

REVISION DE TEMAS

INMUNOGENETICA DEL HLA-B27

ANTONIO IGLESIAS GAMARRA*, JULIO GRANADOS ARRIOLA**

En los últimos cinco (5) años el avance de la biología molecular ha podido clarificar los subtipos del B27 y así poder estudiar su ontogenia. Esta revisión tiene el propósito de analizar la estructura y función de las moléculas de clase I, como una unidad funcional en la respuesta inmunitaria y su interacción con el agente en la expresión de la enfermedad.

Hemos querido analizar desde la ontogenia y filogenia del B27 en el timo con las teorías de la selección positiva y negativa y del superantígeno para explicar la pérdida de la tolerancia inmunológica y poder asociarlo con las alteraciones relacionadas con los defectos relacionados con la presentación antigénica y la disfunción del B27 y explicar las diferentes hipótesis implicadas en la patogénesis de la espondilitis anquilosante. En esta misma revisión se analizan los factores inmunogenéticos (diferentes subtipos del B27), algunos agentes microbianos y los experimentos utilizando modelos de ratones transgénicos para explicar la patogénesis y la expresión en la clínica de los diferentes subgrupos de espondilitis anquilosante.

INTRODUCCION

Debido a la importancia que tiene el complejo mayor de histocompatibilidad (C.M.H) en el control genético de la respuesta inmune y por ende en la homeostasis de la inmunoregulación, un amplio campo de la investigación se ha dirigido hacia los mecanismos genéticos y moleculares sobre la expresión de las moléculas de clase I y II y la asociación de estos antígenos con la enfermedad es decir HLA - enfermedad.

A pesar de que se han informado más de 50 enfermedades asociadas al HLA, la explicación de esta asociación no es muy clara en muchas de estas pato-

logías; pero los estudios de análisis genético, los mapas moleculares del C.M.H en individuos con espondilitis anquilosante, los modelos de ratones transgénicos con el B27, la estructura y función del B27, la teoría del mimetismo molecular y asociación de B27 y algunas cepas bacterianas, los estudios de citotoxicidad en células B27+, nos dejan poca duda de que el B27 está directamente implicado no sólo en la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad sino en la patogénesis.

En 1973, fue informada la asociación entre espondilitis anquilosante y el antígeno HLA-B27, y desde entonces se ha podido demostrar la asociación de un

*Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.
Director Instituto Nacional de Salud, Santafé de Bogotá, Colombia.

**Investigador Titular, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

gran número de patologías en el ser humano con el C.M.H., a pesar de que existe un número de enfermedades en las cuales se encuentran alelos específicos de varios loci de C.M.H., éstos se expresan también en individuos normales. A partir del V Taller Internacional de Histocompatibilidad, reunido en 1972, se pudo demostrar que la mayoría de los antígenos del sistema HLA varían considerablemente en frecuencia de acuerdo a las diferentes áreas geográficas, como consecuencia de variaciones alélicas a nivel de los isotipos del C.M.H. Por ello, es importante que cada país tenga cuidadosamente establecida la antigenicidad en su población de control, con el fin de poderla comparar con la enfermedad a estudiar. En Colombia se han realizado algunos estudios de población para analizar las frecuencias alélicas de los diferentes antígenos de clase I, II y III, pero no están publicadas y no sabemos por ejemplo la frecuencia del HLA-B27 en la población normal colombiana (1,2).

Cualquier alteración, bien sea por exceso o por defecto, en la expresión de las moléculas de clase I por ejemplo B27 y II, tienen importantes consecuencias en el tipo de respuesta inmune producida por el individuo en la asociación de dicha respuesta con determinadas enfermedades. Para analizar los grados de asociación entre determinados marcadores genéticos y la susceptibilidad a presentar una determinada enfermedad, se han utilizado los siguientes métodos epidemiológicos. a) Estudio de la posibilidad o riesgo de padecer la enfermedad portando un alelo específico en un sistema polimórfico. b) Determinación del riesgo relativo, para lo cual se calcula el riesgo de padecer una enfermedad en una población de sujetos que expresan un marcador en relación con el riesgo en una población control. c) Comparación de los marcadores de un individuo que tiene un haplotipo determinado con los marcadores de los mismos haplotipos en sujetos normales. d) Estudio de los haplotipos extendidos de individuos con una determinada enfermedad y los de su familia y compararlos con los haplotipos extendidos de familias sanas (1,2).

Entre los mecanismos propuestos para explicar la asociación entre HLA y enfermedad se encuentran los siguientes:

1. Alteración de los antígenos propios de Clase I.
2. Disminución o ausencia de genes supresores dominantes y su asociación con el HLA-DR.

3. Los antígenos del CMH como receptores.
4. Mimetismo molecular.
5. Genes ligados al HLA.
6. HLA y alelos anormales en la diferenciación de genes humanos.
7. Defectos enzimáticos no inmunológicos relacionados con el HLA.
8. Defecto en la expresión bioquímica de algunas proteínas.
9. Alteración de la expresión de los antígenos de Clase I y II inducidos por microorganismos y citoquinas.

Pero estos mecanismos "per se" no pueden producir la enfermedad, para que ésta se exprese se requiere de una serie de factores de riesgo que nos explican una predisposición, más no la causa de la misma. Esta predisposición es la que tiene diferentes expresiones y una de ellas es la herencia. El polimorfismo genético, las uniones entre los diferentes antígenos con las moléculas de clase I y II, la interacción trimolecular entre isotipos del CMH, péptidos o antígenos y el receptor de las células T que producirían implicaciones a nivel de la inmunorregulación normal, traduciría en la era moderna de la introspección el concepto moderno de enfermedad, que no es otra cosa sino los múltiples factores interrelacionados que al acoplarse inadecuadamente produce la enfermedad, pero si los factores antes mencionados realizan el acoplamiento adecuado, se constituye la homeostasis normal (1). Otro factor implicado en la enfermedad es el papel del antígeno causal bien sea protozooario, virus, bacteria, etc. y la interrelación con la célula presentadora de antígeno, el papel que éste desempeña en la inmunorregulación, su relación inmunogénica con el huésped y la capacidad de éste para reconocer y procesar dicho antígeno. Si el reconocimiento y procesamiento del antígeno es el adecuado, el resultado que produce la inmunorregulación normal es la salud, pero si éste es inadecuado sobreviene la enfermedad y por ende la Asociación HLA-Enfermedad. El papel del antígeno y su interrelación con las diferentes células presentadoras de antígeno (APC) como complejo trimolecular-huésped genéticamente susceptibles es la base para la expresión del concepto moderno de enfermedad; los antígenos parasitarios en los cuales el repertorio antigénico son tan diversos y los esfuerzos para lograr una vacuna sintética contra dichos antígenos es bastante complejo, ha retrasado un tiempo el desarrollo de vacunas contra la malaria, leishmaniasis y la tripanosomiasis. Otras áreas en las cuales el papel del antígeno no está defi-

nido, son el cáncer y las enfermedades autoinmunes (1). De acuerdo con las características del huésped y su interacción con el antígeno causal, la expresión de la enfermedad podría ser secundaria a:

1. Agente infeccioso.
2. Una estimulación antigénica persistente (detritus de pared celular bacteriana).
3. Mimetismo molecular.
4. Defecto enzimático.
5. Auto-inmunidad.
6. Proliferación celular anormal (neoplasias).

MOLECULAS DE CLASE I

La investigación sobre los genes localizados en el CMH reviste capital importancia por múltiples razones:

1. Estos genes participan en el reconocimiento de los antígenos extraños; reconocimiento de carácter restringido o controlado mediante la red de idiotipos-antiidiotipos y mediado celularmente por los linfocitos B y por la interacción antígeno-macrófago-receptor de la célula T.

El término **restricción controlada** se refiere al papel importante de los productos del CMH en el reconocimiento antigénico, la producción de anticuerpos, la proliferación linfocitaria y la función efectora; la **restricción controlada** es muy importante durante el proceso ontogénico, pues capacita al individuo para responder en forma adecuada contra diferentes antígenos extraños, y al mismo tiempo no responder ante los antígenos propios (tolerancia inmunológica (1, 2, 3,)).

2. Los genes de la región del HLA codifican la síntesis de glicoproteínas que participan en los mecanismos de regulación de la respuesta inmunitaria como producción de anticuerpos, biosíntesis de diversos componentes del complemento, producción de receptores de membrana para las diferentes subpoblaciones de linfocitos (T citotóxicos, T supresores y T cooperadores) (1, 2, 3,).
3. El CMH interviene en el control de la embriogénesis.
4. Los genes del CMH participan en el control inmunoenocrino, especialmente de la citocromo p450

adrenal, en la síntesis de la 21-hidroxilasa (21-OHA y 21-OHB) y en la regulación de la síntesis de ciertas hormonas esteroideas (1,2).

5. El análisis de las características genéticas, de los patrones de la herencia y del papel biológico de los genes y de los productos del CMH tienen gran importancia en la medicina clínica, especialmente en el campo de los trasplantes de órganos y en reacción de injerto vs. huésped (1,2).
6. Existe asociación entre ciertos antígenos de clase II y algunas enfermedades, como se observa a menudo en diferentes grupos étnicos; además hay evidencia de que los genes de Clase II tienen que ver con la susceptibilidad a enfermedad generalmente en concordancia con algunos factores ambientales (1,2).
7. El polimorfismo en la secuencia de nucleótidos de los genes que codifican los productos de los antígenos clase II en el CMH, no sólo determina la especificidad de la respuesta inmune sino también la susceptibilidad de algunos isotipos del CMH a desarrollar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, la diabetes insulino-dependiente y el pénfigo vulgar (1,2).
8. Los antígenos de clase I regulan en forma temprana la activación de los linfocitos T, posiblemente estimulando una vía calciodependiente e independiente del estímulo de la proteína Kinasa C, pero lo haría a través de la tirosina- kinasa-pk452.

Los antígenos de clase I están constituidos por cadenas polipeptídicas. Una de las cadenas es codificada por el CMH y tiene un peso molecular de 44 Kd, y está unida a una cadena más pequeña de 11.6 Kd no codificada por el CMH conocida con el nombre de B2-microglobulina (B2-m) (1,2).

La estructura de estas proteínas de membrana incluye tres dominios extracelulares de aproximadamente 90 aminoácidos cada uno, además, una región hidrofóbica de 25 aminoácidos y una región intracitoplasmática de 30 aminoácidos. Los dominios extracelulares junto con la B2-m, están dispuestos de manera simétrica en forma semejante a los dominios de las inmunoglobulinas; así mismo su secuencia de aminoácidos demuestra que el dominio $\alpha 3$ (el primero extra-

citoplásmico) y la B2-m tienen homología con la región constante de las inmunoglobulinas. Estos dominios extremos son polimorfos y son los responsables de la inmunogenicidad de las células pues constituyen los sitios reconocidos por las células citotóxicas y los anticuerpos. Los mapas genéticos obtenidos utilizando DNA recombinante han demostrado que existen entre 25 y 30 genes para la clase I (1,2).

La cadena liviana de la B2-m se encuentra unida en forma no-covalente con uno de los tres dominios de las cadenas externas y no se encuentra unida a la membrana. Los antígenos de clase I del HLA no pueden ser expresados en la superficie celular cuando se encuentran asociados con la B2-m en esta forma, la molécula completa es anclada en la membrana celular por la cadena pesada. El grado de homología entre las diferentes cadenas pesadas, de clase I varía: las dos cadenas pesadas, de alelos, pueden ser idénticas o diferir en 40 ó 50 aminoácidos. Los isotipos A y B comparten alelos en aproximadamente un 80% de sus aminoácidos (1,2).

Un 20% de estas diferencias se encuentran a nivel de las cadenas pesadas. Los antígenos de los diferentes isotipos del HLA-A, B y C se identifican en los linfocitos de sangre periférica mediante la técnica de la citotoxicidad mediada por el complejo, empleando para ello anticuerpos anti HLA monoespecíficos. Muchos de los anticuerpos han sido detectados por técnicas de anticuerpos monoclonales en el ratón (1,2).

Estructura y función de las moléculas de clase I

Las glicoproteínas de las moléculas de clase I del CMH tienen semejanza estructural que posiblemente se deban a que se encuentran codificadas por genes que muy probablemente tuvieron un ancestro común durante la evolución. Los genes implicados en la expresión de las moléculas de clase I y dentro del CMH varían entre los diferentes Phyla, clases y especies de animales y, en el ratón, incluso entre las diferentes cepas. Un hecho interesante en el contexto de los genes lo constituyen los isotipos A, B y C, E, F y G es el relacionado con el polimorfismo. El número de alelos continúa incrementándose debido a que especialmente para la tipificación se están aplicando diferentes adelantos tecnológicos, como el RFLP y la PCR (Polymerization Chain Reaction) de tal manera que

tenemos un enfoque más lógico en la comprensión de la naturaleza de los alelos, su evolución y su función especialmente en relación con la presentación antigénica.

Los alelos de los isotipos HLA - A, B y C fueron los primeros en ser descritos durante el desarrollo de la inmunogenética.

