DÜZCE TIP DERGİSİ
DUZCE MEDICAL JOURNAL

DERLEME / REVİEW

Hla-G Ve Kanser İlişkisi

The Relation Between Hla-G And Cancer

[1] Ramazan MEMİŞOĞULLARI

[1] M. Engin ÖZCAN

[1] Taner UÇGUN

[1] Hilmi DEMİRİN

[1] Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 81620 Düzce

ÖZET

HLA antijenlerinin doku uyumu ve immünite açısından önemi bilinmektedir. HLA sınıf 1 antijenlerinden non-klasik gruba dâhil olan HLA-G'nin kanser immunitesindeki baskılayıcı rolü son zamanlarda yapılan çalışmalarda daha da açığa çıkarılmıştır. HLA-G normal durumlarda çok kısıtlı dokularda bulunmaktadır. Trofoblastlar gibi fetal dokularda, timik medulla, kornea, pankreatik adacıklarda ve eritroid ve endotelial hücre prekürsörlerinde bulunmaktadır. HLA-G ekspresyonu bu fizyolojik durumların dışında kanserler, transplantasyon, multiple scleroz, inflamatuar hastalıklar ve viral enfeksiyonlar gibi patolojik durumlarda da artmış seviyelerdedir. Bu derlemede HLA sistemi hakkında kısaca bilgi verilerek HLA-G ile kanser ilişkisini vurgulayan farklı kanser türleri üzerinde yapılmış çalışmaları ortaya koymak amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: HLA-G, kanser,tumör immunitesi

ABSTRACT

The importance of HLA antigens on immunity and tissue compatibility is known. The suppressor role of a non classical HLA antigen HLA-G is being clearer with the results of last studies. On normal situations its being is restricted in a few type of tissue. It can be found on fetal tissues like trophoblasts, tymic medulla, cornea, pancreatic islets and precursors of erithroid and endothelial cells. The expression of HLA-g is increased in the situations like malignities, transplantation, multiple sclerosis, inflammatory diseases and viral infections. In this review it is aimed to give short information on HLA system and to introduce the studies pronouncing the relation of HLA-G and malignities.

Key Words: HLA-G,cancer,tumor immunity

Submitted/Başvuru tarihi: 06.02.2012
Accepted/Kabul tarihi: 02.11.2011
Registration/Kayıt no: 11 11 167

Corresponding Address /Yazışma Adresi:

Dr. M. Engin ÖZCAN
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce
E-mail: drenginozcan@hotmail.com

© 2012 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

GİRİŞ

HLA antijenleri ilk kez lökositler üzerinde gösterildiklerinden bu ismi taşımaktadırlar. Çeşitli doku ve organlar üzerindeki varlıkları organ transplantasyonlarında uyum ve red gelişiminde ve bazı romatolojik hastalıkların tanılarında önem arz etmektedir.

Kromozom haritası üzerinde p21 noktasına denk gelen ve altıncı kromozom üzerinde bulunan MHC gen region adlı bölge tarafından kontrol altında tutulmaktadır. Dünya sağlık örgütü kontrolü altındaki HLA nomenklatür komitesi tarafından üç alt gruba ayrılmaktadır. MHC sınıf 1 antijenleri HLA A, B, C, E, F, G'den; MHC sınıf 2 antijenleri HLA DR, DP, DQ, DO, DN'den; ve MHC sınıf 3 antijenleri de HLA C2, C4A, C4B, PF, TNF-alfa ve β'dan oluşmaktadır (1). HLA sınıf 1 antijenlerden E, F, G antijenleri non-klasik olarak bilinmektedirler ve daha az dokuda bulunmaktadırlar. MHC sınıf 2 antijenleri ise daha fazla dokuda bulunmaktadır. Yine MHC sınıf 1 antijenlerine benzer şekilde MHC sınıf 2 antijenlerinden HLA DR, DP, DQ antijenleri klasik olarak gruplandırılır. Sınıf 2 moleküller otoimmun hastalıklarda immunitenin indüklenmesinde role sahiptirler.

