهت انجام PCR توسط پرایمرهای اکتین و اختصاصی بطور جداگانه.................۶۷
جدول۲-۳-مواد لازم جهت انجام Multi Plex PCR...۶۸
جدول۲-۴ .شرایط PCR جهت جفت پرایمر اکتین..**۶۹**
جدول۲-۵.برنامه PCR جهت جفت پرایمر HLA-G..**۷۰**
جدول۲-۶.برنامه Multiplex PCR..۷۱
جدول۳-۱-مقایسه میانگینها..۸۵

فهرست شکل‌ها

عنوان **صفحه**

شکل۱-۱-ساختار ژن HLA-G........ ۳
شکل۱-۲-پردازش متناوب و تولید اشکال مختلف HLA-G........ ۷
شکل۱-۳-بیان HLA-G در سلولهای ترفوبلاستهای خارج ویلوسی........ ۱۰
شکل۱-۴-ویژگیهای ایمونولوژیکی HLA-G........ ۱۴
شکل۱-۵-بیان HLA-G توسط تومورهای مختلف........ ۲۲
شکل۱-۶-مروری بر پاتوژنزSLE........ ۳۰
شکل۲-۱-دستگاه الکتروفورز........ ۷۵
شکل۳-۱-سلولهای JEG-3........ ۷۶
شکل۳-۲-سلولهای JEG-3........ ۷۶
شکل۳-۳-سلولهای JEG-3........ ۷۶
شکل۳-۴-RNA........ ۷۷
شکل۳-۵-محصول PCR........ ۷۸
شکل۳-۶-محصول PCR........ ۷۹
شکل۳-۷-محصول PCR........ ۸۰
شکل۳-۸-محصول PCR........ ۸۰
شکل ۳-۹-محصول PCR........ ۸۰
شکل۳-۱۰-برنامه UVI PRO........ ۸۲
شکل۳-۱۱-برنامه UVI PRO........ ۸۳
شکل۳-۱۲-برنامه SPSS........ ۸۴

فصل اول

مقدمه

و

مروری بر مطالعات گذشته

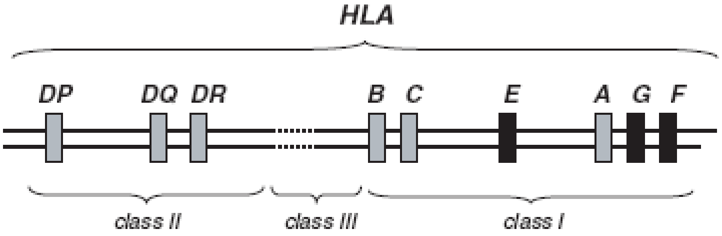
۱-۱.مقدمه و اهداف

HLA-G یکی از مولکول های غیرکلاسیک HLA-I می باشد که حدود ۲۰ سال پیش بروز آن توسط سلولهای تروفوبلاست جفتی مشخص شد. از آنجایی که سلول های تروفوبلاست مرز بین مادر و جنین را تشکیل می دهند، لذا تصور می شود HLA-G نقش مهمی در حفاظت از جنین در قبال سیستم ایمنی مادر دارد. ژن HLA-G روی کروموزوم شماره شش در کمپلکس سازگاری نسجی واقع است و برخلاف ژن های کلاسیک MHC-I تنوع ژنتیکی پایینی دارد و با تغییر حدود ۲۰ نوکلئوتید، کمتر از ۱۰ پروتئین مختلف تولید می کند. این پلی مورفیسم محدود نیز در بین دومن های $\alpha1,\alpha2,\alpha3$ پروتئین توزیع می شود [۱].هدف این مطالعه بررسی اثر **IFN-γ** بر بیان رونوشتهای HLA-G در سلولهای تک هسته ای خون محیطی افراد سالم و مبتلا به بیماری خود ایمنی لوپوس اریتروماتوز سیستمیک است.