Como se dijo, las moléculas de los antígenos de clase I están conformadas por glicoproteínas transmembrana de cadena pesada, unidas en forma no-covalente con la B2-m. La cadena pesada tiene un peso molecular de 44 kD y la B2-m tiene un peso molecular de 11.6 kD (4, 5, 6).

Las cadenas pesadas se encuentran codificadas por el CMH y son bastante polimórficas, mientras que la B2-m es codificada por genes localizados en el cromosoma 15 y no es polimórfica en el ser humano, pero es esencial para la expresión de los antígenos HLA - A, B y C a nivel de la superficie celular (4, 5, 6). Los trabajos de la estructura primaria de las moléculas de clase I se han basado principalmente en algunas moléculas del HLA-A2, A28 y B27 y Bw60; ya que las moléculas del locus C, además de la dificultad que presentan para ser aisladas, se degradan rápidamente (7-10).

Strominger y col. (9, 10) lograron cristalizar la molécula HLA-A2 empleando la digestión con papaína de las membranas plasmáticas de células linfoblastoides humanas homocigotes de la línea JY. La digestión de la cadena pesada con papaína se realiza a nivel del residuo 271, presentando 13 residuos de aminoácidos a nivel transmembrana, evidenciando una molécula compuesta por las cadenas $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ por B2-m. La estructura de la molécula A2 consiste en dos pares de dominios estructuralmente similares, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ con una estructura terciaria similar. Existen dos formas de cristalización de la molécula A2. La forma monoclinica p21 y la ortorómbica P212121 (9). Otra molécula del isotipo A que ha sido cristalizada es la A28 (9, 10).

Las moléculas de clase I se encuentran orientadas con la porción aminoterminal hacia la región extracelular y la porción carboxitterminal hacia el área intracelular. La molécula se encuentra dividida en cinco dominios, pero el segmento extracelular de la cadena pesada comprende 3 dominios que se denominan $\alpha 1$,

a2 y a3, cada uno de los cuales tienen cerca de 90 residuos de aminoácidos (7-10). Los dominios a2 y a3 se encuentran conectados mediante puentes de disulfuro compuestos por 63 y 86 aminoácidos respectivamente. La porción carboxiterminal se encuentra unida al dominio a3 el segmento transmembrana consta de 24 aminoácidos, la mayoría hidrofóbicos y el segmento intracelular de la molécula, que contiene el residuo carboxi-terminal, está formado por 30 aminoácidos esencialmente básicos (5-10).

Esta porción intracitoplasmática puede ser fosforilada en ciertas serinas, lo cual podría inducir la producción de señales durante la respuesta inmune (7-10).

El polimorfismo de las moléculas de los isotipos A, B y C se encuentra especialmente en los dominios a1 y a2, pero predomina el a1. Existen algunos elementos comunes en los dominios extracelulares tales como su longitud. Los dominios a1, a2 y a3 están conectados por 90, 92 y 93 aminoácidos respectivamente. Los cuales son codificados en forma separada por un exón. El sitio de unión de los carbohidratos con el grupo amino-terminal se realiza con la asparagina 86, y los puentes de disulfuro en el mismo dominio se forman entre los residuos de cisteína en la posición 101 y 164 en la cadena a2 y entre los aminoácidos 203 y 259 en la cadena a3. La unión antígeno ocurre entre las cadenas a1 y a2 con apoyo de la cadena a3 y la B2-m. En el sitio donde se une el antígeno a las hélices de las cadenas a1 y a2 se encuentra una hendidura de 10\AA mediante la cual al receptor de las células se les facilita interactuar con el extremo de las hélices a1 y a2 al igual que con los pequeños fragmentos peptídicos que se encuentran entre ellos. Fig. 1 (Molécula HLA-B27).

Se encontró un AA en la posición 9 de tipo lineal que no participa en la configuración helicoidal pero sí está orientada a nivel de la depresión 45 de la posición aminoterminal, facilitando el espacio para la unión del antígeno. A través del estudio de la unión del péptido con la molécula del HLA-Aw68, se pudo establecer que el reensamblaje de la cadena α y la B₂-microglobulina sólo ocurría con el AA específico en la posición 9, esto plantea que la unión de los dominios α_1 y α_2 con la B₂-microglobulina de las moléculas de Clase I son importantes para la conformación de la hendidura por donde se une el antígeno a la molécula de Clase I (10A).

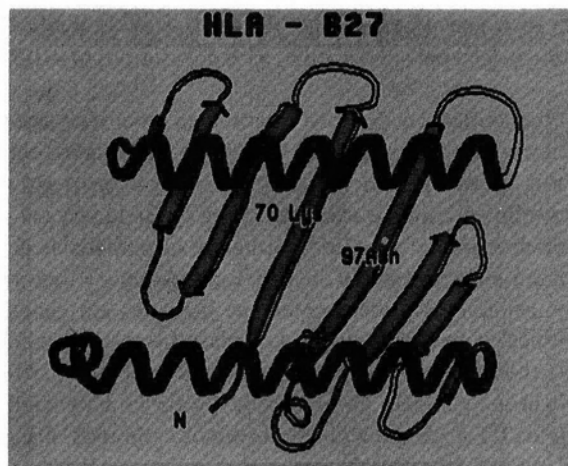


Figura 1.

El polimorfismo se encuentra en los sitios de alta variabilidad de los dominios a1 y a2 de las diferentes moléculas de los isotipos A, B y C explica la diversidad de las uniones a los diferentes antígenos y el por qué de la mejor respuesta en los heterocigotos que en los homocigotos, además de que demuestra claramente el mecanismo de aloantigenicidad.

El grado de homología entre las diferentes cadenas de la clase I varía. Por ejemplo las cadenas pesadas de los alelos pueden diferir en 40 ó 50 aminoácidos o ser casi idénticos y variar solamente en uno o pocos aminoácidos entre los loci HLA-A y HLA-B se encuentra un alto grado de homología, de aproximadamente el 80%, homología que también se encuentra a nivel de los isotipos K y D del modelo murino, siendo el isotipo K del ratón más parecido al isotipo A que es el mismo locus B. (5-10).

Otro ejemplo de homología es el que se da entre el alelo B27 del isotipo HLA-B y el alelo A2 del isotipo HLA-A que es el 86%. Las diferencias de alrededor del 20% observadas a nivel de las cadenas pesadas, casi siempre se encuentran localizadas en las regiones hipervariables de las moléculas, más exactamente entre los aminoácidos 65 a 80; 105 a 116 y 117 a 194. Esto sugiere que estas regiones pueden ser responsables de la diversidad antigénica de las moléculas de clase I en el humano. La homología entre los isotipos HLA-A y HLA-B descrita anteriormente nos lleva a pensar, de acuerdo con la teoría de la evolución que estos dos isotipos tuvieron origen en

un solo gen ancestral que posteriormente se duplicó y dio origen por segregación, a los dos isotipos (4-10).

Las moléculas de clase I participan en el reconocimiento y eliminación de las células infectadas por virus y, además, dichos antígenos son blancos para las células Killer o asesinas. Shaw y Beddison (11) comprobaron el papel primordial de las moléculas de clase I en la restricción de los LT citotóxicos, y fueron los primeros en documentar que tanto los antígenos virales, como las moléculas de clase I se expresan en las superficies celulares (10). Al mismo tiempo participan activamente en la regulación de la activación de los LT y LB inducida por diversos estímulos. Dasgupta y Col. (12, 13) han demostrado que el efecto supresor de los anticuerpos anti-clase I sobre la proliferación de los LT es monocito-macrófago dependiente, lo cual pone de manifiesto el papel de los antígenos de clase I como receptores y sus implicaciones en las señales transmembrana (12, 13). Este mecanismo fue documentado por estos mismos investigadores al observar el proceso de penetración de los antígenos de clase I por medio de microscopía electrónica de la membrana celular de los macrófagos; para ello utilizaron oro coloidal, y el mecanismo de penetración se llevó a cabo por endocitosis mediado por un receptor específico. El otro mecanismo en el cual los antígenos solubles pueden ser captados se lleva a cabo por fagocitosis o pinocitosis.

Los antígenos de clase I también tienen implicaciones no inmunológicas como son: la adhesión celular (14) y la unión a hormonas (15) a factores de crecimiento (16), a virus (17) y a sustancias quimiosensibles (18). De acuerdo a lo analizado anteriormente el papel de las moléculas de clase I es diverso, pero para lograr que dichas funciones se lleven a cabo es necesario que los antígenos extraños o las diferentes proteínas y péptidos sean transformados intracelularmente en pequeños péptidos que serán presentados por las moléculas de histocompatibilidad a los LT pues éstos no reconocen al antígeno en su forma nativa. (10, 19, 20). Aún está por establecerse el mecanismo mediante el cual las moléculas de histocompatibilidad se unen al antígeno, como se produce la formación de un péptido para facilitar el reconocimiento por parte del receptor de los LT, si se produce una misma o diferente conformación molecular para su reconocimiento por los LT, como dicho receptor reconoce simultáneamente al péptido y las moléculas

de clase I y, finalmente, cuál sería la conformación molecular y estructural ideal para que un péptido sea mejor presentado que otro (8-10, 19, 20) estas inquietudes son fundamentales para entender en un futuro los mecanismos de salud y enfermedad relacionada con una disfunción del B27 y las asociaciones con las espondiloartropatías seronegativas.

SUBTIPOS DEL HLA - B27

Mediante la técnica del cultivo mixto linfocitario (CML) se lograron identificar cinco subtipos del DR4 denominados DW4, DW10, DW13, DW14 y DW15, así de esta forma a través de CML, técnicas con anticuerpos monoclonales, electroforesis por electroenfoque y secuencias de nucleótidos, R.F.L.P, se han podido describir siete alelos del B27. Estos alelos del HLA-B comparten aloespecificidad, pero difieren en uno a 6 AA y cada alelo tiene su patrón de electroforesis (I.E.F.) específico, pero pueden diferir en los estudios de citotoxicidad. Choo y Col (20A) al estudiar dos (2) individuos no relacionados L H y H S que tenían un patrón de IEF idénticos al realizar la prueba de la alloreactividad, utilizando el Clon I-73, la respuesta era bastante diferente, sugiriendo que las moléculas del B27 no eran idénticas: (20A). Al amplificar el cDNA del (B27-HS) y del (B27-LH) diferían en 8AA, tres AA en el dominio de $\alpha 1$ y cinco en el dominio $\alpha 2$; estas diferencias en la sustitución de los diferentes AA altera la penetración antigénica especialmente en el reconocimiento de las células T, pero no se altera el epítipo serológico a nivel de la I.E.F. (20A). Se pensaba que los dos residuos de AA/localizados a nivel de la posición 70 (Lys) y 97 (Asp) son específicos de la familia del B27 y especialmente la posición 70 determina el epítipo serológico y la unión del péptido antigénico (20A). Al parecer la variabilidad alelica del B27 no afecta la susceptibilidad de la enfermedad, pero se plantea a su vez que ciertos elementos estructurales compartidos por la familia B27 pueden estar envueltos en la patogénesis. Hay 2 AA que son únicos y que se conservan en todos los subtipos, la lisina en la posición 70 y la aspargina en la 97, estos dos residuos se encuentran localizados cerca en la estructura tridimensional (21, 22). Fig. 2. Subtipos del HLA-B27.

De acuerdo a la ontogenia y a la filogenia del B27, el alelo B*2705 es el prototipo inicial y sólo

HLA-B27 SUBTIPO												
Alpha I Dominio												
B 27 Alelo	59	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83
B*2705	Tyr	Thr	Asp	Arg	Glu	Asp	Leu	Arg	Thr	Leu	Leu	Arg
B*2704	Ser
B*2702	Asn	.	.	Ile	Ala	.	.
B*2701	.	.	Tyr	.	.	Asn	.	.	.	Ala	.	.
B*2706	Ser
B*2703	His

Figura 2

después de la separación de la población blanca y oriental ocurrieron ciertos eventos genéticos que dieron origen a las diferentes variantes del B27; así de esta forma el alelo común B*2705 se encuentra en todos los grupos étnicos incluyendo blancos, negros americanos, indios americanos del noroccidente, esquimos de Alaska y orientales (21, 22).

El alelo B*2705 se encontró en familias blancas, el B*2703 en negros americanos y el B*2702 se encuentra con una frecuencia entre el 10 y el 15%. En la población oriental predominan los subtipos B*2704 y B*2706. El séptimo subtipo del B27, difiere de los otros 6 subtipos en 4AA, incluyendo la asparagina en la posición 97 (22, 23).

La EA es rara en los negros africanos, aún en los individuos B-27(+), posiblemente la causa de ello se encuentra a nivel del subtipo HLA-B*2703 que es el más prevalente en Gambia y en el occidente de Africa. En este subtipo se demostró que la tirosina de la posición 59 del dominio α_1 , ha sido reemplazado por la histidina, esto altera la estructura de la molécula y por ende la presentación antigénica; y

así de esta forma no se produce la enfermedad, debido a la falta de reconocimiento por las células T citotóxica. Hill y Col (23A) proponen que el subtipo HLA-B*2703 a diferencia del subtipo B-27 del Caucásico, casi no se asocia a la EA, por las diferencias estructurales antes mencionadas y por ello es rara esta enfermedad en la población negra africana (23A).