Sınıf 1 antijenler tüm çekirdekli hücrelerin membranlarında bulunurlar ve CD8 T lenfositler ile köprü oluşturarak MHC aracılı immun yanıtın ortaya çıkmasını sağlarlar. Bu antijenler yapılarında 15. kromozom tarafından kodlanan ve hafif zincir özellikleri barındıran β-2 mikroglobulin adı verilmiş bir alt birime sahiptirler. Yapıdaki diğer bir zincir ise ağır zincir yapısında olan ve altıncı

kromozom tarafından kodlanan alfa zinciridir. Sınıf 1 antijenleri arasındaki işlevsel farklılıklar ağır zinciri kodlayan sınıf 1 genlerinden kaynaklanır. Sınıf 1 moleküllerinin esas görevi hücre içerisindeki peptidleri hücre yüzeyine taşımaktır. Böylece bireye ait olmayan bu moleküller sitotoksik T lenfositler tarafından alınırlar ve bu hücrelerin yok edilmesine giden süreç başlar (2).

Sınıf 2 antijenler sadece antijen sunan hücrelerde bulunurlar. Bu antijenlere ait genler hem α hem de β zincirlerinin genleridir. Sınıf 2 moleküllerinin görevleri sınıf 1 molekülleri ile benzerlik göstermektedir. Sınıf 2 molekülleri ekzojen kökenli peptidleri bağlayarak hücre yüzeyine taşır. İki sınıf molekülün yapıları arasındaki farklardan dolayı da peptidlerin büyüklük ve küçüklüklerine göre bağlama kapasiteleri ve affiniteleri farklılık göstermektedir. Sınıf 1 moleküller daha küçük peptidleri bağlayabilirler. Monosit, B lenfositi gibi, sınıf 2 molekülleri sentezleyebilen hücrelere fagositozla alınan ve lizozomlarda peptidlere parçalanan proteinler HLA-DM molekülünün yardımı ile sınıf 2 molekülüne bağlanır. Oluşan MHC-peptid kompleksi ekzositozla hücre membranına taşınır. Burada devreye CD4 yardımcı lenfositler girer. T lenfosit reseptörü ile sınıf 2 molekülü arasında oluşan köprü sonucunda yardımcı T lenfositlerinden interferon sentezi başlar. İnterferon ise uyarılan hücreden daha fazla sınıf 2 molekülü yapılmasını, dolayısıyla daha güçlü bir immun yanıtın ortaya çıkmasını sağlar. Tüm sitotoksik T lenfositleri, hemen tüm sınıf 1 antijenlerini tanımaktadırlar. Ancak BW4 antijeni doğal öldürücü hücre reseptörlerine bağlanabilmektedir (2).

HLA-G

Altıncı kromozomun p21 bölgesinin kısa kolu üzerinde lokalize olmasına rağmen HLA-G genetik farklılığı, yapısı, ekspresyonu ve fonksiyonu bakımından diğer HLA sınıf 1 moleküllerden ayrılır ve non-klasik olarak sınıflanır (3). HLA-G sadece 8 farklı protein çeşidi ile çok düşük oranda polimorfizm gösterir ve normal durumlarda çok kısıtlı dokularda bulunmaktadır. Trofoblastlar gibi fetal dokular, timik medulla, kornea, pankreatik adacıklar ve eritroid ve endotelial hücre prekürsörlerinde bulunmaktadır (4). HLA-G ekspresyonu bu fizyolojik durumların dışında kanserler, transplantasyon, multiple scleroz, inflamatuar hastalıklar ve viral enfeksiyonlar gibi patolojik durumlarda da artmış seviyelere sahiptir (4). HLA-G'nin dördü membrana bağlı, üçü çözünmüş yedi izoformu bulunmaktadır. Membrana bağlı izoformlar HLA-G1, G2, G3 ve G4 iken, çözünmüş izoformlar HLA-G5, G6 ve G7'dir. HLA-G'nin immünsüpresif etkisi ile kanser immünitesini olumsuz etkilediği iddia edilmektedir (4-9). Bu etkiden sorumlu majör izoformlar HLA-G1 ve G5'dir. Bu izoformlar etkilerini CD85j (ILT-2), CD85d (ILT-4), CD158d (KIR2DL4) ve CD160 (BY55) reseptörlerine bağlanarak gösterirler. CD85j (ILT-2); B, NK ve T hücreleri tarafından eksprese edilirken, CD160 (BY55); endotelial, NK ve T hücreleri tarafından eksprese edilir. CD85d (ILT-4), sadece makrofajlardan CD158d (KIR2DL4) ise sadece NK hücrelerden eksprese olur (10).

