

# Nowe aspekty patogenezy spondyloartropatii zapalnych. Część I. Uwarunkowania genetyczne i rola cząsteczek HLA-B27

*New aspects of spondyloarthritis pathogenesis.*

*Part I. Genetic factors and role of HLA-B27 molecules*

**Ewa Kontny**

Zakład Patofizjologii, Immunologii i Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

**Słowa kluczowe:** czynniki genetyczne, klasyczne i nieklasyczne cząsteczki HLA-B27.

**Key words:** genetic factors, canonical and non-canonical HLA-B27 molecules.

## Streszczenie

Badania z ostatnich lat weryfikują zrozumienie patogenezy spondyloartropatii zapalnych (SpA). Wskazują one, że tradycyjne podtypy tej choroby mają wspólny komponent patogenezy. Składają się na niego pewne wspólne uwarunkowania genetyczne (allele *HLA-B27*, warianty genów *IL-23R*, *ERAP1*, *ERAP2*), które omówiono w niniejszym artykule. Oprócz tego istnieją podobieństwa dotyczące czynników środowiskowych i mechanizmów immunologicznych, co będzie przedmiotem następnych opracowań. Zmienił się również pogląd na rolę cząsteczek HLA-B27 w patogenezie SpA. Cząsteczki HLA-B27 występują w formie klasycznej i nieklasycznej, jako pojedyncze łańcuchy ciężkie lub ich homodimery. Cząsteczki klasyczne prezentują antygeny własne i obce, inicjując nabytą odpowiedź immunologiczną, natomiast cząsteczki nieklasyczne indukują odpowiedź autozapalną. W artykule omówiono również to zagadnienie.

## Summary

Recent data verify understanding of spondyloarthritis (SpA) pathogenesis by showing that there is the overlap between traditionally classified subtypes in terms of genetic background (*HLA-B27* alleles, variants of *IL-23R*, *ERAP1* and *ERAP2* genes), which is discussed in this article. Moreover, there is also similarity in environmental factors and immunopathology, which will be the subject of next review articles. The view on the role of HLA-B27 molecules in SpA pathogenesis has also been changed. HLA-B27 molecules exist as canonical and non-canonical subtypes. The latter are formed by free heavy chains or heavy chain homodimers. Canonical HLA-B27 molecules present self and non-self antigens and thus initiate acquired immune response. By contrast, non-canonical HLA-B27 molecules trigger autoinflammatory response. This question is also discussed in this article.

## Wstęp

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to przewlekłe choroby charakteryzujące się zapaleniem stawów o zróżnicowanym obrazie klinicznym, które w populacji ogólnej występują u 0,4–1,9% osób – częściej w krajach północnych niż południowych, co koreluje z obecnością antygeny zgodności tkankowej HLA-B27 w genotypach [1]. Na SpA częściej chorują mężczyźni niż kobiety, ale – jak wskazują najnowsze badania – przebieg zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u kobiet jest cięższy i atypowy (dominuje ból uogólniony i entezopatia,

a ból kręgosłupa jest mniej nasilony), także kobiety gorzej odpowiadają na leczenie [2].

Wspólnym komponentem SpA jest zapalenie, które może obejmować szkielet osiowy (kręgosłup, stawy krzyżowo-biodrowe), stawy obwodowe, przyczepy ścięgna, a także inne tkanki i narządy, np. skórę, jelito, oko. To zróżnicowanie pod względem lokalizacji procesu chorobowego odzwierciedla tradycyjny podział SpA na kilka podtypów: ZZSK, występujące najczęściej, tłuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), stwierdzone u 6–42% chorych na tłuszczycę, reaktywne zapalenie stawów (ReZS), roz-

---

### Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Ewa Kontny, Zakład Patofizjologii, Immunologii i Anatomii Patologicznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 25 40, e-mail: ewa.kontny@wp.pl

Praca wpłynęła: 14.02.2014 r.

wijające się po zakażeniach bakteryjnych, zapalenie stawów towarzyszące chorobom zapalnym jelit (ChZJ) oraz niezróżnicowane SpA. W ostatnich latach opublikowano liczne prace, które weryfikują i pogłębiają dotychczasowe zrozumienie patogenezy SpA. Wiele z nich wskazuje, że tradycyjne podtypy SpA łączy wspólny komponent patogenezy, obejmujący uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, a także mechanizmy immunologiczne. Za tą hipotezą przemawiają również obserwacje kliniczne, dokumentujące częste współwystępowanie różnych podtypów SpA (ZZSK, ŁZS, ChZJ) u tych samych pacjentów i ich rodzin, jak również ewoluowanie jednego podtypu SpA w inny u tego samego pacjenta [3].