El HLA-B*2703 resulta de una mutación del HLA-B*2705 y se caracteriza por la sustitución de la tirosina por la histidina en la posición 59 del dominio α_1 de la cadena pesada de las moléculas de Clase I y esta mutación resulta de un determinante de Alloantigenicidad y un elemento de restricción por HLA (23B).

HLA-B27 Y PRESENTACION ANTIGENICA

Para la presentación antigénica el sistema inmunológico participa en 3 vías diferentes dependiendo de la naturaleza del antígeno, (extracelular o intracelular), el tipo de célula implicada y de acuerdo a las moléculas de clase I o II. Si el antígeno es extracelular o vía oxógena como ocurre con las bacterias,

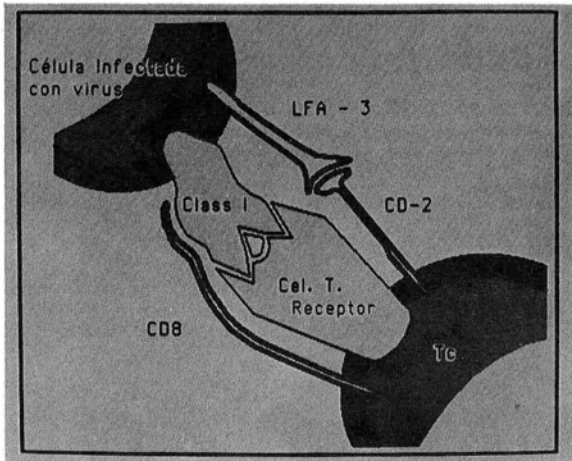


Figura 3.

éstas son reconocidas por las moléculas de clase II y presentadas al receptor de las células T o CD4+T, después de ser procesado y degradado a pequeños péptidos; en cambio si el antígeno es intracelular como ocurre con los virus o vía endógena, éstos son reconocidos por los antígenos de clase I a través de las células CD8+T o células citotóxicas (24-28).

El receptor de las células T, CD4+T y CD8+T está compuesto por el heterodímero α / β y este receptor es responsable para el reconocimiento del complejo péptido-HLA. La otra célula presentadora de antígeno son los linfocitos B, a través de los receptores de las inmunoglobulinas a nivel de la membrana celular que después de procesarlo se lo presentan al receptor de los linfocitos T. Fig. 3 (Presentación antigénica).

LOS ANTIGENOS DEL CMH COMO RECEPTORES

Se ha planteado la hipótesis de que los antígenos del HLA pudieran ser receptores para ciertos patógenos. Al respecto está demostrado que el antígeno Duffy de los eritrocitos actúa como receptor para la malaria; en cambio aquellos individuos que carecen de antígeno Duffy tienen resistencia a la malaria. La susceptibilidad a la malaria, dependiente de antígeno Duffy, es dominante (29). Helenius y col en 1978 demostraron que los antígenos HLA-A Y HLA-B pudieran ser los receptores para el virus de Semliki Forest (17).

De acuerdo a estas primeras observaciones para el virus de Semliki Forest se planteó la hipótesis en la cual el HLA-B27 podría ser el receptor del agente causal de la espondilitis anquilosante, por lo tanto los individuos B27 tendrían un riesgo alto de padecer la enfermedad si se exponen al germen causal, planteando la hipótesis de una posible causa infecciosa como la plantea SCHWARTZ basándose en las observaciones de HELENIUS con el virus de SEMLIKI FOREST y el virus de la inmunodeficiencia adquirida al unirse al receptor CD4 de los linfocitos T. (17,30, 30A,31) Fig. 4 (B27 como receptor).

La segunda hipótesis planteada por SCHWARTZ sería la unión del antígeno causal, a través de los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de las células B27+ en la que el germen causal o antígeno entraría a la célula a través e los dominios antes mencionados en un individuo susceptible (30, 30A) Fig. 5.

La tercera hipótesis sería que durante la ontogenia y filogenia del sistema inmune pudiese haber alteración de algunos de los genes variables del receptor de las células T y los individuos B27+ formarían un complejo agente causal B27° que sería reconocido por el receptor de las células T y en esta forma se produciría la enfermedad, en contraste con los individuos que carecen de estas células. B27+; posiblemente esto se origina en el timo durante el proceso de selección negativa (30, 30A) Fig. 6.

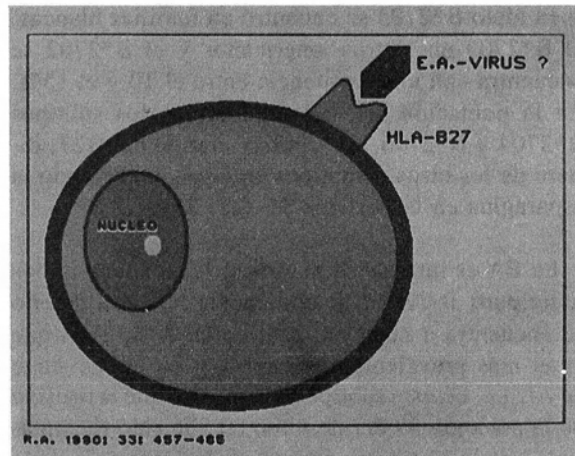


Figura 4.

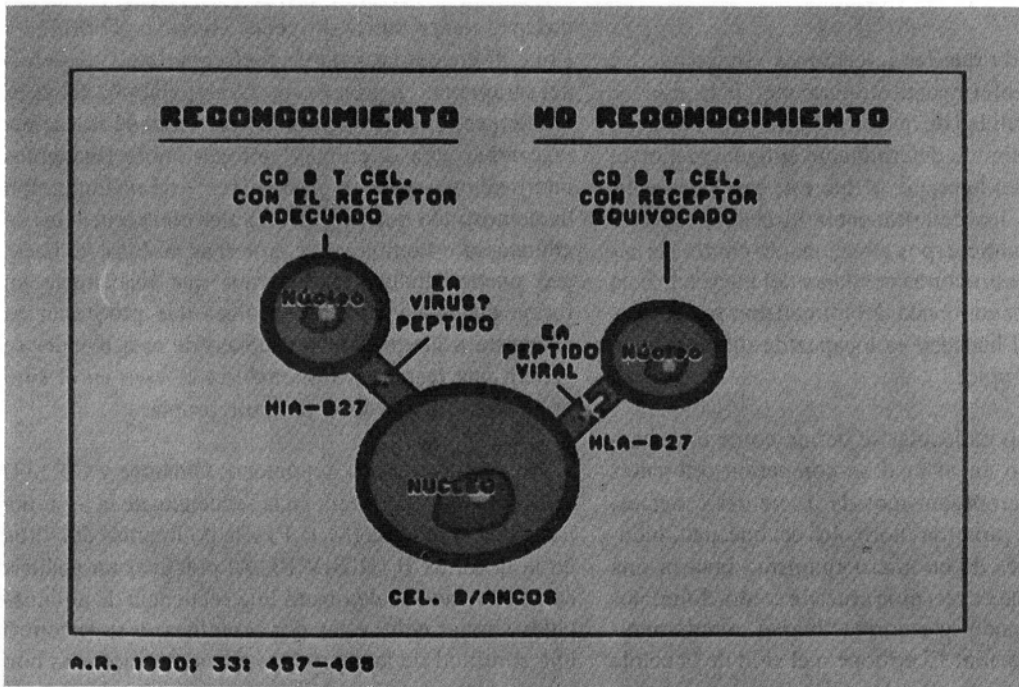


Figura 5.

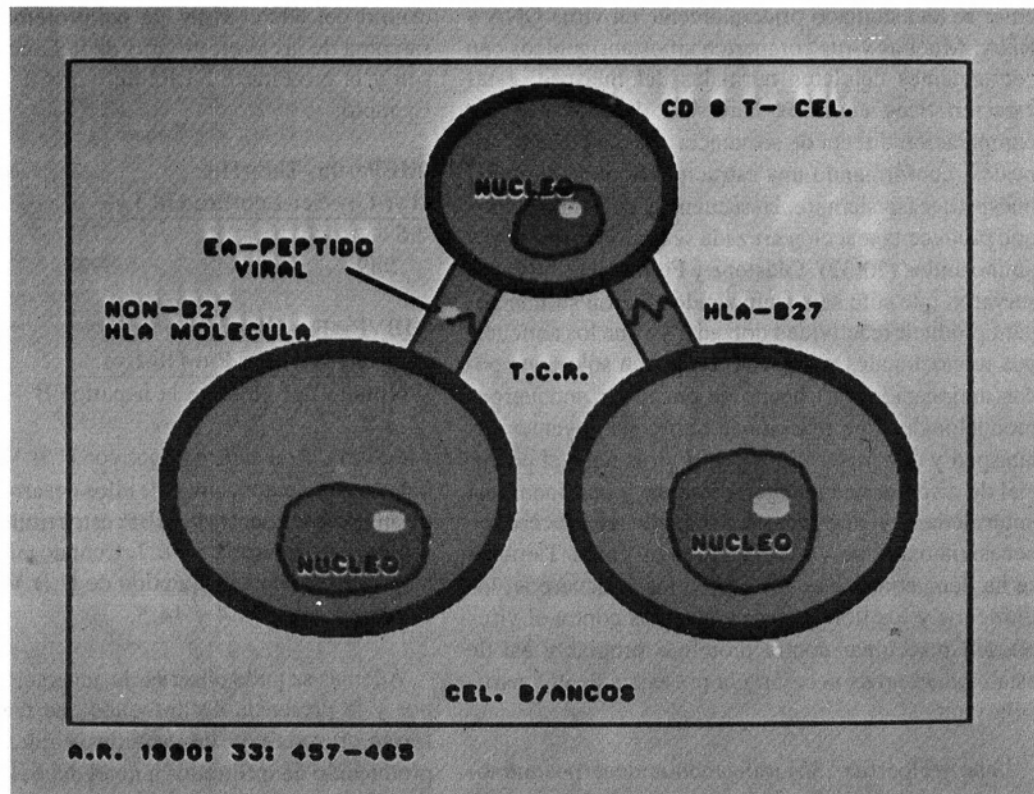


Figura 6.

MIMETISMO MOLECULAR

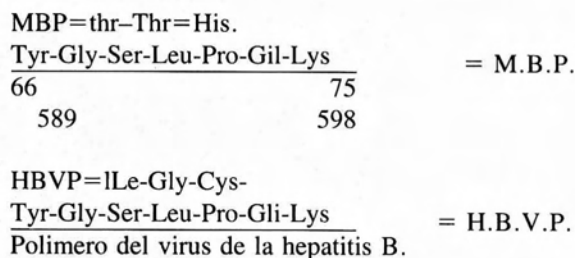
Se ha sugerido que las infecciones virales pueden producir una enfermedad autoinmune, para ello se planteó la posibilidad de que un determinante antigénico sobre un virus simule determinante antigénico a nivel de los tejidos del huésped, y que este produzca anticuerpos contra los determinantes virales, y de esta manera dichos anticuerpos reaccionarán contra las células, tejidos o estructuras celulares del huésped. Esta teoría ha sido denominada del mimetismo molecular, debido a que el huésped es incapaz de diferenciar lo propio de no-propio.

El mimetismo molecular se define como un mecanismo biológico en el cual se comparten diferentes epítopes de microorganismos de diferentes especies, con epítopes de proteínas normales del huésped, induciéndose a través de un microorganismo invasor una respuesta inmune de reacción cruzada contra diferentes tejidos ocasionando la autorreactividad, autoinmunidad o la inflamación. El epítope o el sitio de la célula normal que reacciona con el anticuerpo producido por el microorganismo no se conoce. El mimetismo molecular se ha estudiado principalmente en virus DNA y RNA. Muchos virus comparten sitios antigénicos con componentes celulares normales del huésped; estas características comunes han sido demostradas por comparación directa de secuencias de aminoácidos lineales, conformando una estructura homóloga con el huésped; casi siempre la secuencia de aminoácidos que produce la reacción cruzada se limita a unos pocos aminoácidos (20,32). Oldstone y Fujinami (33,34) observaron que sólo seis aminoácidos fueron suficientes para producir reactividad cruzada, ya que los anticuerpos monoclonales utilizados reconocen sólo unos pocos aminoácidos. El hecho de encontrar anticuerpos monoclonales que reaccionan con constituyentes del huésped y de virus sugiere que el virus tiene el potencial de disparar una respuesta inmune y ocasionar una enfermedad, y que una vez iniciado el proceso no necesariamente se va a encontrar el virus. También se ha demostrado que además de los anticuerpos, los linfocitos y los linfotoxinas generadas contra el virus pueden reaccionar contra proteínas propias y así de esta manera no es necesaria la presencia de una partícula viral.

Lane y Hoeffler (35) utilizando anticuerpos monoclonales, mostraron que los antígenos T del virus 40

del simio, y las proteínas normales de células del huésped tienen sitios antígenos comunes. Oldstone y Col (34) encontraron que la fosfoproteína P3 del virus del sarampión, la proteína de 140 kilodaltons del virus del herpes, y la hemaglutinina del virus de la vacinia reaccionan con diferentes epítopes sobre filamentos intermedios o intracitoplasmáticos; este mismo grupo ha demostrado que péptidos virales con secuencias de aminoácidos homólogos a proteínas propias del huésped pueden inducir anticuerpos que reaccionan en forma cruzada y células linfoides que proliferan en respuesta a las proteínas propias, de esta manera se genera una respuesta inflamatoria in vivo en el sitio de la localización de la proteína propia.

