

Comprendiendo la inmunopatogenia de las Artropatías Seronegativas

María Victoria Landaeta

Becada de Inmunología Clínica, Hospital Clínico Universidad de Chile

Resumen

Las artropatías seronegativas o espondiloartropatías corresponden a un grupo de enfermedades que comparten características clínicas y genéticas, asociadas fuertemente con el complejo mayor de histocompatibilidad clase I HLA-B27. El rol patogénico del HLA-B27 es desconocido; se han propuesto múltiples teorías, entre las cuales cabe destacar tres: 1) péptido artritogénico, 2) cadenas pesadas aberrantes en la superficie celular y 3) estrés en el retículo endoplásmico rugoso. Es conocido que los linfocitos T CD4 tienen un rol primordial en esta patología. Se ha encontrado que en la mayoría de estas artropatías hay una gran producción de citoquinas del perfil Th1, sobre todo de TNF α , el que jugaría un rol crucial, pues se ha visto que con los fármacos anti TNF se produce una mejoría en la mayoría de estas patologías.

Palabras clave: Espondiloartropatías, HLA-B27, TNF α .

Understanding the immunopathogenesis of seronegative arthropathy

Summary

Seronegative arthropathies or spondyloarthropathy belong to a group of diseases that share clinical and genetic characteristics associated strongly with major histocompatibility complex class I HLA-B27. The pathogenic role of HLA-B27 is unknown, many theories have been proposed, among which we highlight three: 1) arthritogenic peptides, 2) aberrant heavy chains on the cell surface and 3) stress on the rough endoplasmic reticulum. It is known that CD4 T lymphocytes have a pivotal role in this pathology. A great production of Th1 profile cytokines have been found to exist in most of these arthropathies, especially TNF α , which may play a crucial role, since anti-TNF drugs have been known to produce an improvement in most of these pathologies.

Key words: Spondyloarthropathies, HLA-B27, TNF α .

INTRODUCCIÓN

Los estudios paleontológicos en las momias egipcias sugieren que las espondiloartropatías han afectado a la humanidad desde la antigüedad. Sin embargo, el primer dato histórico no apareció en la literatura sino hasta 1559, cuando Realdo Colombo elaboró una descripción de dos esqueletos con anormalidades características de espondiloartropatía en su libro de *Re Anatomica*. En 1693, Berbard Connor, un médico irlandés, describió un esqueleto humano con una columna con marcada curvatura, y los huesos íleon, sacro, la quinta vértebra lumbar, 10 vértebras torácicas y ocho costillas aparecían fusionadas, originando un hueso continuo. En los años 1800, Von Bechterew's propuso una descripción clásica, y en Alemania se usaba comúnmente el término enfermedad de Von Bechterew's para referirse a esta patología. A mediados de 1900 la relación entre características radiológicas, epidemiológicas y clínicas propuso la asociación entre enfermedad de Reiter, artritis psoriática, espondilitis anquilosante y artropatías asociadas con enfermedad intestinal. Como resultado de esta relación, Moll *et al.* introdujeron el concepto de espondiloartropatías como una familia de desórdenes que tienen características clínicas y genéticas en común, distintos a las de AR. El grupo original de desórdenes conocidos como espondiloartropatías incluía la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reiter, artritis psoriática, espondiloartropatía juvenil y artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. En 1991, el Grupo de Estudio Europeo de Espondiloartropatías (ESSG) modificó este grupo de enfermedades para agregar las formas indiferenciadas de espondilitis anquilosante. Las características comunes particulares a este grupo son la etiología infecciosa y la predisposición genética. Se considera que el descubrimiento de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) entre los años 1940-50, y luego, la caracterización del complejo mayor de histocompatibilidad en humanos son la contribución más importante para lograr comprender las espondiloartropatías.⁽¹⁾

