

Espondilitis anquilosante: una mirada inmunológica

Ankylosing spondylitis: an immunological look

Mauricio Vargas-Valverde ⁽¹⁾

⁽¹⁾Laboratorio Clínico, Hospital San Juan de Dios, CCSS

Artículo recibido el 14/07/2018

Aceptado para su publicación el 07/08/2018

Correspondencia: amvv01@gmail.com

Resumen

La espondilitis anquilosante (EA) es la enfermedad modelo de las espondiloartropatías. Los pacientes que la padecen, por lo general, expresan el HLA-B27 en las células nucleadas. No se comprende con exactitud los mecanismos mediante los cuales el HLA-B27 participa en la patogénesis de la EA. Para explicar dicha asociación, se han postulado hipótesis como la del péptido artritogénico, el plegamiento inadecuado del HLA, las cadenas pesadas libres de HLA y la vía IL-23/IL-17. Además, se ha asociado la EA a infecciones por microorganismos como *Klebsiella pneumoniae*. En los últimos años, se ha considerado que la EA es una enfermedad autoinflamatoria poligénica en la que el sistema inmune innato ejerce un rol trascendental.

Palabras clave

Espondilitis anquilosante, HLA-B27, retículo endoplasmático, IL-23, microbiota intestinal.

Abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is the model disease of spondyloarthropathies. Patients who suffer from it usually express HLA-B27 in nucleated cells. The mechanisms by which HLA-B27 participates in the pathogenesis of AS are not fully understood. To explain this association, hypotheses such as the arthritogenic peptide, the inadequate folding of the HLA, the HLA free heavy chains and the IL-23/IL-17 pathway have been postulated. In addition, AS has been associated with infections by microorganisms such as *Klebsiella pneumoniae*. In recent years it has been considered that AS is a polygenic autoinflammatory disease in which the innate immune system exerts a transcendental role.

Key words

Ankylosing spondylitis, HLA-B27, endoplasmic reticulum, IL-23, intestinal microbiota.

Introducción

Las espondiloartropatías (SpA) son un grupo de enfermedades reumáticas carentes de factor reumatoide y clínicamente caracterizadas por dolor de espalda de origen inflamatorio, oligoartritis asimétrica periférica, entesitis, uveítis anterior, psoriasis y enfermedad inflamatoria gastrointestinal. La espondilitis anquilosante (EA) es la principal representante de las SpA. Esta enfermedad se manifiesta antes de los 30 años de edad en el 80% de los casos, y tiende a afectar más a hombres que a mujeres (relación de 2 a 1 respectivamente). Se ha determinado que existe una relación entre el HLA-B27 y la incidencia-prevalencia de la EA ^(1, 2).

Las características clínicas más importantes de la EA son la rigidez y pérdida de la movilidad de la espina dorsal, así como el daño en las uniones sacroilíacas. Hay una excesiva osteoproliferación (anquilosis), así como formación de sindesmofitos que cierran los espacios entre las articulaciones. Esto explica el dolor y sufrimiento de los pacientes, así como la morbilidad y mortalidad asociadas a esta enfermedad ^(1, 3, 4).

La causa de la EA, así como de las espondiloartropatías, es desconocida. Las investigaciones tratan de explicar las razones por las cuales se produce la inflamación, así como la osteoproliferación. El 90-95% de los pacientes con esta enfermedad son positivos por HLA-B27 ^(1, 2). De esta forma se tiene que hay una fuerte asociación entre el HLA-B27 y la EA. El riesgo de que se desarrolle la EA en individuos HLA-B27 positivos es del 5%, y es aún mayor en los familiares de dichos pacientes. No obstante, muchas personas HLA-B27 positivos no desarrollan EA. Otros genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *Major Histocompatibility Complex*) que también han sido asociados con la EA son HLA-B60 y HLA-DR1 ^(1, 4).

Complejo principal de histocompatibilidad

En el ser humano, al MHC se le denomina complejo HLA, y los genes que lo codifican se encuentran en el cromosoma 6. Hay tres tipos de moléculas que son codificadas por estos genes: las de clase I, clase II y clase III. Las que han sido implicadas en la EA son las moléculas de clase I, las cuales son glicoproteínas que se expresan en todas las células nucleadas (excepto en neuronas y en ciertos estadios de células espermáticas), y su función principal es mediar la presentación de péptidos antigénicos a los linfocitos T CD8+ ⁽⁵⁾.

