

Rol Patogénico del HLA-β27 en las Pelviespondilopatías

Carla de la Fuente R.
Becada de Inmunología
Hospital Clínico, Universidad de Chile

INTRODUCCION

La molécula de HLA-B27 ha sido fuertemente asociada a un grupo de enfermedades reumáticas denominadas en conjunto Pelviespondilopatías. La asociación más importante es con la Espondilitis Anquilosante (EA), donde cerca del 95% de los pacientes son portadores de este HLA, constituyendo la patología humana más frecuentemente asociada con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) (1). Le siguen los pacientes con Artritis Reactiva, quienes presentan el HLA-B27 entre un 63% a 75% (2).

La frecuencia de esta molécula de MHC en individuos sanos varía en las distintas razas, siendo la más alta en poblaciones de nativos americanos y en esquimales (Tabla 1).

Se estima que en individuos caucásicos americanos y europeos la prevalencia de Espondilitis Anquilosante es de 0,1 a 0,9%; por lo tanto, afecta a aproximadamente el 2% de los portadores de HLA-B27 (3); esto sugiere que existen factores distintos al genético que determinan la aparición de la enfermedad.

Ahora bien, cuál es el verdadero rol del HLA-B27 en la patogenia de las pelviespondilopatías, aún no está claro, pero existen algunas hipótesis que lo involucran en el origen de estas enfermedades. A continuación revisaremos algunas características estructurales del HLA-B27, y posteriormente, algunas de estas hipótesis.

ESTRUCTURA DEL HLA-B27

La molécula de HLA-B27 está compuesta por una cadena pesada polimórfica de 45 kDa, la que se une en forma no covalente a una cadena monomórfica de 12 kDa, la β2 microglobulina. La cadena pesada tiene tres dominios: los dos primeros forman dos hélices antiparalelas sobre las cuales descansa una plataforma. Sobre ésta se ubica el sitio de unión del péptido, que está compuesto por un surco donde pueden unirse ocho a nueve aminoácidos. El péptido antigénico se asocia a la cadena pesada en varios lugares. Existen dos características importantes del HLA-B27 que lo diferencian de otras moléculas de HLA: una es la presencia de un residuo de arginina en posición 70 y la otra es el "bolsillo" B, el cual se ubica en la cadena pesada alrededor de la posición 45 y entra en contacto con un residuo del péptido antigénico; en este bolsillo se ubica un residuo de ácido glutámico, lo que determina que sólo pueda unirse a él un residuo del péptido que contenga arginina. Como resultado de esto, muchos péptidos antigénicos han sido asociados con el HLA-B27, porque tienen arginina en su segundo residuo (2, 4).

TABLA 1.
FRECUENCIA DE HLA-B27 EN DISTINTAS POBLACIONES (2).

POBLACION	FRECUENCIA
Europeos y americanos caucásicos	6-14%
Africanos y americanos negros	2-3%
Japoneses	<1%
Chinos	7-8%
Mexicanos mestizos	3-5,5%
Esquimales	30-40%
Nativos americanos navajos	36%
Nativos americanos haidas	50%

Existen al menos 24 subtipos distintos de HLA-B27. Estudios basados en su estructura y distribución étnica son consistentes en que el subtipo B*2705 sería el alelo ancestral (5). Este subtipo tiene distribución mundial y se encuentra en muchos grupos étnicos. La mayoría de los subtipos han sido asociados con EA. Las dos excepciones son el B*2706 (Tailandia e Indonesia) y el B*2709 (Cerdeña); estos dos alelos difieren en su aminoácido en posición 116, y pueden unir sólo un aminoácido alifático o aromático, en vez de tirosina. Esto ha sugerido que la susceptibilidad de los subtipos de HLA-B27 de unir péptidos artrítogénicos está dada por la presencia de una tirosina C-terminal. En general, los subtipos de HLA-B27 no discriminan entre las diferentes espondiloartropatías. El subtipo B*2705, sin embargo, se encuentra mucho más frecuentemente en caucásicos y está más fuertemente asociado a EA (2).