Membrana bağlı yapıdaki HLA-G1 de ortamda proteolitik enzimlerin bulunması durumunda ortama salınır ve sHLA-G1 halini alır. Primer transkriptin alternatif kesilip- yeniden birleştirmesi (alternatif splicing) HLA-G için anahtar öneme sahiptir ve hücre tipine bağlı olabilir. Elde edilen bilgilerin çoğu HLA-G1 ve HLA-G5 moleküllerinin ölçümü ile elde edilmiştir. Bu izoformlar üç globuler alt birimden oluşmaktadır (α- 1, 2, 3). Bu alt birimler non-kovalent olarak β-2 mikroglobuline ya da bir nonapeptide bağlıdır. Diğer izoformların 1 ya da 2 alfa birimi eksiktir. Ne β-2 mikroglobuline ne de mevcut peptidlere bağlıdırlar ve daha küçüktürler (3). Yüzeye bağlı eşdeğerleri gibi sHLA-G'ler de immünsupressif özelliklere sahiptir (10).

HLA-G'nin bu immunsupresif özellikleri gebelik, organ transplantasyonu ve otoimmun hastalıklar gibi durumlarda embriyonun uterin implantasyonuna yardım ederek, solid allograftların kabulüne katkı sağlayarak ve kişinin kendi bileşenlerine karşı geliştirdiği immuniteyi down-regule ederek yararlı etkilere sahip olsa da, kanser ve viral enfeksiyonlar gibi durumlarda ortaya çıkan anti-tümör ve anti-viral etkiyi azaltma özelliği ile zararlı duruma düşmektedir (11). HLA-G'nin immun baskılayıcı etkisinin kanser hastalarında gösterilmesi kendisine yeni bir belirteç olma beklentisi kazandırmış ve ayrıca yeni tedavi yöntemleri için hedef konumuna getirmiştir.

HLA-G BİR KANSER BELİRTECİ OLABİLİR Mİ?

Tümör belirteci diğer dokular ile kıyas edildiğinde daha yüksek seviyelerde kan, idrar veya herhangi bir vücut sıvısında tespit edilebilen maddedir. Hâlihazırda kullanılmakta olan birçok tümör belirteci bulunmakla birlikte bu belirteçlerin farklı dokulardan farklı fizyolojik ya da patolojik durumlarda da salınımlarının olması sensitivite ve spesifite konusunda sorunlara neden olmaktadır. İdeal tümör belirteci yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalı, tümör henüz çok küçük boyutlardayken ve tespit

edilememişken ölçülebilmeli ayrıca hastalığın gelişimi ve izleminin takibinde de kullanılabilmelidir. Kan ve idrar gibi non-invaziv ya da minimal invazyon ile elde edilen numunelerden çalışılabilinen tümör belirteçleri daha invaziv yöntemlerle elde edilenlerden kullanım açısından daha pratiktir Ekonomik olarak daha ucuz ve hasta açısından da daha konforlu ve daha az risk teşkiline sahiptirler. sHLA-G yani HLA-G5, G6, G7 ve ayrıca ortamda proteolitik ezimlerin varlığında salınan G1 izoformları serum (12), plazma (12) ve asit (13) gibi vücut sıvılarında ölçülebilmektedir. sHLA-G seviyelerinin melanom (14), akut lösemi, nöroblastom, lenfoproliferatif hastalıklar, göğüs kanseri, over kanseri ve akciğer kanseri (5) hastalarında sağlıklı kontrollerden yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13).

Melanom ve HLA-G

Melanomda serum sHLA-G seviyeleri normal sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur. Yapılan analizler sonucunda araştırmacılar sHLA-G seviyelerinin tümör yükü ve hastalığın ileri evreleri ile doğru orantılı olduğunu saptamışlardır. Ayrıca IFN- α ile tedavi de sHLA-G nin seviyelerini arttırmaktadır. Bu durum hastalığın evresi ve tümör yükünden bağımsızdır (14). Yapılan başka bir çalışmada HLA-G5 izoformunu sekrete eden M8 melanom hücrelerinin kendilerini doğal öldürücü hücre kaynaklı sitotoksiteden koruduğu sonucuna varmış ve buradan yola çıkarak HLA-G5 kaynaklı immuniteden kaçışı göstermişlerdir (15).