Para demostrar este fenómeno, Oldstone y Col (34) analizaron la homología en la secuencia de la proteína básica de la mielina (M.B.P) y la polimerasa del virus de la hepatitis B (H.B.V.P). Al practicar un análisis computarizado se demostró una secuencia de aminoácidos similar entre estas dos proteínas, y se encontró una similitud de las proteínas antes mencionadas con las nucleoproteínas y hemaglutininas de virus de la influenza, la cápside del virus del polio, la proteína central del adeno virus, la poliproteína de Rous del sarcoma de las aves, el virus de la Leucemia de Abelson y la proteína EC-LF2 del virus de Epstein-Barr. Ejemplo:



Al inmunizar siete conejos con H.B.V.P. utilizando ocho aminoácidos, cinco de ellos desarrollaron niveles de anticuerpos contra la MBP; éstos títulos de anticuerpos oscilaron entre 5.5 y 8.7. Cuando tales anticuerpos se probaron contra el péptido de H.B.V.P. los títulos oscilaron entre 10.4 y 14.5.

Además se pudo observar la generación de anticuerpos y la presencia de linfocitos que reaccionaban en forma cruzada con los péptidos virales y MBP, con producción de infiltrados a nivel del SNC de los conejos. El sitio encefalitogénico inducido por la M.B.P.

es un determinante de las células del huésped, que a la vez ha sido mapeado en varias especies de animales; éste es un ejemplo clásico de autorreactividad y autoinmunidad en enfermedades asociadas a la desmielinización (33,34) (Fig. 7. Mimetismo molecular. Tomado de: Ann. Int. Med. 1989; III: 581-591)

El mecanismo patogénico posible es la generación de linfocitos efectores que reaccionen en forma cruzada, o de anticuerpos que reconocen determinantes antígenicos específicos sobre células o tejidos blancos. Aún cuando los glicopéptidos de virus participan en estos eventos, las proteínas virales se encuentran dentro de las células y no se expresan a nivel de la membrana celular, pudiéndose inducir la generación de linfocitos T citotóxicos durante las infecciones experimentales y naturales, y a la vez este tipo de daño inmunopatológico no requiere la presencia del microorganismo causal. En ocasiones el microorganismo podría ser depurado, pero los componentes del ataque inmune continúan lesionando los elementos propios, que a la vez liberarán los antígenos propios o neoantígenos, continuándose de esta manera el daño tisular.

Un ejemplo clínico lo observamos en las encefalopatías virales en humanos, en las cuales el agente induce el daño inmunológico, pero rara vez se aísla el agente causal (1, 34-38).

En estudios recientes realizados en pacientes con sarampión quienes han padecido encefalitis viral o panencefalitis esclerosante subaguda, se han obtenido células mononucleares de sangre periférica y del líquido cefalorraquídeo, que proliferan cuando se cultivan con la proteína básica de la mielina. Este trabajo in vitro corrobora otro punto para explicar los mecanismos patogénicos inducidos por la proteína básica de la mielina. Finalmente aplicando la teoría de la red de idiotipo-antiidiotipo se especula que la autoinmunidad ocurre cuando existen determinantes virales que tienen una configuración molecular en espejo con la del huésped, y así de esta forma inducir la enfermedad (1, 34-38).

En los últimos años, se ha postulado la posibilidad de que los productos génicos de HLA tengan una estructura parecida a la de ciertos determinantes anti-

MIMETISMO MOLECULAR		
PROTEINAS HUMAS.	PATOGENO	SECUENCIA DE A.A.
HLA-27	KLEBSIELLA PNEUMONIAE	Gln-Thr-Asp-Arg-Glu-Asp Gln-Thr-Asp-Arg-glu-Asp
IgG	HIV	Gly-Val-Glu-Thr-Thr-Thr-Pro-Ser Gly-Val-Glu-Thr-Thr-Thr-Pro-Ser
CORTICOTROPINA	VIRUS SARAMPION	Leu-Glu-Cys-Ile-Arg-Ala-Cys-Lys Leu-Glu-Cys-Ile-Arg-Ala-Leu-Lys
PROTEINA BASICA DE LA MIELINA	VIRUS SARAMPION	Glu-Ile-Ser-Phe-Lys-Leu-Gly-Gln-Glu Glu-Ile-Ser-Asp-His-Leu-Gly-Gln-Glu
RECEPTOR DE LA INSULINA	PAPILOMA VIRUS	Leu-Glu-Ser-Leu Lys-Asp-Ser Leu-Glu-Ser-Leu-Lys-Asp-Leu
HLA-DR	CITOMEGALOVIRUS	Leu-Gly-Arg-Pro-Asp-Ala-Glu Leu-Gly-Arg-Pro-Asp-Glu-Asp
Rach	POLIOVIRUS	Lys-Glu-Ser-Arg-Gly-Thr-Lys Lys-Glu-Ser-Arg-Glu-Thr-Thr
RECEPTOR DELA INSULINA	VIRUS DE LA RABIA	Lys-Glu-Ser-Leu-Val-Ile-Ser-Glu Lys-Glu-Ser-Leu-Val-Ile-Ile-Ser

Figura 7.

genos de algunos microorganismos, especialmente bacterias GRAM (-), lo que explicaría la reactividad cruzada entre el microorganismo patógeno y un antígeno del sistema HLA. Este mecanismo se invoca actualmente para explicar la relación entre HLA-B27 y la espondiloartropatía seronegativas la enfermedad de Behcet y el HLA-B5; la tiroiditis aguda de Quervain y el HLA-Bw35. Esta predisposición para desarrollar artritis reactiva no es habitual en las enfermedades reumáticas, lo que permite plantear la posibilidad de ciertas precondiciones para que se establezca la artritis (2).

Esta predisposición está relacionada con algunos mecanismos inmunes y con ciertos serotipos de patógenos entéricos como las bacterias Gram (-), tales como *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella* y *Campylobacter*. Esta artritis reactiva podría ser el producto de la interacción entre el microorganismo y el CMH, posiblemente a través de la hipótesis del mimetismo molecular. (2).

Llama la atención que la mayoría de las artritis reactivas postdisentéricas están relacionadas con el HLA-B27, HLA-B7 y HLA-Bw60, es decir, la susceptibilidad se encuentra ligada al Loci B del CMH (2).

De acuerdo a esta hipótesis el agente causal o suponiendo que sea una "partícula viral X" que causa la espondilitis anquilosante, la secuencia de AA de este agente es similar al HLA-B27 conformándose el complejo HLA-B27- "partícula viral X" que va a ser reconocido por el receptor de células T produciendo 2 posibles reacciones: la primera sería la nueva conformación trimolecular que es reconocido como propio ocasionando una respuesta, cuyo mecanismo aún no es conocido, y segundo que la "partícula viral x" es reconocida como propia produciendo una respuesta inmunológica de tipo autoinmune.

Esta última hipótesis ha recibido cierta aceptación de acuerdo a los residuos de Steiglyt y Lipsky quienes observaron que pacientes B27 con síndrome de Reiter producido por ciertas cepas de *Shigella Flexneri* contienen un plasmido denominado PHS-2 que determina una proteína con una secuencia de AA que es idéntica a una secuencia de 5AA en el HLA-B27 de los individuos positivos, esto hace que estos individuos sean susceptibles a desarrollar la enfermedad de acuerdo a la hipótesis del mimetismo molecular (39,40). Posible-

mente el mimetismo molecular se presentaría entre la proteína bacteriana y la región hipervariable de la molécula HLA-B27. Actualmente son reconocidos 6 subtipos del HLA-B27 aceptados por la Organización Mundial de la Salud, de estos subtipos son comunes en la población blanca y asiática, mientras los otros dos son bastante raros (21, 23). Un séptimo subtipo ha sido reportado por CHOO Y HANSEN denominado B27 HS (22, 23, 41). Esta molécula difiere de los otros 6 subtipos en 4AA incluyendo el de la posición 97, pero al parecer no está relacionado en la patogénesis de la espondilitis anquilosante. Uno de los residuos de AA, el situado en la posición 45 cerca de la hendidura producida por los dominios a1 y a2 donde se une el antígeno según Benjamín y Parham es bastante artritogénico y tendría una gran importancia en la patogénesis de la EA (22, 42). (Fig. 8 Mimetismo Molecular. Tomado de Ann. Inter. Med. 1989; III: 581-591).

PRODUCCION DE ANTICUERPOS CONTRA EL HLA-B27

La espondilitis anquilosante y el síndrome de Reiter son dos enfermedades reumáticas de etiología desconocida, que tienen en común el hecho de tener una susceptibilidad genética relacionada con el HLA-B27 (2).

A pesar de ello existen casos de gemelos idénticos que difieren en la susceptibilidad a la espondilitis anquilosante. Existe otro hecho y es que el síndrome de Reiter se encuentra precedido por un discreto episodio de alguna infección de tipo gastrointestinal o genital. Entre los organismos que más se le asocian encontramos: *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* en el Reiter y la *Klebsiella pneumoniae* en la espondilitis (2).

Se ha observado que existe una alta incidencia de *Klebsiella* en la flora intestinal de individuos con espondilitis y que esto coincide con la exacerbación de la enfermedad; también se ha encontrado un incremento de los niveles de IgA contra *Klebsiella* (2).

Mientras que el 80% de los casos con síndrome de Reiter que tienen compromiso axial son B27 positivos, solamente el 7% de los controles sanos tiene el B27 positivo por lo tanto los individuos B27 positivos tienen un alto riesgo de contraer la enfermedad. Posiblemente genes localizados dentro del complejo del HLA,

SECUENCIAS HOMOLOGAS ENTRE ANTIGENOS DEL HLA Y AGENTES INFECCIOSOS

PROTEINA	RESIDUOS	SECUENCIA DE AMINOACIDOS
<u>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</u>	185-194	<u>NSRQTDREDE</u>
<u>SHIGELLA FLEXNERI</u>	69-78	-- <u>AQTD RHD</u> --
HLA-B27.1	69-78	AKAQTDREDL
HLA-B27.2	69-78	AKAQTDRENL
HLA-B27.3	69-78	AKAQTDRESL
HLA-B27	69-78	AQAQTDRESL
HLA-B40	69-78	TNTQTYRESL
HLA-A3	69-78	AQSQTD RVDL

Figura 8.

codifican para una respuesta inmune que produce susceptibilidad para la enfermedad (2).

Después de analizar la secuencia protéica del Database (Dayhoff Databank) se notaron varias secuencias que comparten el HLA-B27 y la *Klebsiella pneumoniae*; entre estas secuencias se encontró una mejor Homología entre el HLA-B27, en sus residuos 72-79 y los residuos 188-193 de la Klebsiella. Mediante la técnica de ELISA se demostró que siete de 24 sueros, 29% de los pacientes con espondilitis anquilosante presentaban anticuerpos que se unían a péptidos sintéticos que presentan los residuos 69-84 de HLA-B27, y contienen los residuos homólogos de la Klebsiella. En contraste, ninguno de los 22 individuos HLA-B27, sanos tenía el mismo anticuerpo (p 0.01); 34 de los individuos HLA-B27 con síndrome de Reiter tenían el anticuerpo que se une al péptido sintético de los residuos 60-84. Dicho anticuerpo está dirigido contra la región hipervariable del HLA-B27 que comparte regiones homólogas con la *Klebsiella pneumoniae*. Estos resultados sugieren que una respuesta inmune dirigida inicialmente durante la infección contra *Klebsiella*, también reacciona contra la secuencia homóloga de HLA-B27, produciendo de esta forma una res-

puesta contra determinantes del huésped. A pesar de que la teoría del mimetismo molecular explica en algo la autoinmunidad al compartir algunos aminoácidos homólogos entre el huésped y el microorganismo y el hecho de que esta autoinmunidad pueda perpetuarse sin la presencia del germen causal, debido a la reactividad cruzada que hace con el huésped, deja muchos interrogantes tales como en la mayoría de los grupos étnicos estudiados los individuos con espondilitis anquilosante son B27 positivos. La enfermedad sólo ocurre en el 2% de los individuos B27= (2,22). Qué pasa con el resto de estos individuos? La distribución limitada de la población HLA-B27 positiva (blancos 8%; negros 1%). La discordancia en gemelos idénticos y la relación de agentes infecciosos que afectan la flora intestinal como las bacterias *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella* con espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter y artritis reactiva (2).

ALTERACION DE LOS ANTIGENOS PROPIOS DE LA CLASE I

En 1971 Jerne y en 1978 Benacerraf observaron que las células T periféricas tienen poca reactividad para antígenos autólogos de CMH, y en cambio res-

ponden bien a antígenos alogénicos (1). Zinkernapfel y Doherty en 1974 (43) demostraron la restricción genética de dicha respuesta; con estos antecedentes Geczy en 1980 (44) pudo identificar en cultivos celulares de *Klebsiella pneumoniae* (cepa K43) un factor que podía modificar un componente celular del B27 o cerca de él, y descubrió que esta modificación podía inducir a las células efectoras para que lesionaran tejidos específicos como la sinovial (Produciendo sinovitis), con cierta predilección por el tejido conectivo del esqueleto axial. Esta alteración en la inmunorregulación desembocaría en una serie de eventos responsables de la aparición de espondilitis y uveitis.

