

# Revista Cubana de *Reumatología*

<http://www.sld.cu/sitios/reumatologia/temas.php?idv=23736>



## Artículo de revisión

# GENES Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Suárez Martín Ricardo\*, López Cabreja Gilberto\*\*, Molinero Rodríguez Claudino\*\*\*, Prada Hernández Dinorah\*\*\*\*, López Mantecón Ana Marta\*\*\*\*\*

\*MSc, Especialista de 1er Grado en Medicina Interna y 2do Grado en Reumatología

\*\*Especialista 1er Grado de Reumatología

\*\*\*MSc, Especialista de 1er Grado en Medicina Interna y 2do Grado en Reumatología

\*\*\*\*MSc, Especialista de 1er Grado en MGI y Reumatología

Servicio Nacional de Reumatología, Hospital Docente Clínico Quirúrgico "10 de Octubre", Facultad de medicina "10 de Octubre", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, La Habana, Cuba

## Resumen

Se realiza una revisión bibliográfica exhaustiva utilizando las nuevas tecnologías de la información y las comunicaciones relacionada con la genética en la Espondilitis Anquilosante, reflejando aspectos actuales relacionado con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, el HLA-B27 y otros antígenos no pertenecientes al CMH, demostrando la elevada carga genética y la significativa agregación familiar que existe en estos pacientes, como uno de los aspectos más importantes en relación con la etiopatogenia de esta entidad nosológica.

**Palabras claves:** Espondilitis anquilosante, Complejo Mayor de histocompatibilidad, HLA-B27

## Introducción

La etiopatogenia de las EA y del resto de las Espondiloartritis (EspA) no está bien establecida, en ella interviene muchos factores como son la asociación genética, herencia y respuesta inflamatoria, su relación con infecciones endógenas y que se comporta de manera distinta a otras enfermedades reumáticas inflamatorias (1, 2). La agregación familiar es un rasgo conocido de este grupo de enfermedades, e indica la importancia de los factores genéticos en su etiopatogenia. Su asociación más importante se establece con el antígeno HLA B27 (3-8).

## Desarrollo

### HLA-B27 y Espondilitis Anquilosante

En 1973 Schlosstein y col. informaron de la asociación del HLA-B27 con la espondilitis anquilosante (EA), posteriores estudios han confirmado dicha asociación y han relacionado al HLA B27 con otras espondiloartritis (EspA).

En su conjunto estas patologías se presentan en un 0,2% a un 1% de la población. Esta incidencia aumenta en personas HLA B27 +, llegando a ser de 2% a 6% (9). A pesar de la estrecha relación entre el marcador genético y enfermedad, solo un pequeño por ciento de pacientes HLA B27+ desarrolla enfermedad más o menos el 20% según estadísticas para la EA, lo cual implica la presencia de otros factores.

El riesgo de presentar alguna forma clínicas de las EspA es 20 veces mayor en individuos HLA B27+ que en los HLA-B27 (7). El riesgo es aún mayor si se tiene el antecedente de EspA y HLA B27 + en algún familiar de

primer grado, siendo en este caso de aproximadamente 20% o más. (3, 4, 6,10-12).

Es altamente conocida la asociación familiar encontrándose más del 50% de riesgo en gemelos homocigóticos HLA-B27+ comparado con la población general (13). La contribución no mayor del B27 a la enfermedad sugiere un grado de concordancia entre gemelos homocigóticos B27+ (50 % y 63%) y visigóticos (12.5% y 23%) (7, 14-16).

Los factores genéticos son los que determinan primariamente no solo el riesgo de desarrollar EA sino también la severidad de la enfermedad evolucionada por estudios radiológicos o el BASDAI o BASFI (12, 14-17).

El HLA está claramente asociado a la EA y es un gen del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), estudios de subtipos de B27 y otros alelos HLA de halotipos del CMH indican que hay muchas posibilidades que otros genes HLA y no HLA del CMH estén asociados a la EA y tienen un riesgo importante de desarrollo (12).

La fuerte asociación al HLA-B27 apoya el concepto de que estas enfermedades son debidas a una respuesta inmune y genéticamente determinada a factores ambientales en individuos susceptibles.

Esta molécula tiene una alta prevalencia en las personas afectadas; así vemos que se encuentra presente en un 50% a 75% de los pacientes con Espondiloartritis; además en los individuos con Espondilitis Anquilosante la observamos entre un 90% a 95% comparado con el 7% a 8% presente en la población general, (2, 18) y menos del 5% de este porcentaje desarrollan enfermedad. (6, 7, 19). En estudios de población se ha indicado que sólo el 1-2% de individuos HLA-B27 positivos tienen una EspA sin familiares afectados (20, 21). Este riesgo se incrementa unas 5-16 veces (hasta el 30%) si hay un pariente de primer grado con EA (22).

La prevalencia de EA y otras EspA en poblaciones determinadas, se correlaciona directamente con la frecuencia de HLA B27. Por lo que observamos que la EA es infrecuente en japoneses y población de la raza negra, que la frecuencia de HLA B27 en estas poblaciones está entre 1-2% (21-25).

La prevalencia de este marcador genético no es la misma para diferentes entidades que componen el grupo.

La frecuencia de HLA B27 según entidades que componen el grupo de las espondiloartritis (EspA).

EA 90-95%; AP 25-30%;ARE >= 50%; EIIC >=50%; EApl 46-70%; EspAJ 60-90 %.

No obstante esta relación entre antígeno y enfermedad es aún desconocida así como es desconocida la patogenia de la EA; se han planteado varias hipótesis, no excluyentes entre ellas, basadas principalmente en la participación de la molécula HLA-B27.

Genes pertenecientes al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) y asociados a la EA: HLA B-27; HLA B-60; HLA B-39; HLA B-1403 y HLA B 5703 y genes no pertenecientes al CMH asociados a la Espondilitis Anquilosante: dentro de los mismo se encuentran aminopeptidasa del retículo endoplasmático 1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 ERAP1), receptor de interleuquina 23 (interleukin-23 receptor (IL-23R)), receptor de interleuquina 1 tipo 2 (interleukin-1 receptor type 2 (IL-1R2)) y receptor 2 de la toxina del ANTRAX (anthrax toxin receptor 2 (ANTXR2)) (14).

### **Genes asociados al CMH asociados con Espondilitis Anquilosante:**

HLA B-27:

La molécula HLA B-27 es una de las más fascinantes en medicina. Desde su descubrimiento en 1973 el papel patogénico del mismo en las EspA es un problema aun no resuelto después de 39 años de descubrimiento de la extraordinaria asociación de este antígeno con la EA (26-29) y más de 20 años del establecimiento de un modelo de animal transgénico el cual envuelve al HLA B-27, en la patogenia de esa enfermedad.

El HLA es el complejo principal de histocompatibilidad, fundamental para que el sistema inmunitario sea capaz de diferenciar lo propio de lo extraño y esencial para la comunicación entre las células del mismo (6). Están codificadas en el cromosoma 6 y se expresan de forma codominante, siendo altamente polimorfas.

Las moléculas HLA de clase I se expresan en todas las células nucleadas del organismo y presentan péptidos intracelulares citosólicos a los linfocitos T CD8 positivos; además, su expresión es aumentada por estímulos proinflamatorios. (9, 30). Mientras que las de clase II se expresan en células especializadas en la presentación de antígenos (macrófagos, linfocitos B, células epiteliales y células de Langerhans) y presentan péptidos extracelulares que han experimentado endocitosis a linfocitos T CD4 positivos.