Lösemiler ve HLA-G

sHLA-G seviyelerinin akut lösemili hastalarda sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu rapor edilmektedir (16). Bu artış FABM4 ve M5 gibi monositik ve lenfoid seriyi etkileyen alt tiplerde %79 seviyelerinde iken, akut lenfoblastik lösemide %89'lara kadar çıkmaktadır. T hücreli ALL'lerde B hücrelilerden daha fazla sıklıkta yüksek seviyelere rastlanmıştır. Akut lösemi hastalarında hastalığın gidişatı ve sHLA-G seviyelerinin ilişkisi, öncesinde myelodisplazi ve diğer lökositozis durumlarının olup olmamasına bağlıdır (16).

Primer kutanöz lenfoma hastaları ile yapılan bir çalışmada, PCR ve İmmun-histokimya vasıtası ile HLA-G ve IL–10 ekspresyonu T ve B hücre kökenli tüm kutanöz lenfomalarda tespit edilmiştir. Kutanöz B hücreli lenfomanın ağrısız tipleri HLA-G pozitif iken, kutanöz T hücreli lenfomalarda HLA-G ekspresyonu hastalığın ileri evreleri ve yüksek dereceli histoloji ile ilişkili bulunmuştur (17).

B-KLL'li hastalarda yapılan bir çalışmada HLA-G ekspresyonu flow-sitometri ile tetkik edilmiş ve hastalarda HLA-G ekspresyonuna sahip lösemik hücre oranı %1 ila %34 arasında bulunmuştur. Yine bu çalışmada HLA-G pozitif ekspresyon ile progresyonsuz yaşam arasında belirgin korelasyon tespit edilmiştir. Bunun yanında HLA-G seviyeleri KLL'de kullanılan Binet evreleme sistemine göre A,B ve C evrelerinde belirgin olarak farklı bulunmuş ve HLA-G ile pozitif korelasyon bulunmuştur, fakat ZAP–70 ve CD38 arasında ilişki bulunamamıştır (18). Diğer bir çalışmada ise HLA-G seviyeleri yine flow-sitomerti ile ölçülmüş ve ekspresyonu real time-PCR ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada yine B-KLL'li hastalar üzerinde yapılmış ve ZAP–70 VE CD38 gibi bilinen prognostik belirteçler arasında ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda HLA-G eksprese eden B-KLL hücrelerinde HLA-G'nin immün kaçışta rolü olduğuna karar verilmiştir (19). Başka bir çalışmada ise sHLA-G sıklığı B-KLL hastalarında %70, B hücreli non-hodking lenfomalarda %53 ve T-hücreli non-hodking lenfomalarda %45 olarak bulunmuştur (20).

HLA-G ve Göğüs Kanseri

HLA-G ekspresyonu immün-histokimya ile, sHLA-G ölçümü ise ELISA ile belirlenmiş primer göğüs kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada HLA-G ekspresyonunun göğüs kanserli hastaların %70,7 (41/58)'inde pozitif olduğu ve hastalığın ileri evrelerindeki gruplarda bu sıklığın arttığı ortaya konmuştur. Ayrıca yine bu çalışmada normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sHLA-G seviyelerinin hasta grubunda dramatik olarak arttığı belirlenmiştir ve bu sonuçların sHLA-G'nin pre-operatif dönemde yararlı bir tanı aracı olabileceğinin gösterdiğine işaret edilmiştir (21).

Yapılan başka bir çalışmada HLA-G ekspresyonunun DNA indeks (DI) ve S fazı fraksiyonu (SPF) ile ilişkisine bakılmış, ayrıca sHLA-G seviyeleri sağlıklı kişilerle karşılaştırılmıştır. Malign örneklerin %40'ında yüzeyel HLA-G ekspreyonu saptanmış ve %24,4'ünde sitoplazmik patern tespit edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda sHLA-G seviyelerinin maligniteli hastalarda kontrollerden belirgin seviyede yüksek bulunduğu, sitoplazmik HLA-G ile DI ve SPF arasında negatif korelasyon olduğu ve sHLA-G ve SPF ile de aynı şekilde korelasyonun varlığı tespit edilmiştir. Bunun da hastalığın gidişatı ile ilişkisi bulunamamıştır. Bu çalışmada sonuç olarak HLA-G'nin yararlı bir prognostik belirteç olabileceği ve sHLA-G'nin göğüs kanserli hastalarda tümör belirteci olarak kullanılabileceği ortaya konulmuştur (22).