Posteriormente fue posible establecer que algunos microorganismos comparten ciertas estructuras con antígenos de productos génicos del HLA y con base en ellos Ogasawara y Yu (45), pudieron demostrar posible mimetismo celular entre la pared de la membrana celular de la *Klebsiella* y el antígeno B27 a partir de una secuencia de seis aminoácidos. La asociación con el B27 entre los pacientes con espondilitis anquilosante con compromiso axial y uveitis anterior es del 90% en la población caucásica, comparándola con una presencia de B27 en sólo 5 a 10% de los controles sanos. La asociación del B27 con espondilitis anquilosante en cuatro grupos raciales (caucásico, negros, japoneses amerindios) sugiere que los genes ligados al B27 están comprometidos en la patogénesis de la enfermedad. En otras artritis reactivas producidas por otros microorganismos como *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* y *Salmonella* no se ha podido evitar alteración o mimetismo molecular entre la estructura de su membrana y los genes del alelo B27. Por lo tanto la susceptibilidad de los individuos a espondilitis, uveitis, parece que se hereda en forma dominante.

ALTERACION ABERRANTE DE LOS ANTIGENOS DE CLASE I y II INDUCIDOS POR UN AGENTE INFECCIOSO.

La *Klebsiella pneumoiae* cepa K43 o la "partícula viral X" podrían modificar el componente celular de B27, así de esta manera el huésped no es capaz de reconocer como propio el neoantígeno (B27 modificado) produciendo una respuesta citotóxica anormal. Este neoantígeno modificado clase I modificado) es aberrante (1,2).

RATONES TRANSGENICOS Y OTROS MODELOS DE ANIMALES DE EXPERIMENTACION

Los modelos animales para el estudio de las enfermedades en el humano son de gran importancia para el estudio de la patogénesis de la enfermedad y a la vez para el entendimiento de la inmunorregulación. En el área de las artritis reactivas y las enfermedades asociadas al B27 se ha logrado estudiar algunas cepas de ratones, que han sido los modelos animales, más fáciles de estudiar debido a las ventajas que se tiene como bajo costo, tasa de reproducción elevada, tiempo de gestación corto, cepas definidas muy bien genéticamente y a nivel de los ratones transgénicos se puede lograr insertar el gen a estudiar en su genoma y éste es capaz de reproducirlo en su progenie (46-49).

En los modelos animales para el estudio de la artritis reactiva se ha logrado desarrollar cepas en las que se puede inducir la enfermedad y otras cepas que son resistentes. Se han desarrollado a nivel experimental 4 tipos de modelos: Artritis inducida en ratones utilizando para ello antígenos de la pared bacteriana. Para ello se han utilizado cepas de ratones hembras LEW/N, M520/N y BALB/c que son sensibles a desarrollar la artritis. Se utilizaron fragmentos de pared bacteriana del estreptococo de los grupos A, B y C y del *Lactobacillus casei*: usualmente el antígeno utilizado es el (N-acetil glucosamina y el ácido muriánico) que es un péptidoglucan y un heteropolímero de carbohidratos grupos específicos, mientras otras cepas como la F344/N, CAR/N y los WKY/N son resistentes (46-49). El otro modelo son las artritis inducidas por adyuvantes. Este consiste de un aceite y una emulsión donde se encuentran cepas muertas de *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium butyricum*. Es un modelo autoinmune de artritis erosiva. Este modelo tiene una restricción genética a través del complejo mayor de histocompatibilidad. La respuesta inmunitaria en estos 2 modelos animales se puede analizar a través de: 1) Restricción genética, 2) Estructura y propiedades de los antígenos o agentes artritogénicos, 3) Posibilidad de compartir epítopes antigénicos y analizar la teoría del mimetismo molecular, 4) Mecanismos regulatorios relacionados, con la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad, 5) Estos modelos animales, tienen gran importancia en el estudio de las enfermedades en el humano y pueden orientar al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas

(46-49). El tercer grupo de modelos experimentales se basa en la transferencia de células T reactivas o clones de células T que reaccionan con la proteína de 65-Kd de la proteína de choque de calor del *Mycobacterium tuberculosis* produciendo una poliartritis inflamatoria grave (46-49). Finalmente el cuarto grupo experimental son los modelos de ratones transgénicos. Se han estudiado estos modelos para analizar las moléculas presentadoras de antígenos, los antígenos de clase I y II que participan en este proceso y uno de estos antígenos es la molécula del B27; el otro modelo transgénico es el estudio de unión receptor-ligando (antígeno específico) como son los genes de la superfamilia de las inmunoglobulinas y finalmente se han utilizado estos modelos para el estudio de transgenes de las citocinas. Para desarrollar estos estudios se requiere conocer la estructura de los genes y con el avance de la biología molecular se ha logrado establecer hasta julio de 1990 la clonación de 1909 genes humanos, de los cuales 772 han sido secuenciados (46). En el proyecto H.U.G.O. (Human Genome Organization) que es el proyecto más costoso del N.I.H. tiene como propósito fundamental el estudio de genoma humano.

Sólo hasta 1981 Gordon y Ruddle utilizaron el término animal transgénico para designar aquellos animales que han incorporado a su genoma un gen exógeno, en forma artificial y la molécula del B27 fue la primera molécula de clase I utilizada para desarrollar ratones transgénicos debido a que su gen se había caracterizado y la fuerte asociación con la espondilitis anquilosante. Las cepas de ratones que se utilizaron fueron la LEW/N y la F344/N (46).

Inicialmente hubo muchas dificultades debido a que se utilizó la B-2 microglobulina y los ratones utilizados no expresaban el producto del transgen ya que la molécula del B-27 no se asociaba a la B2 microglobulina murina y los anticuerpos empleados no la reconocían debido a la conformación de la estructura proteica (48). Posteriormente se desarrollaron ratones transgénicos para B-2 microglobulina humana que dieron origen a progenies dobles transgénicos HLA-B27.

El otro problema que se tuvo fue demostrar la enfermedad utilizando estos ratones, ya que estos son sanos, pero recientemente el grupo de Taurog logró inducir la enfermedad en los ratones LEW/N y F344/N (49). Este grupo utilizó el subtipo B*2705 utilizando el inserto 6.5 kb Eco R1 y el gene de la hB2m en el

fragmento 15 kb Sall-PvuII hB2m estableciendo 2 líneas de ratones, la 21-4H y la 21-4L (49). En estas líneas transgénicas B27/hB2m se pudo demostrar las manifestaciones clínicas que se observan en el humano tales como la artritis periférica y axial, las lesiones gastro-intestinales que fue la más predominante, se observó inclusive en la línea 21-4H. Además se observó compromiso a nivel cardíaco, tracto genital, piel uñas y compromiso neurológico en la cepa 21-4H LEW (49). Con este estudio no se puede excluir otros genes de las moléculas de clase I que también participan en la patogénesis de la enfermedad y la posibilidad de que otros germenos comensales de la flora intestinal coparticipen en la patogénesis (49). Pero de todas maneras estos experimentos han puesto en evidencia el papel del HLA-B27 no sólo expresando cierta susceptibilidad genética, sino que también tiene su implicación en la patogénesis de la enfermedad.

Modelos de ratones transgénicos (R.T.G)-B-27 se trabajan en sólo 4 centros en el mundo: Rochester, Dallas, Amsterdam y Munich. En Rochester (Luthra y Col 1990), Dallas (Taurog y Col 1990), y Munich (Weiss y Col 1990) utilizan el subtipo B27.05 y en Amsterdam (Ivanyi y Col 1990) el subtipo B2702 (49A). Recientemente este mismo grupo utilizando el subtipo B*2702-RTG-Hu-b2m se cruzó con las cepas congénicas B10 y B10 Br, H-2^b y H-2^k, es decir un doble modelo transgénico. Se pudo observar que antes de los tres (3) meses en los ratones machos B10 BR(H-2^k) se observó una inflamación periférica a nivel de la superficie plantar de los huesos del tarso, subcutis, dermis y tendones, posteriormente proliferación de hueso y cartílago hasta conformar la entesopatía usualmente unilateral y la anquilosis de la articulación, patología similar a lo por Burgos y Granados (68) en el 60% de los mestizos mexicanos con EA, y que ellos denominan tarsitis anquilosante e Ivanyi y Col (49A) la denominan ANKENT (Ankylosing Entesopathy) en las cepas murinas B10 y B10. BR B27 R.T.G.

Hay otros modelos de ratones transgénicos con otras moléculas de clase I, utilizando los alelos HLA-A2 y el CW3. Como control se han producido 5 líneas de RTG que portan el HLA-A2 y la B2- microglobulina humana y en todas las líneas los ratones han permanecido sanos.

Finalmente los modelos transgénicos con las moléculas de clase II son más difíciles ya que los dominios

α y β son necesarios para la expresión en la membrana celular el número de genes humanos clonados para moléculas de clase II son escasos y aún no se han secuenciado, los promotores no están bien caracterizados y la presencia de moléculas de superantígeno como ocurre con los ratones transgénicos en la subregión DQ en el Japón, dificulta los resultados obtenidos hasta la fecha.

REPERCUSION DE LA ONTOGENIA Y LA FILOGENIA DEL RECEPTOR DE CELULAS T

En la espondilitis anquilosante asociada al B27 de acuerdo a la ontogenia y filogenia del sistema inmunitario, el potencial que tiene este sistema para reconocer millones de diferentes antígenos es bastante amplio a través del repertorio del receptor de células T (Rct), mientras la posibilidad de reaccionar contra lo propio es mínimo. La importancia del reconocimiento a lo propio (Tolerancia Inmunológica), que ha surgido a través de la evolución es tan esencial que el timo y las diferentes poblaciones de células T dirigen la respuesta celular y humoral para responder a los diferentes antígenos a través de las moléculas de clase I y II. Este proceso complejo de formación y maduración del repertorio de células T a nivel del Timo es realizado a través de 2 etapas fundamentales que se conocen como: 1) Selección positiva, en la cual el reconocimiento del antígeno a través del mecanismo de presentación antigénica y del receptor de células T, tiene que realizarse a través de un péptido procesado y las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (C.M.H.), lo que implica una restricción de tipo genético (42, 50-55). Este repertorio funcional es derivado de la teoría de la línea germinal a través de un procesamiento y de selección que se lleva a cabo, en el timo y así de esta forma la influencia del microambiente tímico es fundamental para la maduración de los timocitos y de las subpoblaciones de células T que expresan a nivel de su membrana celular las diferentes proteínas del C.M.H, proteínas accesorias, suero familia de las inmunoglobulinas que son las que van a participar en el reconocimiento a lo propio, presentación antigénica e inmunorregulación (42, 50-55). El repertorio del receptor de las células T (R.c.T) que se ha seleccionado positivamente en el timo sólo reconoce estrictamente a antígenos a nivel de las moléculas de clase I y II. Recientemente Zugic y Bevan plantean la posibilidad que además de los genes que controlan la estructura de las moléculas del C.M.H., otros genes

no relacionadas del C.M.H participen en el proceso de selección positiva del antígeno a nivel del timo (50).

A través de los modelos con ratones transgénicos y con el desarrollo de anticuerpos monoclonales que son capaces de discriminar es posible comprender las diferencias entre las diferentes regiones de la región variable de la cadena Beta del receptor de las Células T, o reconocer un segmento común de la familia Vb (51, 56, 57). Se ha observado que existen muchos genes (100) que codifican la variabilidad de la cadena B del R.c.T., pero permaneciendo ciertas secuencias de nucleótidos en forma homóloga en el 75% de las familias, un ejemplo es el anticuerpo monoclonal KJ23 que reacciona con el receptor de las células T, utilizando el segmento Vb o el Vb17a, es decir, las células T que portan el receptor Vb17a reaccionan con una alta frecuencia con las proteínas de clase II del C.M.H o IE. Después de adquirir la cadena VB el repertorio del R.c.T a nivel tímico (42, 58, 59). Los linfocitos T. maduros salen a la periferia y tienen la capacidad de reconocer los antígenos extraños presentados por las células T en el contexto del C.M.H como también la tolerancia a lo propio, pero también esta cadena variable Vb a través del R.c.T necesita adaptarse a los millones de antígenos extraños por lo que de acuerdo a la teoría somática, la diversificación de la cadena B se concentra en la unión V-D-J y así de esta forma la teoría, la diversificación de la cadena se concentra en la unión V-D-J y así de esta forma la teoría germinal como la somática tienen sus implicaciones en la conformación del repertorio del R.c.T 2. *Selección negativa.* son aquellas células T que se unen ávidamente a los antígenos propios del C.M.H, eliminando o inactivando timocitos que portan receptores auto-reactivos (42, 60, 61). Tanto la teoría de la *selección positiva o negativa* son procesos aparentemente contradictorios, existen algunas evidencias convincentes de esta selección durante la ontogenia tímica sin tener restricción a través del C.H.M la pérdida de estos clones autorreactivos o la delección de estos precursores de células T autorreactivas se producen: 1) Durante la maduración tímica, ocasionando la destrucción del 99% y los que sobreviven en la periferia son depletados de especificidad autorreactiva, 2) Los clones de células T que reaccionan con auto-antígenos y que salen del Timo pueden ser anérgicos o no funcionales después de la interacción del R.c.T con el antígeno produciéndose una señal accesoria secundaria inadecuada, 3) Las células T autorreactivas en la

periferia pueden ser activables pero podrían ser controlables por una subpoblación de células T con actividad citotóxica o supresora, 4) Alteración en la presentación antigénica posiblemente relacionada con la unión péptido, molécula de clase I durante la inducción de la tolerancia a nivel Tímico o debido a la carencia de afinidad del péptido a algún alelo de la molécula de clase I. De acuerdo a los estudios anteriores se pueden inferir que durante la ontogenia del receptor de las células T y la selección Tímica de las células T se producirían mutaciones en el piso de la unión del péptido con los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de los individuos B27 a nivel de la hendidura y de acuerdo a la teoría de la selección positiva la mutación no afecta el reconocimiento a nivel del Timo, pero si a nivel de los linfocitos en la sangre periférica (42, 50-61, 62).