Postęp badań nad patogenezą oraz dążenie do jak najwcześniejszego postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia przyczyniły się do wprowadzenia nowej klasyfikacji SpA. Obecnie wyodrębnia się częściej występującą (50–70% chorych) postać osiową oraz postać obwodową, uwzględnia się także objawy pozastawowe (m.in. zmiany tłuszczycowe, zapalenie jelit, błony naczyniowej oka) [4, 5]. Niektóre obserwacje wskazują na odrębność mechanizmów komórkowych i molekularnych biorących udział w patogenezie tych postaci SpA [3].

## Uwarunkowania genetyczne

W latach 70. ubiegłego wieku odkryto, że geny układu zgodności tkankowej (*human leukocyte antigens* – HLA) klasy I zwiększają ryzyko zachorowania na ZZSK (gen *HLA-B27*) i łuszczycę (gen *HLA-Cw6*). Częsteczkom HLA kodowanym przez te geny przypisywano udział w patogenezie, polegający na prezentowaniu antygenów, które inicjują odpowiedź immunologiczną z komponentem autoreaktywnym. Najnowsze badania wskazują, że istotne są również właściwości cząsteczek HLA niezwiązane z prezentacją antygenów, jak również oddziaływania pomiędzy genami.

### Geny układu HLA

Wśród chorych na ZZSK zdecydowana większość (90–96%) ma co najmniej jeden allel *HLA-B27*. Homozygotyczność nie wpływa na przebieg choroby, ale 3-krotnie zwiększa ryzyko jej wystąpienia [6]. Gen *HLA-B27* wykazuje większe powiązanie z postacią osiową niż obwodową SpA i silniejsze z ZZSK niż z innymi, tradycyjnymi podtypami SpA [7]. Częsteczki *HLA-B27* są wysoce polimorficzne – znanych jest 105 podtypów (*B\*27:01*–*B\*27:106*) kodowanych przez 132 allele. Tylko niektóre z nich, odmienne w różnych populacjach etnicznych, są czynnikami ryzyka rozwoju ZZSK, np. wśród rasy kaukaskiej jest nim allel *B\*27:05*, w populacji śródziemnomorskiej allel *B\*27:02*, a u Chińczyków allel *B\*27:04*. Allel *B\*27:09* nie jest czynnikiem ryzyka, a allelowi *B\*27:06*

przypisuje się działanie protekcyjne [8, 9]. Podtypy cząsteczek *HLA-B27* kodowane przez różne allele różnią się stabilnością i swoistością wiązania peptydów antygenowych, co wyjaśnia, dlaczego tylko niektóre allele są powiązane z ZZSK.

Inne geny HLA klasy I, *HLA-A\*0201* oraz *HLA-B60*, umiarkowanie zwiększają ryzyko zachorowania na ZZSK, ale u osób mających równocześnie geny *HLA-B27* i *HLA-B60* ryzyko zachorowania wzrasta wielokrotnie. Co istotne, genotyp *HLA-B27/B60* występuje aż u 18% chorych na ZZSK, a w populacji ogólnej zaledwie u 0,4% osób. Można oczekiwać, że oznaczanie obu genów ułatwi wczesną identyfikację osób szczególnie predysponowanych do rozwoju tej choroby [10, 11]. Niektóre geny HLA są powiązane z różnymi objawami klinicznymi, np. w ŁZS geny *HLA-B38* i *HLA-B39* z zapaleniem stawów obwodowych, *HLA-B27* z zapaleniem stawów kręgosłupa, a objawy okostawowe, *enthesitis* i *dactylitis*, odpowiednio z *HLA-DR7* i *HLA-B27* [12]. Z kolei *HLA-A02*, *HLA-B58* i *HLA-DRB1\*08* zwiększają ryzyko zapalenia błony naczyniowej oka [13].

Sama obecność genu *HLA-B27* nie wystarcza do rozwoju choroby, gdyż w populacji ogólnej tylko niewielki odsetek (ok. 5%) osób *HLA-B27+* zapada na ZZSK [13]. Ocenia się, że aż 90% ryzyka rozwoju ZZSK ma podłoże genetyczne, w tym udział *HLA-B27* jest największy (16–30%), a łączny udział pozostałych genów, których liczbę szacuje się na 15–50, stanowi zaledwie kilka procent [7]. Przypuszcza się, że w tworzeniu genetycznej predyspozycji choroby biorą udział także geny występujące rzadko, których ze względu na ograniczenia metodyczne nie uwzględnia się w badaniach.