۱-۲.ساختار ژن HLA-G

لوکوس HLA-G در سمت تلومری HLA-A قرار دارد (شکل ۱-۱) و ساختار ژن آن مشابه با لوکوس HLA کلاسیک شامل هشت اگزون، هفت اینترون و یک ناحیه غیر قابل

ترجمه در انتهای '3 (3'-UTR) می باشد. در HLA-G حضور یک کدون پایان در اگزون شش، باعث حذف یک قطعه سیتوپلاسمیک از پروتئین HLA-G می گردد و در نتیجه آن ۱۹ اسید آمینه که در لوکوس HLA کلاسیک کاملا حفظ شده اند، در پروتئین HLA-G حذف می شود [۱]. اهمیت عملکرد این دم سیتوپلاسمی کوتاه درHLA-G مشخص نشده است[۲].



شکل ۱-۱. جایگاه HLA-G بر روی کروموزوم ۶

هرچند HLA-G در برخی موارد نظیر سازمان بندی کلی اگزون-اینترون [۱و۲]، همراه بودن با مولکول β۲- میکروگلوبولین [۱]، دارا بودن لوپ اتصال به CD8 [۱] و نیز جفت سیستئین ها در موقعیت ۱۰۱، ۱۶۴، ۲۰۳ و ۲۵۹ و همچنین گلیکوزیلاسیون در موقعیت اسیدآمینه شماره ۸۶ (آسپاراژین) در دومن α۱ [۲] مشابه ژن های HLA کلاس Ia می باشد، ولی ویژگی های ساختاری خاص خود را نیز دارد. اولین ویژگی منحصر به فرد HLA-G این است که در اگزون شش ، یک کدون خاتمه دارد که باعث ایجاد دم سیتوپلاسمی کوتاه شش اسید آمینه ای می شود. این دم سیتوپلاسمی کوتاه حاوی اسید آمینه سرین است و این ساختار کاملا حفظ شده می باشد [۲و۴]. دومین مشخصه HLA-G این است که mRNA ی آن طی فرایند پردازش متناوب چندین ایزوفرم مختلف ایجاد می کند و در نتیجه اشکال متصل به غشا و محلول ایجاد می شود [۱].

ژن HLA-G با پردازش متناوب mRNA هفت پروتئین مختلف ایجاد می کند. این پروتئین ها شامل چهار پروتئین متصل به غشا (HLA-G1 تا HLA-G4) و سه پروتئین

محلول (HLA-G5 تا HLA-G7) می باشد. فرم کامل mRNA ی HLA-G باعث تولید پروتئین HLA-G1 می گردد. این پروتئین شامل سه دومن کروی خارج سلولی، یک دومن متصل به غشا و یک دومن داخل سیتوپلاسمی است. با حذف اگزون ۳ و (یا) اگزون ۴ از mRNA ی اولیه ایزوفرم های ۲، ۳ و ۴ از HLA-G ایجاد می شوند و با دخول اینترون ۲ یا ۴ ایزوفرم های محلول شامل HLA-G5 (فرم کامل و محلول) و HLA-G6 (فرم محلول و مشابه به HLA-G2) و HLA-G7 (فرم محلول و مشابه به HLA-G3) تولید می شود [۱ ،۲ و۳]. در واقع در اینترون ۴ حضور یک کدون پایان باعث می شود دومن های سیتوپلاسمی و بین غشایی HLA-G تشکیل نشوند و در نهایت اشکال محلول ایجاد شود [۴]. ساختار فرم متصل به غشا (HLA-G1) و محلول (HLA-G5) مشابه است و هر دو مشابه پروتئین های کلاس یک کلاسیک دارای سه دومن خارج سلولی متصل به $\beta 2$ میکروگلوبین می باشند.