La molécula de HLA-B27 es de clase I y está formada por 2 cadenas polipeptídicas, alfa y beta (18, 31, 32). La cadena alfa es una cadena pesada, transmembrana, y está dividida en 3 dominios: alfa-1, alfa-2 y alfa-3.

La cadena alfa tiene una conformación tal que presenta diferentes dominios claramente definidos:

- Tres dominios extramembrana (a1, a2, a3), los que corresponden aproximadamente a las  $\frac{3}{4}$  partes del polipéptido

- Un pequeño segmento hidrófobo cruza la membrana celular

- Residuos carboxílicos terminales que se localizan en el citoplasma.

Los segmentos a1 y a2 de la cadena alfa forman un “surco” o “hendidura”, que es el sitio de unión a péptidos, siendo ésta la zona más polimorfa.

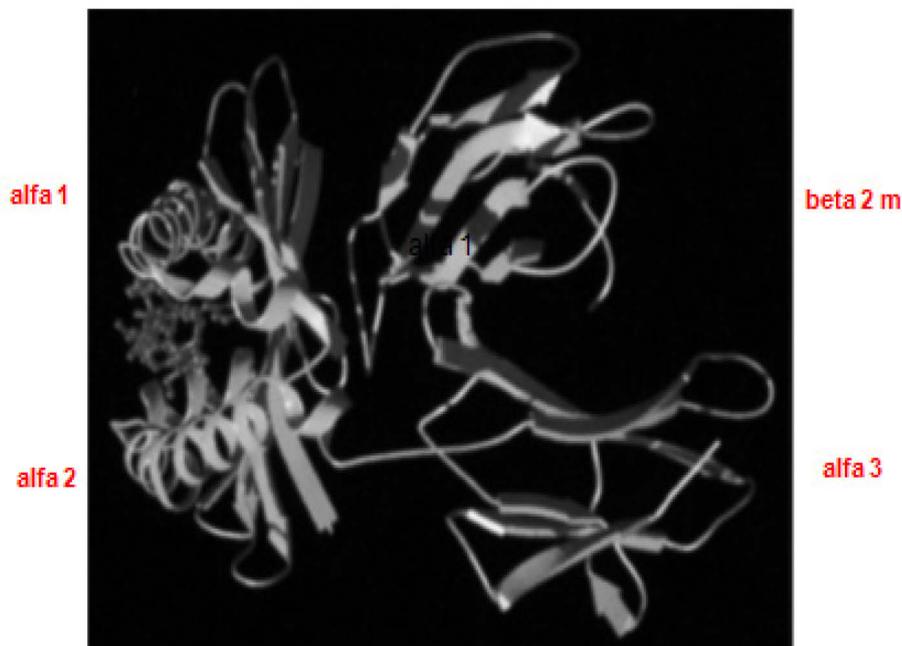
La cadena  $\alpha 3$  tiene una secuencia de aminoácidos más conservada y contiene un sitio de unión para el CD8+ (9).

La otra cadena es ligera, se denomina beta-2-microglobulina, es invariable y está codificada por un gen del cromosoma 15. Por su parte, la porción b2m ayuda a mantener estable la conformación de la cadena pesada y no participa directamente en la unión a péptidos (18).

De los 3 dominios extracelulares de la cadena alfa, alfa-1 y alfa-2 son polimórficas y se unen al antígeno, y alfa-3 es monomórfica (fig. 1). Entre las 2 cadenas alfa se forma una hendidura donde se forja la “personalidad” del HLA, porque según los aminoácidos que la compongan será capaz de unir un grupo determinado de péptidos (6).

**Figura 1**

## Estructura HLA B 27



### Estructura del HLA-B27

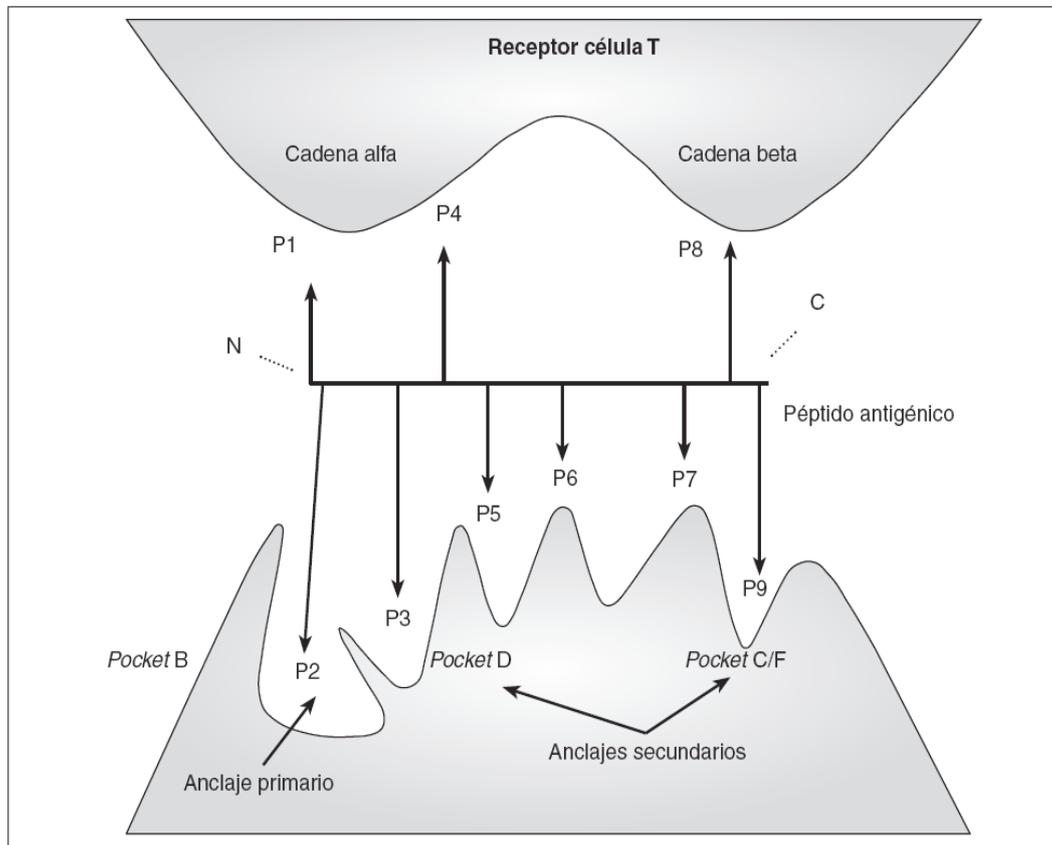
Arca Barca B, Mera Varela A. Valor diagnóstico del HLA-B27 en las Espondiloartropatías. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008

La “hendidura” o “surco” de las CMH tipo I tienen los extremos muy cerrados, permitiendo la unión sólo de péptidos pequeños, aproximadamente de 9 aminoácidos (aa). Cada aminoácido se une a un “bolsillo o pocket” (P1-P9).

La hendidura está estructurada en subunidades en forma de huecos o bolsillos (pockets), y cada uno de estos bolsillos se une a una parte del péptido antigénico (fig. 2). Los péptidos antigénicos están compuestos por entre 9 y 12 aminoácidos, que interaccionan con las subcavidades. Y siempre interaccionan del mismo modo,

porque si no lo hicieran no habría unión: el extremo amino terminal del péptido se une a la subunidad A, y el grupo carboxilo con la F, y así cada subunidad interacciona con un residuo del péptido (6).

