

HLA -AUTOINMUNIDAD Y ENFERMEDAD

Un dogma en inmunología está relacionado con la especificidad de las células T, B y macrófago en la respuesta inmunitaria. Un grupo de inmunólogos desde la década de 1970 han construido un modelo de autoinmunidad asociando la especificidad de ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (C.M.H.) a nivel de las células presentadoras de antígenos (macrófago, células dendríticas) y su interacción con los receptores de células T y B y los exoantígenos y autoantígenos, y los mecanismos de presentación antigénica en las diferentes enfermedades. La asociación de ciertos alelos específicos del C.M.H. que interactúan con linfocitos T, B y macrófagos auto-reactivos y ciertos antígenos individuales y particulares desencadenando una autoinmunidad determinada como: (lupus, artritis reumatoidea, poli-dermatomiositis, síndrome de Sjogren primario, esclerodermia), en un huésped genéticamente susceptible. A pesar de más de 30 años de investigación continua no existe una evidencia relevante para explicar claramente la autoinmunidad en las enfermedades mencionadas anteriormente y antes por el contrario algunos paradigmas como el papel de las células T autorreactivas para explicar el horror autotoxícus descrito por Ehrlich a comienzos del siglo XX ha venido cambiando. Las primeras observaciones sobre lo mencionado anteriormente está relacionado con la delección de células T autorreactivas durante la selección positiva y negativa y su educación en el timo, no necesariamente esta se realiza en dicho órgano; se ha notado en algunas publicaciones recientes que las células T pueden proteger contra la autoinmunidad como la describen Bauer y cols¹ en 1998, Seddon y Mason² en modelos experimentales en animales, han demostrado la presencia de células T anérgicas y primitivas en sangre periférica que son reguladas por células T que constantemente son estimuladas por autoantígenos específicos, lo que demuestran este par de investigaciones la ausencia de selección positiva y negativa en el timo y como se lleva a cabo la protección al desarrollo de autoinmunidad al producir eficientemente factor transformante Beta del crecimiento (TGF)- β e IL-10. Otro trabajo interesante es el realizado por Klimiuk, Goronzy y Weyand³ de la Clínica Mayo quienes demostraron que las células TCD8⁺ producen la IL-16 y esta citoquina al parecer tiene un efecto anti-inflamatorio como la IL-4 y la IL-10 y regulatoria en la sinovial inflamada que participa en las fases de iniciación y perpetuación de la artritis reumatoidea. Estos trabajos le pueden generar horror autotóxico a Burnet y a todos los investigadores sobre la tolerancia inmunológica, que nunca se imaginarían la presencia de células T anérgicas y primitivas en sangre periférica, estos experimentos abren la caja de Pandora para mirar a la autoinmunidad con ojos bien abiertos, ya que en el nuevo milenio que ya se inició, la concepción de autoinmunidad y enfermedad va a cambiar en un alto porcentaje.

La artritis reumatoidea es la enfermedad reumática en donde los dogmas inmunológicos para explicar la autoinmunidad se han venido cambiando a través de los nuevos Paracelsos de la inmunología celular y la biología molecular, especialmente a nivel de las de células T "protectoras de autoinmunidad" en sangre periférica y la IL-16.

El otro concepto paradigmático son las moléculas de clase II y artritis reumatoidea (A.R.), con el concepto del péptido "artritogénico" localizado en la tercera región hipervariable que puede inducir autoinmunidad en un huésped genéticamente (teoría del mimetismo molecular, expresión aberrante de las moléculas de clase I y II, teoría del epítope compartido) o la presencia de un péptido protector. Otro concepto necesario de re-evaluar son las contribuciones de los alelos relacionados con la subregión HLA-DR y DQ y la artritis reumatoidea. Al revisar las

diferentes publicaciones sobre los diferentes alelos y artritis reumatoide informados en las diferentes subregiones se han publicado los siguientes:

DQ3 DQB1*03/DQA1*03, (DQB1*04/DQA1*03) en una población asiática que se encuentra en desequilibrio de unión con el DR4 y el alelo DR9 y DQ5 (DQB1*0501) DQ A1*0101 y además un desequilibrio de unión con el DR1 y el alelo DR10⁴⁻⁹.