Las moléculas del MHC clase I contienen una cadena α transmembrana unida de forma no covalente a una proteína llamada β_2 -microglobulina. La cadena α es codificada por los genes del MHC y posee tres dominios externos denominados α_1 , α_2 , α_3 . Además, hay un segmento transmembrana y una cola de fijación citoplasmática. Entre α_1 y α_2 se forma una hendidura en la que se unen los péptidos que van a ser presentados a las células T CD8+. Para que la molécula de MHC I alcance su estructura cuaternaria y pueda salir a la membrana celular es imprescindible que la cadena α interactúe con un péptido adecuado y la β_2 -microglobulina ⁽⁵⁾.

Los péptidos que se unen a las moléculas MHC I provienen de proteínas intracelulares endógenas que resultan del recambio normal de proteínas propias. En células normales, las células T CD8⁺ presentan tolerancia a los autoantígenos, pero cuando las células expresan proteínas mutantes (ejemplo células cancerosas), proteínas virales u otros antígenos no propios (por ejemplo, tejidos trasplantados), las células T CD8⁺ reconocen los péptidos presentados por las moléculas de MHC I y ejercen su función citotóxica ^(5, 6). Para que se degrade una proteína intracelular, es necesario que esta sea marcada con otra proteína llamada ubiquitina. Este complejo proteína-ubiquitina entra en un sistema citosólico proteolítico llamado proteasoma, cuya función es degradar las proteínas a péptidos cortos de 8 a 16 aminoácidos (aa). Estos últimos son transportados al retículo endoplásmico (RE) por las proteínas TAP (transportador relacionado con el procesamiento de antígenos). En el RE la enzima ERAP1 (aminopeptidasa 1 del retículo endoplasmático) corta esos péptidos hasta una longitud de 9 aa de manera que sean óptimos para unirse al MHC I. La síntesis y ensamblaje del complejo cadena α - β_2 -microglobulina-péptido ocurre en el RE y es mediado por proteínas chaperonas. En general, el proceso implica que la cadena α se una a la calnexina, una proteína chaperona presente en la membrana del RE. Cuando se une la β_2 -microglobulina a la cadena α , la calnexina es liberada y la molécula de clase I se une a otras proteínas chaperonas llamadas calreticulina y tapasina. La tapasina media el acercamiento del complejo proteico con el péptido de 9 aa que es transportado por la proteína TAP, y que fue expuesto previamente a la acción de la proteasa ERAP1. La unión del péptido hace que el complejo sea estable, por lo que se disocia de las proteínas calreticulina-tapasina, sale del RE y viaja a la membrana citoplasmática vía aparato de Golgi ^(5, 6).

En el RE, se realiza un control de calidad de las proteínas que son sintetizadas de manera que se asegure que solo las proteínas adecuadamente ensambladas sean exportadas. La proteína BiP (del inglés *immunoglobulin heavy chain binding protein*) se une a las nuevas proteínas (incluyendo las cadenas pesadas α del MHC I) y se disocia solo si las proteínas se ensamblaron adecuadamente. Las proteínas mal plegadas permanecen unidas a BiP, son retenidas en el RE y al final son marcadas con ubiquitina y degradadas en el proteasoma. Este proceso es conocido como ERAD (*Endoplasmic Reticulum Associated Degradation*). Tiene como objetivo prevenir la acumulación de proteínas mal plegadas en el RE y así evitar las respuestas al estrés en esta organela ^(5, 7).

La autofagia es un proceso de digestión celular mediado por lisosomas que ocurre constantemente en la mayoría de las células nucleadas. Al igual que ERAD, puede ser activado por la acumulación de proteínas mal plegadas o por la formación de agregados proteicos, las cuales son secuestradas en vesículas que se unen a lisosomas y forman así autofagosomas. Las células tienen un nivel basal de autofagia, y su mantenimiento es necesario para la homeostasis celular. Si esta falla, se producen especies reactivas de oxígeno y desarrollo anormal del esqueleto entre otros ⁽⁸⁾.

