

Inmunogenética del Síndrome de Sjögren. Énfasis en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad

Juan Manuel Anaya, MD.,

Investigador Asociado, Corporación para Investigaciones Biológicas,
Profesor Titular, Facultad de Medicina,
Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por un infiltrado linfoplasmocítico benigno de glándulas exocrinas, que conlleva a la disminución o ausencia de secreciones glandulares y sequedad de mucosas, en particular de las mucosas oftálmica y oral, ocasionando las manifestaciones clínicas de xerofthalmía y xerostomía (síntomas secos) (1). La etiología del SS es desconocida y los mecanismos patogénicos tienen características autoinmunes, por lo que la enfermedad se conoce como epitelitis autoinmune, dado que la célula epitelial de las mucosas parece ser el blanco de la enfermedad. El SS se asocia con la producción de autoanticuerpos, tales como anticuerpos anti-Ro, anti-La, entre otros, y a la presencia del haplotipo HLA-DRB1*0301-DQB1*0201 (2). La enfermedad afecta principalmente a las mujeres en la quinta década de la vida, con una prevalencia aproximada del 2 % de la población general adulta (3).

El SS puede observarse asociado a otra enfermedad autoinmune, en particular a la artritis reumatoidea (SS secundario), o presentarse aisladamente como entidad única (SS primario). Dado su carácter crónico y sistémico, la enfermedad tiene un efecto adverso sobre la calidad de vida de los pacientes, con repercusiones físicas, psicológicas y sociales (3).

El SS es un desorden complejo que resulta de la interacción de múltiples factores: medioambientales, hormonales e inmunogenéticos. Desde el punto de vista genético, el SS es considerado una enfermedad compleja, es decir, no tiene una herencia mendeliana y es poligénica. La predisposición genética de la enfermedad está basada en la presencia de varias personas con SS en una misma familia o de miembros de la misma familia afectados de otras enfermedades autoinmunes. No obstante, el porcentaje de contribución de los factores genéticos (fracción etiológica) en el SS es desconocido.

Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), en particular el HLA, han sido los más

estudiados y documentados factores de susceptibilidad para el SS (Figura 1). El SS es una de las enfermedades autoinmunes asociadas a genes HLA-clase II. Las moléculas codificadas por estos genes están conformadas por un heterodímero de dos cadenas: la cadena α o cadena pesada, y la cadena β o cadena liviana, cada una de las cuales tiene dos dominios: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$. Los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$ conforman la fosa de enlace para los péptidos que son presentados al receptor de los linfocitos T CD4. Estos genes están ubicados en el brazo corto del cromosoma 6. Dentro de este grupo están los genes para las moléculas DR, DQ, DP, DN/DO y DM. Las moléculas DR son codificadas por el gen DRA para la cadena α , y el DRB1, para la cadena $\beta 1$. Mientras el gen DRA es conservado, el gen DRB1 es altamente polimórfico. Las moléculas DQ son codificadas por el gen DQA1 para la cadena α y el DQB1 para la cadena β . Aunque ambos genes DQ son polimórficos, el gen DQB1 lo es en mayor grado.

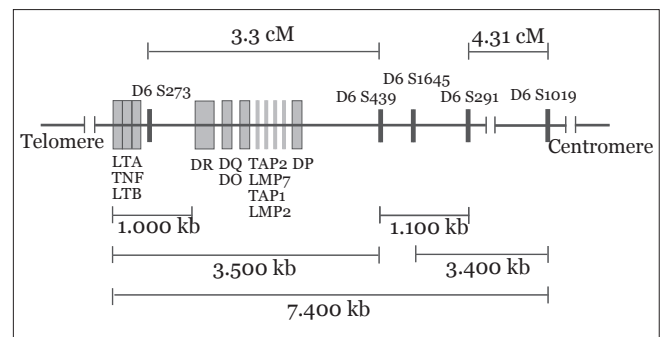


Figura 1. Disposición de los principales genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (6p21.31) clases II y III, y su relación con microsatélites estudiados en el síndrome de Sjögren (SS). El microsatélite D6S439 identifica una región de susceptibilidad para la enfermedad. El gen BAK, cercano a este microsatélite, es un candidato para el SS (23); cM: centimorgan (unidad de distancia genética, equivalente al 1% de probabilidad de recombinación durante la meiosis); kb: kilobases; 1 cM corresponde, aproximadamente, a 1.000 kb.