Kolorektal Kanserler ve HLA-G

sHLA-G seviyelerinin kolorektal kanserlerdeki durumunu ve benign/malign kolorektal kitlelerin

ayrımında kullanılabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada ELISA yöntemi ile sHLA-G seviyeleri ölçülmüştür. Bu çalışmada sHLA-G seviyelerinin kolorektal kanserlerde normal kolon/rektum, hiperplastik polip, inflamatuar bağırsak hastalıkları ve adenomlarından istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada bu ayrım konusunda CEA ve sHLA-G karşılaştırılmış ve sHLA-G'nin daha üstün olduğu istatistiksel olarak ortaya konmuştur (23).

Akciğer Kanseri ve HLA-G

Small cell ve non-small cell akciğer Ca hastalarının yer aldığı bir araştırmada sHLA-G ve HLA-I seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Alt gruplar dikkate alındığında small ya da non-small grupta sHLA-I seviyeleri artmış iken sHLA-G seviyelerinin özellikle non-small grupta yüksek bulunduğu ve non-small grup içinde de skuamoz hücreli tipte bu durumun belirgin olduğu saptanmıştır. sHLA-I seviyeleri <2800 ng/ml ve sHLA-G seviyeleri <40ng/ml olan hastalarda istatistiksel olarak daha uzun yaşam süresi gözlemlenmiştir. Bu cut-off değerler kullanıldığında istatistiksel olarak sHLA-G'nin ve sHLA-I'nin skuamoz hücreli tipte yaşam süresini göstermede belirgin prediktif olduğu saptanmıştır. Multivarie analizler de bu iki belirtecin hastalığın evresinden bağımsız olarak prognostik değere sahip olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak sHLA-G ve sHLA-I seviyelerinin akciğer kanserli hastalarda yaşam süresinin belirlenmesinde potent bir prediktör olduğu kanısına varılmıştır (5).

Yine akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da HLA-G ekspresyonu ile hastalık evresi arasında ilişkili olduğu rapor edilmiştir. sHLA-G seviyeleri normal kontrollerden yüksek bulunurken yine hastalığın evresi ile korele olarak bulunmuştur. Ayrıca sHLA-G seviyeleri > 32 ng/ml olan hastaların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu belirlenmiş, fakat benzer bir ilişki HLA-G ekspresyonu açısından saptanamamıştır. Bu hastalığın in-vitro bölümünde HLA-G ve sHLA-G'nin doğal öldürücü (NK) hücrelerin fonksiyonları üzerine etkisi de araştırılmış ve sonuç olarak HLA-G ve sHLA-G nin belirgin şekilde NK aracılı sitolizi azalttığı belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda yazarlar HLA-G ve sHLA-G nin iyi bir prognostik gösterge ve aynı zamanda NK aracılı sitolizi azaltmaları dolayısı ile iyi bir tedavi hedefi olabilecekleri kararına varmışlardır (24).