**Figura 2**



**Unión de los péptidos antigénicos al HLA**

Arca Barca B, Mera Varela A. Valor diagnóstico del HLA-B27 en las Espondiloartropatías. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008

Los aminoácidos en P2 y P9 corresponden a los sitios “primarios” de anclaje, es decir, son fundamentales para la unión de estos péptidos. P1, P3 y P7 son bolsillos secundarios (principalmente P1 y P3) y los bolsillos en el medio, como P4, P5, P6 y P8, tienen un mínimo contacto con las paredes de surco de la molécula HLA B27. P5 y P6 pueden tener contacto simultáneamente con HLA B27 y con el receptor de células T (TCR).

Los distintos subtipos de HLA-B27 presentan polimorfismo en los residuos de los aminoácidos que forman las cavidades (por lo tanto, se unirán a un grupo determinado de péptidos) pero tienen en común una cisteína en la posición 67 (33). Asimismo, todos los péptidos que se unen a B27 tienen en común una arginina en posición 2. Esto se denomina motivo de anclaje dominante o primario. Hay otros motivos de anclaje secundarios, que presentan gran variabilidad y se unen también a las células T. La importancia de esto radica en que, a pesar de que muchos péptidos caben en este surco (incluyendo péptidos propios), para que

ocurra la unión es necesaria la presencia de aminoácidos específicos.

Las moléculas de HLA clase I presentan péptidos procedentes de proteínas del citoplasma a linfocitos T citotóxicos, CD8+ (30). En condiciones normales, si se detecta una proteína propia no es presentada a las células T, pero si se detecta un péptido extraño es presentado al linfocito T, que se activa y destruye a la célula infectada.

Desde hace un tiempo se sabe que existen otros receptores de CMH I adicionales; éstos son: receptores de tipo inmunoglobulina presentes en las células NK (KIR) y la familia de receptores tipo Ig de leucocitos (LIR) que son expresados en linfocitos T, NK, NKT, monocitos, macrófagos y células dendríticas (34).

Polimorfismo del HLA-B27 que provocan la aparición de diferentes subtipos:

A pesar de que las observaciones iniciales de la asociación del HLA-B27 con la EA se hicieron en los pacientes caucásicos de Europa y América del Norte, estudios posteriores han establecido la presencia de HLA-B27 en los pacientes de casi todos los grupos étnicos (25, 32), incluidos japoneses, chinos, nativos americanos, mexicanos, afroamericanos, indios asiáticos, iraníes, iraquíes, israelíes y los esquimales de Alaska y Siberia.

El HLA está claramente asociado a la EA y es un gen del CMH, estudios de subtipos de B27 y otros alelos HLA de haplotipos del CMH indican que hay muchas posibilidades que otros genes HLA y no HLA del CMH estén asociados a la EA y tienen un riesgo importante de desarrollo (12).

El estudio de subtipos de HLA-B27 se ha incrementado en los últimos 5 años basados en los estudios genotípicos, existiendo diferencias en el número de subtipos encontrados según diferentes autores casi todos los subtipos de HLA B27 han sido encontrados en la EA, hasta el año 2008 se describían 31 subtipos (2, 28, 35) del HLA B2701 al HLA B2732, excluyendo el HLA B2722 se retiró más tarde porque se encontró que era idéntico a B\*2706 (36), cada día se reportan nuevos subtipos, en 2009 reportaban hasta el número de 49 subtipos de B-27 (12, 30) y en el año 2010 se han descrito alrededor de 60 y en 2011 se han reportado 65 subtipos (14, 36-38) de HLA-B27 y solo 2 de ellos no predisponen a la enfermedad, lo que habla del polimorfismo de alelos HLA-B.

Existen diferentes fuerzas de asociación a la EA entre los diferentes subtipos y la secuencia diferentes de aminoácidos de los diferentes subtipos que están más asociados con la EA (2). Pero existen diferencias en las fuerzas de asociación con la EA, entre los subtipos reportados con mayor asociación la EA: B2701; B2702; B2703; B2704; B2705; B2706; B2707; B2708; B2709; B2710; B2714; B2715; B2719 y B2730 (39-47).

Los distintos subtipos difieren entre sí por uno o unos pocos residuos de aminoácidos. De todos los subtipos de HLA B27 su secuencia de aminoácidos esta descrita. Cada subtipo difiere del otro por sustituciones en uno o más aminoácidos en las cadenas Alpha 1 y Alpha 2. Sus secuencias se diferencian en 13 residuos de aminoácidos que les permiten unirse a diferentes péptidos (2, 6, 49, 50). Los subtipos que se asocian más frecuentemente a EA y EspA son: el B\*2705 seguido por B\*2702, B\*2704 y B\*2707 (34). En el resto de los subtipos no se ha demostrado una relación fuerte, pero sí hay casos descritos (8, 48, 49).

Los subtipos del HLA-B27 nos pudieran dar un indicio sobre el mecanismo de acción de está asociado con la EA. El B-2706 y B-2709 difieren del B-2705 en el cambio

de un aminoácido en la posición 116 para ambos subtipos y con respecto al B-2704 en la posición 114 (36, 50).

Estos subtipos presentan una distribución geográfica característica, destacando que el B\*2705 corresponde a la especificidad "ancestral" y es común en todas las razas y del cual han evolucionado los otros (51-53).

El B\*2705 está presente en casi todas las poblaciones del mundo, sobre todo en la regiones circumpolar ártica y subárticas de Eurasia y América del Norte, ya que es el único subtipo presente en los esquimales, los nativos de América del Norte (indios Pima y Bella Coola) y los coreanos (54-56). El B\*2705 se observa en aproximadamente el 90-96% de los HLA-B27 positivos en raza caucásica. Se encuentra también en el Norte de la India, el África Occidental y la Polinesia. Este alelo se encuentra también entre los indios, pero su frecuencia es menor que en el Oeste de Eurasia, así como en las poblaciones de América del Sur y Central (mestizos y mulatos), similar a los eurocaucásicos. Dado que el HLAB27 está prácticamente ausente en los indios de América Central y del Sur, y la incidencia de los subtipos del HLA-B27 en los mestizos de estas regiones es prácticamente la misma que en poblaciones caucásicas, la presencia del HLA-B27 en esta región podría representar una mezcla de estos con los conquistadores españoles (57).

También se distinguen por su distribución étnica y por su asociación a enfermedad. De todos los descritos hasta ahora, los más frecuentes en caucasianos son el B\*2705 y el B\*2702, en orientales el B\*2704 y el B\*2707, y en el oeste africano el B\*2703 (48). Otros estudios en EU y Europa occidental reportan un predominio los subtipos 2705 y 2702, en Italia el 2708 y en Asia el 2706 (58, 59). Cada subtipo presenta variaciones en la prevalencia de acuerdo a los factores genéticos y raciales en todo el planeta (28).

El subtipo B2705 esta subdividido en B-27052 y B-27053 por la sola sustitución de un nucleótido. El B-27052 es el más frecuentemente asociado a EA y EspA alrededor del mundo excepto en las poblaciones de África occidental. Esto puede deberse a debido a otros factores genéticos predisponentes, ligados o no al HLA (52).