Los trabajos de Zanelli, Breedveld y Vries y cols¹⁰⁻¹² demuestran la importancia del haplotipo DQ3 y DQ5 y su asociación con la artritis reumatoidea es interesante si está de acuerdo a la expresión de la carga genotípica homocigótica de estos alelos, ya que DQ3/3 y no DQ3/5 se asocia a la AR, como se explica a continuación: OR (odds ratio), OR 20; 83 DQ3/3 versus 4.48 del DQ 3/5 y si la carga genotípica está relacionada con DQ5/5 el OR es de 4.98, a diferencia si la carga genotípica es DQ3/X ó DQ5/X que el riesgo es menor (OR 2.97 y 2.72) respectivamente para la expresión de artritis reumatoide. Pero si los pacientes tienen en su tercera región hipervariable DRB1 el motif (esencia) la secuencia de aminoácidos DERAA el OR o riesgo para el desarrollo de la AR es de 0.18 lo que sugiere un factor de protección para la AR y no la susceptibilidad genética para el desarrollo de la enfermedad. Otro grupo de investigadores demuestran que ciertos alelos a través de técnicas de microsatélites como los alelos homocigóticos D6STNF α 2 se asocian fuertemente a la AR entre los heterocigotos DQ2-DR3/DQ3-DR4, y la AR es más agresiva, estos loci se encuentran cerca de las moléculas de clase II y III¹³⁻¹⁴. Zanelli y cols¹² plantean la posibilidad de un factor amplificador que puede localizarse en este "bloque" del cromosoma 6 y puede predisponer a un proceso amplificador y aberrante a nivel de la inflamación sinovial, independiente de las diferentes subregiones de las moléculas de clase II y por ello la complejidad para explicar la artritis a través de los conceptos de la inmunogenética como lo es la asociación con los diferentes alelos DRB1*, 0401, 0404, 0405, 0408; DRB1*-0101 y 0110, DRB1*-1402 y DR9. De acuerdo a esta nueva concepción, existirían 4 marcadores genéticos DQ3, DQ5, DERAA y el factor amplificador sobre tres loci que se encuentran en desequilibrio de unión sobre dos cromosomas y de acuerdo a la herencia codominante que se mencionó anteriormente se produce la asociación AR - HLA, no porque el HLA predisponga a la enfermedad, sino que este complejo mayor de histocompatibilidad falló en la protección más que en la predisposición de esta interacción trimolecular como es la presentación de antígeno¹², sin olvidar lo mencionado anteriormente sobre el concepto de protección periférica de autoinmunidad y sin olvidarse del papel de algunas células como las dendríticas¹⁶⁻¹⁷ en las articulaciones diartrodiales: Estas observaciones nos hace replantear que la asociación tan simplista como la asociación entre HLA y AR no es clara, ya que menos del 50% de la predisposición genética a la AR no se encuentra relacionada con el HLA, sino que intervienen otros genes y solamente con el nuevo desarrollo del genoma humano a través de técnicas más sofisticadas logremos ir clarificando^{12,18}. Mi inquietud la he tenido hace algún tiempo debido a que el HLA-DR4 es muy frecuente en la población aborígen y poca AR se observa en esta población, excepto en algunas poblaciones como en los guambianos en las que se encontró un alelo caucásico (DRB1*0404)¹⁹ y el alelo 1402 en los indios yakima²⁰.

Otra patología muy interesante en la que actualmente se cuestiona su patogénesis son las espondiloartropatías seronegativas asociadas al HLA-B27 y a sus subtipos, que a través de las técnicas de biología molecular se describen nuevos subtipos y su asociación a la espondilitis anquilosante. Walter P. Maksymowych²¹ de la Universidad de Alberta en Canadá cuestionan otro paradigma relacionado con las patogénesis de las espondiloartropatías, cuyo origen Ball²² en 1971, y en los libros de Calin²³ publicado en 1993 y Van der Linden²⁴ en 1997 afirman que el sitio primario del inicio de esta patología se encuentra a nivel de la entesis (Entesitis) y que la entesitis a nivel yuxtaarticular se asocia a la generación de citoquinas proinflamatorias que luego inducen sinovitis como lo afirman McGonagle y cols²⁵ en la revista LANCET en 1998. Pero estas explicaciones anteriores no clarifican bien los conceptos sobre sacroilitis, las manifestaciones extraarticulares y las osteitis subcondrales; ya que el autoantígeno blanco para el proceso inflamatorio no es claro en el concepto de iniciación y perpetuación a través de una entesitis. Por ello la explicación alterna que realiza Maksymowych²¹ en el editorial de octubre de 2000, este investigador plantea una hipótesis en la cual el autoantígeno (cartílago, o fibrocartílago) induce la presentación de antígeno en un huésped genéticamente susceptible (HLA-B27*02 y 05) iniciándose el proceso auto reactivo en

estos tejidos, extendiéndose a nivel del esqueleto axial y periférico, ocasionando las diferentes manifestaciones clínicas como la entesitis, la sacroilitis, la osteítis y las manifestaciones extra-articulares de las espondiloartropatías seronegativas.