بررسی ها نشان داده اند فرم متصل به غشا و فرم محلول هر دو، عملکرد سیتولیتیک NK cell و TC را مهار می کنند [۵ ،۶ و۷]. علاوه براین، فرم محلول HLA-G قادر است که در سلول $TCD8^+$ و NK آپوپتوزیس القا کند [۸، ۹]. تعیین این هفت ایزوفرم HLA-G مشخص کرد که HLA-G در نواحیی که بیان می شود مثل ناحیه مرزی بین مادر و جنین، تیموس و قرنیه اعمال مختلفی دارد [۱۰، ۱۱و ۱۲]. به عبارت دیگر حتی در غیاب یک خاص از HLA-G، اعمال آن ایزوفرم خاص توسط سایر ایزوفرم ها انجام می پذیرد[۱۳]. سومین مشخصه HLA-G پروموتور خاص آن است که به طور مشخصی با پروموتور مربوط به ژن های HLA ی کلاس یک تفاوت دارد و در آن اکثر بخش های تنظیمی محافظت شده نظیر توالی تنظیمی اینترون یا حذف شده اند و یا اینکه تغییر کرده اند [۱۴ و ۱۵].

۱-۳.مکانیسم های مولکولی تنظیم ژن HLA-G

بیان ژن HLA-G توسط مکانیسم های تنظیمی پیچیده ای کنترل می شود. این کنترل هم در سطح رونویسی و هم در سطوح بعد از رونویسی انجام می شود. در پروموتور HLA-G عناصر تنظیمی عمل کننده در مولکول HLA-I به هم ریخته و علیرغم اینکه عنصر تنظیمی X1 box سالم است ولی به فاکتور RFX5 پاسخ نمی دهد [۱۶].تنظیم وابسته به CREB/ATF به کمک سه عنصر CRE/TRE در ناحیه پروموتور HLA-G صورت می گیرد. همچنین یک ناحیه تنظیم مثبت در فاصله 1 kb از بالادست ATG در ژن HLA-G وجود دارد [۱۷].عنصر پاسخ دهنده به IFN[1] در پروموتور HLA-G مسؤول تنظیم افزایشی وابسته به IFN است [۱۸].علاوه بر کنترل در سطح رونویسی، بیان ژن HLA-G به شدت در سطح اپی ژنیک نیز کنترل می شود [۱۹]. هیپرمتیلاسیون CPG در ناحیه تنظیمی که در فاصله 400 bp از بالادست کدون آغاز HLA-G و در سمت '5 این ژن قرار دارد، و نیز تغییرات در استیلاسیون هیستون در تومورها به اثبات رسیده است [۲۰].

۱-۴.ساختار پروتئین HLA-G

HLA-G در هفت ایزوفرم شامل اشکال متصل به غشا (HLA-G1 - G4) و سه فرم محلول (HLA-G5 - G7) بیان می شود که از پردازش متناوب رونوشت اولیه HLA-G ایجاد شده اند [۱]. از طرف دیگر اشکال محلول HLA-G (sHLA-G) که shed HLA-G نیز خوانده می شود، از ریزش پروتئولیتیک اشکال متصل به غشا ایجاد می شوند. ساختار HLA-G1 و HLA-G5 مشابه مولکول های کلاسیک HLA-I است و نظیر این مولکول ها یک زنجیره سنگین دارند که از سه دومن کروی تشکیل شده و با پیوند غیر کووالان به