El rol del HLA-B27 en la EA

El HLA-B27 es un miembro del MHC I, y hay cerca de 167 subtipos identificados como HLA-B*27:01 al HLA-B*27:167. Se excluye al HLA-B*27:22, pues se determinó que es similar a HLA-B*27:06. Cada uno de los subtipos difiere en 1 o 7 aminoácidos. El más

común en el mundo es el HLA-B*27:05, el cual es encontrado en todas las etnias. La distribución geográfica de cada uno de los subtipos, así como el nivel de asociación de estos con la EA, es variable. El HLA-B*27:02, el HLA-B*27:04 y el HLA-B*27:05 son fuertemente asociados a EA, mientras que el HLA-B*27:06 y el HLA-B*27:09, prácticamente, no se relacionan con la enfermedad. En población caucásica predomina el HLA-B*27:02 y el HLA-B*27:05, en China se destaca el HLA-B*27:04, el HLA-B*27:05. En el sureste asiático, se destaca el HLA-B*27:06; y en una isla italiana conocida como Cerdeña, el HLA-B*27:09 ^(2, 3).

No se comprende, con exactitud, el mecanismo mediante el cual el HLA-B27 predispone el padecimiento de EA. Cada uno de los subtipos presenta alteraciones que afectan al repertorio de péptidos que se unen al MHC I. Además, se ha demostrado que también interactúa con los receptores KIRs (*Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors*) de las células NK ^(2, 9).

El rol de las aminopeptidasas en la EA

La presentación antigénica a través del MHC I requiere que las proteínas sean marcadas con ubiquitina. Una vez que esto sucede, las proteínas entran en el proteasoma que las degrada a péptidos que son transportados hacia el RE. En esta organela, los péptidos son recortados por ERAP1 de manera que se obtienen estructuras de 9 aminoácidos. Estas resultan óptimas para ser cargadas por el MHC I ⁽³⁾. Se considera que después del HLA-B*27 el siguiente gen fuertemente asociado a la EA es *ERAP1*, el cual codifica por la proteína ERAP1. Este gen ha mostrado una fuerte asociación con EA solo en aquellos pacientes que son positivos por HLA-B*27. El procesamiento aberrante de los péptidos por parte de ERAP1 puede ser un factor importante en la inmunopatogénesis de la EA ⁽²⁾.

Hipótesis sobre la participación del HLA-B27 en la patogénesis de EA

1. Péptido artritogénico: esta indica que un péptido antigénico propio puede unirse a los subtipos del HLA-B27 asociados a EA de manera que cuando es presentado a las células T CD8+ se desencadena una respuesta inmunológica que da como resultado la EA. Sin embargo, nunca ha sido posible encontrar un péptido capaz de unirse a todos los subtipos de HLA-B27 asociados a la enfermedad ^(2, 4).
2. Plegamiento inadecuado del HLA-B27: esta hipótesis sugiere que en el RE el HLA se pliega inadecuadamente debido a que las uniones covalentes de su estructura cuaternaria no se producen debidamente. De hecho, el HLA-B27 se caracteriza por la tendencia de las cadenas pesadas a plegarse de forma incorrecta. El proceso de ERAD se activa con el fin de degradar las cadenas pesadas del HLA-B27 que no se plegaron adecuadamente debido a defectos en el péptido a presentar o bien, a la carencia de B₂-microglobulina ⁽⁷⁾. Cuando ERAD es insuficiente, la autofagia puede colaborar con la eliminación de las proteínas aberrantes. Sin embargo, se ha visto que en las células polimorfonucleares de pacientes que tienen EA la autofagia es deficiente ⁽⁸⁾. Como consecuencia, las proteínas mal plegadas no son eliminadas, y en el RE se genera una respuesta de estrés conocida como respuesta UPR (del inglés *Unfolded Protein Response*). Producto de ello, las células pueden activar la transcripción de

genes cuyos productos permiten aumentar la capacidad de la célula para plegar adecuadamente las proteínas o bien, entrar en apoptosis y producir citoquinas proinflamatorias como IL-1, INF- β e IL-23 (esta última ha sido muy implicada en la patogénesis de la EA) ^(2, 4, 7).