### Geny spoza układu HLA

Wiele obserwacji wskazuje, że w ZZSK i przypuszczalnie innych SpA zaburzone jest przetwarzanie i prezentacja antygenów limfocytom T. W tym procesie biorą udział aminopeptydazy siateczki śródplazmatycznej (*endoplasmic reticulum endopeptidase* – ERAP), które działają jak „molekularne nożyczki” i przycinają peptydy antygenowe do odpowiedniej długości (8–9 aminokwasów), pozwalającej na wiązanie przez cząsteczki HLA klasy I, a następnie prezentację limfocytom TCD8+. Polimorficzne odmiany genów *ERAP1* i *ERAP2*, które kodują aminopeptydazy o zmniejszonej aktywności enzymatycznej, są związane z ZZSK i łuszczycą, natomiast z ChZJ jest związana jedynie analogiczna odmiana genu *ERAP2* [11, 12].

Co ciekawe, w ZZSK powiązania z genem *ERAP1* występują tylko u chorych *HLA-B27+*, a z genem *ERAP2* także u chorych *HLA-B27-*. Podobnie w łuszczycy – związek z genem *ERAP1* dotyczy tylko chorych *HLA-Cw6+*. Oprócz tego z ZZSK powiązane są geny kodujące ubikwityny –

enzymy, które znakują białka do degradacji w proteasomie [12]. Peptydy powstałe po tej degradacji są prezentowane przez cząsteczki HLA klasy I, w tym HLA-B27. Z ZZSK są powiązane polimorficzne odmiany różnych genów regulujących rozwój i różnicowanie limfocytów T, np. kodujących czynniki transkrypcyjne RUNX3, EOMES, TBX21, interleukinę 7 (IL-7) i jej receptor. Te warianty genów mogą zaburzać rozwój limfocytów T w grasicy i wpływać na powstawanie komórek [m.in. NK (*natural killers*), limfocytów  $T\alpha\beta$ , T CD8+,  $T\gamma\delta$ ], którym przypisuje się rolę patogenną [11, 14].

Z podatnością na ZZSK są powiązane liczne geny kodujące cytokiny, ich receptory i cząsteczki przekazujące sygnały z receptorów cytokinowych. Te powiązania dotyczą przekazywania sygnału przez czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* – TNF) (*loci* TNFRSF1A, TRADD i TNFSF15), przekazywania sygnału i wytwarzania interleukiny (IL) 1 (polimorficzne odmiany genów *IL-1R2*, *IL-1Ra*, *IL-1A*, *IL-1B*, *IL-1RN*), *IL-6* (polimorficzna odmiana genu *IL-6* i *STAT3*) oraz IL-23 [13–19]. Interleukinę 23 tworzą dwa łańcuchy – swoisty dla niej łańcuch IL-23p19 oraz łańcuch IL-12p40, wykorzystywany także przez IL-12. łańcuch IL-12p40 jest kodowany przez gen *IL-12B*, a genotyp *IL-12B A1188C* zwiększa 2-krotnie ryzyko rozwoju ZZSK i koreluje z klinicznie cięższym przebiegiem choroby [17]. Z ZZSK jest powiązanych również kilka polimorficznych odmian genu kodującego receptor dla IL-23 (*IL-23R*), przy czym warianty o obniżonej reaktywności na IL-23 są genami protekcyjnymi, a inne genami ryzyka [18, 19]. Z podatnością na ZZSK i ŁZS są związane także geny kodujące białka włączone w przekazywanie sygnału przez IL-23, np. wariant genu kodującego kinazę TYK2. W przypadku ZZSK zwiększa on ryzyko zachorowania niemal 8-krotnie [14]. Podobne zależności istnieją w łuszczycy i ChZJ [11].

Na uwagę zasługują też powiązania ZZSK z *loci*, w których znajdują się geny (*ANTXR2*, *HAPLN1*, *ANO6*) biorące udział w przebudowie kości [12], a także z genem *PTGER4* kodującym receptor EP4 dla prostaglandyny E2, która działa anabolicznie na tkankę kostną. Ponieważ receptor EP4 stymuluje również komórki dendrytyczne do wytwarzania IL-23, wariant genu *PTGER4* występujący u chorych na ZZSK może się przyczyniać zarówno do podtrzymywania procesu zapalnego, jak i nieprawidłowej odbudowy kości [13].