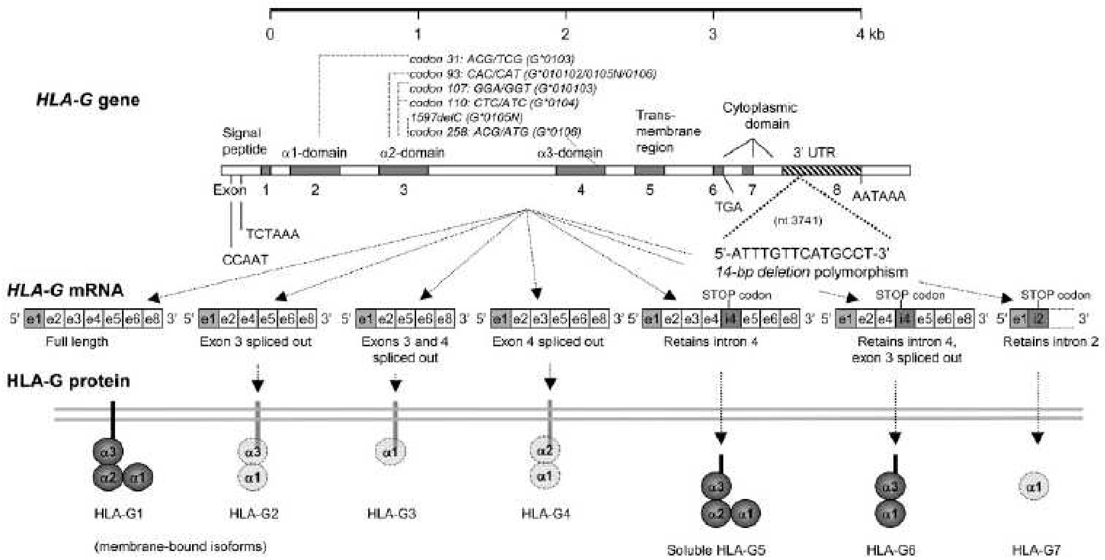
---

[1] IFN stimulated response element

زنجیره β2 میکروگلوبین و یک نونا پپتید وصل شده است. سایر ایزوفرم های HLA-G یک یا دو تا از این دومن ها را ندارند و لزوما به β2 میکروگلوبین یا پپتیدها وصل نمی شوند. اما در کل تمام فرم های HLA-G دومن α1 را دارند [۲۱].HLA-G با مولکول HLA-A2 در ناحیه محافظت شده ای از ساختار این مولکول که به نظر می رسد در حفظ ساختار HLA و واکنش با سلول T دخیل است،از نظر توالی تشابه زیادی دارد [۳]. دومن های α1 و α2 مولکول HLA-I که محصول اگزون ۲ و ۳ HLA-I می باشند، شکاف اتصال به آنتی ژن را تشکیل می دهند. HLA-G با HLA-A2 در ۱۲ اسید آمینه از ۲۹ اسید آمینه ناحیه اتصال به آنتی ژن فرق دارد [۲۸].

۱-۵.پردازش متناوب و تولید اشکال مختلف پروتئین HLA-G

پردازش متناوب در نسخه اولیه HLA-G ایجاد ۶ ایزوفرم مختلف می کند. نسخه با طول کامل شامل دومن های α1 تا α3 خارج سلولی، ناحیه بین غشایی و دم سیتوپلاسمی است. سه واریانت متصل به غشای HLA-G وجود دارند که هر یک بخشی از این فرم کامل را ندارند. HLA-G2 فاقد دومن α2 می باشد، HLA-G4 فاقد دومن α3 است و HLA-G3 هر دو دومن مذکور را ندارد. واریانت های محلول HLA-G1 و HLA-G2 ، ۲۱ اسید آمینه اضافی بعد از دومن α3 دارند که توسط اینترون ۴ کد می شود [۳۷].


0
1
2
3
4 kb
codon 31: ACG/TCG (G*0103)
codon 93: CAC/CAT (G*010102/0105N/0106)
codon 107: GGA/GGT (G*010103)
codon 110: CTC/ATC (G*0104)
1597delC (G*0105N)
codon 258: ACG/ATG (G*0106)
HLA-G gene
Signal peptide
α1-domain
α2-domain
α3-domain
Trans-membrane region
Cytoplasmic domain
3' UTR
Exon
1
2
3
4
5
6
7
8
AATAAA
TGA
(nt 3741)
TCTAAA
CCAAT
5'-ATTTGTTCATGCCT-3'
14-bp deletion polymorphism
HLA-G mRNA
STOP codon
Full length
Exon 3 spliced out
Exons 3 and 4 spliced out
Exon 4 spliced out
Retains intron 4
Retains intron 4, exon 3 spliced out
Retains intron 2
HLA-G protein
HLA-G1
HLA-G2
HLA-G3
HLA-G4
(membrane-bound isoforms)
Soluble HLA-G5
HLA-G6
HLA-G7

شکل ۱-۲.پردازش متناوب و تولید اشکال مختلف HLA-G

۱-۶.ساختارهای غیر معمول HLA-G

HLA-G به اشکال مختلف از جمله به فرم دیمری از کمپلکس HLA-G متصل به β2 میکروگلوبین در سطح سلول ها بیان می شود. دیمرهای HLA-G در سطح سلول های تروفوبلاست اولیه و سلول های ترانسفورم شده HLA-G گزارش شده اند [۲۲ و ۲۳]. همودایمر HLA-G توسط یک باند دی سولفید ما بین cys های خارج سلولی در موقعیت ۴۲ دومن α1 زنجیره سنگین به هم متصل می شوند [۲۴ و ۲۵]. اسیدآمینه Cys در موقعیت ۴۲ در بین مولکول های HLA-I مختص الل های HLA-G می باشد [۲۶].