3. Cadenas pesadas libres del HLA-B27: el HLA-B27 tiene una alta tendencia a plegarse inadecuadamente y a formar homodímeros de cadenas pesadas capaces de unirse a receptores de linfocitos T y células NK ^(4, 7). Entre estos receptores, destacan KIR3DL1, KIR3DL2 y LILIRB2, los cuales están relacionados con el incremento en la supervivencia de los linfocitos T, diferenciación de macrófagos a células dendríticas y la inducción de la respuesta de las células T reguladoras (Treg). De hecho, la interacción de KIR3DL2 y las cadenas libres pesadas del HLA-B27 puede estimular la actividad proinflamatoria de los linfocitos T, NK y Th17 ^(4, 9). En consecuencia, hay un aumento de la expresión de IL-17.
4. Vía IL-23/IL-17: la respuesta UPR puede provocar el aumento de la expresión de IL-23. La señalización de IL-23 a través del receptor IL-23R está fuertemente asociada a la patogénesis de la EA. En pacientes que tienen dicha enfermedad, se ha encontrado un nivel aumentado de IL-23 e IL-17, así como de células Th17 en los sitios de entesis ⁽⁷⁾. Las células presentadoras de antígenos, tales como macrófagos, pueden producir IL-23 que interacciona con su receptor presente en las células Th17. Esto permite que se active la vía de transducción de señales JAK-STAT, la cual involucra a las enzimas TYK2 y JAK2, así como al factor de transcripción nuclear STAT que favorece la expresión de IL-17 ^(3, 10). En ratones, se ha visto que la sobreexpresión de IL-23 genera entesitis y espondiloartritis, ya que se favorece un fuerte proceso inflamatorio que conduce a la destrucción de los discos intervertebrales, así como a un aumento en la osteoproliferación. Las investigaciones indican que las células Th17 son capaces de interactuar con las cadenas libres pesadas de HLA-B27 mediante receptores KIR3DL2, lo cual fortalece la importancia de su papel en la patogénesis de la EA. Se considera que la vía IL-23/IL-17 controla muchas de las manifestaciones clínicas de la EA, así como de otras SpA ^(3, 4).

La microbiota intestinal en la EA

La microbiota intestinal forma un complejo sistema homeostático que permite el desarrollo del sistema inmunológico, la barrera del epitelio intestinal y la digestión de los alimentos. En pacientes que tienen EA, se ha visto que la permeabilidad del intestino está aumentada. Esto se debe a que hay una desregulación de las uniones intercelulares entre células epiteliales, lo cual puede provocar un daño en la mucosa, así como permitir la exposición de muchos microorganismos al sistema inmunológico y, por consiguiente, el establecimiento de un proceso inflamatorio. También se ha encontrado un aumento en la expresión de citoquinas de la vía IL-23/IL-17. No se comprende del todo el o los mecanismos mediante los cuales la microbiota intestinal favorece la expresión de IL-17 por parte de las células Th17 ⁽⁴⁾.

La participación de la microbiota en la patogénesis de las SpA es altamente sugerido debido a que el 60% de los pacientes que tienen SpA presentan inflamación intestinal. Se ha

demostrado que esto es un importante factor pronóstico de edema en la médula ósea de las uniones sacroileacas, así como de riesgo elevado de progresión a EA ⁽¹¹⁾. Una bacteria ampliamente estudiada en la patogénesis de la EA es *Klebsiella pneumoniae*, la cual se ha encontrado en grandes cantidades en las heces de las personas que tienen EA ^(4, 11). Hay varias hipótesis que tratan de explicar la relación de esta bacteria con la EA. Se cree que los genes que codifican por antígenos del HLA-B27 generan productos que son similares a antígenos de *K. pneumoniae*. En una infección por este microorganismo, se generan anticuerpos que hacen reacción cruzada con el HLA-B27, y esto media la EA. También se ha sugerido que al ser la molécula del HLA una glicoproteína, esta puede tener similitudes antigénicas con productos celulares de *K. pneumoniae* que funcionan como receptores bacterianos para virus o toxinas. La respuesta inmune contra esos microorganismos puede hacer reacción cruzada con el HLA-B27. Asimismo, los péptidos antigénicos de esta bacteria pueden modificar el HLA-B27, y esto aumenta la susceptibilidad a padecer EA ⁽¹¹⁾. Por otro lado, ciertas enzimas de *K. pneumoniae*, como la nitrogenasa reductasa, muestran mimetismo molecular con el HLA-B27 ^(4, 11).