Receptory KIR (*killer-cell immunoglobulin-like receptors*) wiążą cząsteczki MHC klasy I. Wśród KIR są zarówno receptory aktywujące, jak i receptory hamujące czynność komórek, a wypadkową ich działania jest modulacja odpowiedzi immunologicznej i zwiększone przeżycie leukocytów. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że w genotypach chorych na ZZSK, zarówno z populacji kaukaskiej, jak i azjatyckiej, częściej występują geny ko-

dujące KIR o funkcjach aktywujących niż hamujących [20–22]. Receptorom KIR przypisuje się ważną rolę w patogenezie SpA. Ich udział w zwiększaniu lub zmniejszaniu ryzyka choroby jest złożony i zależy także od genów kodujących odpowiednie ligandy tych receptorów [22].

Mniej niż 10% chorych na ZZSK nie ma genu *HLA-B27*. Przebieg choroby u osób HLA-B27+ i HLA-B27– jest podobny, choć w tej ostatniej grupie rzadziej występuje zapalenie błony naczyniowej oka, a początek choroby przypada na wiek późniejszy. Dotychczas nie wykazano, aby inne geny układu HLA były związane z rozwojem choroby u osób HLA-B27–, wykluczono także udział genu *ERAP1*. Inne geny, np. związane z cytokinami (*IL-23R*, *IL-12B*), różnicowaniem limfocytów T, także regiony międzygenowe (2p15, 21q22), które przypuszczalnie zawierają elementy regulujące ekspresję innych genów, wykazują natomiast podobne powiązania w obu grupach [13].

## Rola cząsteczek HLA-B27 w patogenezie spondyloartropatii zapalnych

Fizjologiczną funkcją cząsteczek HLA-B27 jest prezentacja antygenów cytotoksycznym limfocytom TCD8+, które niszczą komórki zakażone, ale mogą także powodować autoimmunizacyjne niszczenie własnych tkanek. Charakterystyczną cechą cząsteczek HLA-B, zwłaszcza HLA-B27 związanych z SpA oraz HLA-B57 związanych z łuszczycą, jest to, że bardzo dobrze prezentują antygeny wirusowe. Z tego powodu u osób zdrowych HLA-B27+ rozwija się bardzo skuteczna odpowiedź na zakażenia niektórymi wirusami (np. HCV, grypy, EBV, HIV). Odbywa się to jednak kosztem gorzej funkcjonujących mechanizmów immunoregulacyjnych, co sprzyja rozwojowi reakcji autoimmunizacyjnych [23, 24].

Spośród innych cząsteczek HLA klasy I cząsteczki HLA-B27 wyróżniają się również trzema unikatowymi cechami: 1) swoistością wiązania peptydów antygenowych, 2) tendencją do nieprawidłowego fałdowania łańcuchów ciężkich, 3) predylekcją do tworzenia cząsteczek atypowych. Poprzez wszystkie te właściwości klasyczne i nieklasyczne cząsteczki HLA-B27 mogą się przyczyniać do rozwoju SpA, biorąc udział odpowiednio w rozwoju odpowiedzi nabytej oraz autozapalnej.

### Prezentacja peptydów antygenowych

Cząsteczkę HLA-B27 tworzy polimorficzny łańcuch ciężki (*heavy chain* – HC) wraz z łańcuchem lekkim, którym jest  $\beta$ 2-mikroglobulina ( $\beta$ 2M). Dwie ( $\alpha$ 1 i  $\alpha$ 2) z trzech zewnątrzkomórkowych domen HC tworzą rowek wiążący peptydy antygenowe – te domeny odznaczają się polimorfizmem będącym podstawą różnic pomiędzy cząsteczkami. W rowku wiążącym antygen jest 6 zagłę-

bień (A-F), zwanych kieszonkami, do których wchodzi łańcuchy boczne („kotwiczące”) peptydów antygenowych. Częsteczką HLA-B27 wiąże peptydy, które powstają po degradacji w proteasomie białek znajdujących się wewnątrz komórki, zarówno własnych, jak i obcych, np. bakteryjnych i wirusowych zakażających komórkę. Takie peptydy są najpierw transportowane do siateczki śródplazmatycznej (*endoplasmic reticulum* – ER), gdzie po „przycięciu” do odpowiedniej długości przez aminopeptydazy ERAP łączą się z częsteczkami HLA-B27, a powstałe kompleksy są transportowane przez aparat Golgiego na powierzchnię komórki prezentującej antygen i prezentowane limfocytom TCD8+.