La contribución del B27 en la genética de las poblaciones del África subsahariana probablemente se ha subestimado. El B\*2705 es el subtipo predominante en el África Occidental y la prevalencia del HLA-B27 en los pigmeos mbuti es del 7-10% (54). También se ha detectado una presencia menor del HLA-B27 en los grupos étnicos bantú y busman, en los cuales el B\*2705 es el subtipo predominante y el resto de los individuos

HLA-B27 positivos tienen el B\*2702, lo cual probablemente refleja la mezcla con la población blanca.

Es prácticamente el único subtipo asociado a la población de Siberia y Norteamérica, conformando el 90% de los HLA- B27+ en el norte de Europa.

El HLA B2701 es raro, observado solo en la población blanca y su relación con EspA ha sido informada en pocos casos.

El HLA B2702 está asociado claramente a la enfermedad. Se reporta su asociación entre el 4-10% de los individuos del norte de Europa con HLA B27+, en la población del mediterráneo (59) y en el 55% de la población judía y árabe.

El HLA B2703 ha sido observado en muy pocos casos y está menos asociado a enfermedad que el B-2705.

El HLA B2704, predomina en chinos y japoneses y en taiwaneses al igual que otras poblaciones en Asia sugieren que el B-2704 puede estar asociado a EA más que el B-2705. En contraste con otras poblaciones asiáticas como los chinos de Han (60) y los de Taiwán (61) o Japoneses (62) el tipo de HLA B-27 asociado a EA en Coreanos es HLA B-2705, más que el B2704 (62, 63).

El HLA B2706 predomina en Indonesia y raramente está asociado con la enfermedad. Este subtipo ha sido encontrado con menor fuerza de asociación con la EA que el B-2704 en el sudeste de Asia (64). Y tanto el B-2706 como el B-2709 esta asociados a la EA pero está asociación es pobre con respecto a otros subtipos (65).

Estudios familiares demostraron que tanto el B-2704/B-2706 heterocigóticos pueden desarrollar EA (61, 65).

El HLA B2707 es un subtipo raro encontrado en Asia y Europa pero está asociado con enfermedad.

El HLA B2708 es raro pero ha sido asociado con EA en familias de las Islas Azores.

El HLA B2709 es observado en italianos residentes en las zonas Mediterráneo y en la Isla de Cerdeña (28) y su relación con la enfermedad es débil, pero se han descrito casos de EA y no se considera como protector. El reciente reporte de casos ocurridos en pacientes portadores de HLA-B-2709, lo que ha descartado que este subtipo sea protector de desarrollar la enfermedad, simplemente tiene una menor fuerza de asociación con la enfermedad (36, 61, 66, 67) No se habían reportado casos de B-2709 y EA, lo que sugería que el mismo era protector para la enfermedad. Seis casos han sido reportados con EspA Axial en pacientes B-2709 + (61) Uno de estos casos se asocia al gen IL-23R y el otro al gen HLA-B-1403. Este subtipo tiene una secuencia

similar al B27 solo cambia la cistina en el aminoácido 67. Esto podría favorecer la aparición de homodimeros, lo cual facilitaría la relación de ese hálelo con la EA (68, 69). Esto confirma la asociación del B-2709 con EA, pero esta asociación es mucho menor que con el HLA-B-2705.

El HLA B-2710 es raro y ha sido observado solo en una familia blanca con EspA.

La ocurrencia de EA y EspA ha sido observada en los sujetos que poseen cualquiera de los 10 primeros subtipos, pero los tipos más comunes relacionados con la enfermedad con HLA B-2705, B-2704, B-2702 y B-2707 en varios estudios epidemiológicos. Los otros subtipos descritos más recientemente, no cuentan aún con estudios clínicos o epidemiológicos para determinar su asociación con las EspA. (12). Los alelos B\*2701, B\*2708 y B\*2709 son muy raros y sólo se han observado en poblaciones caucásicas (70).

Es posible que existan algunos rasgos jerárquicos entre algunos alelos del HLA-B27 en determinada predisposición a la enfermedad. Esto puede variar de una EspA a otra, de una raza o etnia a otra, de una región geográfica a otra, esto explica por qué todos los subtipos no conllevan el mismo grado de susceptibilidad a la enfermedad (43).

El mecanismo exacto mediante el cual este gen produce susceptibilidad es aún desconocido; sin embargo, se han propuesto varias hipótesis, las que se basan casi todas en trabajos experimentales actuales. Se sabe por numerosos estudios que el HLA es un factor genético que predispone a presentar enfermedad, según la literatura hasta en el 40%. Lejos de ser el único factor, necesita la interacción con agentes ambientales para que se desarrolle espondiloartritis (16, 71). La susceptibilidad de desarrollar enfermedad viene dada en su mayor parte por factores genéticos (97%) y solo el (3%) por factores ambientales (7, 11, 15). Las claves de estas interacciones se descubrieron por el estudio de artritis reactivas, un tipo de espondiloartritis producida tras infecciones intestinales o del tracto urogenital, al comprobarse la importancia de los patógenos intestinales en diversos estudios con animales (8).

Para estos estudios se utilizan ratones transgénicos, que son ratones a los que se ha modificado su genoma para conseguir una determinada característica de la que carecen los ratones "normales" (a los que no se ha modificado su información genética). Diversos trabajos se ha demostrado que ratas y ratones transgénicos para los genes de HLA-B27 y beta-2-microglobulina, desarrollan una enfermedad inflamatoria que afecta a las articulaciones, al aparato digestivo y al genital masculino, de la misma forma que las enfermedades asociadas a

B27(16), pero que si se mantienen en un ambiente libre de gérmenes no la desarrollan (72-75). Por lo tanto, se demuestra que tanto el HLA-B27 como los agentes bacterianos intervienen en la génesis de la enfermedad.

El HLA-B27 es importante pero no lo suficiente para el desarrollo de la enfermedad y se cree en la implicación de genes adicionales que determinan la gravedad y expresión fenotípica de la misma (76).

#### **HLA-B60:**

La asociación del HLA-B60 con EA ha sido reportada en muchos grupos tanto B-27+ como B-27- (77-79), pero su asociación es más débil que la del HLA-B27. Está por demostrar si el HLA-B60 puede causar enfermedad por sí mismo o ser un marcador de otras enfermedades causadas por genes. El mismo ha sido observado en blancos y asiáticos (14,16)

#### **HLA-B39:**

El HLA-B39 comparte con el HLA-B27 algunas similitudes, incluyendo el Glu-45 y Cys-67. Esto le confiere al HLA-B39 capacidad de unir péptidos con Ag-2, similar al HLA-B27. El HLA-B39 esta aumentado en la EA, el B27- sugiere un papel en la predisposición de la enfermedad al B39. Se describe además la asociación del HLA-B39 con artritis psoriasisica (AP) de tipo axial, con progresión temprana de la enfermedad (80).

#### **HLA-B1403:**

El HLA B-1403 fue encontrado asociado con EA en un pequeño estudio en pacientes B-27- en Togoleses (este de África). También ha sido observado en otras espondiloartritis como la indiferenciada (EspAI) y la artritis reactiva (ARe) (30, 68, 81). Es también el caso del HLA-B1403 con el cual no se ha podido establecer claramente su asociación genética con la EA.

#### **HLA-B5703:**

HLA-B5703 se ha observado en paciente con síndrome de Reiter asociado a portadores del Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA) (68,81-83).

Existe asociación con otros genes del CMH de tipo I como: HLA B13, HLA B17, HLA B35, HLA B62, HLA B38 y B39 (estos últimos principalmente en artritis psoriasisica; sin embargo, el mecanismo patogénico aún es desconocido, correspondiendo hasta el momento sólo a estudios observacionales (7).