La importancia del análisis de los genes del sistema HLA en enfermedades autoinmunes ha radicado no sólo en encontrar la asociación de éstos con la susceptibilidad o protección que pueden conferir a una determinada enfermedad, sino en la influencia que pueden tener en la severidad de la misma, y por lo tanto, al papel predictivo que puede tener su análisis en pacientes con diagnóstico temprano.

En la mayoría de los estudios de HLA, los alelos HLA-DRB1*0301, DRB3*0101, DQB1*0201 han sido asociados al SSp (2, 4-7). La especificidad molecular DRB3*0101 corresponde a la especificidad serológica DR52, anteriormente reportada asociada al SS primario; sin embargo, este alelo está en desequilibrio de enlace tanto con los subgrupos DRB1*03 como con DRB1*11, *12, *13 y *14, estos últimos no asociados con el SS primario. Por lo tanto, su asociación a la enfermedad es de carácter secundario.

Las células epiteliales de glándulas salivares de pacientes con SS primario expresan anormalmente moléculas HLA de clase II y se comportan como células no-profesionales, presentadoras de antígeno (2). De acuerdo a la estructura cristalográfica del HLA-DR, el residuo de anclaje 4 (P4), conformado por los aminoácidos en las posiciones 13, 70, 71 y 74 de la cadena β , es crítico en la presentación antigénica (8). Los últimos tres residuos intervienen en el contacto con el receptor del linfocito T y, por lo tanto, son importantes en el reconocimiento del complejo péptido-molécula DR, por parte estos linfocitos. Los alelos DRB1 han sido clasificados en 6 supertipos de patrón restrictivo ("supertype restrictive pattern", RSP) en función de la carga en las posiciones 70, 71 y 74 (9). Estos RSP pueden tener carga positiva, negativa o ser neutros.

El alelo DRB1*0301 tiene una carga positiva en el P4, dada principalmente por una lisina en la posición 71 y una arginina en la posición 74, y corresponde al RSP R (9). Esta clasificación funcional permite unificar los diferentes resultados de asociación del HLA-DRB1 al SS primario en grupos étnicos diferentes. En efecto, los alelos DRB1 asociados al SS primario en diferentes poblaciones, tales como el *0301 en caucásicos (4-6), *1101 y *1104 en judíos y griegos (7), *0405 en japoneses (6) y *0803 en chinos (6), comparten todos un residuo cargado positivamente en la posición 71, que corresponde ya sea a una lisina (*0301) o a una arginina (*1101, *1104, *0405 y *0803). Esta clasificación permite también una mejor comprensión del reconocimiento promiscuo de los linfocitos T, que pueden reconocer el mismo péptido cuando es presentado por diferentes moléculas de clase II. Los péptidos candidatos para ser presentados por el HLA-DRB1*0301 deben tener motivos de enlace hidrofóbico en la posición 1 y una carga negativa en la posición 4 del sitio de enlace de este péptido.

La alineación de la secuencia de aminoácidos de la cadena DQ β de manera similar a la del DR β permite observar que el HLA-DQB1*0201 comparte una lisina, con carga positiva, en la posición β 71 igual a la de la posición β 71 del HLA-DRB1*0301. Por lo tanto, este residuo parece crítico en el SS. Otro residuo que parece importante en el HLA-DQB1*0201 es la leucina en el β 52, no observada en ninguno de los otros alelos DQB1. Sin embargo, esta observación no permite unificar los resultados observados en otras poblaciones, tales como china, japonesa y judía, en donde el DQB1*0601, el *0401 y el *0301, respectivamente, fueron asociados con la enfermedad, y cuya carga en la posición β 71 es ya sea polar sin carga o negativa.

