

文章编号: 1004-0374(2011)08-0736-06

HLA-G诱导DC细胞在免疫耐受机制中的研究进展

许惠惠, 阮嫣赟, 颜卫华, 林爱芬*

(温州医学院附属浙江省台州医院中心实验室, 临海 317000)

摘要: 树突状细胞 (dendritic cells, DC) 是体内最重要的专职抗原递呈细胞, 具有刺激初始型 T 细胞增殖, 启动机体免疫反应并决定免疫应答方向的功能。人白细胞抗原 -G (human leukocyte antigen -G, HLA-G) 属于非经典的 HLA-I 类分子, 能够调控 DC 的细胞表型和细胞因子表达谱, 诱导 DC 获得致免疫耐受功能。耐受型 DC 呈现未成熟或半成熟样, 释放 IL-10 等抑制性细胞因子和表达免疫球蛋白样转录受体 4 (immunoglobulin-like transcript 4, ILT4) 等 HLA-G 受体, 继而诱导产生调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg)。对 HLA-G 诱导产生耐受型 DC 细胞及其免疫学功能作一综述。

关键词: HLA-G; 树突状细胞; 免疫耐受

中图分类号: R392.1

文献标志码: A

Recent progress of HLA-G-modified DC cells in tolerogenic immune mechanism

XU Hui-Hui, RUAN Yan-Yun, YAN Wei-Hua, LIN Ai-Fen*

(Laboratory Center, Wenzhou Medical College Affiliated Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, China)

Abstract: Dendritic cells (DC) are the most important professional antigen presenting cells (APCs), which have the functions of stimulating the proliferation of naïve T cells, initiating immune response, and inducing immunity or immunologic tolerance. Human leukocyte antigen (HLA)-G, a non-classical HLA class I molecule, is involved in the generation of tolerogenic DCs, which express high levels of immunoglobulin-like transcript (ILT)-4, secrete high amounts of IL-10, and induce allospecific regulatory T cells (Treg) *in vivo and in vitro*. In the present review, we discuss current findings on the functional plasticity of tolerogenic DC induced by HLA-G.

Key words: HLA-G; dendritic cell; immune tolerance

树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 具有典型树突状形态, 能移行至淋巴器官并刺激初始型 T 细胞增殖活化, 是体内最重要的专职抗原递呈细胞, 在激发免疫应答和诱导免疫耐受两方面均起关键作用, 从而维持机体免疫平衡^[1]。人类白细胞抗原 -G (human leukocyte antigen-G, HLA-G) 属于非经典的 HLA-I 类分子, 低多态性及限制性分布于免疫豁免组织是其最大特征^[2]。HLA-G 是体内重要的免疫耐受分子, 能与未成熟或半成熟型 DC 细胞上的免疫球蛋白样转录受体 (immunoglobulin-like transcript, ILTs) 相互作用, 激活下游信号通路, 诱导产生耐受型 DC (tolerogenic dendritic cells, tDC)^[3], 又称为 HLA-G 修饰的 DC (HLA-G-modified DCs)^[4],

继而诱导产生调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg)^[3]。近年来, HLA-G 诱导产生调节性 T 细胞发挥长效的免疫耐受机制是免疫研究的热点之一^[5-7], 本文就 HLA-G 诱导产生耐受型 DC 细胞及其免疫学功能作一综述。

1 HLA-G的分子结构及免疫学功能

HLA-G 基因是 1987 年发现的, 与免疫调节功能相关的基因, 全长 6.0 kb, 位于人染色体 6p21.3。

收稿日期: 2011-03-02; 修回日期: 2011-05-09

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(Y2101323)

*通信作者: E-mail: linaifen@yahoo.com.cn

到目前为止, 已被 WHO 命名委员会正式命名的 HLA-G 等位基因仅有 46 个, 多位于不编码蛋白的内含子或非编码区, 所编码的蛋白序列仅 15 种 (<http://hla.alleles.org/data/hla-g.html>)。HLA-G 初始转录物经过选择性剪接, 产生 7 种异构体, 分别为 HLA-G1~ -G4 四种膜结合型抗原及 HLA-G5~ -G7 三种可溶型抗原。生理情况下, HLA-G 的转录产物 mRNA 在大多数的细胞和组织都有表达, 但是翻译成熟的 HLA-G 仅分布在母胎界面的绒毛外滋养层细胞等少数免疫豁免组织, 在胎儿逃避母体免疫识别过程中发挥作用。病理情况下, HLA-G 分子能在多种恶性肿瘤微环境及器官移植术后、病毒感染等病理组织中诱导性表达^[2]。