Así de esta manera la concepción del origen de las enfermedades reumáticas, con la ayuda de las imágenes como en el caso de las espondiloartropatías seronegativas y la biología celular y molecular nos orienta a buscar otros horizontes, para explicar a través de la autoinmunidad del fibrocartílago, la patogénesis y las manifestaciones clínicas de las espondiloartropatías, pues a pesar de que el planteamiento de Maksymowych²¹ es una alternativa nueva, no lo explica todo, nos induce a continuar nuevos estudios y nuevos retos en este grupo de patología.

Otro paradigma que estableció Moll y Wright²⁶ en 1973 fue la definición de artritis psoriásica, ya que los autores la definen como una artritis inflamatoria asociada con psoriasis y factor reumatoideo negativo, pero puede ocurrir co-ocurrencia con artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante que desconcierta al clínico, si realmente todo se debe a la psoriasis o es una co-ocurrencia. Buscamos una explicación a través de la inmunogenética, pero en ocasiones los resultados nos crea en algunos casos confusión. Es interesante el editorial de Barton, Bruce y Silman²⁷ quienes analizan claramente la asociación de la artritis psoriásica con algunos estudios de HLA como son su asociación a los alelos B13, B38, B39, DR7 y si estos alelos se encuentran en desequilibrio de unión con CW6 y si la artritis psoriásica pudiese ser independiente de la psoriasis, un ejemplo de ello es la asociación del HLA-B27 con un subgrupo de pacientes con artritis psoriásica con sacroilitis independiente de la psoriasis y además con compromiso de las articulaciones interfalángicas distales, lo que lo hace independiente de la espondilitis anquilosante: También la artritis psoriásica se asocia con genes no relacionados con el CMH, como el polimorfismo del promotor del factor de necrosis tumoral y con el MIC A que son independientes de la psoriasis, pero a la vez existen otros alelos como el TAP1* 0101 que se asocia a la psoriasis y no a la artritis psoriásica²⁷, así de esta manera la artritis psoriásica representa otra adivinanza de una enfermedad dentro de otra enfermedad como lo analizan Barton y cols²⁷ y se requieren muchos estudios para lograr comprender esta enfermedad.

Juan Manuel Anaya dirige un interesante trabajo sobre la genética del Lupus humano, en la que participan varios investigadores como José A. Gómez, José F. Molina y Paula A. Correa al estudiar el polimorfismo de genes TAP1 y TAP2 en pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico y describen el alelo TAP2*0201 como un marcador de susceptibilidad en los pacientes con lupus²⁸.

En el lupus eritematoso generalizado se puede plantear la siguiente pregunta: ¿Es el lupus un síndrome o una enfermedad? La respuesta sería que es un síndrome debido a la gran heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, de laboratorio, los diferentes mecanismos patogénicos implicados, los diferentes subgrupos clínicos, etc. Y como síndrome, los postulados de Koch no se pueden relacionar con el lupus, ya que este síndrome como prototipo de enfermedad autoinmune solo se puede explicar de acuerdo a los criterios de Witebsky; para explicar algunos de estos mecanismos patogénicos se requiere del apoyo de la genética y así de esta manera el síndrome del lupus, prototipo de una enfermedad autoinmune, los factores genéticos tienen un papel importante en la expresión fenotípica de las manifestaciones clínicas y una expresión genotípica que los induce; los mecanismos por los cuales los genes determinan la susceptibilidad no está totalmente dilucidado pero se puede encontrar algunos alelos que se asocian al lupus, sobresalen HLA-B8, DR2, DR3 y la deficiencia homocigótica de C4, C4A, y C4B. Existen otros genes localizados en la región III del complejo mayor de histocompatibilidad, como los genes de las proteínas de choque térmico (HSP70-2), que se producen a través del stress y son proteínas importantes en el transporte intercelular y en el plegable de las proteínas, estas proteínas de choque térmico (HSP70) son una de las primeras proteínas en aparecer en el origen de la vida y de acuerdo a la ontogenia, cuando se inició la vida y se establecieron las primeras proteínas, estas se originaron en las temperaturas extremas y por ello sirven actualmente como chaperonas. Algunos grupos han logrado demostrar la susceptibilidad de los genes y específicamente el loci HSP70- 2 por el grupo español de Pablos, Arnaiz – Villena, Gómez – Reina y Cols²⁹, en pacientes con lupus, se encontró además un desequilibrio de unión entre el HSP70 y el HLA-DR3; Jarjour y cols³⁰, en una población negra, la asociación con el HSP70-2 fue independiente del desequilibrio de unión, otro grupo como el mexicano donde participa Vargas -

Alarcón, Julio Granados, Jorge Alarcón Varela y Arnaiz-Villena de España no encontraron la asociación del polimorfismo del HSP70-2 en 32 pacientes lúpicos en la población mestiza mexicana³¹. Esta variabilidad en la población es lo que hace difícil lograr la asociación de un HLA determinado y sus diferentes alelos, con un síndrome como el lupus, donde puede fallar un aminoácido a nivel de la presentación del antígeno o existir otros genes no asociados al HLA, que aún falta por estudiar.