La asociación entre HLA-DRB1*0301 DQB1*0201 y SS primario no es específica, dado que se observa en otras enfermedades autoinmunes e infecciosas. El HLA-DRB1*0301 DQB1*0201 forma parte del haplotipo ancestral 8.1 (HLA-A1, Cw7, B8, C4AQ0, BfS, C4B1, DR3, DQ2), el cual se asocia con una respuesta inmune alterada, caracterizada por un aumento en la respuesta linfocitaria B, aumento en la síntesis de autoanticuerpos, disminución en la respuesta linfocitaria T, síntesis aumentada de citoquinas proinflamatorias (TNF- α) y alteración de la apoptosis (10). La gran mayoría de estas anomalías se observan tanto en el SS primario como en otras enfermedades autoinmunes asociadas a este haplotipo ancestral (1, 10). Por lo tanto, este haplotipo es un factor de predisposición común para diversas enfermedades autoinmunes.

En resumen, la participación del haplotipo HLA-DRB1*0301-DQB1*0201 en el SS está dada por su estructura molecular funcional (carga positiva en P4) y por su influencia en la respuesta inmune tanto humoral como celular, como parte del "haplotipo autoinmune".

Otros estudios han señalado que otros alelos HLA-DQ pueden predisponer a la enfermedad, aun en aquellas poblaciones en donde el SS es independiente del DRB1*0301 (7). En poblaciones caucásica, judía y griega, la enfermedad ha sido asociada también al DQA*0501 (7, 11), el cual ha sido reportado estar en desequilibrio de enlace con el DQB1*0201. Los genes DQ podrían participar también en la síntesis de autoanticuerpos. Reveille *et al.* (11) mostraron la asociación de alelos HLA-DQ que poseen una glutamina en la posición 34 de la cadena DQ α 1 y una leucina en la posición 26 de la cadena DQ β 1 con la síntesis de anticuerpos anti-Ro y anti-La. No obstante, esta última observación no ha sido confirmada en otros estudios (2).

La fracción etiológica del haplotipo HLA-DRB1*0301-DQB1*0201 es cercana al 20% (2). Además, el HLA, dado su carácter funcional descrito anteriormente, participa en la regulación de la respuesta inmune

y se asocia con la progresión de la enfermedad y la síntesis de autoanticuerpos (2).

OTRAS ASOCIACIONES

Citoquinas. Entre las citoquinas que participan en la fisiopatología del SS, la IL-10 juega un papel crítico (12). El gen de la IL-10 está localizado en el cromosoma 1 en la posición 1q31-32 y es altamente polimórfico. Un microsatélite y al menos siete polimorfismos en nucleótidos simples (SNP) han sido descritos. Una asociación entre el polimorfismo del gen de la IL-10 y el SS ha sido reportada (13, 14).

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y tanto su RNAm como la proteína, son expresados en forma significativa en canalículos y en células mononucleares del infiltrado glandular de pacientes con SS (15, 16). En el SS, el TNF- α induce proteólisis de los acinos glandulares (17). El gen que codifica para el TNF- α está ubicado en el brazo corto del cromosoma 6 (Figura 1), inmerso en la región clase III del CMH. El polimorfismo de este gen está dado a nivel de 5 microsatélites y diversos SNP. El polimorfismo en el que se sustituye una guanina por adenina (G→A) en la posición -308 genera los alelos conocidos como TNF1 (G) y TNF2 (A). La síntesis del TNF- α puede variar en función de este polimorfismo. Se ha encontrado, en diferentes estudios, una asociación del alelo TNF2 con varias patologías autoinmunes (18, 19), incluyendo el SS (Correa *et al.* Sometido para publicación).

