

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## CONTRIBUCION DE LO GENETICO: RELACION ENTRE EL ANTIGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD HLA-B27 Y LAS ESPONDILOARTROPATIAS

Dr. SERGIO JACOBELLI GABRIELLI\*

La espondiloartritis anquilosante (EAA) es el prototipo de un grupo de enfermedades reumatológicas que comparten muchas características clínicas, epidemiológicas y genéticas y que colectivamente se denominan espondiloartropatías. Aparte de la EAA, esta denominación incluye el síndrome de Reiter, las artritis reactivas, las espondiloartropatías relacionadas con la psoriasis y con las enfermedades inflamatorias intestinales y también un grupo menos definido de artropatías en las que hay compromiso articular, de preferencia en extremidades inferiores, junto con compromiso ocular, entesitis o ambos. Aunque no se ha podido identificar la causa, su desarrollo se atribuye a la interacción entre un gen (o genes) de susceptibilidad de la enfermedad y un factor desencadenante ambiental, que para algunas de ellas, parece ser infeccioso. Si bien estas enfermedades tienen variaciones en su expresión clínica, todas comparten una asociación con un antígeno de histocompatibilidad (HLA) de clase I, el HLA B27.

La estructura básica de estos antígenos consiste en una cadena pesada muy polimorfa, codificada en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) en el cromosoma 6, y una cadena liviana, monomorfa, la beta2 microglobulina (beta2m), que está codificada en otro cromosoma fuera del CMH. La cadena pesada de 44 kd es la única que atraviesa la membrana celular. La porción extracelular de la cadena pesada tiene tres dominios denominados 1, 2 y 3. La beta2m se une a la cadena pesada en el dominio 3, que es conservado en las diversas moléculas B27 (Figura 1). Los dominios 1 y 2, en cambio, son muy polimorfos y forman una hendidura, donde se presentan péptidos a los linfocitos T que tienen el marcador CD8, que los caracteriza como citotóxicos (Figura 2). Estos péptidos son producidos por la maquinaria proteolítica de la célula, especialmente a nivel de proteosomas, y entran a la vía exocítica celular, donde se ensamblan con las moléculas de Clase I, condición necesaria para su expresión en la membrana celular.

Las variaciones en los aminoácidos que están en los dominios polimórficos de la molécula determinan los distintos tipos de HLA clase I. El HLA B27 tiene especificidad definida por serología. Sin embargo, al analizar los productos génicos del HLA B que reaccionan con el antisuero B27, se ha determinado que este antígeno tiene varios subtipos, de los cuales se han identificado 9 (\*2701 al \*2709). El análisis de la asociación de los subtipos en estudios de poblaciones, ha demostrado que todos se asocian con las espondiloartropatías, a excepción del 2703, cuya