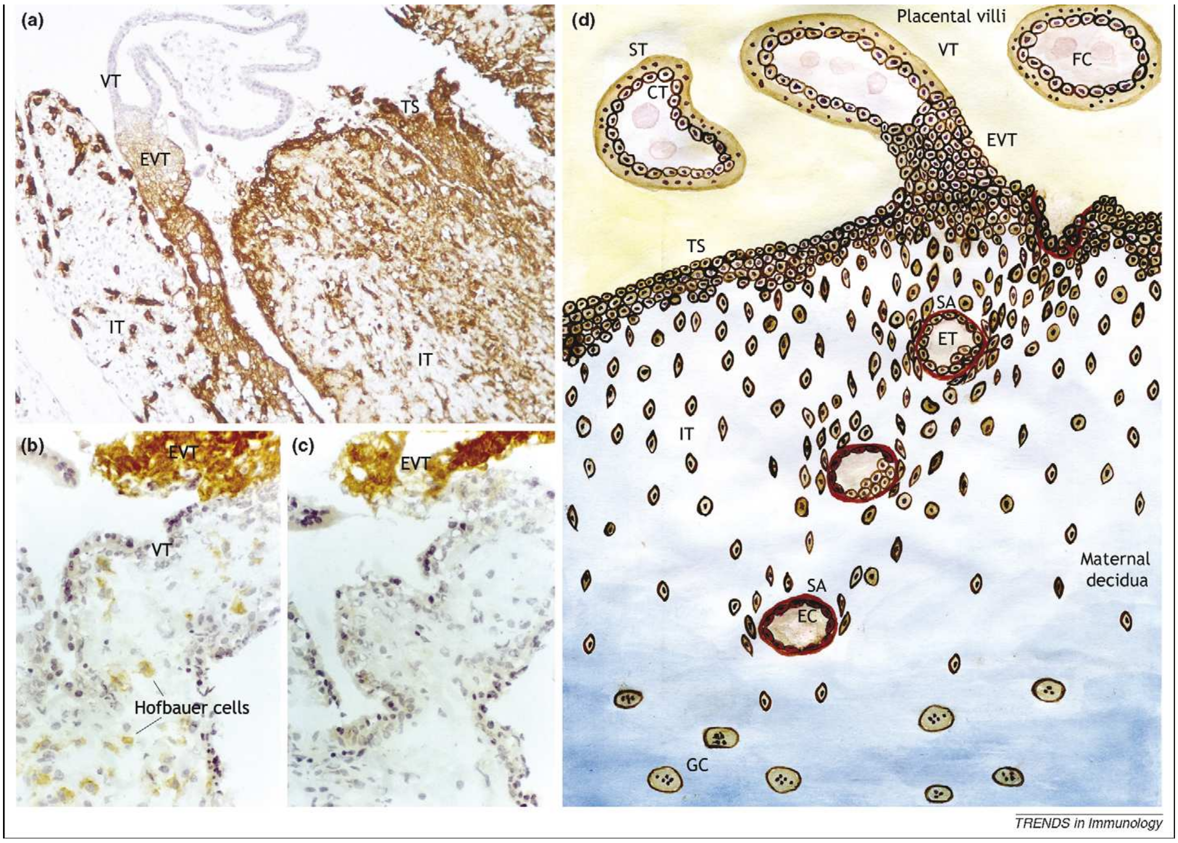
۱-۷.توزیع نرمال و پاتولوژیکال HLA-G در بافتها

