

Antígeno leucocitario humano G (HLA-G) como biomarcador en cáncer

Ángela Porras-Dorantes¹ y José Elías García-Ortiz^{2*}

¹Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal.; ²División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jal.

Resumen

El HLA-G es una molécula HLA de clase I no clásica que se expresa preferentemente en células citotrofoblásticas y participa en la tolerancia y la supresión del sistema inmune. La expresión de HLA-G es inducida en infecciones virales, trastornos autoinmunes y cáncer. Actualmente, el antígeno HLA-G es considerado un biomarcador en el diagnóstico, pronóstico y terapia del cáncer.

PALABRAS CLAVE: Gen HLA-G. Biomarcador. Cáncer.

Abstract

Human leukocyte antigen is a class I HLA classic molecule that is preferentially expressed in cytotrophoblast cells and participates in tolerance and immune system suppression. The expression of HLA-G is induced in viral infections, autoimmune disorders, and cancers. Currently, HLA-G is considered a biomarker in the diagnosis, prognosis, and therapy of cancer. (Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 2:138-9)

Corresponding author: José Elías García Ortiz, jose.elias.garcia@gmail.com

KEY WORDS: HLA-G gene. Biomarker. Cancer.

Introducción

Para escapar del sistema inmune y poder así progresar, las células tumorales utilizan dos mecanismos: disrupción total o parcial de la expresión de moléculas HLA de clase I clásica (dirigen la lisis por las células CD8+), con la correspondiente presentación errónea de antígenos tumorales que a su vez resulta en un limitado reconocimiento por las células inmunes, y expresión de moléculas HLA-G, las cuales tienen una gran afinidad por receptores inhibitorios de células inmunes. Dado que la expresión de la proteína HLA-G aumenta en el tejido tumoral pero no en el adyacente

al tumoral, dicha proteína se considera un biomarcador útil en el diagnóstico, pronóstico y terapia del cáncer¹.

Características del HLA-G

La proteína HLA-G es una molécula HLA de clase I no clásica diferente a las moléculas de clase I clásicas en diversidad genética, estructura, expresión y función. El gen HLA-G se localiza en el cromosoma 6p21.3, tiene pocos polimorfismos y variantes proteicas (50 y 16, respectivamente), y es el único gen HLA que sufre corte y empalme alternativo para generar siete ARN mensajeros (ARNm) que codifican para siete isoformas proteicas (monómeros): cuatro transmembranales (HLA-G1, G2, G3 y G4) y tres solubles (HLA-G5, G6 y G7). Las moléculas HLA-G1 y G5, las más estudiadas, constan de una cadena pesada formada por tres dominios globulares (α 1, α 2 y α 3) y asociada no

Correspondencia:

*José Elías García Ortiz
División de Genética
Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO)
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Sierra Mojada, 800
Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jal.
E-mail: jose.elias.garcia@gmail.com

Fecha de recepción: 10-10-2013
Fecha de aceptación: 02-06-2014

covalentemente a una β 2-microglobulina (β 2-m)^{2,3}. Las moléculas HLA-G pueden aparecer como monómeros o pueden formar homodímeros (mayor afinidad por los receptores de inhibición), heterotímeros, homotímeros o multímeros a través de puentes disulfuro entre cisteínas en las posiciones 42 (α 1) y 147 (α 2), sea Cys42-Cys42 o Cys42-Cys147⁴. De forma constitutiva, las moléculas HLA-G se expresan preferentemente en el tejido fetal (células citotrofoblásticas) y, en menor proporción, en ciertos tejidos en el adulto (médula tímica, córnea, islotes pancreáticos, eritrocitos y precursores endoteliales). Alternativamente, algunas infecciones virales crónicas (VIH, citomegalovirus, hepatitis C y B), el rechazo al trasplante de órganos sólidos (riñón y corazón), trastornos autoinmunes (artritis reumatoide sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple y diabetes de tipo I) y, en particular, ciertos tipos de cáncer^{1,2} inducen su expresión. Las moléculas HLA-G1 y G5 inhiben la actividad citotóxica de las células asesinas naturales, inducen la apoptosis de las células T CD8+ y las *natural killer* (NK) CD8+ e impiden la proliferación de las células T CD4+¹.

HLA-G como biomarcador en cáncer

La expresión de HLA-G en tumores fue descrita por primera vez en 1998 en células de melanoma. Con el paso del tiempo, HLA-G se detectó en otros tumores sólidos (carcinomas de piel no melanoma, pulmón, próstata, vejiga, ovario, endometrio, mama, colorrectal, células renales, células basales, endometrio y esófago de células escamosas) y hematológicos (linfoma cutáneo, no Hodgkin y Hodgkin, leucemia linfocítica aguda y mieloblástica aguda y mieloma múltiple)^{1,2,4}. Aunque existen células tumorales que no expresan HLA-G (HLA-G⁽⁻⁾), éstas pasan a ser HLA-G⁽⁺⁾ porque, a través de trogocitosis, adquieren, de células inmunes, partes de membrana que expresan HLA-G y, por tanto,

inhiben las células inmunes³. En realidad, para que las células tumorales escapen del sistema inmune solamente se requiere que el 10% de ellas expresen HLA-G⁴. La expresión de HLA-G se ha correlacionado con los parámetros clínicos de algunos tipos de cáncer. Así, la expresión de HLA-G aumenta en el carcinoma de células basales, de vejiga, gástrico primario y esofágico. Específicamente, se correlaciona con el carcinoma de células basales no agresivo y superficial, más que nodular, así como con la infiltración prostática metastásica del carcinoma vesical, el grado histológico y la expresión clínica del carcinoma gástrico, y pronóstico desfavorable en el carcinoma esofágico. Adicionalmente, la concentración de HLA-G soluble aumenta de forma significativa en la ascitis maligna, y no en la benigna. Por tanto, es sumamente interesante señalar que las concentraciones de HLA-G soluble pueden ser utilizadas en el diagnóstico y pronóstico de cáncer y en la distinción entre tumores malignos y benignos. Además, el bloqueo de HLA-G puede ser una herramienta potencial en la terapia contra el cáncer³.

Conclusiones

Por sus propiedades inmunosupresoras, HLA-G es un biomarcador en el diagnóstico, pronóstico y terapia del cáncer.

Bibliografía

1. Yan WH. HLA-G expression in cancers: potential role in diagnosis, prognosis and therapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2011;11(1):76-89.
2. Curiel G, Criscitiello C, Gelao L, Goldhirsch A. Molecular Pathways: Human leukocyte antigen G (HLA-G). *Clin Cancer Res*. 2013. [Epub ahead of print].
3. Amiot L, Ferrone S, Grosse-Wilde H, Seliger B. Biology of HLA-G in cancer: a candidate molecule for therapeutic intervention? *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(3):417-31.
4. González A, Rebmann V, LeMaout J, Horn PA, Carosella ED, Alegre E. The immunosuppressive molecule HLA-G and its clinical implications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012;49(3):63-84.