ROL PATOGENICO DEL HLA-B27

Se han planteado distintos mecanismos mediante los cuales el HLA-B27 podría participar en la patogenia de las pelviespondilopatías.

a) Hipótesis del péptido artrítogénico

La Hipótesis del Péptido Artrítogénico fue propuesta por Benjamin y Parham en 1990. Según este modelo, el evento patogénico inicial sería la activación de linfocitos T citolíticos (LTC) restringidos a HLA-B27, en respuesta a antígenos externos, por ejemplo, antígenos bacterianos, los que muestran una similitud antigénica con péptidos propios presentados por el HLA-B27. La respuesta cruzada de LTC activados contra estos antígenos propios puede llevar al daño e inflamación de los tejidos (6). Existen muchas evidencias circunstanciales que favorecen esta hipótesis, pero pruebas definitivas no han sido encontradas.

Parte de la evidencia que soporta esta hipótesis es el hallazgo en líquido sinovial de linfocitos T CD8+ citolíticos restringidos a HLA-B27 en pacientes con Artritis Reactiva (ARe) (6, 7), y LTC restringidos a HLA-B27 específicos contra autoantígenos, en individuos con EA y ARe (6, 8).

Alternativamente la artritis puede sólo resultar de una respuesta antibacteriana continuada mediada por HLA-B27 dentro de la articulación afectada. Varios estudios han demostrado la presencia de antígenos bacterianos en las articulaciones afectadas (2).

La frecuencia de asociación distinta entre diferentes subtipos de HLA-B27 a EA hace pensar fuertemente en la importancia del péptido en la patogenia de la enfermedad, ya que el polimorfismo del HLA-B27

afecta significativamente la especificidad del péptido y el reconocimiento de los LTC (5).

b) Homodímeros (HD) de HLA-B27

Recientemente ha sido demostrado por Allen y cols. (4) que las cadenas pesadas recombinantes de HLA-B27 pueden formar HD *in vitro*, gracias a la unión disulfuro entre dos residuos de cisteína que están en posición 67. Estos HD no contienen β2 microglobulina, pero son capaces de unir péptidos, y adoptan una conformación diferente a los complejos HLA-B27-β2 microglobulina estándar. Se ha demostrado que algunas líneas celulares transfectadas son capaces de expresar HD. Estos complejos pueden ser detectados en la superficie celular, y se expresan en forma mucho más abundante, cuando la presentación antigénica está deteriorada. No se sabe aún si los HD de HLA-B27 son expresión específica de espondiloartropatía, si en verdad se correlacionan con ésta, o si los pacientes HLA-B27 negativos expresan HD de otros HLA. Datos preliminares de Bowness y cols. mostraron que células T de pacientes con espondiloartritis y HLA-B27 (+) expresan un ligando para homodímeros de cadena pesada de HLA-B27. Un posible mecanismo mediante el cual los HD pueden provocar inflamación articular es la presentación a LT CD4. La presentación a LT CD4 es rara, pero puede ser favorecida en los HD de HLA-B27 por el despliegue de la hélice α1, lo que hace al complejo parecerse a una molécula de MHC clase II (Figura 1).

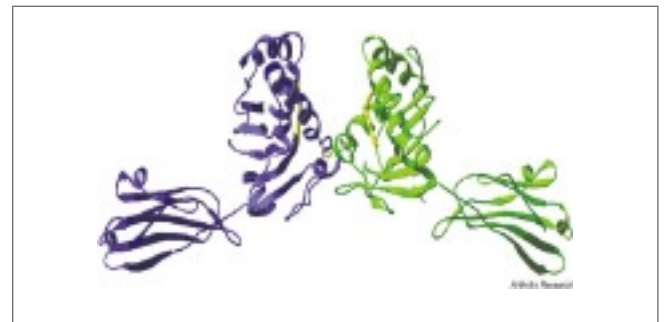


Figura 1. Modelo molecular hipotético de la estructura de un homodímero de cadena pesada de HLA-B27 (9).

A pesar de que la presentación a LT CD4 es posible, ésta no es capaz de activar la ZAP-70, lo cual puede constituir una señal aberrante. Alternativamente se ha planteado que los HD de HLA-B27 pueden ser ligandos para otros receptores (por ejemplo, para células NK), o factores humorales. Estudios actuales están destinados a determinar en qué condiciones se forman los HD *in vivo* y cuál es su contribución a la patogenia de las espondiloartropatías (4, 9-11).

c) Alteración de la respuesta inmune a infecciones

Existen recientes evidencias que sugieren que la ARE ocurre como resultado de una respuesta del huésped anormal a ciertas bacterias específicas, mediada en cierta forma por el HLA-B27 y otros genes, lo que resulta en una persistente diseminación de antígenos a estructuras articulares y no articulares.