HLA-G 分子的免疫调节功能分为两个方面: 一方面, HLA-G (主要指 HLA-G1、-G5 抗原) 能直接调节机体免疫细胞的生物学功能^[8], 主要表现在: (1) 有效抑制 CTL 和 NK 细胞的免疫杀伤活性^[9-11]; (2) 诱导 CD8⁺ T 细胞或 CD8⁺ NK 细胞的凋亡^[12-13]; (3) 抑制 CD4⁺ T 细胞增殖或阻碍初始型 T 细胞的分化^[14-15]; (4) 抑制树突状细胞等抗原递呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 的成熟和活化, 影响抗原递呈^[16-17]; (5) HLA-G 能够刺激免疫效应细胞上的 ILT2、ILT4、KIR2DL4 等抑制性受体的表达上调等^[18]; (6) HLA-G 能刺激 APC 细胞分泌 TGF- β 、IL-10 等细胞因子, 使 Th1/Th2 平衡移向 Th2^[19]。另一方面, HLA-G 对免疫系统的间接调节, 通过诱导产生调节性细胞发挥长效的免疫耐受机制^[5-7], 主要表现在: (1) 诱导产生耐受型树突状细胞, 继而分泌细胞因子 IL-10^[3]; (2) 诱导产生 CD4⁺ CD25^{high} Foxp3⁺ Treg 细胞^[20]; (3) 刺激初始型 T 细胞分化获得 CD3⁺ CD4^{low} 和 CD3⁺ CD8^{low} 抑制性 T 细胞亚群^[21]; (4) 通过“trogoctosis”机制, HLA-G^{acq} T 细胞具备 HLA-G 抗原的免疫学功能等^[22]。因此, 研究者普遍认为 HLA-G 分子是机体内一个重要的免疫耐受分子, 有关 HLA-G 分子的其他生物学功能尚在进一步深入研究中。

2 耐受型DC的定义及免疫学功能

DC 起源于骨髓造血干细胞, 在体内分化成为髓系祖细胞和淋巴祖细胞, 前者分化产生髓系 DC (myeloid DC, mDC)、单核细胞和粒细胞; 后者分化产生浆细胞样 DC (plasmacytoid DC, pDC)、T 细胞和 NK 细胞^[23]。近年来, 随着对免疫耐受机制的深入研究, 发现一类异质性非成熟型 DC 细胞群

(包括未成熟 DC 和半成熟 DC) 在机体中枢和外周免疫耐受的形成和维持中发挥重要作用, 这类细胞被定义为“耐受型 DC”^[24-25]。未成熟 DC 具备很强的吞噬能力, 但低表达 MHC-II 和共刺激分子 CD80、CD86, 合成 IL-10 等抑制性细胞因子; 而半成熟 DC 就是未成熟 DC 吞噬抗原以后具有完全成熟 DC 的部分特点, 即表达 MHC-II 和共刺激分子^[26]。

DC 递呈抗原并激活 T 细胞时, T 细胞活化需要双信号刺激: T 细胞表面抗原受体 (T cell antigen receptor, TCR) 与 MHC- 抗原肽复合物的结合提供第一信号, DC 表达的共刺激分子与 T 细胞相应受体 CD80/B7-1、CD86/B7-2 等结合提供第二信号。如只有第一信号, T 细胞将进入无反应性或免疫耐受状态。最近, Cools 等^[27]提出 DC 细胞分泌产生的细胞因子, 如 IL-6、IL-10、IL-12 等可能提供了第三信号以诱导 Th1、Th2、Th17 和 Treg 等细胞的分化。