Tal como se mencionó anteriormente, el SS es una enfermedad poligénica. Además de aquellos genes del CMH mencionados, otros no pertenecientes a este sistema están asociados a la enfermedad, entre los que se resaltan el gen para lectinas de unión a la manosa (20), el antagonista del receptor de la interleuquina-1 (21), y el gen de la ribonucleoproteína Ro (22).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anaya JM y Talal N. Sjögren's syndrome comes of age. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28:355-9.
- Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Arcos-Burgos M. TAP, HLA-DQB1 and HLA-DRB1 polymorphisms in Colombian patients with primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:296-305.
- Thomas E, Hay EM, Hajeer A et al. Sjögren syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1069-76.
- Morling N, Andersen V, Fugger L et al. Immunogenetics of rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome: DNA polymorphism of HLA class II genes. *Dis Markers* 1991; 9:289-96.
- Guggenbuhl P, Jean S, Jégo P et al. Primary Sjögren's syndrome: role of the HLA-DRB1*0301.*1501 heterozygotes. *J Rheumatol* 1998; 25:900-5.
- Kang HI, Fei HM, Saito I et al. Comparison of HLA class II genes in Caucasian, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1993; 150:3615-23.
- Roitberg-Tambur A, Friedmann A, Safirman C et al. Molecular analysis of HLA class II genes in primary Sjögren's syndrome. A study of Israeli Jewish and Greek non-Jewish patients. *Hum Immunol* 1993; 36:235-42.
- Stern LJ, Brown JH, Jardetzky TS et al. Crystal structure of the human class II MHC protein HLA-DR1 complexed with an influenza virus peptide. *Nature* 1994; 368:215-21.
- Ou D, Mitchell LA, Tingle AJ et al. A new categorization of HLA DR alleles on a functional basis. *Hum Immunol* 1998; 59:665-76.
- Price P, Witt C, Allcock R et al. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev* 1999; 167:257-74.
- Reveille JD, Macleod MJ, Whittington K, Arnett FC. Specific amino acid residues in the second hypervariable region of HLA-DQA1 and DQB1 chain genes promote the Ro (SS-A)/La (SS-B) autoantibody responses. *J Immunol* 1991; 146:3871-6.
- Anaya JM, Correa PA, Herrera M, Eskdale J, Gallagher G. Interleukin-10 (IL-10) influences autoimmune response in primary Sjögren's syndrome and is linked to IL-10 gene polymorphism. *J Rheumatol* 2002; 29:1874-6.
- Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, Lahdenpohja N, Pasternack A, Hurme M. Genetic association between interleukin-10 promoter region polymorphisms and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44:176-9.
- Font J, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M et al. The role of interleukin-10 promoter polymorphisms in the clinical expression of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2002; 41:1025-30.
- Oxholm P, Daniels TE, Bendtzen K. Cytokine expression in labial salivary glands from patients with primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity* 1992; 12:185-91.
- Fox RI, Kang HI, Ando D, Abrams J, Piza E. Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1994; 152:5532-9.
- Azuma M, Motegi K, Aota K, Hayashi Y, Sato M. Role of cytokines in the destruction of acinar structure in Sjögren's syndrome salivary glands. *Lab Invest* 1997; 77:269-80.
- Hajeer AH y Hutchinson IV. Influence of TNF α gene polymorphisms on TNF α production and disease. *Hum Immunol* 2001; 62:1191-9.
- Aguillón JC, Cruzat A, Cuenca J, Cuchacovich M. El polimorfismo genético del factor de necrosis tumoral alfa como factor de riesgo en patología. *Rev Méd Chile* 2002; 130:1043-50.
- Wang ZY, Morinobu A, Kanağawa S, Kumagai S. Polymorphisms of the mannose binding lectin gene in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:483-6.
- Perrier S, Coussediere C, Dubost JJ, Albuissou E, Sauvezie B. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 87:309-13.
- Nakken B, Jonsson R, Bolstad AI. Polymorphisms of the Ro52 gene associated with anti-Ro 52-kd autoantibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44:638-46.
- Anaya JM, Rivera D, Palacio LG, Arcos-Burgos M, Correa PA. D6S439 microsatellite identifies a new candidate region for primary Sjögren's syndrome on chromosome 6. *J Rheumatol (in press)*.