El repertorio del R.c.T seleccionado por las moléculas B-27 tiene cierta especificidad por esta molécula particular y la unión tiene una fuerte restricción genética, pero existen otros auto-péptidos no codificados por el C.M.H como el nucleotido 45 que se une selectivamente al HLA-b27 (Fig. 9). Esta unión de péptidos propios al HLA-B27 durante la ontogenia tímica puede simular determinantes antigénicos en ciertos tejidos

como articulación, iris produciendo una selección positiva de clones auto-reactivos a dichos tejidos ocasionando la espondilitis anquilosante en los individuos B-27+ (42, 53, 54, 55, 62, 63).

De acuerdo a la selección negativa, la delección de clones T auto-reactivos en el Timo produciría un escape de células T a la periferia que alteraría la respuesta inmunitaria en la sangre periférica en los individuos con moléculas B27+; la presencia de ciertos péptidos no relacionados con el C.M.H interferiría con la delección selectiva en el Timo permitiendo la salida en la sangre periférica de células T que reaccionaría con péptidos propios en la articulación, iris, etc (42, 60-61).

La hipótesis del mimetismo molecular se podría plantear a través de la selección negativa que se produce a nivel de ontogenia tímica, debido a una respuesta alterada selectivamente en los individuos B-27+ a antígenos bacterianos que poseen determinantes inmunodominantes que tendrían cierta homología con ciertos autopéptidos no codificados por el C.M.H, a nivel de la membrana sinovial (Fig. 9).

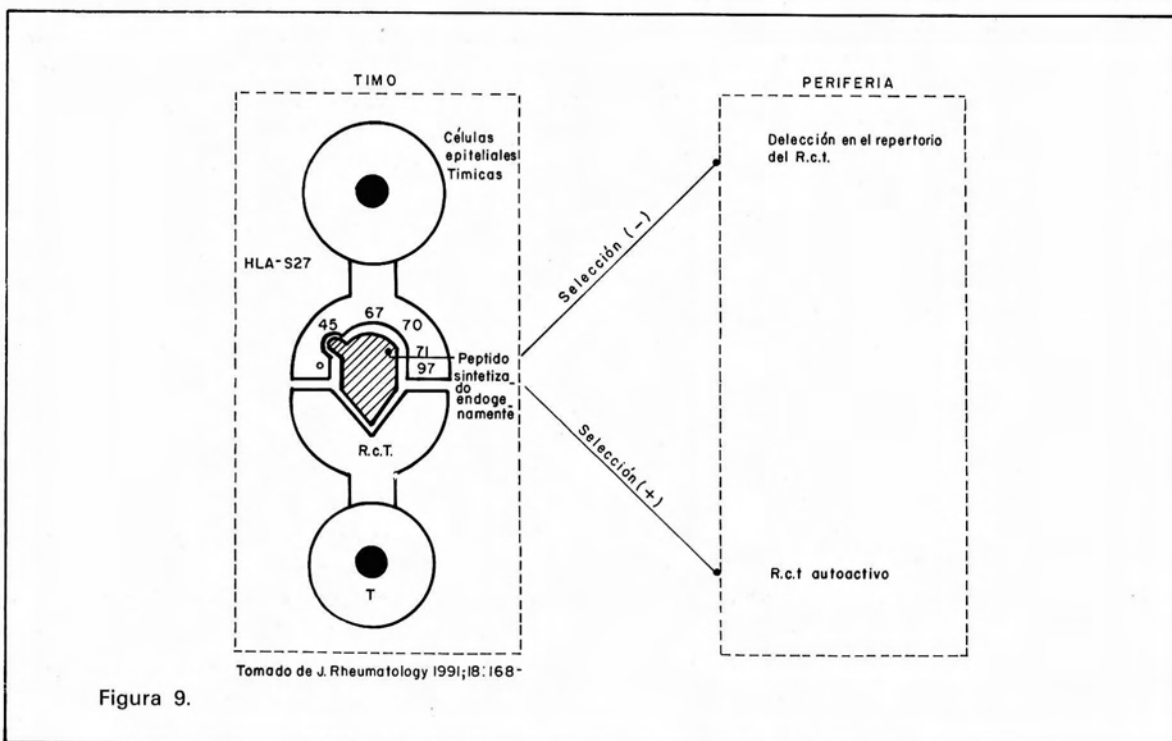


Figura 9.

SUPERANTIGENOS Y B-27

Los superantígenos son moléculas que se unen a los antígenos de clase II y son capaces de activar a la mayoría de los linfocitos T que expresan ciertos segmentos variables de la cadena B del R.c.T y a diferencia de cualquier antígeno no requieren de procesamiento ni de inducción de respuesta inmunitaria. Pueden estimular todas las células T de una de las familias VB y en especial a los linfocitos T supresores (42, 64). Todas las células T de una familia Vb portan un determinante sobre la cadena B, la cual está presente en todos los miembros de una familia VB particular. Estos superantígenos al parecer aparecen durante la selección negativa en el timo, el mejor de los superantígenos que se han caracterizado son los M.L.S (MIXED LYMPHOCYTE STIMULATORY) en los ratones y su codificación no está relacionada con el C.M.H. (64, 65-66). A nivel de la sangre periférica pueden aparecer células T que tienen reactividad para alelos específicos M.L.S pero pueden estar ausentes estos antígenos durante el proceso de selección clonal. Además del M.L.S en las células T de los ratones, existe un antígeno específico para las células B (42). Existen otros grupos de superantígenos, que son los microbianos como la enterotoxina del estafilococcus, la proteína M del estreptococo, un mitógeno soluble del micoplasma artritis o MAM (57, 64). El reconocimiento de los superantígenos microbianos no es influenciado por otros genes del R.c.T o por los antígenos CD4 o CD8. Los superantígenos se unen selectivamente y con alta afinidad a las moléculas de clase II, la unión superantígeno moléculas de clase II del C.M.H sobre la célula presentadora de antígeno puede disparar la proliferación de células T, incluyendo las células CD4+ y las células CD8+. Las toxinas bacterianas que funcionan como superantígenos son los más potentes mitógenos conocidos. Posiblemente la activación de células T maduras a través de los genes variables VB pueden inducir autoinmunidad organo-específica a través de células T que se reactivan a través de auto-antígenos, otro mecanismo posible es la afinidad dual de los superantígenos a la molécula de clase II y a los productos de los genes VB del R.C.T. que al acoplarse y ser reconocidos sin ser procesados permitiría a las toxinas bacterianas alterar la inmunorregulación como se observa en la enfermedad injerto versus huésped (42, 64, 67). El superantígeno puede unirse a las moléculas de clase II de los linfocitos B y a la vez estimular a las células colabo-

radoras. Una observación para comprobar esta idea se basa en cultivo de células mononucleares con el M.A.M. artritis en el cual se detecta factor reumatoide de IgG o IgM (64). En base a las artropatías inducidas por el M artritis y del superantígeno de la pared celular del estreptococo (42, 64). Existe la posibilidad de que los individuos B-27* tengan cierta desventaja durante la ontogenia en el proceso de la selección negativa y tengan un blanco a nivel de esta molécula que sea estimulado por uno de estos superantígenos. Otras evidencias en esta dirección es el desarrollo de enfermedad como espondilitis después de inmunización con proteoglicanos fetales humanos y a la vez la inducción de artritis con clones de células T.

A pesar de que los genes del M.L.S., su función y la existencia en el humano no se ha podido demostrar, la evidencia de superantígenos de Yersinia, estafilococcus y de micoplasma artritis en los ratones son datos relevantes que en este momento se están estudiando para futuras investigaciones en el campo de la artritis experimental.

B-27 en Amerindios y Eskimos

La Investigación de la inmunogenética de los amerindios se está realizando en algunos países latinoamericanos como Colombia y en otros países como USA, México y Venezuela (68, 71). Se reconocen algunas observaciones relacionadas con la espondiloartropatías seronegativas en amerindios. Recientemente Boyer y col (72) estudiando la población nativa de Alaska especialmente la población de los Inupiat Eskimos de Alaska y los Inupiat-Eskimos de Groelandia y Canadá, pudieron establecer la frecuencia del HLA-B27 y la asociación con E.A.

Los mejores estudios en amerindios investigando la asociación entre HLA-B27 y espondiloartropatías seronegativas los han realizado el grupo de Julio Granados y Clara Gorodesky en México especialmente en los Nahuas y Mayas (68-69). Los estudios de HLA y la tipificación de los genes del complemento han demostrado una elevada frecuencia de los siguientes alelos A2, A24, B40, B16, B27 y DR4, en los amerindios, pero no encontraron el alelo Cw1 (68). De los subtipos del B16, el B39 es el más frecuente en la población amerindia a diferencia del B38 que es más frecuente en la población caucásica; del complejo HLA-A19, el Aw31 es el más frecuente. Respecto al

HLA-B27, sólo el 2% de los individuos B-27+ hacen la enfermedad y en los negros norteamericanos con espondilitis, el 50% de estos poseen el gen (22). Existe gran variación entre las diferentes poblaciones por ejemplo: Indios Pima de USA la frecuencia del B27 es del 18%, Indios Haida (Canadá) 50%, mestizos mexicanos 4%, Helsinki (Finlandia) 14%; Ginebra (Suiza) 7%; (Zagreb) Yugoslavia 14%; japoneses 1%; londinenses 6%; negros africanos 1%; negros USA 1%; Palenque (Colombia) 1%; Los Angeles (USA) 8%; y Edmonton (Canadá) 9% (1,2). Pocos estudios se han realizado sobre complotipos en el mundo, en los caucásicos el más frecuente es el SC31 (frecuencia 0.403), en cambio en los mestizos mexicanos los más frecuentes son el SC42 (FB*S, C2*C, C4A*4, C4B*2), (frecuencia 0.115) y el SC31 (FB*S, C2*C, C4*3, C4B*1) (frecuencia 0.370). Los mestizos mexicanos que hacen espondilitis anquilosante (E.A) que poseen el B27 se encuentran asociados entre el 68.6% al 77.6% (68,71). De los alelos del HLA-B16, el B39 se asocia con EA en los mestizos mexicanos, en pacientes con artritis reactiva y el síndrome de Reiter. Los complotipos SC31 y el SC30 se asocia con EA y el SC31 con artritis reactiva y síndrome de Reiter (68). En cuanto a la glioxalasa, la Glio-2 se asocia a la EA y a la glio-1 con artritis reactiva y síndrome de Reiter. En otras poblaciones amerindias especialmente en los Yupik-Eskimo se encuentra el B27 en la E.A. en el 0.3% en hombres y 0.1% en mujeres; Inupiat-Eskimo en el 0.2% de los hombres; en los Haida, EA en el 6%; síndrome de Reiter se observa en el 0.5% de los H con B-27; Inupiat-Eskimo en el 1% de los H y 0.3% de las M; en los Navajos en el 6% de los hombres y en el 0.03% de las mujeres (72). Alexeeva y col (72A) al estudiar los Chukchi encontró un 34% de individuos B27(+) y de 4 pacientes con EA, 3 tenían el B27+, 1 de 2 con artritis reactiva y 2 de 2 con espondiloartropía indiferenciada. Estos datos indican una alta prevalencia de E.A. en la población Chukchi parecida a la observada en los Eskimos. Estos valores son más altos de los que se observan en los Caucásicos de la Federación Rusa cuya prevalencia del B27 es del 7% y en el 0.05% se expresa la E.A.