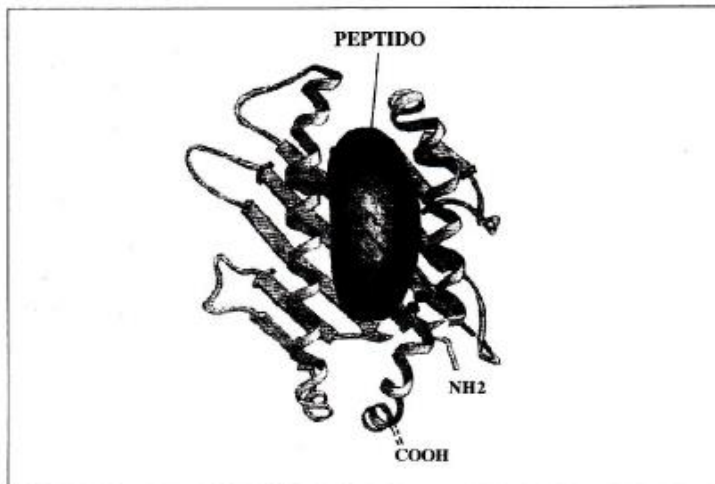


Figura 1: Visión lateral de una molécula de HLA clase I,

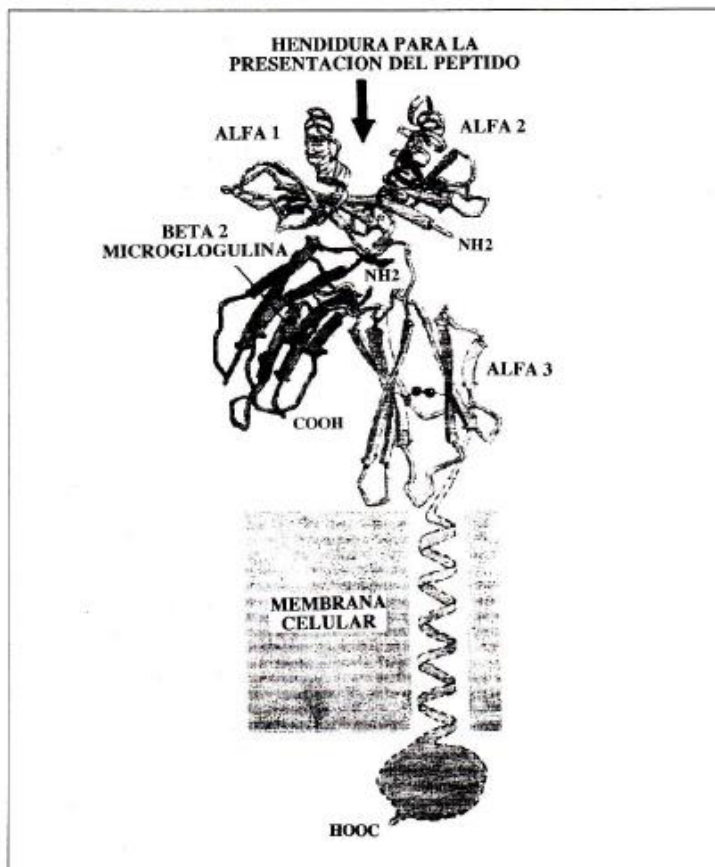


Figura 2: Hendidura que presenta el antígeno HLA con un péptido (Visto desde arriba).

\* Profesor Titular. Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología

asociación negativa en una población negra de Africa espera confirmación. Los subtipos que se encuentran con mayor frecuencia en la población general son el \*2702, \*2704 y \*2705, que es el más frecuente.

Alrededor del 90% de los enfermos con EAA son B27 positivos, constituyéndose así en la asociación más fuerte entre una enfermedad y esta región del cromosoma 6. La expresión del B27 confiere a los caucásicos un riesgo relativo de 84. Las diferencias de prevalencia de la EAA en distintas regiones del mundo reflejan las variaciones étnicas en la frecuencia del gen que codifica B27. En Chile, la frecuencia del B27 es de alrededor de 4% a 5%. En Estados Unidos y en Europa la frecuencia es alrededor de 8%. Para población blanca, la prevalencia de la espondiloartritis ha fluctuado entre 0,02 % y 0,22%. Un estudio en población esquimal circumpolar encontró una alta prevalencia del B27 (40%). En este grupo de 212 esquimales, la prevalencia de espondiloartropatía fue de 1,9%. En Holanda, la prevalencia de la EAA es de 0,2%. En los individuos B27 positivos, ésta aumenta 5 veces y aumenta otras 10 en los parientes de primer grado B27 positivos de enfermos B27 positivos. Por otro lado, Jarvinen encontró que la concordancia para la enfermedad era de 50% para gemelos monoigóticos B27 positivos y de 20% para gemelos dizigóticos B27 positivos.

Sin embargo, la asociación de un gen (o su producto) con una enfermedad no confirma necesariamente un papel directo de este gen en la enfermedad que se investiga. El trabajo de Rubin et al abordó este punto, al analizar casos múltiples en familias de Canadá. Estos autores encontraron en el análisis de asociación (*linkage analysis*) un valor  $>3$  para el logaritmo máximo de azar (LOD score). De este modo se demostró concluyentemente la asociación entre la región del Complejo Mayor de Histocompatibilidad y la EAA y se confirmó que genes dentro de esta región contribuyen directamente a la susceptibilidad genética de esta enfermedad.