DC 诱导机体免疫耐受的具体机理并不十分清楚, 但许多研究都表明, 非成熟状态 DC 是引起免疫耐受的基础^[25], 诱导的主要耐受机理包括: (1) 分泌 IL-10 细胞因子, 表达吲哚胺-2,3- 二氧化酶 (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO) 等抑制分子; (2) 诱导 T 细胞的无能或低能反应; (3) 促进效应性 T 细胞的凋亡; (4) 选择性激活 Th2 样 T 细胞亚群; (5) 诱导产生 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞和适应性的分泌 IL-10 的 1 型 CD4⁺ T 细胞 (又称之为 Tr1, 是 Treg 亚型之一) 等^[28]。此外, 诱导产生的 Treg 细胞主要通过分泌 IL-10、IL-35 和 TGF- 等细胞因子发挥免疫抑制功能^[29], 能诱导新表型的耐受型 DC 产生, 反馈性加强机体的免疫耐受状态^[30]。因此, tDC 细胞在免疫耐受中展示出极强的可塑性, 可用于自身免疫病及移植相关免疫病的治疗, 成为近年来免疫耐受领域的研究热点。

3 HLA-G与DC

HLA-G 作为重要的免疫耐受分子, 仅分布在少数免疫豁免组织, 最近研究发现, HLA-G 异位表达在脐带骨髓系和浆细胞样 DC 细胞中, 对逃避母体免疫活性细胞的杀伤具有重大意义。研究指出, 胎儿的脐带血中成熟型 mDC 细胞表达 HLA-G1 抗原且分泌 HLA-G5, 成熟型 pDC 细胞主要表达 HLA-G1; 而在健康成人外周血中成熟型 mDC、pDC 细胞无任何 HLA-G 异构体表达^[31]。这说明脐

带血中的成熟型 DC 通过表达 HLA-G 分子诱导母胎免疫耐受是胎儿逃避母体免疫监视的机制之一；而成人外周血中的成熟型 DC 细胞不表达 HLA-G 分子，仅作为抗原递呈细胞，诱导初次免疫应答。

除了 HLA-G1、-G5，其他 HLA-G 异构体可能参与维持母胎免疫耐受机制。脐带血 mDC 细胞表达 HLA-G5、-G7 分子，而 pDC 表达 HLA-G6^[31]。除了 HLA-G5 能分泌至细胞外，HLA-G6、-G7 异构体主要滞留在胞浆内，可能发挥了与 HLA-G5 不同的免疫调节功能，如干扰 HLA-I 类分子的折叠；提供 HLA-E 表达所需的 HLA-G 前导肽；上调 HLA-E 分子的表达等。这些研究说明，可溶性 HLA-G(soluble HLA-G, sHLA-G) 异构体在不同分化来源的 DC 细胞中发挥着特定的免疫学功能。

更有研究发现，与健康成人外周血中分离的成熟型 DC 细胞不同的是，体外分化诱导的成熟型 DC 细胞能表达 HLA-G 抗原。CD34⁺ 髓系衍生的 DC 和单核细胞衍生的 DC 细胞均能表达 HLA-G1，分泌 sHLA-G 分子；而浆细胞样衍生的 DC 细胞仅能表达 sHLA-G 分子。值得一提的是，未成熟 DC 已经被发现具有诱导免疫耐受的作用，随着 DC 向次级淋巴器官的迁移，细胞逐渐成熟，免疫耐受状态也随之消失。但体外诱导的髓系 DC 在非成熟型到成熟型的分化过程中，免疫耐受分子 HLA-G 在转录水平和翻译水平的表达均呈上升趋势^[32]。另有研究发现，肾移植患者经 CTLA4-Ig 重组蛋白给药后，外周血中的 DC 细胞具有分泌 HLA-G5 抗原的能力，并且 CTLA4 通过诱导 HLA-G 表达调控机制，抑制同种异体移植物的免疫排斥反应^[33]。此外，IDO 也能诱导 DC 细胞上调 HLA-G 的表达。IDO 通过降解色氨酸及其降解产物犬尿素(kynurenine)、3-羟基氨基苯甲酸(3-hydroxyanthranilic acid)参与调控体外单核细胞衍生的 DC 细胞分化过程，并影响 DC 细胞表达 HLA-G1 或分泌 sHLA-G 分子^[34]。这些研究表明，DC 细胞具有潜在表达和分泌 HLA-G 的功能，因此，采取树突状细胞疫苗进行肿瘤生物治疗应增加对免疫耐受分子 HLA-G 的检测，其临床安全性及有效性还有待进一步研究。