در افراد سالم HLA-G در یک تراز پایه ای در بیشتر سلول ها و بافتها رونویسی می شود. اما بیان آن محدود به بافت هایی نظیر تروفوبلاست، تیموس، قرنیه، ماتریکس ناخن، پانکراس و پیش سازهای اریتروئید و اندوتلیال می باشد [۱]. یک سری از مطالعات با تکنیک ساترن بلات وجود mRNA ی HLA-G را در چشم و تیموس جنینی نشان داده اند [۲۷]. احتمال می

روند تغییرات بعد از ترجمه نقش مهمی در بیان HLA-G داشته باشد [۲۸]. یکی از ویژگی های جالب HLA-G این است که در سطح سلول های تروفوبلاست جفتی بیان می شود. تروفوبلاست ویلوس هیچ کدام از مولکول های HLA-I را بیان نمی کند ولی زمانی که سلول های تروفوبلاست اکستراویلوس (EVT) متمایز می شوند و با حمله به دسیدوا، با سلول های دسیدوال مادری تماس می یابند، شروع به بیان HLA-G می کنند [۲۹]. تمام سلول های EVT شامل تروفوبلاست بینابینی، اندوواسکولار تروفوبلاست و سلول های بزرگ بستر پلاسنتایی در برش های بافتی از نظر بیان HLA-G مثبت هستند. اشکال محلول HLA در مایع آمنیوتیک [۳۰ و ۳۱]، ماکروفاژهای جفتی [۳۲] و همچنین سلول های سینسیتوتروفوبلاست ویلوس در کشت اولیه و نیز در خون محیطی مادر و خون بند ناف [۳۳] وجود دارند. همچنین مقدار زیادی sHLA-G۲ در در نمونه سرم زنان باردار دیده شده است [۳۵]. مشخص شده که HLA-G توسط سایر بافت های انسان و نیز سلول های توموری بیان می شود. گفته می شود پروتئین های محلول HLA-G نیز توسط سلول های تروفوبلاست تولید می شوند.. مطالعات نشان می دهند sHLA-G (HLA-G محلول) در مایع آمنیوتیک، خون محیطی مردان و نیز زنان باردار و عادی و در بیماران با شرایط پاتولوژیکی به مقدار فراوان وجود دارد . همچنین HLA-G بعد از پیوند بافت، سرطان بدخیم، عفونت ویروسی و بیماری های اتوایمیون و التهابی نیز بیان می شود [۲۱] در این شرایط پاتولوژیکی HLA-G توسط تومور، سلول های پیوندی یا آلوده به ویروس و نیز سلول های ارتشاح یافته سیستم ایمنی بیان می شود. بیان HLA-G در این بافتها و سلول ها بیانگر این است که فاکتورهای محیطی شامل استرس [۲۱]، سوء تغذیه [۳۴]، هیپوکسی [۳۵]، هورمون هایی نظیر پروژسترون [۳۶]، و سایتوکاین هایی نظیرGM-CSF [۳۷] INF ها [۲۱]، -IL

10[۲۱] ، TNF-α[۳۸]، TGF-β[۳۷] و LIF[۲۱] نیز بیان HLA-G را در سلول ها و بافتهای آسیب دیده کنترل می کنند.

منوسیت های موجود در خون تحت تاثیر IFN-γ می توانند HLA-G را بیان کنند [۳۹]. پروتئین های HLA-G در سطح سلول های اپی تلیال موجود در مدولای تیموس بیان می شوند [۱۸و۴۰] از طرفی این مولکول در اتصال سلول به سلول از طریق CD8 نیز نقش دارد [۶].لذا احتمال دارد که واکنش CD8/HLA-G در انتخاب مثبت/ منفی T cell محدود به HLA-G در تیموس نقش داشته باشد [۱۳].


(a)
VT
EVT
TS
IT
IT
(b)
EVT
VT
Hofbauer cells
(c)
EVT
(d)
Placental villi
ST
CT
VT
FC
EVT
TS
SA
ET
IT
SA
EC
Maternal decidua
GC
TRENDS in Immunology

شکل ۱-۳. بیان HLA-G در سلولهای تروفوبلاستهای خارج ویلوسی