FACTORES MODIFICADORES DEL B-27

A partir de 1980 cuando Geczy y Edmonds demostraron que las membranas celulares de los linfocitos de pacientes con HLA-B27+ con EA, hacían reacti-

vidad cruzada con determinantes antigénicos de las cepas K43 de Klebsiella; en cambio en los individuos sanos para HLA-B27+, los linfocitos no hacían este efecto citotóxico. Posteriormente al estudiar las células de los individuos con espondilitis al incubarlos con infiltrados de cultivos de Klebsiella se documentaba una conversión de su fenotipo (44). También se demostró que los pacientes con espondilitis y B-27+ estimulaban la inducción de células citotóxicas específicas en hermanos idénticos, éste mismo grupo infirió la posibilidad de que la Klebsiella secretara un factor que se une al HLA-B27 y modifica su estructura, y esta célula modificada pueda ser reconocida como blanco y desencadenarse la reacción citotóxica. Otra explicación sería que las células humanas puedan adquirir genes bacterianos que producirían el factor modificador al blanco HLA-B27, permitiendo una respuesta citotóxica en pacientes con EA y persistiendo esta respuesta a pesar de no estar presente la bacteria. Este estudio ha sido controversial, debido a que no se ha podido reproducir en otros centros de investigación.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y EL MODELO CIS 67

De acuerdo a la teoría del péptido artritogénico, en la cual la enfermedad (EA) es el producto de una respuesta citotóxica a un péptido que se encuentra solamente en tejidos articulares, y que se une y se presenta a los subtipos B27 a través de una estructura específica compartida; posiblemente este péptido aparece después del mecanismo de selección negativa a nivel del timo y que algún germen causal activa esta respuesta a través de un factor modificador. Taurog y El-Zaatari han observado que al reemplazar la cisteína en la posición 67 del HLA-B*2705 por tirosina el epítipo se pierde, pero la conformación y orientación de la hélice a-1 y los puentes de disulfuro se alteran produciéndose el efecto citotóxico y la enfermedad (73).

HLA-B27 ASOCIADA A ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y SINDROME DE REITER/ARTRITIS REACTIVAS.

La etiología de la espondilitis anquilosante (EA) y del síndrome de Reiter (SR) aún no se conoce. En la actualidad se sospecha fuertemente la participación de

agentes infecciosos principalmente *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* y *Klebsiella pneumoniae*. Otras características de ambas enfermedades es su correlación con el antígeno HLA-B27, encontrándose en el 80 a 90% de los pacientes y solamente en el 7% de los sanos, en la raza caucásica. Respecto a la participación de este antígeno en la patogénesis de la EA y el SR por un lado se propone que los genes responsables del tipo de respuesta inmune que conduce al desarrollo de ellas se localizan muy cercamente a los del HLA; por otro, se hipotetiza que el B27 como autoantígeno podría ser el blanco de una respuesta cruzada provocada por un microorganismo invasor, ocurriendo un mecanismo de mimetismo molecular (definido como el que dos proteínas muy diferentes comparten epítopes (2) 0).

La Asociación del HLA-B27 con enfermedad se puede expresar en dos formas: artropatía reactiva/síndrome de Reiter y espondilitis anquilosante. La Asociación de estas entidades se ha logrado documentar en muchas étnias, la expresión de las enfermedades es variable: se pueden presentar casos de artropatía reactiva graves/síndrome de Reiter que podrían progresar a sacroiliitis y espondilitis anquilosante que puede evolucionar en forma sintomática o lesiones parciales en columna (2).

Las espondiloartropatías seronegativas fueron agrupadas así por Moll y Wright; pero en los últimos cinco años se ha venido analizando un grupo de pacientes que no reúnen dichos criterios, por lo que ha planteado el término espondiloartropatía indiferenciada; algunos casos de sobreposición entre la espondiloartropatías han obligado a algunos autores a utilizar los acrónimos SARA (sexual acquired reactive arthritis), BASE (B27, Arthritis Sacroiliitis, and Extra-articular inflamatorio), SAPHO (Synovitis Acné, Pustulosis Hypertrofica, Osteomyelitis), ello ha permitido de acuerdo al interés del investigador la postulación de subgrupos de pacientes dentro de las espondiloartropatías seronegativas; todo ello ha imposibilitado realizar una clasificación de aplicación general a pesar de los esfuerzos de Van Der Linden, Amor y Calin (Fig. 10).

SUBGRUPOS CLINICOS RELACIONADOS CON EL HLA-27 Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE.

Burgos-Vargas y col (74) describen un subgrupo clínico de espondilitis anquilosante juvenil que se ca-

racteriza por fiebre alta, pérdida de peso, debilidad muscular anemia severa, leucocitosis e hipergamaglobulinemia, que pueden simular una colagenosis o una enfermedad neoplásica.

TARSITIS ANQUILOSANTE.

El compromiso del tarso y del medio-pie en 2 fases (proliferación ósea y anquilosis) fue observado por Burgos y col 68,75%, en un grupo de mestizos mexicanos con espondilitis anquilosante juvenil en el 60% de los casos; esta forma de E.A. no se había documentado en pacientes que iniciaron la enfermedad en la edad adulta. La enfermedad se inicia por talalgia y artralgias a nivel de las articulaciones del tarso, posteriormente entesitis. Al progresar la enfermedad en una segunda fase se produce la proliferación ósea y finalmente a la anquilosis parecida a los que se observan en la E.A. en una fase avanzada. Esta forma de entesopatía anquilosante (ANKENT) se pudo demostrar recientemente en ratones transgénicos en las cepas B10 y B10 BR en Amsterdam por el grupo de Ivanyi (49A).

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN MUJERES.

Desde la primera serie de EA publicada por Hart y col (76) en 1959, se documentó el mayor compromiso en articulaciones periféricas, inicio más temprano y el compromiso a nivel de columna cervical. Jiménez Balderas (77) al estudiar 35 mujeres mestizas mexicanas observaron que el 65% son B27(+), el promedio de edad es de 24 años, el 71% tienen artritis periférica, 21% tiene uveítis y el 6% tiene enfermedad valvular, estos hallazgos no difieren de los observados en las mujeres caucásicas con EA. Jiménez-Balderas, Madero-Cervera y col (78) observaron que los pacientes tenían niveles disminuidos de estradiol y progesterona durante la fase secretaría tardía del ciclo menstrual y que esto se correlaciona con la actividad de la enfermedad. La terapia con estrógenos orales mejoró la actividad clínica y los defectos hormonales.

CONCLUSIONES:

En la mitad de los familiares de primer grado de casos índices de pacientes con EA y HLA-B27(+) estos pueden tener episodios aislados de artritis periférica entesitis y síntomas espinales; cambios tempranos de entesitis, engrosamiento del tendón, inflama-

INMUNOGENETICA DE LAS ESPONDILOARTROPATIAS SERONEGATIVAS

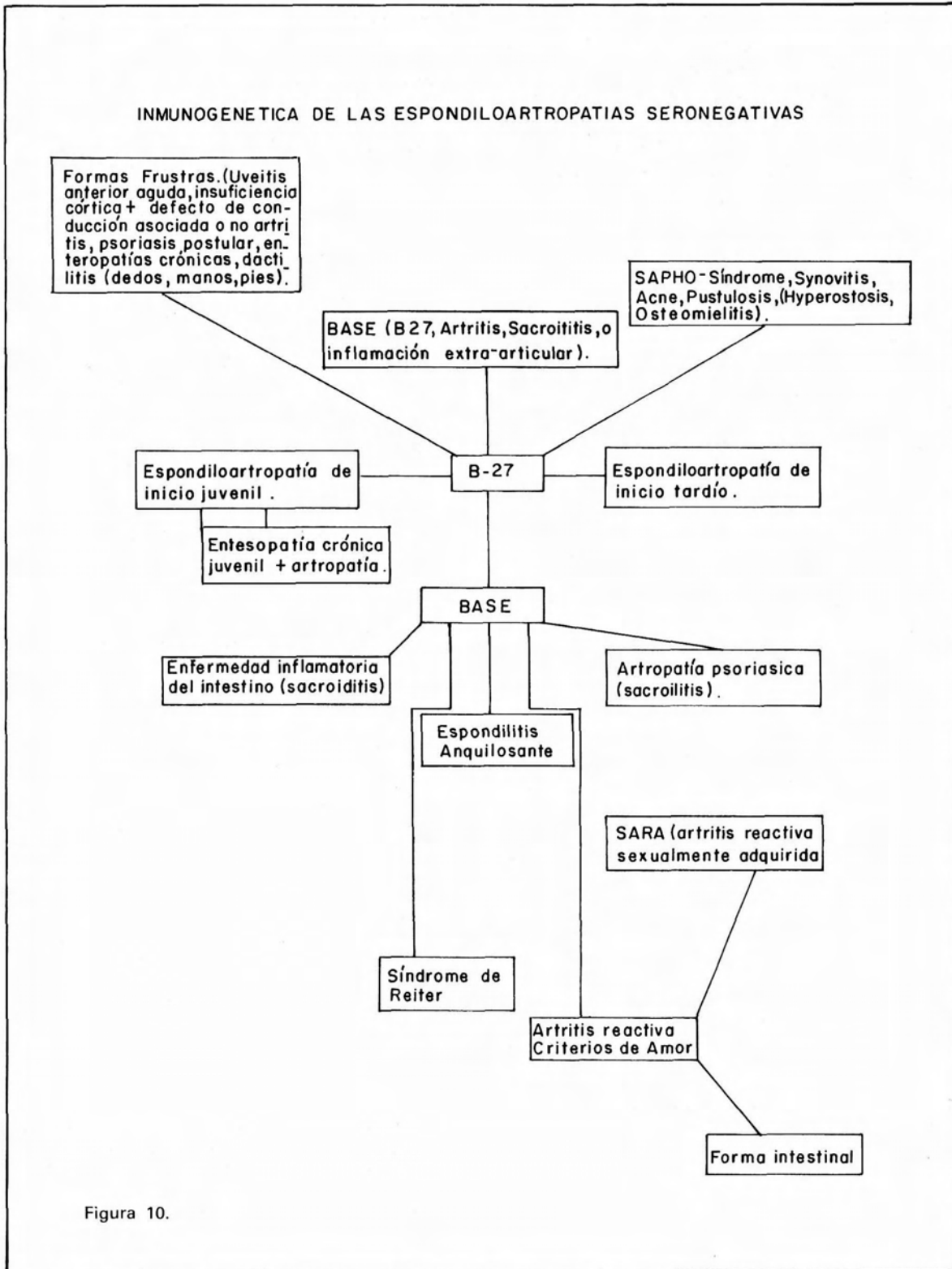


Figura 10.

ción de la sinovial, engrosamiento de las bursas, se observan en la resonancia magnética en el 30% de los relacionados de primer grado de individuos B27(+). Todo lo anterior demuestra la importancia de la interacción de la genética-inmunogenética del B27 con el ambiente y el agente causal en las diferentes expresiones clínicas de la enfermedad y la posibilidad de otros factores asociados para el desarrollo de ellas.

Tabla No. 1

HLA-B27 Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

Enfermedad	B-27
1. E.A	90 - 100
2. S. Reiter endémico	79 - 90
3. Artropatía Psoríasis con Sacroiliitis	50 - 60
4. Poliartropatía crónica juvenil con sacroiliitis	40 - 60
5. Enfermedad intestinal con sacroiliitis	50 - 70
6. Artropatía reactiva por yersinia	75 - 80
7. Artropía reactiva por salmonella	80 - 90
8. Artropía post-shigella S. Reiter endémico	80
9. Uveitis	40 - 50
10. Balanitis crónica	90
11. Artritis reactiva pr Campylobacter	72
12. S.A.R.A.	80
13. Síndrome de Reiter por H.I.V. (No. en africano)	71 - 75

Modificado de: Calin A: Ankylosing spondylitis, In Harris U. Jr. Sledge R. eds. Text book of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders 1989, 1021-1037

BIBLIOGRAFIA

- Iglesias-Gamarra A, Egea E, De Egea G, et al. Inmunogenética en medicina clínica. Acta Médica Colombiana. 1990; 15: 25.
- Iglesias-Gamarra A, Peña M, Lizaraso H, et al. Inmunogenética de las enfermedades reumáticas. X Curso de Medicina Interna Universidad Nacional. Edit. Acta Med. Colombiana, pp. 124-147.
- Flaherty L. Major histocompatibility complex polymorphism: A non immune theory for selection. Human Immunol. 1988; 21: 3.
- Wermers, GW, Band H, et al, Yunis EJ. Role of the HLA system in antigen recognition and disease. En: Arias IM, Jakoby WB. Popper H, Shachter D, Ahafritz DA, eds, The liver Biology and Patho-biology. New York. Raven Press Ltd second Ed; 1988; 885.