Se ha visto que pacientes con EA tienen niveles séricos de anticuerpos anti *Klebsiella* mucho más altos comparado con controles. También se ha reportado que la respuesta T periférica a *Klebsiella pneumoniae* está disminuida en los pacientes HLA-B27 (+) con EA activa, comparada con controles normales (12, 14, 15).

Otras bacterias, como *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* y *Chlamydia trachomatis*, han sido relacionadas con la ARE. Estas bacterias artrítogénicas tienen en común que son invasivas e intracelulares. En algunas líneas celulares humanas transfectadas con HLA-B27, las bacterias invasivas son capaces de sobrevivir durante varios días en cultivo. Células HeLa transfectadas con HLA-B27 expresan en forma temprana los genes AP-1 y c-fos. Estos hallazgos sugieren que el HLA-B27 puede modificar señales de transducción de la célula huésped. El riesgo de adquirir *Salmonella* no está aumentado en los individuos HLA-B27, pero puede afectar profundamente la respuesta inmune alterando el grado de invasión y/o la replicación intracelular de la bacteria (2, 12).

d) Mimetismo molecular

El mimetismo molecular entre alelos HLA y agentes infecciosos ha sido por muchos años una posible explicación para la generación de autoinmunidad. Ha sido posible demostrar reactividad cruzada entre el HLA-B27 y muchas bacterias artrítogénicas; también se han definido secuencias homólogas lineales específicas de aminoácidos.

Búsquedas computacionales han sugerido que el HLA-B27 tiene más homología con bacterias Gram negativas entéricas que otros alelos HLA-B. Sin embargo, en ninguno de esos ejemplos han podido ser demostradas esas secuencias compartidas mediante anticuerpos monoclonales (2).

Estudios recientes, realizados en células T de líquido sinovial de distintas ARE, han mostrado un alto grado de conservación de la respuesta T, así como clones de LT CD8 reactivos contra el HLA-B27. De esta manera, la similitud entre el HLA-B27 y un antígeno, quizá un superantígeno, compartido con una bacteria artrítogénica pueda resultar en una falla en el reconocimiento del sistema inmune, pérdida de la tolerancia y desencadenamiento de una respuesta autoinmune, principalmente llevada a cabo por LT citotóxicos. Sin embargo,

aún no existen evidencias claras de cómo el mimetismo molecular puede jugar un rol claro en esta enfermedad (2).

e) Modelos animales

Existen al menos dos modelos murinos que intentan explicar la relación del HLA-B27 con artritis:

- En 1990, Hammer reportó el desarrollo espontáneo de artritis en ratas transgénicas portadoras del gen HLA-B27, más el de $\beta 2$ microglobulina humana. Estas ratas desarrollaban una enfermedad inflamatoria espontánea que afectaba articulaciones periféricas e intestino. Además, los estudios indicaban que para el desarrollo de la enfermedad era necesaria una alta expresión del producto transgénico en la superficie celular y una expresión del HLA-B27 en precursores hematopoyéticos, LT CD4, pero no en el timo.

- Taurog y cols. demostraron la importancia de antígenos ambientales en el desarrollo de la enfermedad en estos modelos animales. Ellos observaron que las ratas que crecían en ambientes estériles no desarrollaban la enfermedad inflamatoria articular ni intestinal; sin embargo, eran susceptibles a lesiones inflamatorias de piel y del tracto genital.