Otros genes que han sido implicados pertenecientes al CMH (HLA-C, HLA-DRB1, MICA este último se ha asociado mucho a artritis psoriasisica.

### **Genes no pertenecientes al CMH y confirmada su relación con EA:**

Hay fuertes evidencias de estudios de asociación de otros genes del CMH clase II y clase III con EA, pero estos estudios son pocos y en pequeño número. Estudio que relaciona HLA-B27 con BRB1 demostró que el mismo se asocia tanto a HLA-B27+ como a HLA-B27- (73, 84).

Esto pudiera establecer que la EA tiene una etiología poligenética. El HLA-B27 confiere la mitad de la susceptibilidad genética, otros factores genéticos fuera del CMH confieren susceptibilidad de la espondilitis anquilosante Aminopeptidasa del retículo endoplasmático (ERAP1), anteriormente denominado ARTS1, receptor de la interleuquina 23 (IL23R) y IL1A tipo II (IL1R2) (28, 85-89), la Toxina receptora del ántrax (ANTXR2) en las regiones genéticas 2p15 y 21q22 se han comenzado a asociar con espondilitis anquilosante. Asociaciones de otros genes como citocromo P450, subfamilia IID, polipéptido 6 (CYP2D6) y el receptor del TNF 1 (TNFR1), se ha reportados como asociados a la susceptibilidad genética de la EA (90-92).

Los genes ERAP1 y IL23R son fuertes candidatos y estos genes pudieren interactuar con el HLA-B27 para predisponer el desarrollo de EA (92-94).

#### **ERAP-1:**

La asociación del gen Aminopeptidasa retículo endoplasmático (ERAP-1) la cual se encuentra en cromosoma 5q15 (11), tiene una asociación significativa importante con la EA se ha observado en la población europea. Esto solo se ha observado en pacientes HLA-B27+ (95-97). Esta relación entre ambos genes sugiere una interacción del ERAP-1 con el HLA-B27, sugiriendo también la posibilidad de que el gen ERAP-1 pueda estar jugando un papel en la patogenia de la EA, facilitando la adaptación de pequeños péptidos a longitudes optima facilitando la unión de los mismos al HLA-B27, para la presentación de antígeno (95-97).

El gen ERAP-1 ha sido implicado con dos funciones biológicas: 1- el ajuste N terminal en el transporte de péptidos en el retículo endoplasmático donde se encuentran las moléculas HLA clase I, para el transporte a la superficie articular y presentación de células T (36, 98). 2- el ajuste en la superficie, expresado en receptores de citoquinas como son receptor del Factor de Necrosis Tumoral-1 (TNFR1); el receptor de Interleuquina 6 alpha (IL-6R alpha); y el receptor de Interleuquina 1 (IL-1R2) (99-102). Estos estudios han sido reproducidos en otros tres estudios en Canadá de casos control, quienes también demostraron que el gen ERAP-1 está fuertemente asociado a la EA (95, 102).

También el halotipo ERAP-2 ha sido asociado con la enfermedad. El riesgo o estimado de este gen en la población ha sido estimado en el 26% (102).

### **Receptor de Interleuquina-23:**

El mecanismo por el cual el gen IL-23R influye en la susceptibilidad de la enfermedad inflamatoria y no está claro que tipo celular pudiera estar afectado por el polimorfismo del gen IL-23R. Según algunos autores el gen IL-23R se expresa sobre algunas células inmunológicas, aparte de las células Th-17 como macrófagos, microglía, células NK y células T NK, pero no está claro el tipo celular primariamente afectado por el gen IL-23R variante asociada a enfermedad (11).

La información del incremento del número de linfocitos Th-17 (5, 103) y los niveles en el suero de IL-17(104) en pacientes con EA esta asociados de manera constante al papel de los linfocitos Th-17 en la patogenia de la EA.

La interleuquina-23 (IL-23) es la citoquina principal involucrada en la diferenciación de las células CD-4 nativas en células T-17 helper que produce IL-17, IL-6, IL-22, TNF-alpha y citoquinas similares (30). El receptor de IL-23 (IL-23R) se encuentra en el cromosoma 1p31.3 es esencial para la respuesta a las micobacterias e infecciones intestinales, se encuentra en grandes cantidades en el íleon y mucosa del colon.

No se ha investigado la inhibición de la actividad de la célula Th-17 como una posible terapéutica en la EA.

Recientemente fue demostrado que el gen IL-23R pudiera estar involucrado en la predisposición genética de la EA y que pudiera jugar un papel importante en la patogenia de la enfermedad. Este gen también ha sido implicado en las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (105, 106), psoriasis, (107) pero sin embargo no ha sido formalmente establecida en todos los grupos étnicos. Esta asociación solamente ha sido observada en caucásicos. La asociación de la EA con citoquinas IL-23 y IL-1 ha sido también reportada, lo que ha estimulado nuevas investigaciones sobre la enfermedad (96, 97).

### **Grupo de la Interleuquina-1 (IL-1):**

La asociación de miembros del gen IL-1 ha sido reportada en algunos estudios en caucásicos y asiáticos y ha sido determinado como el principal asociado a enfermedad (108, 109). La IL-1 es la llave de las citoquinas en la respuesta inmunitaria. Una serie de genes se encuentran en el cromosoma 2 en la IL-1 incluyendo IL-1 alpha (IL1A), IL-1 betha (IL1B), receptor antagonista de la IL-1 (IL1RA o IL1RN) y otros seis genes receptores (IL1F5-IL1F10). La IL-1 alpha es una

citoquina producida por macrófagos, monocitos y células dendríticas que están asociados a la superficie celular y estimulan la producción de algunos mediadores dentro de los cuales se incluyen las prostaglandina E2 (PGE2), óxido nítrico, citoquinas y la adhesión de moléculas envueltas en la inflamación articular. Estudios recientes han encontrado asociación con IL1RN y IL1B (18). El polimorfismo del gen IL1 incluye a IL-1<sup>a</sup>, IL-1B, IL-1F10, IL-1RN, IL-1RA en 2675 pacientes con espondilitis anquilosante en 10 países (110). Solo la IL1A emerge como un factor consistente en la susceptibilidad para la EA. En reciente metaanálisis se demostró la asociación con variantes del gen IL1A, en la población caucásica el riesgo atribuible estimado fue entre el 4-6% (110).

### **Genes no pertenecientes al CMH con menor consistencia en su asociación con espondilitis anquilosante:**

#### **ANKH**

El ANKH es una proteína multipaso sobre el cromosoma 5p15.2 que exporta pirofosfato inorgánico del compartimiento intracelular al extracelular, el mismo ha sido asociado a espondilitis anquilosante en Norte América (111) pero no ha podido ser confirmado en Inglaterra (112). Es posible que este gen juegue un papel en la osificación y a su vez un marcador genético de severidad en la EA. Adicionalmente el ANKH afecta la fosfatasa alcalina no específica (TNAP) con degradación del pirofosfato de calcio y ha sido implicado en enfermedades humanas y ratones con excesiva o insuficiente formación ósea (30).

#### **CYP2D6.**

CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de los xenobioticos los cuales promueven la inflamación por la vía de las células T. Este genotipo ha sido asociado recientemente a pacientes con EA en Alemania (113) e Inglaterra (114), esto no ha sido confirmado en estudios realizados en Japón y Turquía (115, 116). Sugiriendo que esta asociación pudiera estar limitada a caucásicos de Europa.