O swoistości wiązania peptydów antygenowych decyduje struktura rowka, a zwłaszcza kieszonek przyłączających aminokwasy kotwiczące. Częsteczki HLA-B27 związane i niezwiązane z SpA różnią się budową kieszonek F, przez co w częsteczkach związanych ze SpA, np. B\*27:05, rowek jest szerszy i bardziej plastyczny, co umożliwia wiązanie peptydów o różnicowanej długości i powinowactwie. Taka nietypowa budowa częsteczek HLA-B27 może wpływać na repertuar prezentowanych antygenów (m.in. peptydów artretogennych), a także na negatywną selekcję limfocytów T w grasicy [25].

Ostatnio wykazano także różnice w budowie kieszonek B [26]. Kieszonka B zwykle wiąże argininę znajdującą się w pozycji 2 peptydu (ArgP2). W warunkach *in vivo* częsteczki B\*27:05 wiążą również peptydy, które w pozycji 2 mają glutaminę (GlnP2). Peptydy z GlnP2 są krótkie, mają podobne niskie powinowactwo do wszystkich podtypów częsteczek HLA-B27, ale z B\*25:05 wiążą się w innej konformacji, przez co są bardziej immunogenne. Co istotne, takie peptydy wykazują znaczną homologię z peptydami pochodzącymi z bakterii patogennych. Te obserwacje dostarczają nowych przesłanek przemawiających za hipotezą o infekcyjnym podłożu SpA i rolę częsteczek HLA-B27 w patogenezie wynikającą z prezentacji peptydów artretogennych.

### Nieprawidłowe fałdowanie łańcucha ciężkiego i nieklasyczne częsteczki HLA-B27

Właściwe zwijanie (fałdowanie) białka jest niezbędne do utrzymania stabilnej struktury przestrzennej polipeptydu, koniecznej do pełnienia przez białko określonej funkcji. Łańcuchy ciężkie częsteczek HLA-B27 (HCB27) mają tendencję do nieprawidłowego, spowolnionego zwijania, za co odpowiedzialna jest kieszonka B. Niedobór  $\beta$ 2M i peptydów antygenowych w ER nasila te procesy [24]. Część HCB27 nie wiąże  $\beta$ 2M, są to tzw. wolne łańcuchy ciężkie (*free heavy chains* – FHC). Allele związane z SpA (B\*27:05) tworzą więcej FHC niż allele niezwiązane z chorobą (B\*27:09) [27]. U chorych na SpA

ekspresja FHC na komórkach prezentujących antygen jest podwyższona, zwłaszcza w tkankach objętych zapaleniem [28]. Podobnie jest w modelach SpA u zwierząt, gdzie poziom ekspresji FHC koreluje również z ciężkością choroby [29].

„Wolne” łańcuchy ciężkie mogą również tworzyć homodimery (B27<sub>2</sub>). Wiele doniesień dokumentuje zwiększoną ekspresję także częsteczek B27<sub>2</sub> na leukocytach pochodzących od chorych na ZZSK [30]. Dimeryzacja HCB27 jest zjawiskiem złożonym, w którym biorą udział różne reszty cysteinowe, tworzące mostki dwusiarczkowe pomiędzy łańcuchami. Homodimeryzacji sprzyja niedobór czynnościowy enzymu ERAP1, ponieważ jego konsekwencją jest ograniczenie i/lub modyfikacja puli peptydów w siateczce śródplazmatycznej. Wpływa nań również stan oksydacyjno-redukcyjny komórki, dlatego homodimeryzacja może się zmieniać podczas zapalenia. Końcowym efektem homodimeryzacji jest utworzenie heterogennej puli częsteczek B27<sub>2</sub> – ich udział w procesach patogennych towarzyszących SpA jest jeszcze nieznanym [31].

Akumulacja źle sfalutowanych i/lub niesfalutowanych białek zaburza czynność siateczki śródplazmatycznej. Aby przywrócić homeostazę, takie białka, np. nieprawidłowo zwinięte HCB27, są translokowane do cytozolu i tam degradowane – zjawisko to nosi nazwę „degradacji białek związanej z retikulum endoplazmatycznym” (*endoplasmic reticulum-associated protein degradation* – ERAD). Innym sposobem przywrócenia homeostazy jest autofagia, polegająca na sekwestracji i degradacji lizosomalnej wybranych komponentów komórkowych. Proces ten jest wykorzystywany m.in. w sytuacji stresu komórkowego i podczas eliminacji patogenów wewnątrzkomórkowych.