SONUÇ

HLA-G ekspresyonunun yapılan çalışmalarda da gösterildiği şekilde kanser biyolojisi ve özellikle immünolojisinde supresör etkilerinin olması özelliğiyle öne çıkmaktadır. HLA –G'nin serbest formu olan sHLA-G ELISA yöntemi ile kolay tespit edilebilmesi açısından ve yapılan çalışmalarda gösterilen tümör belirteci olma potansiyeliyle gelecekte kanser konusunda tanı ve tedavi hedefleri alt başlıklarında yapılacak birçok çalışmanın konusu olacağı tahmin edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akçam F.Z. HLA sistemi. Türkiye klinikleri J Med Sci. 2005;25:829-34.
2. Beksaç M. HLA ve doku tiplendirmesi Türk Hematoloji Derneği kan ve kemik iliği transplantasyonu kursu notları (sayfa 42-49) http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/hlavedokutiplendirilmesi.pdf (Erişim tarihi 26.10.2011).
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;68:417-31.
4. Edgardo DC, Benoit F, Nathalie RF, Moreau P, LeMaoult J. Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule. Blood. 2008;111:4862-70.
5. Schütt P, Schütt B, Switala M, et al. Prognostic relevance of soluable human leukocyte antigen–G and total human leukocyte antigen clas I molecules in lung cancer patients. Hum Immunol. 2010;71:489-95.
6. Seliger B. Schlaf G: Structure, expression and function of HLA-G in renal cell carcinoma. Semin Cancer Biol. 2007;17:444-50.
7. Evans C, Dalgleish AG, Kumar D. Review article: immune supression and colorectal cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24,1163-77.
8. Wiendl H, Mitsdoerffer M, Weller M. Hide-and-seek in the brain: arole for HLA-G mediating immune privilege for glioma cells. Semin Cancer Biol. 2003;13:343-51.
9. Robert LE, Xian PJ, Jeffrey TP, Brian GB, Jonathan FH. Human Leukocyte Antigen G Expression in Breast Cancer: Role in Immunosuppression cancer biotherapy and radiopharmaceutıcals. 2011;26(2):153-7.
10. Pistoia V, Morandi F, Wang X, Ferrone S. Soluable HLA-G are they clinically relevant? Semin Cancer Biol. 2007;17:469-79.
11. Yie S , Hu Z. Human Leukocyte Antigen-G (HLA-G) as a marker for diagnosis, prognosis and tumor immune escape in human malignancies. Histol Histolpathol. 2011;26:409-20.
12. soluable HLA-G ELisa Data Sheet Biovendor Research And Diagnostic Products
13. Rebmann V, Regel J, Stolke D, Grosse-Wilde H. Secretion of sHLA-G molecules in malignancies. Semin Cancer Biol. 2003;13:371–7.
14. Ugurel S, Rebmann V, Ferrone S, Tilgen W, Grosse-Wilde H, Reinhold U. Soluble human leukocyte antigen—G serum level is elevated in melanoma patients and is further increased by interferon-alpha immunotherapy. Cancer. 2001;92(2):369-76.
15. Lesport E, Baudhuin J, LeMaoult J, et al. Human melanoma cell secreting human leukocyte antigen-G5 inhibit natural killer cell cytotoxicity by impairing lytic granules polarization toward target cell. Hum Immunol. 2009;70(12):1000-5.
16. Gros F, Sebti Y, Guibert S, et al. Soluble HLA-G Molecules Are Increased during Acute Leukemia, Especially in Subtypes Affecting Monocytic and Lymphoid Lineages. Neoplasia. 2006;8:223–30.
17. Urosevic M, Willers J, Mueller B. 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;99:609-17.
18. Erikci AA, Karagoz B, Ozyurt M, Ozturk A, Kilic S, Bilgi O. HLA-G expression in B chronic lymphocytic leukemia: a new prognostic marker? Hematology. 2009;14(2):101-5.
19. Giannopoulos K, Dmoszyńska A, Bojarska-Junak A, Schmitt M, Roliński J. Expression of HLA-G in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). Folia Histochem Cytobiol. 2008;46(4):457-60.
20. Sebti Y, Le Friec G, Pangault C, et al. Soluble HLA-G molecules are increased in lymphoproliferative disorders. Hum Immunol. 2003;64(11):1093-101.
21. Chen H , Lin A, Shen C. Upregulation of human leukocyte antigen–G expression and its clinical significance in ductal breast cancer. Hum Immunol. 2010;71:892–8.
22. Sayed D, Badr G, Maximous D. HLA-G and its relation to proliferation index in and monitoring breast cancer patients. Tissue Antigens. 2010;75: 40-7.
23. Zhu C, Wang C, Zhang X. Serum sHLA-G levels: a useful indicator in distinguishing colorectal cancer from benign colorectal diseases. Int J Cancer. 2011;128:617–22.
24. Lin A, Zhu CC, Chen HX, et al. Clinical relevance and functional implications for human leucocyte antigen-g expression in non-small-cell lung cancer. J Cell Mol Med. 2010;14(9):2318-29.