### **Receptores de inmunoglobulina similares de las células asesinas (KIRs):**

Receptores de inmunoglobulina similares de las células asesinas (KIRs) actúan regulando la inhibición o activación de las células asesinas (NK) respuesta que se realiza través de moléculas HLA clase I en las células diana. Este gen ha sido relacionado en un pequeño número de pacientes portadores de EA en estudios realizados en España y Portugal (117) el cual detectó

KIR3DS1 en ambas poblaciones y la evidencia de que KIR3SD1 o KIR3DL1 en combinación con HLA-B27 y otros tipos de HLA-B pueden modular el desarrollo de EA, tal vez actuando sobre el balance, activando inhibiendo el compuesto de genotipos KIR-HLA. En Asia se encontró un incremento de KIR3DS1, KIR2DS5 y KIR2DL5 genes estos frecuentemente asociados a EA en pacientes Chinos (118). Sin embargo esto no ha sido replicado de forma universal. En estudio realizado en Inglaterra no se pudo demostrar este gen asociado a EA (119).

### Receptores Toll-like (TLRs).

Receptores Toll-like (TLRs) forman una gran familia con 11 miembros reconocidos en el ser humano que reconoce una amplia variedad de componentes microbianos y agonistas principales derivados del hospedero. Jugando un papel como mediador en la inmunidad innata para lipopolisacáridos incrementado en

Finlandeses (120) pero no confirmado en otros estudios. Estudios en Holanda e Inglaterra no encontró asociación (121, 122).

### Genes los cuales han sido asociados a EA pero observados en un solo estudio y no se han replicado:

TGB1 importante citoquina que se relaciona con la inflamación, fibrosis y remodelado óseo. Se encuentra en el cromosoma 19q13.1 (73). TNAP una fosfoetanolamida que se encuentra en el cromosoma 1p36.1.

Genes adicionales asociados a la susceptibilidad de la EA incluyen receptor de IL-1 R2 (IL-1R2), ANXR2 genes abandonados como 2p15 y 21q22 (97) la asociación con los mismos sugiere la posible participación del RNA no codificado en la patogenia de la EA. Estudios recientes en Coreanos portadores de EA confirmaron la asociación de ERAP-1 y gen abandonado 2p15.

## Bibliografía

1. Sieper J, Braum J, Rutwaleit M, Boone A, Zink A. Ankylosing Spondylitis: an overview. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 61.
2. Vergara M P. Patogenia de las Artropatías Seronegativas. *Rev. Chil. Reumatol.* 2009; 25(2):88-99.
3. Yang Mei & Faming Pan & Jing Gao & Rui Ge & Zhenhua Duan & Zhen Zeng & Fangfang Liao & Guo Xia & Sheng Wang & Shengqian Xu & Jianhua Xu & Li Zhang & Dongqing Ye. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* (2011) 30:269–273.
4. Baek HJ, Shin KC et al (2004) Clinical features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: patients with peripheral joint disease (PJD) have less severe spinal disease course than those without PJD. *Rheumatology Oxf* 43(12): 1526–1531.
5. Szanto S, Aleksza M et al (2008) Intracytoplasmic cytokine expression and T cell subset distribution in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 35(12):2372–2375.
6. Arca Barca B, Mera Varela A. Valor diagnóstico del HLA-B27 en las Espondiloartropatías. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008; 9: 26-34.
7. Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18: 332-41.
8. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev.* 2007; 6:183-9.
9. Abbas A, Lichtman A. Inmunología celular y molecular; Tolerancia Inmunológica. 2004; 5: 65-80.
10. Meuwissen S, Bart J, Crusius A, Salvador A, Dekker-Saeyns A, Dijkmans A. Spondyloarthropathy and Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 1997; 3:25-37.
11. Brown M.B. Progress in spondyloarthritis. Progress in studies of the genetics of ankylosing spondylitis. *Arthritis Research & Therapy.* 2009; 11(5): 254.
12. Brophy S, Hickey S, Menon A, et al: Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2004, 31:1775-1778.
13. Carter N, Williamson L, Kennedy LG, Brown MA, Wordsworth BP: Susceptibility to ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000, 39:445.
14. Tam, LS, Gu, J, David Y. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6: 399–405.

15. Brown, M. A. et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997; 40; 1823–1828.
16. Brown, M. A., Laval, S. H., Brophy, S. & Calin, A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59: 883–886.
17. Brown MA, Brophy S, Bradbury L, Hamersma J, Timms A, Laval S, Cardon L, Calin A, Wordsworth BP: Identification of major loci controlling clinical manifestations of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003, 48:2234-2239.
18. Smith J, Marker-Hermann E, Colbert A. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: Current concepts. *Best Pract & Res Clin Rheumatol* 2006; 20(3):571-591.
19. Brown, M. A. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009; 21: 318–323.
20. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(Suppl III):8-18.
21. Van der Linden SM, Valkenburg HA, De Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 241-9.
22. Baron M, Zendel I. HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis: an analysis of the pretesting assumptions. *J Rheumatol.* 1989; 16: 631-6.
23. Torres Alonso J.C, López Loma C. Genes y Espondiloartropatías. *Rev. Esp. Reumatol.* 2000; 27 (9): 369-672.
24. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2478–81.
25. Schiotis R,E; Niembro F,R Burgos-Vargas R, Collantes-Estévez E. Panorama de la clasificación y la susceptibilidad genética de las espondiloartritis. Monográfico: Espondiloartritis en iberoamerica. Volumen 4 Número Extra 4, noviembre 2008.
26. López de Castro j. A. HLA-B27 y patogenia de las espondiloartropatías. *Reumatol Clin.* 2007; 3 Supl 2: S24-8.
27. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973; 288: 704–6.
28. Sheehan N. J. HLA B-27. What's new? *Rheumatology.* 2010; 49 (4): 621-631.
29. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* 1973;1:904-7.
30. Reveille J D. Recent Studies on the Genetic Basis of Ankylosing Spondylitis. *Current Rheumatology Report.* 2009; 11: 340-348.
31. Madden DR, Gorga JC, Strominger JL, Wiley DC. The structure of HLA-B27 reveals nonamer self peptides bound in an extended conformation. *Nature.* 1991; 353: 321-5.
32. Ramos M, López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens.* 2002; 60: 191-205.
33. Turner MJ, Colbert RA. HLA-B27 and pathogenesis of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2002; 14: 367-72.
34. Keyser F. Spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheum* 2006; 18:329-331.
35. Aguado Acín P. Lo que el clínico debe saber sobre los mecanismos de conexión entre la inflamación y la formación de hueso. ¿Es suficiente el bloqueo de la inflamación para prevenir la osificación? *Reumatol Clin.* 2010; 6(S1):28–32.
36. Van der Heide D, Maksymowych W P. et al. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives. *Ann. Rheumt Diss.* 2010; 69: 949-954.
37. Khan MA. HLA-B27 and its pathogenic role. *J Clin Rheumatol.* 2008;14: 50-2.
38. Melis L; Elewant D. Progress in spondyloarthritis. Immunopathogenesis of spondyloarthritis: Which cells drive disease. *Arthritis Research & Therapy.* 2009; 11: 233-237.
39. MacLean IL, Iqbal S, Woo P, Keat AC, Hughes RA, Kingsley GH, Knight SC: HLA-B27 subtypes in the spondarthropathies. *Clin Exp Immunol* 1993, 91:214-219.
40. Reveille JD, Inman R, Khan M, Yu DTK, Jin L: Family studies in ankylosing spondylitis: microsatellite analysis of 55 concordant sib pairs. *J Rheumatol* 2000, 27(Suppl 59): 5-9.