4 HLA-G诱导DC在免疫耐受中的作用

DC 作为体内最重要的抗原递呈细胞，抗原刺激无疑是启动免疫应答第一关键的步骤，而抗原受体的不同可能是决定免疫激活或耐受的根本所在。ILTs 受体是耐受型 DC 细胞的一大特征，参与调节

DC 的免疫功能^[4,35-36]。HLA-G 抗原作为 DC 细胞潜在的配体能够与 ILT4 受体特异性结合并刺激下游 IL-6/STAT3 信号通路^[37]，下调 MHC-II 及共刺激分子 CD80、CD86 的表达，进而抑制 DC 细胞的成熟分化，诱导 DC 细胞分化成耐受型 DC 细胞^[3]，也称为 HLA-G 修饰的 DC 细胞(HLA-G-modified DCs)^[4]。

HLA-G 抗原通过与 DC 细胞 ILT4 受体结合，能诱导产生 CD4⁺CD25⁺CTLA4⁺Treg 细胞和 CD8⁺CD28⁻T 细胞^[4,38]，并能刺激 T 细胞无反应性以及抑制效应性 T 细胞增殖等^[39]。通过皮肤移植实验比较 ILT4 转基因小鼠和普通小鼠同种异体皮肤的存活时间，同时注射 HLA-G 抗原后发现，ILT4 转基因小鼠的异体皮肤存活时间能够延长至 40 d；而普通小鼠异体皮肤存活时间仅能延长 14 d^[39]。这些研究结果说明，HLA-G/ILT4 修饰的树突状细胞通过诱导调节性 T 细胞参与机体的免疫耐受，并发挥长效的免疫耐受功能^[5]。

目前，新发现的耐受型 DC 细胞亚群，表型为 CD14^{bright}CD11c⁺CD83⁺，表达 ILTs 抑制性受体和 HLA-G 耐受分子，分泌高浓度的 IL-10 细胞因子，其分化程度介于单核细胞和成熟型 DC 之间。这群特定表型的 tDC 细胞在机体内能分泌 IL-10，并能通过 IL-10 体外刺激诱导产生，因此，定义为“DC-10”^[3]。DC-10 细胞通过 HLA-G/ILT4 刺激 T 细胞无能和诱导调节性 T 细胞的产生^[3,40]。

IL-10 是一种重要的抗炎性细胞因子，通过与 IL-10 受体(包括 IL-10R1 和 IL-10R2)结合激活 STAT3 介导的信号转导系统，抑制不同靶基因，在诱导免疫耐受方面起重要作用^[41]。HLA-G 可使 Th2 型的细胞因子 IL-10 分泌量上升，使免疫平衡向 Th2 偏移^[19]，从而降低机体抗肿瘤的免疫作用。同时，IL-10 又能上调 HLA-G 的表达^[42-43]，这样 HLA-G 和 IL-10 之间可形成正反馈造成明显的 Th1/Th2 漂移^[44-45]。近年来发现 HLA-G 诱导的耐受型 DC 细胞分泌高浓度的抑制性细胞因子 IL-10^[3]，在 DC 的免疫调控中具有重要作用。IL-10 可抑制 DC 细胞的成熟及产生 IL-12，有助于 DC 诱导 Th2 反应，上调 DC 表达 ILT3、ILT4 等抑制性受体和 HLA-G 抗原^[3,40]。HLA-G 抗原与 DC 细胞受体 ILT4 结合，传递负调节信号，诱导 T 细胞无反应性和分化产生调节性 T 细胞^[3,38-40]。同时，诱导产生的 Treg 细胞通过分泌 IL-10^[20,46]发挥免疫抑制功能，能诱导新表型的耐受型 DC 产生，反馈性加强机体的免疫耐

受状态^[30](图1)。综上所述,肿瘤细胞表面HLA-G分子可能通过IL-10依赖的途径诱导耐受型DC细胞的生成,并在自身免疫性疾病、移植排斥或肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用。