- Bodmer WF, HLA Today. Human Immunol. 1986; 17: 490.
- Wake CT. The molecular biology of the HLA class and class II genes. Mol Biol Med. 1986; 3: 1.
- Bjorkman PJ. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. Nature 1987; 329: 506.
- Mary JL. Structure of MHC Protein Solved. Science 1987; 238: 614.
- Bjorkman PJ, Saper MA, Samraomi B, et al. Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA-A2. Nature 1987; 329: 506.
- Bjorkman PJ, Saper MA, Samraomi B, et al. The foreing antigen binding site and T cell recongnition regions of class I histocompatibility antigens. Nature 1987; 329:512.
- Lipsky PE, Taurog JD. Second International Simmons Center Conference on HLA-B27- related disorders Arthrit is Rheum 1991; 34:14 76.
- Shaw S, Beddison WE. HLA-Linked genetic control of the specificity of human cytotoxicity T-cell responses to influenza virus. J Exp Med 1979; 149: 565.
- Dasgupta JD, Cemarch K, Dubey DP, Yunis Ej, Amos DB. The role of class I histocompatibility antigens in the regulation of T cell activation. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 1094.
- Dasgupta JD, Yunis EJ. Receptor Like role of HLA class antigens: regulation of T cell activation. Immunol. 1987; 139: 672.
- Bartlelt PF, Edidin M. Effect of the H-2 gene complex on rates of fibroblast intracellular adhesion J Cell Biol 1978; 77:377.
- Lafuse W, Edidin M. Influence of the mouse major histocompatibility complex H-2, on liver andenylate cyclase activity and on glucagon binding to liver cell membranes. Biochemistry 1980; 19: 49.
- Schreiber AB, Sheissinger J, Edidin M. Interaction between major histocompatibility complex antigen and epidermal growth receptors on human cells. J Cell Biol. 1984; 725.
- Helenius A, Morein B, Fries E, et al. Human (HLA-A and JLA-B) and murine (H-2k and H-2d) histocompatibility antigens are cell surface receptores for semeliki forest virus. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 3846.
- Yamazaki K, Beauchamp GK, Bards J, et al. Chemosensory recognition of phenotypes determined by the Tla and H-2k regions of chrosomome 17 of the mouse. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 79: 7828.

19. Shimonkevitz R, Kappler J, Marrack P, et al. Recongnition by H-2, restricted T cell. I. Cell-free antigen processing. *J. Exp. Med.* 1983; 158: 303.
20. Babbitt BP, Allen PM, Matsueda G, et al. Binding of immunogenic peptides to histocompatibility molecules. *Nature* 1985; 317: 35.
- 20A. Choo SY, Fan LA, Hansen JA. A novel HLA-B27 allele maps B27 allospecificity to the region around position 70 in the alpha I domain. *J. Immunol* 1991; 147: 174.
21. Yu DTY, Choo SY, Shaack T. Molecular mimicry in HLA-B27. *Related Arthritis Ann Intern Med.* 1989; III:581.
22. Benjamin R, Parham P. Guilty by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunology. Today* 1990; 11 137.
23. Taurog SD. Immunology, genetics, and animal models of the spondyloarthropathies. *Current Opinion in Rheumatology* 1990; 2: 586.
- 23A. Hill AV, Allsopp CE, Kwiat Kowsky D, et al. HLA Class I typing by PCR: HLA-B27 and an African B27 subtype. *Lancet* 1991; 337(8742): 640.
- 23B. Breur-Vriesendorps BS, Vinger Hoed J, Kenispers KC, et al. Effect of a tyr-to-His point-mutation at position 59 in the alpha-I helix of the HLA-B27 class I molecule on allospecific and virus-specific cytotoxic T-lymphocyte recognition *Scand J. Rheumat-Suppl* 1990; 87:36.
24. Bodmer HC, Bastin JM, Askonas BA, et al. Influenza-specific cytotoxic T cell recongnition is inhibited by peptides unrelated in both sequence and MHC restriction. *Immunology* 1989; 66: 163.
25. Bouillot M, Chopping J, Cornille F, et al. Physical association between MHC class I molecules and immunogenic peptides. *Nature* 1989; 339: 473.
26. Braciale TJ, Sweetser MT, Morrison LA, et al. Class II major histocompatibility complex-restricted cytolytic T Lymphocytes recongnize a limited number of sites on the influenza hemagglutinin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 277.
27. Breur-Vriesendorp BS, Post FA, De Waal LP, et al. Blood lymphocytes from ankylosing spondylitis patients fail to induce disease-specific cytotoxic T lymphocytes. *Hum Immunol* 1989; 25: 149.
28. Caribone Fr, Bevan MJ. Class I-restricted processing and presentation of oxogenous cell-associated antigen in vivo. *J Exp Med* 1990; 171: 377.
29. Miller LH, Mason SJ, Dvorak JA, et al. Erythrocyte receptors for *Plasmodium knowlvesi malaria*. Duffy group determinants. *Science* 1975; 189: 561.
30. Schwartz BD. The major histocompatibility complex and reactive arthritis. *Infections in the Rheumatic Diseases* 1988; Grune Stratton, Inc, pp. 303-310.
- 30A. Schwartz BD. Infectious aspects, immunity, and rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 457.
31. Sattentau QJ, Weiss RA. The CD4 antigen: physiological ligand and HIV receptor. *Cell.* 1988; 52: 631.
32. Korman AJ, Auffray G, et al. The amino-acid sequence and gene organization of the heavy chain of the HLA-DR antigen: Homology to immunoglobulins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 6013.
33. Schwimbeck PL, YuDTY, Olstone MB. Autoantibodies to HLA- B27 in the sera of HLA-B27 patient with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome Molecular mimicry with *Klebsiella pneumoniae*: As potential mechanism of autoimmune disease. *J Exp Med* 1987; 166: 173.
34. Fujinami R, Oldstone MBA Aminoacid homology and immune responses between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: a mecanism for autoimmunity *Science* 1985; 230: 1043.
35. Lane DP, Hoeffler MK. SV 40 large T shares antigenic determinant with a cellular protein of molecular weight 68000. *Nature* 1980; 188: 167.
36. Keat A. Is spondylitis cause by Klebsiella *Immunol Today* 1986; 7: 144.
37. Shaw SY, Laursen RA, Lees MB. Analogous amino acid sequence in myelin proteolipid and viral protein *FEBS' letters* 1986; 207: 266.
38. Rosembaun JT. Why HLA-B27: An analysis based on two animal models. *Ann Intern Med* 1981; 94: 261.
39. Stieglitz H, Fosmire S. Lipsky PE: Bacterial epitopes involved in the induction of reactive arthritis. *Am J Med* 1988; 85: 56.
40. Stieglitz H, Fosmire S. Lipsky P: Identification of a 2 Md Plamid from *Shigella flexneri* associated with reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 937.
41. Choo SY, Hansen JA. Human Immunology Program and Abstracts, 15th Annual American Society for histocompatibility and Immunogenetics meeting 1989; 4.2 - 02.
42. Maksymowich W, Russell AS. HLA-B27 and arthritis: Back to the future. part I. *J Rheumatol* 1991; 18: 167.
43. Zinkernagel RM, Doherty PC. Restriction of in vitro T cell mediated cytotoxicity in lymphocyte choriomeningitis within a syngenic of semiallogenic system. *Nature* 1974; 248: 701.

44. Geczy AF, Alexander K, Bashir HV. factor(s) in *Klebsiella* culture filtrate specifically modifies en HLA-B27 associated cell surface component. Nature 1980; 283: 782.
45. Ogasawara M, Kono DH, Yu DTY. Mimicry of human histocompatibility HLA-b27 antigens by *Klebsiella pneumoniae* Infec Immun 1986; 51: 901.
46. Moreno S. Animales transgénicos y su aportación al conocimiento en inmunología. Revista Mexicana de Reumatología 1991; 6: 28.
47. Miller SFAP, Morahan G, Alison J. Immunological Tolerance: new approaches using transgenic mice. Immunology Today 1989; 53.
48. Zisstra M, Bix M, Simistrer NE, et al. B2-microglobulin deficient mice clask CD4-8+ cytolytic Talls. Nature 1990; 344: 342.
49. Hammer Re, Malka Sd, Richardson Ja, et al. Spontaneous Inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human B2m: An animal model. of HLA-B27. associated human disorders Cell 1990; 63: 1099.
- 49A. Ivanyi P, Eulderink F, V Alphen L, et al. Joint Disease in B27 transgenic micl. Inproceedi ngs of the second Internatio nal Simmons Center Conference on HLA-B27 Related Disorders. Dallas, April 1991. Ed.: P. Lipsky. Publ by Elsevier, NY. 1991 (In press).
50. Nikolic-Zugic J, Bevan MJ. Role of self-peptides in positively selecting the T-cell repertoire. Nature 1990; 344: 65.
51. Vacchio Ms, Hodes RJ. Selective decreases in T cell receptor Vb expression: decreased expression of specific vb families is associated with expression of multiple MHC and non-MHC gene products. J Exp Med 1989; 170: 1335.
52. Vidovic D, Matzinger P. Unresponsiveness to a foreign antigen can be caused by self-tolerance. Nature 1988; 336: 222.
53. Townsend A, Ohlen C, Bastin J, et al. Association of class I major histocompatibility heavy and light chains induced by viral peptides. Nature 1989; 340: 443.
54. Adorini L, Appella E, Doria G, et al. Competition for antigen presentation in living cells involves exchange of peptides bound by class II MHC molecules. Nature 1989; 342: 800.
55. Schild H. Rotzschke O, Kalbacher H, et al. Limit of T cell tolerance to self proteins by peptide presentation. Science 1990; 247: 1587.
56. Barth R, Kim B, Lan N, et al. The murine T cell receptor employs a limited repertoire of expressed Vb gene segments Nature 1985; 316: 517.
57. Cole BC, Kartchner DR, wells DJ. Stimulation of mouse lymphocytes by a mitogen derived from *Mycoplasma arthritidis* (MAM) VIII. Selective activation of T-cells expressing distinct Vb T receptors from various strains of mice by the "Superantigen" MAM J. Immunol 1990; 144: 425.
58. Bill J, Kanagawa O, Woodland DL, et al. The MHC molecule I- E is necessary but not sufficient for the clonal deletion of Vb11-bearing T cells. J Exp Med 1989; 169: 1405.
59. Woodland D, Happ MP, Bill J, et al. Requirement for cotolerogenic gene products in the clonal deletion of I-E reactive T cells. Science 1990; 247: 964-7.
60. Kappler JW, Roehm N, Marrack P. Cell tolerance by clonal elimination in the thymus. Cells 1987; 49: 273. 61. Gammon G, Sercarz E: How some T cells escape tolerance induction. Nature 1989; 342: 183.
62. Ewing C, Ebringer R, Tribbick G, et al. Antibody activity in ankylosing spondylitis sera to two sites on (HLA-B27.1) at the MHC groove region (within sequence 65-85), and to a *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase reductase peptide (within sequence 181-199). J Exp Med 1990; 171: 1635.
63. Garrett TPJ, Saper MA, Bojorkman PJ, et al. Specificity pockets for the side chains of peptide antigens in HLA-Aw68. Nature 1989; 342:592.
64. Friedman SM, Posnett DN, Tumang Jr, Cole BC, Crow MK. A potential role for microbial Superantigens in the pathogenesis of systemic autoimmune disease Arthritis Rheum 1991; 34: 468.
65. Abe R, Hades RJ. Properties of the MLS system: A revised formulation of MLS genetics and an analysis of T-cell recognition of MLS determinants. Immunolo Rev. 1989; 107: 5.
66. Abe R, Vacchio MS, Hodes RJ. Involvement of MLS in the formation of the antigen-specific T Cell repertoire In: 7th International Congress of Immunology, Berlin, 1989, Abstract 44-1.
67. Marrack P, Kappler J. The Staphylococcal enterotoxins and their relatives. Science 1990; 248: 705.
68. Burgos-Vargas R, Granados-Arriola J. Ankylosing spondylitis and Related Diseases in the Mexican mestizo Spine. 1990; 4: 665.
69. Trapa A, Gorodes KC, Lavallo C, et al. HLA-B27 in Mexican patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1979; 22: 302.
70. Arellano J, Vallejo M. Jiménez J, et al. HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo population. Tissue Antigens 1984; 23: 112.

71. Alper C, Raum D, Karp S, et al. Serum complement "supergenes" of the major histocompatibility complex in man (complotypes). *Vox Sang* 1983; 45: 62.
72. Boyer Gs, Ianier AP, Templin DW, et al. Spondyloarthropathy and Rheumatoid Arthritis in Alaska Yupik Eskimos. *J. Rheumatol.* 1990; 17: 489.
- 72A. Alexeeva L, Krylov MY, Vturin VB, et al. Prevalence of spondyloarthropaty (SPA) and HLA-B27 in native populations of chukotka, U.S.R.R. *Arthritis Rheum* 1991; Suppl 34; S 61 Abs 172.
73. El-Zaatari F, Sams, KC, Taurog JD. In Vitro mutagenesis of HLA-B27: amino acid substitutions at posititon 67 disrupt anti-B27 monoclonal antibody binding in direct relation to the size of the substituted side chain *J Immunol.* 1990; 144: 1512.
74. Burgos-Vargas R, Maradiaga-Caceña MA, Katona G.: Espondilitis anquilosante juvenil: características clínicas en 41 enfermos. *Bol. Med. Hosp Infant Mex* 1985; 42: 523.
75. Burgos-Vargas R, Naranjo A, Castillos Katona G. Ankylosing spondylitis in the mexican mestizo: Patterns of disease according to ape atonset. *J Rheumatol* 1989; 16: 186.
76. Hart FD, Robinson KC. Ankylosing spondylitis in women. *Ann Rheum dis* 1959; 18:15.
77. Jiménez-Balderas FJ. Cuadro clínico de la espondilitis anquilosante en el caucásico y en el mestizo mexicano *rev. Mex Reumat* 1979; 4: 17.
78. Jiménez-Balderas FJ, Tapia-Serrano R, Madera-Cervera I, et al. Ovarian function in active ankyl osing spondylitis in women: clinical response to estrogen therapy. *J. Rheumatol* 1990; 17: 497.