41. Gonzalez-Roces S, Alvarez MV, Gonzalez S, Dieye A, Makni H, Woodfield DG, Housan L, Konenkov V, Abbadi MC, Grunnet N, Coto E, López-Larrea C: HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1997, 49:116-123.
42. Armas JB, Gonzalez S, Martinez-Borra J, Laranjeira F, Ribeiro E, Correia J, Ferreira ML, Toste M, Lopez-Vazquez A, Lopez-Larrea C: Susceptibility to ankylosing spondylitis is independent of the Bw4 and Bw6 epitopes of HLA-B27 alleles. *Tissue Antigens* 1999, 53:237-243.
43. Ben Radhia K, Ayed-Jendoubi S, Sfar I, Ben Romdhane T, Makhlouf M, Gorgi Y, Ayed K: Distribution of HLA-B\*27 subtypes in Tunisians and their association with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2008, 75:172-175.
44. Garcia F, Rognan D, Lamas JR, Marina A, Lopez de Castro JA: An HLA-B27 polymorphism (B\*2710) that is critical for T-cell recognition has limited effects on peptide specificity. *Tissue Antigens* 1998, 51:1-9.
45. Garcia-Fernandez S, Gonzalez S, Mina Blanco A, Martinez-Borra J, Blanco-Gelaz M, Lopez-Vazquez A, Lopez-Larrea C: New insights regarding HLA-B27 diversity in the Asian population. *Tissue Antigens* 2001, 58:259-262.
46. Tamouza R, Mansour I, Bouguacha N, et al. A new HLA-B\*27 allele (B\*2719) identified in a Lebanese patient affected with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 2001, 58:30-33.
47. Grubic Z, Stingl K, Kerhin-Brkljacic V, Zunec R: The study of the extended haplotypes of rare HLA-B\*2730 allele using microsatellite loci. *Tissue Antigens* 2008, 71:514-519.
48. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world population. *Curr Opin Rheumatol*. 1995; 7: 263-9.
49. Khan MA. Update: the twenty subtypes of HLA-B27. *Curr Opin Rheumatol*. 2000; 12: 235-8.
50. D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C, et al. Relevance of residue 116 of HLAB27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol* 1995;25:3199-201.
51. Al-Khonizy W, Reveille J. The immunogenetics of the seronegative spondyloarthropathies. *Baillie's Clin Rheumatol* 1998; 12(4):567-588.
52. Torres Alonso J.C, López Loma C. Genes y Espondiloartropatías. *Rev. Esp. Reumtol*. 2000; 27 (9): 369-672.
53. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2001; 13:265-72.
54. Khan MA. HLA-B27 polymorphism and association with disease. *J Rheumatol*. 2000;27:1110-4.
55. Lee SH, Choi IA, Lee YA, et al. Human leukocyte antigen-B\*2705 is the predominant subtype in the Korean population with ankylosing spondylitis, unlike in other Asians. *Rheumatol Int* (2008) 29:43-6.
56. Park KS, Kang SY, Lee WI. HLA B27 subtypes in Korean patients with ankylosing spondylitis. *Korean J Lab Med* 2008; 28: 46-52.
57. Lopez-Larrea C, Gonzalez-Roces S, Peña M, Dominguez O, Coto E, Alvarez V, et al. Characterization of B27 haplotypes by oligotyping and genomic sequencing in the Mexican Mestizo population with ankylosing spondylitis. *Hum Immunol*. 1995;43:174.
58. Colver R, A. HLA-B27 Misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? *Molecular Medicine Today*.2000;6 (6): 224-230.
59. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2478-81.
60. Shankarkumar U, Ghosh K, Mohanty D. HLA B27 polymorphism in Western India. *Tissue Antigens* (2002) 60:98-101.
61. Hou TY, Chen HC, Chen CH, Chang DM, Liu FC, Lai JH. Usefulness of human leukocyte antigen-B27 subtypes in predicting ankylosing spondylitis: Taiwan experience. *Intern Med J* (2007) 37:749-52.
62. Lee SH, Choi IA, Lee YA, et al. Human leukocyte antigen-B\*2705 is the predominant subtype in the Korean population with ankylosing spondylitis, unlike in other Asians. *Rheumatol Int* (2008) 29:43-6.
63. Park KS, Kang SY, Lee WI. HLA B27 subtypes in Korean patients with ankylosing spondylitis. *Korean J Lab Med* 2008; 28: 46-52.
64. Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens* 1995, 45:169-176.

65. Sudarsono D, Hadi S, Mardjuadi A, et al. Evidence that HLA-B\*2706 is not protective against spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1999, 26:1534-1536.
66. Olivieri I, D'Angelo S, Scarano E, Santospirito V, Padula A: The HLA-B\*2709 subtype in a woman with early ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2007, 56:2805-2807.
67. Cauli A, Vacca A, Mameli A, Passiu G, Fiorillo MT, Sorrentino R, Mathieu A: A Sardinian patient with ankylosing spondylitis and HLA-B\*2709 co-occurring with HLA-B\*1403. *Arthritis Rheum* 2007, 56:2807-2809.
68. Diaz-Peña R, Blanco-Gelaz MA, Njobvu P, Lopez-Vazquez A, Suarez-Alvarez B, Lopez-Larrea C: Influence of HLA-B\*5703 and HLA-B\*1403 on susceptibility to spondyloarthropathies in the Zambian population. *J Rheumatol* 2008, 35:2236-2240.
69. Lopez-Larrea C, Mijiyawa M, Gonzalez S, Fernandez-Morera JL, Blanco-Gelaz MA, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A: Association of ankylosing spondylitis with HLA-B\*1403 in a West African population. *Arthritis Rheum* 2002, 46:2968-2971.
70. Sette A, Sidney J. Nine major HLA class I supertypes account for the vast preponderance of HLA-A and -B polymorphism. *Immunogenetics*. 1999; 50: 201.
71. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup I, et al. Ankylosing spondylitis in Danish and Norwegian twins: occurrence and the relative importance genetic vs. environmental effectors in disease causation. *Scand J Rheumatol*. 2008; 37: 120-126.
72. Weinreich S, Eulderink F, Capkova J, Pla M, Gaede K, Heesemann J, et al. HLA B27 as a relative risk factor in ankylosing enthesopathy in transgenic mice. *Hum Immunol*. 1995; 42:103-15.
73. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germ free state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994;180: 2359-64.
74. Khare SD, Hansen J, Luthra HS, David CS. HLA-B27 heavy chains contribute to inflammatory disease in B27/human beta-2-microglobulin (beta2m) double transgenic mice with disrupted mouse beta2m. *J Clin Invest*. 1996;98:2746-55.
75. Tran TM, Dorris ML, Satumtira N, Richardson JA, Hammer RE, Shang J, et al. Additional human beta 2m curbs HLAB27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27 transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:1317-27.
76. Brown M.A, Crane A.M, and Worth B.P. Role of the HLA genes in familiar spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Diss*. 2002; 61: 764-766.
77. Robinson WP, Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Cats A, Russell A, Thomson G: HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum* 1989, 32:1135-1141.
78. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, Wordsworth BP, Cornelis F: HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 1996, 55:268-270.
79. Wei JC, Tsai WC, Lin HS, Tsai CY, Chou CT: HLA-B60 and B61 are strongly associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese patients. *Rheumatology*. 2004, 43:839-842.
80. Said-Nahal R et al. The roll of the HLA genes in familial spondyloarthritis: a comprehensive study of 70 multiplex families. *Ann. Rheum. Diss*. 2002; 61: 201-206.
81. Merino E, Galocha B, Vázquez MN, López de Castro JA. Disparate folding and stability of the ankylosing spondylitis associated HLA-B1403 y HLA-B2705 proteins. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 3693-3704.
82. Reveille JD, Maganri RA. Subtypes of HLA-B27: History and implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Molecular Mechanisms of Spondyloarthropathies*. Lopez LarreaDiaz-Pena R. Austin TX:Landes Bioscience.
83. Galocha B, de Castro JA. Folding of Hla-B27 subtypes is determined by global effect polymorphic residues and shows incomplete correspondence to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 401-412.
84. Sims AM, Barnardo M, Herzberg I, Bradbury L, Calin A, Wordsworth BP, Darke C, Brown MA: Non-B27 MHC associations of ankylosing spondylitis. *Genes Immun* 2007, 8:115-123.
85. Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2008; 47: 132-7.