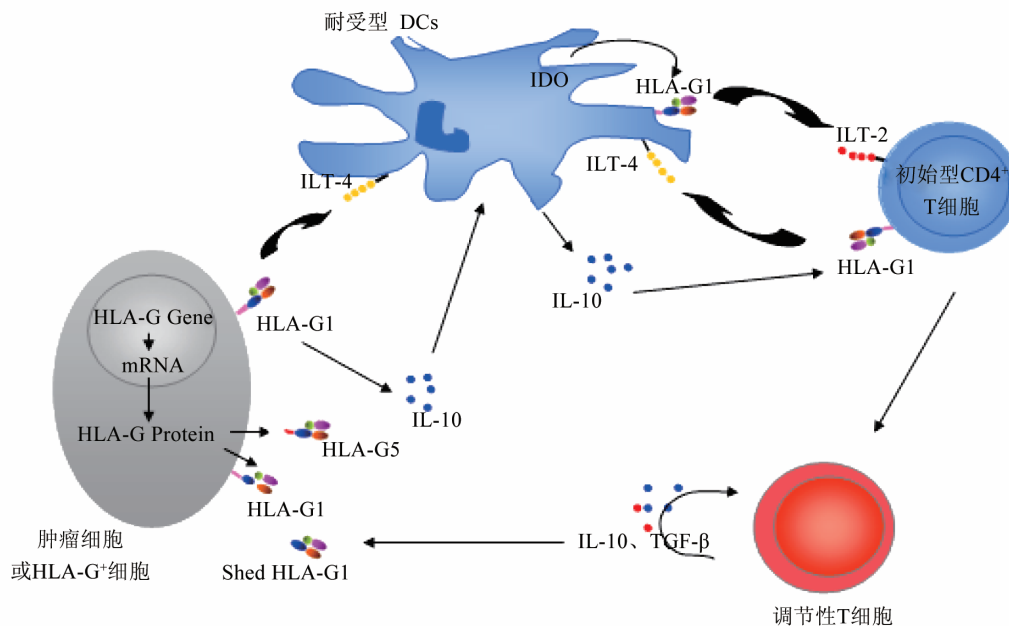
5 小结

随着对免疫耐受现象及机制的研究,大量实验表明,耐受分子HLA-G不仅能直接调节机体免疫细胞的生物学功能,还通过间接诱导产生调节性细胞发挥长效的免疫耐受机制。深入研究HLA-G诱导的DC细胞在免疫耐受机制中的作用,寻求新的治疗靶点及设计有效的抗肿瘤免疫治疗策略,应用DC细胞来进行抗肿瘤免疫或干预自身免疫性疾病或移植排斥反应具有重大意义。HLA-G诱导耐受型DC细胞的生成与DC受体和细胞因子表达谱密切相关。HLA-G修饰的DC细胞诱导产生IL-10依赖的Treg细胞, Treg继而刺激生成耐受型DC细胞,因而形成一个免疫耐受的环路;而HLA-G、IL-10之间又存在复杂的双向调控机制。目前对该环路中tDC细胞和Treg细胞相互作用的具体分子机制尚不清楚,而且这种

具有放大效应的耐受环路又如何被调控有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Tisch R. Immunogenic versus tolerogenic dendritic cells: a matter of maturation. *Int Rev Immunol*, 2010, 29(2): 111-8
- [2] 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
- [3] Gregori S, Tomasoni D, Pacciani V, et al. Differentiation of type 1 T regulatory cells (Tr1) by tolerogenic DC-10 requires the IL-10-dependent ILT4/HLA-G pathway. *Blood*, 2010, 116(6): 935-44
- [4] Ristich V, Liang S, Zhang W, et al. Tolerization of dendritic cells by HLA-G. *Eur J Immunol*, 2005, 35(4): 1133-42
- [5] Carosella ED, HoWangYin KY, Favier B, et al. HLA-G-dependent suppressor cells: diverse by nature, function, and significance. *Hum Immunol*, 2008, 69(11): 700-7
- [6] Gregori S, Magnani CF, Roncarolo MG. Role of human leukocyte antigen-G in the induction of adaptive type 1 regulatory T cells. *Hum Immunol*, 2009, 70(12): 966-9
- [7] 许惠惠, 颜卫华, 林爱芬. HLA-G依赖的调节性细胞研究进展. *现代免疫学*, 2010, 30(5): 432-5
- [8] Pistoia V, Morandi F, Wang X, et al. Soluble HLA-G: are