Algunos grupos de investigación han propuesto al proto-oncogene Bcl-2³² los genes de la IL-10³³ y sus efectos sinérgicos como uno de los mecanismos para explicar la patogénesis del lupus, ya que el gene Bcl-2 se encuentra en una región citogénica localizada a nivel cromosómica en 18q ó 21-23, y como el gen Bcl-2 se encuentra localizado en esta región y este proto-oncogen participa en los mecanismos de apoptosis, se planteó la posibilidad de su participación en la génesis del lupus, pero un estudio multidisciplinario desarrollado con técnicas de microsatélites entre pacientes con lupus y sus familiares de origen sueco y mexicano, no se encontró la asociación del Bcl-2, la IL-10 en este grupo de pacientes y la relación del lupus con este pequeño segmento citogénico 18q 21-23 posiblemente esté relacionado con otros genes³⁴.

Por ello el trabajo de Anaya, Gómez, Molina y Correa sobre la asociación del TAP2*0201 como un alelo que participa en la susceptibilidad al lupus es un aporte importante a la literatura, como otro alelo más de susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad. Como una conclusión final de este análisis es mantener una nueva perspectiva de entender las enfermedades reumáticas como patologías poligénicas, multifactoriales y que además desconocemos muchos factores del ambiente que contribuyen al desarrollo de cada una de estas enfermedades reumáticas.

ANTONIO IGLESIAS GAMARRA

Profesor Titular

Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia
Hospital San Juan de Dios

Referencias

1. Bauer J, Lanoue A, Franzke A, et al. Interleukin 10 secretion and impaired effector function of major histocompatibility complex class-II – restricted T cells anergized in vivo. *J. Exp Med* 1998; 187: 177-183.
2. Seddon B, Mason D. Peripheral autoantigen induces regulatory T cells that prevent autoimmunity *J. Exp Med* 1999; 189: 877-882.
3. Klimiuk PA, Goronzy JJ, Weyand CM. IL-16 as an anti-inflammatory cytokine in rheumatoid arthritis. *J. Immunol* 1999; 162: 4293-4299.
4. De Vries RRP, Nijenhuis LE, Khan MA, Mehara NK. Paradoxical inheritance of HLA-linked susceptibility to rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1985; 26: 286-289.
5. Van der Horst-Bruinsma IE, Visser H, Hazes JMW et al. HLA-DQ-associated predisposition to and dominant HLA-DR-associated protection against rheumatoid arthritis. *Human Immunol* 1999; 60: 152-158.
6. Mu H, King M-C, Criswell LA. Relative predispositional effects and mode of inheritance of HLA-DRB1 alleles among community-based Caucasian females with rheumatoid arthritis. *Genet Epidemiol* 1998; 15: 123-134.
7. Visser H, Zanelli E, van laar JM et al. Strong association of HLA-DRB1*0301/x and DRB1*0101/0301 genotypes with sarcoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: S180.
8. Ettinger RA, Liu AW, Nepom GT, Kwok WW. Exceptional stability of the HLA-DQA1*0102/DQB1*0602 ab protein dimer, the class II MHC molecule associated with protection from insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Immunol* 1998; 161: 6439-6445.
9. Mafei A, Harris PE, Reed EF et al. Differential expression of insulin-dependent diabetes mellitus associated HLADQA1 alleles in vivo. *Eur J. Immunol* 1997; 27: 1549-1556.
10. Zanelli E, Vos K, Lambooy E et al. TNFa microsatellite polymorphism distinguishes HLA-DQ3DR4-positive rheumatoid arthritis patients from HLA-DQ3DR4-positive patients with other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41: S62.