- Khare y cols., en 1995, observaron que ratones transgénicos con deficiencia de $\beta 2$ microglobulina endógena, que expresaban HLA-B27 humano y que podían o no expresar $\beta 2$ microglobulina humana, desarrollaban una artritis espontánea y alteraciones de las uñas. Esta inflamación afectaba principalmente las patas posteriores de las ratas machos. El reemplazo de la $\beta 2$ microglobulina murina por la $\beta 2$ microglobulina humana lleva a varios cambios conformacionales en la molécula de HLA-B27. Estos ratones expresan cadenas pesadas de HLA-B27 libres de $\beta 2$ microglobulina en la superficie de células mononucleares de sangre periférica. Además, el tratamiento *in vivo* de estos ratones con Acs monoclonales anticadenas pesadas de HLA-B27 disminuye la incidencia de enfermedad de las uñas y la artritis. Estos estudios demuestran claramente la participación de las cadenas pesadas de HLA-B27 en la patogenia de la artritis en estos modelos.

Estos modelos soportan la hipótesis de que el gen HLA-B27, y no otros genes ligados a él, es el causante de la artritis en estos animales (4, 9, 13).

CONCLUSIONES

Las artropatías seronegativas son un grupo de enfermedades de etiología desconocida que comparten una serie de características clínicas y etiopatogénicas. Dentro de estas características en común destaca la presencia

en un porcentaje importante de pacientes con HLA-B27 (+). Se ha planteado una serie de hipótesis que expliquen la participación de esta molécula en la patogenia de este grupo de enfermedades. Sin embargo, no ha sido posible explicar el desarrollo de estas patologías sólo en base a la existencia de esta molécula. Esto sugiere que al igual como ocurre en muchas otras enfermedades autoinmunes, las espondiloartropatías son el resultado de múltiples factores que deben asociarse para que se produzca la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brewerton D., Hart F., Nichols A., Caffrey M., James C., Sturrock R. Espondilitis Anquilosante y HL-A 27. *Lancet* 1973; 301(7809):904-907.
2. Rich R. Inmunología Clínica, Principios y Práctica. Capítulo 66, Espondiloartropatías. Segunda Edición, Editorial Mosby 2001.
3. Braun J., Bollow M., Remlinger G., Eggens U., Rudwaleit M., Distler A., Sieper J. Prevalencia de HLA-B27 positivo y negativo en donantes de sangre. *Arthritis and Rheumatism* 1998; 41(1):58-67.
4. Allen R y Bowness P. El rol del HLA-B27 en las Espondiloartropatías. *Immunogenetics* 1999; 50:220-227.
5. López de Castro J. HLA-B27 y la patogénesis de la Espondiloartritis. *Tissue Antigens* 2002; 60:191-205.
6. Hermann E y Yu D. Células T CD8 restringidas a HLA-B27 derivadas de líquido sinovial de pacientes con Artritis Reactiva y Espondilitis Anquilosante. *Lancet* 1993; 342:646-650.
7. Ugrinovic S., Mertz A., Wu P., Sieper J. Un nonúmero único de HSP de ver-sinia de 60 KD es el blanco de LTC restringidos a HLA-B27. *J Immunology* 1997; 159:5715-23.
8. Fiorillo M., Maragno M., Butler R., Dupuis M., Sorrentino R. Linfocitos T Cd8 + autorreactivos contra epítopes propios restringidos a HLA-B27 se correlacionan con Espondilitis Anquilosante. *Journal Clin Invest* 2000; 106:47-53.
9. McMichael A. y Bowness P. HLA-B27: función natural y rol patogénico en la espondiloartritis. *Arthritis Research* 2002; 4(supl 3):S153-S158.
10. Edwards J., Bowness P., Archer J. Jeckill y Hyde. La transformación del HLA-B27. *Immunology Today* 2000; 21(6):256-260.
11. Berthelot J., Glemarec J., Guillot P., Laborie Y., Maugars Y. Nuevas Hipótesis Patogénicas de las Espondiloartropatías. *Jone Bone Spine* 2002; 69:114-22.
12. Marker-Hermann E. y Hohler T. Patogénesis de las Artritis HLA-B27 positivas. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1998; 24 (4):865-81.
13. Sanjay K., Harvinder L., Chella D. Modelos animales de artritis asociados a HLA-B27. *Rheum Clin Dis North Am* 1998; 24(4):883-894.
14. Bowness P. El HLA-B27 en salud y enfermedad. *Rheumatology* 2002; 41:857-868.
15. Yu D. y Wiesenhutter C. HLA-B27 y patogenia del Síndrome de Reiter y la Espondilitis Anquilosante. *Up to Date* 2002; 10(1):