

## **HLA-G: De la tolerancia feto-maternal a la aceptación del grefón y la diseminación tumoral.**

Edgardo D. Carosella

La molécula HLA-G es un antígeno no clásico HLA de clase I. A diferencia de los Ag clásicos HLA (A, B, C) es *quasi* mono morfo (56 alelos), es expresado por las células fetales y cuenta con 7 isoformas diferentes: 4 proteínas de membrana (G1-G4), y 3 solubles (G5-G7). La molécula HLA-G juega un papel esencial en la aceptación del feto por el sistema inmune materno. La primera demostración *ex vivo* de la acción protectora de HLA-G (luego de una interrupción voluntaria del embarazo) fue revelada por la localización de HLA-G en los trofoblastos que inhibía la lisis mediada por las células NK que infiltraban la decidua uterina, tanto en condiciones semi-alogénicas (células NK de la madre y trofoblasto de su propio embrión) como en condiciones allogénicas (células NK uterinas y trofoblastos de diferentes embriones). El bloqueo de la proteína HLA-G utilizando anticuerpos específicos originó una citólisis significativa de las células fetales.

La molécula HLA-G es un inhibidor de las células inmunes: NK, T, NKT,  $T\gamma/\delta$ , de las células presentadoras de antígeno (APC) y de las células B productoras de anticuerpos, e induce también la diferenciación de células T reg. Basándose en estas propiedades, tres importantes consecuencias clínicas de la expresión de esta proteína fueron demostradas: a) en el contexto del embarazo, HLA-G es un requisito indispensable para la implantación del embrión; b) en el trasplante de órganos, sin rechazo de los mismos; c) en el contexto tumoral, HLA-G tiene un impacto negativo en la respuesta inmunológica anti-tumoral favoreciendo la diseminación.

En conclusión, la expresión de la molécula HLA-G, constituye un mecanismo de escape a la vigilancia inmunitaria. El estudio de esta molécula permitió un progreso importante en la comprensión de la patología del embarazo, en el diagnóstico y tratamiento de la trasplantación de órganos, y en la inmunoterapia anti-tumoral a través de los anticuerpos anti HLA-G.