11. Zanelli E, Huizinga TWJ, Guerne P-A et al. An extended HLA-DQ-DR haplotype rather than DRB1 alone contributes to RA predisposition. *Immunogenetics* 1998; 48: 394-401.
12. Zanelli E, Breedveld FC, Vries RRP. HLA association with autoimmune disease: a failure to protect. *Rheumatology* 2000; 39: 1060-1066.
13. Moghaddam PH, Zwinderman AH, de Kniff P et al. TNFa microsatellite polymorphism modulates the risk of IDDM in Caucasians with the high risk genotype HLA-DQA1*0501-DQB1*0201/DQA1*0301-DQB1*0302. *Belgian Diabetes Registry Diabetes* 1997; 46: 1514-1515.
14. Singal DP, Li J, Ye M, Lei K. D6S273 microsatellite polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1998; 52: 353-358.
15. Iglesias-Gamarra, Forero Ilera F, Valle Oñate R. Patogénesis de la artritis reumatoidea en: *Artritis Reumatoide*. Editores Luis Alberto Ramírez Gómez, Juan Manuel Anaya. Asociación Colombiana de Reumatología. 1998 Editorial Médica Colombiana. Medellín. Pp 3-22.
16. Thomas R, Lipsky PE. Could endogenous self-peptides presented by dendritic cells initiate rheumatoid arthritis? *Immunol Today* 1996; 17: 559-564.
17. Inaba K, Pack M, Inaba M et al. High levels of a major histocompatibility complex II-self peptide complex on dendritic cells from the T cell areas of lymph nodes. *J Exp Med* 1997; 186: 665-672.
18. Fazekas de St Groth B. The evolution of self-tolerance: a new cell arises to meet the challenge of self-reactivity. *Immunol Today* 1998; 19: 448-454.
19. Junis JJ, Salazar M, Deulofeut R, Iglesias A, Nates J, Yunis E, Yunis EJ. DRB1*0404 al et rheumatoid arthritis in the Guambianos Amerindian Tribe of Colombia *Arthritis Rheum* 1994; 37: 52.
20. Wilkens RF, Nepom GT, Marks CR, Netles YM, Nepom BS. The association of HLA-DW16 with rheumatoid arthritis in Yakima indians: Further evicence for the shared epitope "hypothesis Arthritis Rheum" 1991; 34: 43-47.
21. Maksymowych W. Ankylosing Spondylitis: at the interface of bone and cartilage *J. Rheumatol* 2000; 27: 2295-2301.
22. Ball J. Entesopathy of rheumatoid and ankylosing spondilitis *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 213-223.
23. Calin A. Ankylosing spondilitis. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woop, Glass DN, editors. *Oxford textbook of rheumatology*. Oxford, New York, Tokyo Oxford University Press: 1993; 681-690.
24. Vander Linden S. Harris ED Jr, Sledge CB, editors. *Texbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 969-982.
25. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998; 352: 1137-1140.
26. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
27. Barton AC, Bruce IN, Silman AJ. Genetic studies of Psoriatic Arthritis: Dissecting Joints and Skin. *J. Rheumatol* 2001; 28: 3-5.
28. Molina JF, Correa P, Gómez JA, Molina J, Amaya J.M. Polimorfismo de genes TAP1 y TAP2 en pacientes colombianos con lupus eritematoso Sistémico TAP2*0201 es un marcador de susceptibilidad. En prensa.
29. Pablos JL, Carreira PE, Martín-Villa JM, Montalvo G, Arnaiz-Villena A, Gómez-Reino JJ. Polymorphism of the heat-shock protein gene HSP70-2 in SLE. *Br. J. Rheum* 1995; 34: 721-723.
30. Jarjour W, Reed AM, Gauthier J, Hurt S, Winfield J.B. The 8.5 kb PstI allele of the stress proteingene, HSP70-2. An independent risk factor for systemic lupus erythematosus in African Americans? *Hum Immunol* 1996; 45: 59-63.
31. Vargas-Alarcón G, Granados J, Martinez-Laso J, Gomez-Casado E, et al. Lack of association between the polymorphism at the heat-shock protein (HSP70-2) gene and systemic lupus erythematosus (SLE) in the mexican mestizo population. *Genes and Immunity* 2000; 1: 367-370.
32. Gatenby PA, Irvine M. The Bcl-2 proto-oncogene is over expressed in systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmunity* 1994; 7: 623-631.
33. Alarcón-Riquelme ME, Lindquist AK, Jonasson I, et al Genetic analysis of the contribution of IL-10 to systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol* 1999; 26: 2148-2152.
34. Johansson C, Castillejo-López C, Johanneson B, Svenungsson E, et al. Association analysis with microsatellite and SNP markers does not support the involvement of Bcl-2 in systemic lupus erythematosus in Mexican and Swedish patients and their families. *Genes and Immunity* 2000; 1: 380-385.