86. Chang SC, Momburg F, Bhutani N, et al. The ER aminopeptidase, ERAP1, trims precursors to lengths of MHC class I peptides by a "molecular ruler" mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 17107–12.
87. Cui X, Hawari F, Alsaaty S, et al. Identification of ARTS-1 as a novel TNFR1-binding protein that promotes TNFR1 ectodomain shedding. *J Clin Invest*. 2002; 110: 515–26.
88. Cui X, Rouhani FN, Hawari F, et al. An aminopeptidase, ARTS-1, is required for interleukin-6 receptor shedding. *J Biol Chem*. 2003; 278: 28677–85.
89. Cui X, Rouhani FN, Hawari F, et al. Shedding of the type II IL-1 decoy receptor requires a multifunctional aminopeptidase, aminopeptidase regulator of TNF receptor type 1 shedding. *J Immunol*. 2003; 171: 6814–19.
90. Brown MA, Edwards S, Hoyle E, et al. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1563-6.
91. Chatzikiyriakidou A, Georgiou I, Voulgari PV, Drosos AA. The role of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptor polymorphisms in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 645-8.
92. Tsui FW, Haroon N, Reveille JD, et al. Association of an ERAP1 ERAP2 haplotype with familial ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 733-6.
93. Rueda B, Orozco G, Raya E, et al. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1451-4.
94. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1020-5.
95. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Pope A, Rahman P. Association of a specific ERAP1/ARTS1 haplotype with disease susceptibility in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1317-23.
96. Khan M, A. Ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies: the dramatic advances in the past decade Difficulties of diagnosis: how far has AS advanced? *Rheumatology* 2011; 50: 637-639
97. Reveille JD, Sims AM et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC). *Nat Genet* 2010; 42: 123-7.
98. Chang SC, Momburg F, Bhutani N, et al. The ER aminopeptidase, ERAP1, trims precursors to lengths of MHC class I peptides by a "molecular ruler" mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 17107–12.
99. Cui X, Hawari F, Alsaaty S, et al. Identification of ARTS-1 as a novel TNFR1-binding protein that promotes TNFR1 ectodomain shedding. *J Clin Invest*. 2002; 110: 515–26.
100. Cui X, Rouhani FN, Hawari F, et al. An aminopeptidase, ARTS-1, is required for interleukin-6 receptor shedding. *J Biol Chem*. 2003; 278: 28677–85.
101. Cui X, Rouhani FN, Hawari F, et al. Shedding of the type II IL-1 decoy receptor requires a multifunctional aminopeptidase, aminopeptidase regulator of TNF receptor type 1 shedding. *J Immunol*. 2003; 171: 6814–19
102. Briones TA, Reveille JD. The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20: 384-391.
103. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P: Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008, 58:2307-2317.
104. Blanchard N, Gonzalez F, Schaeffer M. Immunodominant, protective response to the parasite *Toxoplasma gondii* requires antigen processing in the endoplasmic reticulum. *Nat Immunol* 2008, 9:937-944.
105. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006, 314:1461-1463.
106. Dubinsky MC, Wang D, Picornell Y, et al. IL-23 receptor (IL-23R) gene protects against pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13:511-515.
107. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007, 80: 273-390.

108. Timms AE, Crane AM, Sims AM, et al. The interleukin 1 gene cluster contains a major susceptibility locus for ankylosing spondylitis. *Am J Hum Genet.* 2004; 75: 587–95.
109. Maksymowych WP, Rahman P, Reeve JP, et al. Association of the IL1 gene cluster with susceptibility to ankylosing spondylitis: an analysis of three Canadian populations. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 974–85.
110. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, et al. Prospective meta-analysis of interleukin gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1305-1309.
111. Tsui FW, Tsui HW, Cheng EY et al. Novel genetic markers in the 5'-flanking region of ANKH are associated with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 791-797.
112. Timms AE, Zhang Y, Bradbury L, et al. Investigation of the role of ANKH in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2898-2902.
113. Beyeler C, Armstrong M, Bird HA, et al. Relationship between genotype for the cytochrome p 450 CYP2D6 and susceptibility to ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55: 66-68.
114. Brown MA, Edwards S, Hoyle E, et al. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 1563-1566.
115. Furuichi T, Maeda K, Chou CT, et al. Association of the MSX2 gene polymorphisms with ankylosing spondylitis in Japanese. *J Hum Genet.* 2008; 53: 419-424.
116. Tsui HW, Inman RD, Reveille JD, Tsui FW. Association of TNPA haplotype with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 234-243.
117. López-Larrea C, Blanco-Gelaz MA, Torre-Alosa JC, et al. Contribution of KIR3DL1/3DS1 to ankylosing spondylitis in human leukocyte antigen-B27 Caucasian population. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8: R 101.
118. Díaz-Peña R, Blanco-Gelaz MA, Suárez-Alvarez B, et al. Activating KIR genes are associated with ankylosing spondylitis in Asian population. *Hum Immunol.* 2008; 69: 437-442.
119. Harvey D, Pointon JJ, Sleator C, et al. Analysis of the killer immunoglobulin-like receptor genes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 595-598.
120. Pointon JJ, Chapman K, Harvey D, et al. Toll-like receptor 4 and CD14 polymorphisms in ankylosing spondylitis: evidence of weak association in Finns. *J Rheumatol.* 2008; 35: 1609-1612.
121. van der Paard M, Cusius JB, de Konning MH, et al. No evidence for involvement of the Toll-like receptor 4 (TLR4) A896G and CD14-C260T polymorphisms in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 235-238.
122. Adam R, Sturrock RD, Gracie JA. TLR4 mutations (Asp-299Gly and Thr399Ile) are not associated with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1099-1101.

---

Los autores refieren no presentar ningún conflicto de intereses

Recibido: 17 de julio del 2010

Aprobado: 12 de septiembre del 2010

Contacto para correspondencia: *Dr. Ricardo Suárez Martín* [rsuarez@infomed.sld.cu](mailto:rsuarez@infomed.sld.cu)

Cervantes No 97 % Goicuría y D´Strampe. Sevillano. 10 de Octubre, La Habana, Cuba