Un hecho experimental con animales transgénicos relacionó la molécula B27 misma con la enfermedad. Los animales transgénicos se generan al incorporar en forma artificial genes extraños al huevo fecundado; de este modo, el animal que se desarrolle expresará el nuevo gen en todas sus células. Ratas transgénicas para el \*2705 con beta2m humana expresan una enfermedad espontánea que tiene muchas características de las espondiloartropatías. Al mantener estos animales en un ambiente libre de gérmenes aparece inflamación genital y lesiones en piel y uñas similares a la psoriasis, pero al mantenerlos sin esta condición, se evidencian artritis y lesiones inflamatorias intestinales. Las ratas transgénicas con B\*2702, presentan una frecuencia aumentada de entesopatía anquilosante, pero si están en un ambiente libre de gérmenes, no desarrollan esa enfermedad.

Estos hechos han puesto a la molécula misma de B27 en un papel central en la patogenia de las espondiloartropatías. Se han planteado varias hipótesis para explicar la observación que agentes infecciosos pueden desencadenar artritis reactivas en

individuos B27 positivos. Una de ellas se refiere a la identidad que podría existir entre una pequeña región de un antígeno humano, con secuencias aminoacídicas del germen invasor. Esto se ha llamado *mimetismo molecular*. Este mimetismo podría ser entre un producto génico estructural o la molécula misma B27. Si bien no es claro cómo tal mimetismo pudiera desencadenar una enfermedad con las características anatómicas de las espondiloartropatías, hay evidencias claras de identidad de determinantes antigénicos del HLA B27 con distintos productos bacterianos. Anticuerpos monoclonales anti-B27 reaccionan con glicoproteínas de la membrana celular bacteriana de *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumonia* y *Yersinia enterocolitica* 09. La activa investigación en este campo ha descubierto nuevas homologías entre el B27 y distintos componentes bacterianos.

La asociación del HLA B27 con las espondiloartropatías plantea también un papel central de los linfocitos T CD8+ en la patogenia a través de dos mecanismos. Por un lado, los antígenos de histocompatibilidad de clase I, como el B27, seleccionan en el timo el repertorio de receptores que tendrán los linfocitos durante toda la vida; por otro lado, los mismos antígenos ubicados en células determinadas, presentarán péptidos presuntamente artritogénicos a los linfocitos CD8 en la periferia. En enfermos con SIDA se ha encontrado evidencia que indica un compromiso probable de los linfocitos CD8+ en la patogenia de estas enfermedades: en ellos, a pesar de la supresión de los linfocitos CD4+, la población CD8+ no parece estar afectada y desarrollan artritis reactiva de agresividad poco frecuente, precedida de infecciones gastrointestinales o genitourinarias.

El análisis de los receptores de células T en los infiltrados sinoviales de enfermos con artritis reactivas no ha mostrado oligoclonalidad, esto es, no se ha encontrado evidencia de proliferación selectiva de sólo una pequeña población de linfocitos, que presumiblemente responderían a un péptido artritogénico. Si artificialmente se expande la población de linfocitos sinoviales, se encuentra sólo algunos subtipos de cadenas de receptores, lo que a algunos autores les sugiere que existiría cierta oligoclonalidad.

La idea emergente en la patogenia de estas enfermedades es que las bacterias participan, ya sea por la presentación a linfocitos CD8+ de péptidos bacterianos o autólogos inducidos por la infección bacteriana. Sin embargo, el HLA B27 no explica la enfermedad en los individuos B27 negativos. Es posible que existan otros genes de susceptibilidad involucrados, como pudieran ser los que codifican por el sistema proteolítico celular, que genera los péptidos adecuados para la estimulación de linfocitos T CD8+.

## REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Feltkamp TEW, Khan MA, López de Castro JA: The pathogenic role of HLA B27. *Inmunol Today* 1996, Vol 17; 1: 5-7.
2. López de Castro JA: Structural polymorphism and function of HLA B27:.. *Curr Opin Rheumatol* 1995, Vol 7; 270-1278.

3. Careless DJ, Inman RD: Etiopathogenesis of reactive arthritis and ankylosing spondylitis: *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 290-298.
4. Rubin LA, Amos CI, Wade J, Martin JR, Bale SJ, Little AH, Gladman DD, Bonney G, Rubenstein JD, Siminovitch KA: Investigating the genetic basis for ankylosing spondylitis: linkage studies with the major compatibility complex. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1212-1220.
5. Taurog JD, Richardson JA, Croft JA, Simmons WA, Zhou M, Fernandez-Sueiro JL, Balish E, Hammer RE: The germ free state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA- B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994; 180: 2359-2364.