Jeśli procesy naprawcze są nieskuteczne, to w komórce uruchamiana jest tzw. odpowiedź na niesfalutowane białka (*unfolded protein response* – UPR). Podczas UPR komórki syntetyzują różne cytokiny prozapalne, m.in. TNF i IL-23, którym przypisuje się kluczową rolę w patogenezie SpA. Takie komórki są również szczególnie podatne na stymulację przez ligandy receptorów toll-podobnych (TLR3 i TLR4), które synergistycznie zwiększają wytwarzanie cytokin [24]. Przypuszcza się, że w sytuacji miernie nasilonego zapalenia tkanek spowodowanego przez UPR, czynniki patogenne rozpoznawane przez TLR mogą wywoływać bardzo burzliwą produkcję cytokin prozapalnych (TNF, IL-1, IL-6, IL-23) i hamujących osteoklastogenezę (IFN- $\beta$ ). W końcu może to powodować rozwój odpowiedzi zapalnej i zaburzać homeostazę kości, z charakterystyczną dla SpA dominacją procesów anabolicznych nad katabolicznymi. Za taką sekwencją zjawisk przemawiają badania u szczurów transgenicznych z wprowadzonym ludzkim genem *HLA-B27* [32].

Niektóre obserwacje wskazują, że w komórkach krwi obwodowej chorych na ZZSK i ReZS HLA-B27+ dochodzi do UPR, ale inne badania oceniające makrofagi kwestionują istnienie tego zjawiska [33, 34]. Niemniej jednak udowodniono, że zwiększona ekspresja IL-23 w jelicie grubym u chorych na ZZSK z subkliniczną postacią ChZJ jest spowodowana akumulacją źle sfalduowanych HCB27, powodującą przede wszystkim autofagię i słabiej wyrażoną UPR [35]. Chociaż obserwacje te przemawiają za tym, że łańcuchy ciężkie cząsteczek HLA-B27 mogą naruszać homeostazę komórki i przez to inicjować odpowiedź zapalną, to wymagają dalszych dowodów.

### Aktywacja komórek immunologicznych przez nieklasyczne cząsteczki HLA-B27

Na komórkach układu immunologicznego, przede wszystkim limfocytach T i komórkach NK, występują receptory z rodzin KIR i LILR (*leukocyte immunoglobulin-like receptors*) o właściwościach immunoregulacyjnych, które rozpoznają różne cząsteczki HLA, w tym klasyczne i nieklasyczne cząsteczki HLA-B27. Atypowe cząsteczki HLA-B27 (dimery i multimery złożone z HCB27) wiążą się z KIR i LILR ze znacznie silniejszym powinowactwem niż cząsteczki klasyczne [36, 37]. Te różnice są szczególnie duże w przypadku receptora KIR3DL2 [38]. Na komórkach NK i limfocytach TCD4+ izolowanych z krwi i stawów obwodowych osób HLA-B27+ chorych na SpA ekspresja KIR3DL2 jest znacznie podwyższona [30, 39]. We krwi obwodowej osób zdrowych odsetek limfocytów TCD4+KIR3DL2+ wynosi poniżej 5%, a u chorych na SpA sięga aż 35%. Co więcej, u chorych na SpA takie limfocyty są obecne nie tylko we krwi, lecz także w tkance jelita i w okolicy stawów krzyżowo-biodrowych [30].

Jest interesujące, że podwyższony odsetek komórek NK i limfocytów T mających receptory KIR3DL2 stwierdza się u osób dorosłych z ustalonym ZZSK, natomiast w młodzieńczej postaci SpA jest zwiększony jedynie odsetek limfocytów T KIR3DL2+. Podobne różnice zaobserwowano w ekspresji KIR3DL2 na komórkach pochodzących od chorych na ReZS i z ustalonym rozpoznaniem ZZSK [39]. To sugeruje, że ekspresja KIR3DL2 na limfocytach T może być istotna w zapoczątkowaniu, a na komórkach NK w podtrzymywaniu odpowiedzi zapalnej.

Jak już wspomniano, na leukocytach pochodzących od chorych na SpA jest zwiększona liczba atypowych cząsteczek HLA-B27, które mogą być rozpoznawane przez receptory KIR/LILR. W warunkach *in vitro* wiązanie nieklasycznych cząsteczek HLA-B27 przez KIR3DL2 na limfocytach T i komórkach NK zwiększa przeżycie tych komórek i produkcję IL-17, a hamuje wytwarzanie IFN- $\gamma$  [37]. Limfocyty TCD4+KIR3DL2+ mają zwiększoną ekspresję markerów charakterystycznych dla limfocytów Th17, wytwarzają również więcej IL-17 niż analogicz-

ne limfocyty u osób zdrowych. Liczba tych komórek jest wyższa u chorych na SpA HLA-B27+ niż u osób zdrowych HLA-B27+, a najmniejsza u osób zdrowych HLA-B27- [39].