肿瘤细胞通过表达HLA-G抗原与DC细胞的ILT4受体相互作用,诱导耐受型DC细胞的产生;耐受型DC能分泌高浓度IL-10细胞因子,进而诱导抗原特异性T细胞低能反应或诱导产生CD4⁺CD25⁺ Treg细胞和适应性的分泌IL-10的Tr1细胞等;同时,IL-10又能上调HLA-G抗原的表达,这样HLA-G和IL-10之间可形成正反馈造成明显的Th1/Th2漂移,因而形成HLA-G-modified-DC细胞参与复杂的免疫耐受网络调控机制。

图1 HLA-G-modified DC细胞参与的免疫耐受网络调控机制

- they clinically relevant? *Semin Cancer Biol*, 2007, 17(6): 469-79
- [9] Rousa-Freiss N, Marchal RE, Kirszenbaum M, et al. 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(10): 5249-54
- [10] Le Gal FA, Riteau B, Sedlik C, et al. HLA-G-mediated inhibition of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol*, 1999, 11(8): 1351-6
- [11] Lin A, Yan WH, Xu HH, et al. HLA-G expression in human ovarian carcinoma counteracts NK cell function. *Ann Oncol*, 2007, 18(11): 1804-9
- [12] Contini P, Ghio M, Poggi A, et al. 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(1): 125-34
- [13] Fournel S, Aguerre-Girr M, Huc X, et al. Cutting edge: soluble HLA-G1 triggers $CD95/CD95$ ligand-mediated apoptosis in activated $CD8^+$ cells by interacting with $CD8$. *J Immunol*, 2000, 164(12): 6100-4
- [14] Bainbridge DR, Ellis SA, Sargent IL. HLA-G suppresses proliferation of $CD4^+$ T-lymphocytes. *J Reprod Immunol*, 2000, 48(1): 17-26
- [15] Lila N, Rouas-Freiss N, Dausset J, et al. 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(21): 12150-5
- [16] Liang S, Baibakov B, Horuzsko A. HLA-G inhibits the functions of murine dendritic cells via the PIR-B immune inhibitory receptor. *Eur J Immunol*, 2002, 32(9): 2418-26
- [17] Gros F, Cabillic F, Tourtiraes O, et al. Soluble HLA-G molecules impair natural killer/dendritic cell crosstalk via inhibition of dendritic cells. *Eur J Immunol*, 2008, 38(3): 742-9
- [18] LeMaoult J, Zafaranloo K, Le Danff C, et al. HLA-G up-regulates $ILT2$, $ILT3$, $ILT4$, and $KIR2DL4$ in antigen presenting cells, NK cells, and T cells. *FASEB J*, 2005, 19(6): 662-4
- [19] Steck T, Rieger L, Rödel E, et al. Expression of the molecules HLA-G and HLA-E modulates cytokine production of monocyte generated dendritic cells. *Zentralbl Gynakol*, 2002, 124(5): 304-9
- [20] Selmani Z, Naji A, Zidi I, et al. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce $CD4^+CD25^{high}Foxp3^+$ regulatory T cells. *Stem Cells*, 2008, 26(1): 212-22
- [21] Naji A, Le Rond S, Durrbach A, et al. $CD3^+CD4^{low}$ and $CD3^+CD8^{low}$ are induced by HLA-G: novel human peripheral blood suppressor T cell subsets involved in transplant acceptance. *Blood*, 2007, 110(12): 3936-48
- [22] LeMaoult J, Caumartin J, Daouya M, et al. Immune regulation by pretenders: cell-to-cell transfers of HLA-G make effector T cells act as regulatory cells. *Blood*, 2007, 109(5): 2040-8
- [23] Shortman K, Naik SH. Steady-state and inflammatory dendritic-cell development. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(1): 19-30
- [24] Gregori S. Dendritic cells in networks of immunological tolerance. *Tissue Antigens*, 2011, 77(2): 89-99
- [25] Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21: 685-711
- [26] Rutella S, Danese S, Leone G. Tolerogenic dendritic cells: cytokine modulation comes of age. *Blood*, 2006, 108(5): 1435-40
- [27] Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, et al. Balancing between immunity and tolerance: an interplay between dendritic cells, regulatory T cells, and effector T cells. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(6): 1365-74
- [28] Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(8): 610-21
- [29] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine $IL-35$ contributes to regulatory T-cell function. *Nature*, 2007, 450(7169): 566-9
- [30] Chui CS, Li D. Role of immunoglobulin-like transcript family receptors and their ligands in suppressor T-cell-induced dendritic cell tolerization. *Hum Immunol*, 2009, 70(9): 686-91
- [31] Román A, Rodríguez M, Herraiz MA, et al. Heterogeneous expression of HLA-G1, -G2, -G5, -G6, and -G7 in myeloid and plasmacytoid dendritic cells isolated from umbilical cord blood. *Hum Immunol*, 2009, 70(2): 104-9
- [32] Le Fric G, Gros F, Sebti Y, et al. Capacity of myeloid and plasmacytoid dendritic cells especially at mature stage to express and secrete HLA-G molecules. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(6): 1125-33
- [33] Bahri R, Naji A, Menier C, et al. Dendritic cells secrete the immunosuppressive HLA-G molecule upon CTLA4-Ig treatment: implication in human renal transplant acceptance. *J Immunol*, 2009, 183(11): 7054-62
- [34] López AS, Alegre E, LeMaoult J, et al. Regulatory role of tryptophan degradation pathway in HLA-G expression by human monocyte-derived dendritic cells. *Mol Immunol*, 2006, 43(14): 2151-60
- [35] Manavalan JS, Rossi PC, Vlad G, et al. High expression of $ILT3$ and $ILT4$ is a general feature of tolerogenic dendritic cells. *Transpl Immunol*, 2003, 11(3-4): 245-58
- [36] Chang CC, Ciubotariu R, Manavalan JS, et al. Tolerization of dendritic cells by T(S) cells: the crucial role of inhibitory receptors $ILT3$ and $ILT4$. *Nat Immunol*, 2002, 3(3): 237-43
- [37] Liang S, Ristich V, Arase H, et al. Modulation of dendritic cell differentiation by HLA-G and $ILT4$ requires the $IL-6$ - $STAT3$ signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(24): 8357-62
- [38] Liang S, Horuzsko A. Mobilizing dendritic cells for tolerance by engagement of immune inhibitory receptors for HLA-G. *Hum immunol*, 2003, 64(11): 1025-32
- [39] Ristich V, Zhang W, Liang S, et al. Mechanisms of prolongation of allograft survival by HLA-G/ $ILT4$ -modified dendritic cells. *Hum Immunol*, 2007, 68(4): 264-