Tradicionalmente, se ha considerado a la EA como una enfermedad autoinmune debido a las hipótesis que sugieren el rol patológico del HLA-B27 y su capacidad para presentar autoantígenos a las células T CD8+. En los últimos años, ha sido clasificada como una enfermedad autoinflamatoria poligénica en la que el sistema inmune innato ejerce un rol trascendental. Parte de la actividad de la inmunidad innata en la EA tiene que ver con la relación con la microbiota intestinal ^(10, 11). En pacientes con esta enfermedad, se ha encontrado que las células presentes en el líquido sinovial presentan una alta expresión de receptores tipo Toll (TLR, del inglés *Toll-like receptors*). Se cree que las bacterias gram negativas tienen un rol importante en la patogénesis de la EA. El TLR4 reconoce lipopolisacárido bacteriano y activa una vía de transducción de señales que permite la expresión de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , la cual es expresada por todas las células nucleadas y especialmente en macrófagos. En la EA esta citoquina promueve la actividad de enzimas que alteran las uniones de las articulaciones ^(3, 10). El daño en uniones sacroilíacas es un hallazgo común en pacientes con EA. En esas estructuras, se ha encontrado un infiltrado de macrófagos productores de TNF- α . Esta citoquina es capaz de inducir la expresión de otras citoquinas y moléculas inmunorreguladoras, así como la apoptosis. Se ha visto que la ERAP1 puede reducir la actividad de la IL-1 β y el TNF- α al alterar la señalización cascada debajo de los receptores de dichas moléculas ⁽¹⁰⁾. La IL-17, además de ser producida por las células Th17, puede provenir de las células linfoides innatas (ILC, del inglés *innate lymphoid cells*) en respuesta al estímulo de IL-23. Este tipo de células, en pacientes con EA, se han encontrado en intestino, líquido sinovial, médula ósea y sangre periférica ⁽⁴⁾.

Es claro que el sistema inmunológico participa activamente en el establecimiento y desarrollo de las manifestaciones clínicas de la EA. Aunque el riesgo de padecer dicha enfermedad está muy asociado al HLA-B27, aún no se conoce con exactitud la forma en que el MHC I determina a la EA. Las alteraciones de las aminopeptidasas, así como el papel de la microbiota intestinal son fuente de estudio constante para el entendimiento de la EA.

Referencias

1. Braun J, Sieper J. Ankylosin spondylitis. *Lancet*. 2007; 369: 1379-90.
2. Dashti N, Mahmoudi M, Aslani S, Jamshidi A. HLA-B*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene*. 2018: 15-21.
3. Robinson G, Brown M. Genetics of ankylosing spondylitis. *Molecular Immunology*. 2014; 57: 2-11.
4. Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, Safarzadeh E, Rezaieanesh A, Salimi R, et al. The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates. *Immunology Letters*. 2018: 52-62.
5. Kindt T, Goldsby R, Osborne B. *Inmunología de Kubby*. 6ta ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
6. Rock K, Reits E, Neefjes J. Present yourself! MHC class I and MCH class II molecules. *Trends in Immunology*. 2016; 37(11): 724-737.
7. Colbert R, Tran T, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Molecular Immunology*. 2014; 57: 44-51.
8. Park M, Kim H, Lee S, Song J, Park Y. Defective autophagy activity and its association with spinal damage in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2017; 84: 583-587.
9. Rezaieanesh A, Abdolmaleki M, Abdolmohammadi K, Aghae H, Pakdel F, Fatahi Y. Immune cells involved in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 100: 198-204.
10. Vanaki N, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. Role of innate immune system in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 105: 130-143.
11. Zhang L, Zhang Y, Chen J, Huang X, Fang G, Yang L. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: A systematic review. *Microbial Pathogenesis*. 2018; 117: 49-54.