Ostatnio wytworzono przeciwciało monoklonalne, które hamuje oddziaływania nieklasycznych cząsteczek HLA-B27 z receptorami KIR3DL2 i hamuje negatywne skutki tych oddziaływań (przeżycie i proliferację komórek NK, wytwarzanie IL-17). Przeciwciało to może wkrótce znaleźć zastosowanie terapeutyczne [28].

### Podsumowanie

Najnowsze badania wskazują, że w tworzeniu predyspozycji do rozwoju SpA oprócz alleli HLA-B27 może brać udział nawet kilkadziesiąt innych genów i/lub regionów genowych. Wśród nich są geny: 1) regulujące nabytą odpowiedź immunologiczną (związane z prezentacją antygenów, rozwojem i różnicowaniem limfocytów T), 2) kodujące cytokiny i/lub związane z przekazywaniem sygnału przez cytokiny (TNF, IL-1, IL-6, IL-23), 3) związane z aktywacją komórek przez nieklasyczne cząsteczki HLA-B27 (geny *KIR*), 4) geny związane z przebudową kości. U chorych na ZZSK HLA-B27+ i HLA-B27- pewne uwarunkowania genetyczne są identyczne (np. polimorficzne odmiany genów *IL-23R* i *IL12B*, geny związane z różnicowaniem limfocytów T). Niektóre z genów (allele *HLA-B27*, warianty *IL-23R*, *ERAP1* i/lub *ERAP2*) tworzą wspólny komponent podłoża genetycznego różnych podtypów SpA. Ważne są również oddziaływania pomiędzy genami, gdyż zwiększają ryzyko choroby (*HLA-B27/B60*) albo tworzą istotny element patogenezy, związany z prezentacją antygenów (*HLA-B27* i *ERAP1*).

Udział cząsteczek HLA-B27 w patogenezie SpA nie ogranicza się, jak wcześniej sądzono, do zapoczątkowania odpowiedzi nabytej, ale może polegać także na inicjowaniu odpowiedzi o cechach autozapalenia, co jest konsekwencją unikatowych cech tych cząsteczek. Role tych cząsteczek opisują 3 hipotezy. Najstarsza hipoteza artretogennych peptydów zakłada, że klasyczne cząsteczki HLA-B27, utworzone przez HCB27 i  $\beta$ 2M, prezentują podobne pod względem molekularnym antygeny własne i/lub bakteryjne, a aktywowane limfocyty T, wśród których są klony autoreaktywne, są głównymi komórkami toczącej się odpowiedzi nabytej. Najnowsze badania wskazują, że upośledzona aktywność aminopeptydaz ERAP może zmieniać repertuar prezentowanych peptydów antygenowych, a przez to swoistość odpowiedzi nabytej. Sprzyja również tworzeniu nieklasycznych cząsteczek HLA-B27. Druga hipoteza opiera się na doniesieniach wskazujących, że HCB27 mają tendencję do nieprawidłowego fałdowania i akumulacji w siateczce śródplazmatycznej, co aktywuje komórki do pełnienia funkcji prozapalnych, np. wytwarzania TNF,

IL-23, IL-1, IFN- $\beta$ . Podstawą trzeciej hipotezy jest tworzenie przez HCB27 nieklasycznych cząsteczek HLA-B27 (np. FHC, B27<sub>2</sub>). Takie cząsteczki są rozpoznawane przez receptory KIR/LILR występujące na komórkach układu immunologicznego (głównie na limfocytach T i komórkach NK), co zapoczątkowuje i podtrzymuje odpowiedź zapalną. Odpowiedź zapalna inicjowana przez źle związnięte HCB27 i nieklasyczne cząsteczki HLA-B27 jest niezależna od rozpoznania antygeny, ma zatem cechy reakcji autozapalnej. Powyższe hipotezy nie wykluczają się, gdyż w tej samej komórce cząsteczki HLA-B27 mogą wywoływać wszystkie powyższe efekty.

*Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.*

### Piśmiennictwo

- Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 351.
- van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1221-1224.
- Paramarta JE, Baeten D. Spondyloarthritis: from unifying concepts to improved treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2013 Dec 24; doi: 10.1093/rheumatology/ket407.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777-783.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 25-31.
- Cauli A, Dessole G, Vacca A, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis but not disease outcome is influenced by the level of HLA-B27 expression, which shows moderate variability over time. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 214-218.
- McHugh K, Bowness P. The link between HLA-B27 and SpA – new ideas on an old problem. *Rheumatology* 2012; 51: 1529-1539.
- Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 363.
- Van Gaalen FA. Does HLA-B\*2706 protect against ankylosing spondylitis? A meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 8-12.
- van Gaalen FA, Verduijn W, Roelen DL, et al. Epistasis between two HLA antigens defines a subset of individuals at a very high risk for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 974-978.
- Robinson PC, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Mol Immunol* 2014; 57: 2-11.
- O'Rielly DD, Rahman P. Advances in the genetics of spondyloarthritis and clinical implications. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 347. doi:10.1007/s11926-013-0347-x.
- Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis – beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 296-304.
- International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes C, Hadler A, Pointon J, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013; 45: 730-738.
- Monnet D, Kadi A, Izac B, et al. Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 885-890.
- Lea WI, Lee YH. The association between interleukin-1 polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 370-374.
- Wong RH, Wei JC, Huang CH, et al. Association of IL-12B genetic polymorphism with the susceptibility and disease severity of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2012; 39: 135-140.
- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between interleukin-23R polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2012; 61: 143-149.
- Duan Z, Pan F, Zeng Z, et al. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1209-1214.
- Wang S, Li G, Ge R, et al. Association of KIR genotype with susceptibility to HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 538-541.
- Moon SJ, Oh EJ, Kim Y, et al. Diversity of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in uveitis associated with autoimmune diseases: ankylosing spondylitis and Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2013; 21: 135-143.
- Conigliaro P, Scivo R, Valesini G, Perricone R. Emerging role for NK cells in the pathogenesis of inflammatory arthropathies. *Autoimmunity Rev* 2011; 10: 577-581.
- Sorrentino R, Böckmann RA, Fiorillo MT. HLA-B27 and antigen presentation: At the crossroads between immune defense and autoimmunity. *Mol Immunol* 2014; 57: 22-27.
- Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol* 2014; 57: 44-51.
- Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, Schmieder P. Structural and dynamic features of HLA-B27 subtypes. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 411-418.
- Infantes S, Lorente E, Barnea E, et al. Natural HLA-B\*2705 protein ligands with glutamine as anchor motif: implications for HLA-B27 association with spondyloarthritis. *J Biol Chem* 2013; 288: 10882-10889.
- Cauli A, Shaw J, Giles J, et al. The arthritis-associated HLA-B\*27:05 allele forms more cell surface B27 dimers and free heavy chain ligands for KIR3DL2 than HLA-B\*27:09. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1952-1962.
- Payeli SK, Kollnberger S, Marroquin Belaunzaran O, et al. Inhibiting HLA-B27 homodimer-driven immune cell inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3139-3149.
- McHugh K, Rysnik O, Kollnberger S, et al. Expression of aberrant HLA-B27 molecules is dependent on B27 dosage and peptide supply. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 763-770.
- Shaw J, Hatano H, Kollnberger S. The biochemistry and immunology of non-canonical forms of HLA-B27. *Mol Immunol* 2014; 57: 52-58.

31. Lenart I, Guiliano DB, Burn G, et al. The MHC class I heavy chain structurally conserved cysteines 101 and 164 participate in HLA-B27 dimer formation. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16: 33-43.
32. Layh-Schmitt G, Yang EY, Kwon G, Colbert RA. HLA-B27 alters the response to TNF alpha and promotes osteoclastogenesis in bone marrow monocytes from HLA-B27 transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2123-2131.
33. Feng Y, Ding J, Fan CM, Zhu P. Interferon-gamma contributes to HLA-B27-associated unfolded protein response in spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2012; 39: 574-582.
34. Zeng L, Lindstrom MJ, Smith JA. Ankylosing spondylitis macrophages produce greater interleukin-23 in response to lipopolysaccharide without significant Unfolded Protein Response induction. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3807-3817.
35. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis* 2013 Jun 5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202925.
36. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum* 2012; 46: 2972-2982.
37. Shaw J, Kollnberger S. New perspectives on the ligands and function of the killer cell immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in health and disease. *Front Immunol* 2012; 3: 339.
38. Wong-Baeza I, Ridley A, Shaw J, et al. KIR3DL2 binds to HLA-B27 dimers and free H chains more strongly than other HLA class I and promotes the expansion of T cells in ankylosing spondylitis. *J Immunol* 2013; 190: 3216-3224.
39. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cell expressing KIR3DL2 and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol* 2011; 186: 2672-2680.