- 71
- [40] Bacchetta R, Gregori S, Serafini G, et al. Molecular and functional characterization of alloantigen-specific anergic T cells suitable for cell therapy. *Haematologica*, 2010, 95(12): 2134-43
- [41] Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev*, 2008, 226: 205-18
- [42] Urosevic M, Kurrer MO, Kamarashev J, et al. Human leukocyte antigen G up-regulation in lung cancer associates with high-grade histology, human leukocyte antigen class I loss and interleukin-10 production. *Am J Pathol*, 2001, 159(3): 817-24
- [43] Urosevic M, Willers J, Mueller B, et al. HLA-G protein up-regulation in primary cutaneous lymphomas is associated with interleukin-10 expression in large cell T-cell lymphomas and indolent B-cell lymphomas. *Blood*, 2002, 99(2): 609-17
- [44] Zheng XQ, Li CC, Xu DP, et al. Analysis of the plasma soluble human leukocyte antigen-G and interleukin-10 levels in childhood atopic asthma. *Hum Immunol*, 2010, 71(10): 982-7
- [45] Urosevic M, Dummer R. HLA-G and IL-10 expression in human cancer--different stories with the same message. *Semin Cancer Biol*, 2003, 13(5): 337-42
- [46] Huang YH, Zozulya AL, Weidenfeller C, et al. T cell suppression by naturally occurring HLA-G-expressing regulatory CD4⁺ T cells is IL-10-dependent and reversible. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(2): 273-81