Por lo tanto, las artropatías seronegativas o espondiloartropatías corresponden a un grupo de enfermedades

que comparten características clínicas y genéticas, asociadas fuertemente con el complejo mayor de histocompatibilidad clase I HLA-B27. En este grupo se encuentran la espondilitis anquilosante (SpA), la artritis reactiva (ReA), la artritis enteropática, la artritis psoriática (PsA) y las espondiloartropatías indiferenciadas.⁽²⁾

CARACTERÍSTICAS DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD CLASE I Y HLA-B27

Se sabe que las principales funciones de los linfocitos T consisten en la defensa frente a microorganismos intracelulares y la activación de otras células como macrófagos y linfocitos B. Los linfocitos T son capaces de interactuar con otras células porque sus receptores antigénicos sólo pueden reconocer antígenos que se presentan en otras células. La tarea de presentar antígenos asociados a células para que sean reconocidas por linfocitos T está a cargo de un grupo de proteínas especializadas, codificadas por genes presentes en un locus llamado complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6. Existen dos tipos de moléculas MHC: las de clase I que presentan péptidos a linfocitos T citotóxicos (CD8), y las de clase II que presentan péptidos a linfocitos T cooperadores (CD4). Los genes del MHC de clase I pueden ser HLA A, HLA B y HLA C. Estos genes son muy polimórficos.⁽³⁾

Las moléculas de MHC clase I constan de dos cadenas polipeptídicas unidas en forma no covalente: la cadena alfa o cadena pesada (44 a 47 kD), que se codifica en el MHC y, por lo tanto, es polimórfica, y la β 2 microglobulina o cadena liviana (12 kD) no codificada por el MHC, y por lo tanto, no polimórfica.⁽³⁾

La cadena alfa está orientada de tal forma que tres cuartas partes de ésta se encuentran en el medio extracelular, un breve segmento hidrofóbico que cruza la membrana celular y los residuos carboxílicos que se localizan en el citoplasma. Los segmentos amino terminales alfa 1 y alfa 2 de la cadena alfa forman una plataforma de ocho hebras antiparalelas con plegamiento beta que soportan dos hebras paralelas de alfa hélice. Esto forma la hendidura de unión a péptidos de las moléculas de clase I, que permite que se unan entre ocho y 11 péptidos con una conformación flexible y extendida. Cada aminoácido se une a un bolsillo o *pocket* (P1 a P8-P11). Las proteínas globulares que se vayan a presentar mediante MHC clase I tienen que sufrir un proceso de procesamiento antigénico para generar fragmentos pequeños. El segmento alfa 3 de la cadena alfa se pliega en un dominio de inmunoglobulina que está conservado en todas las MHC clase I y contiene un bucle de unión para CD8.⁽³⁾

La β 2 microglobulina interactúa de forma no cova-

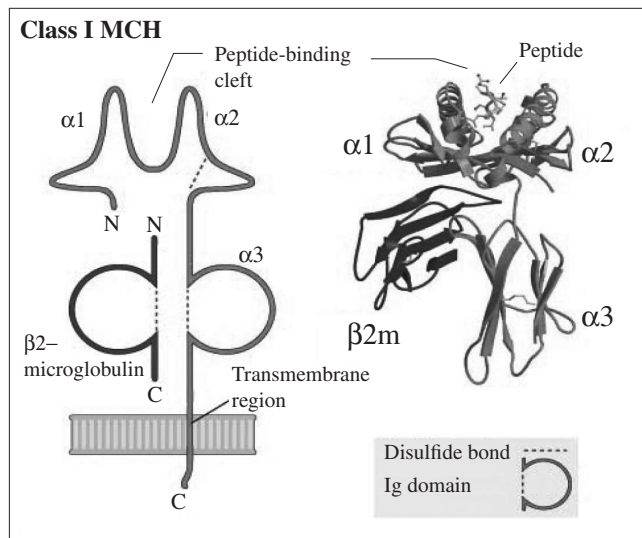


Figura 1. Estructura de una molécula MHC clase I.

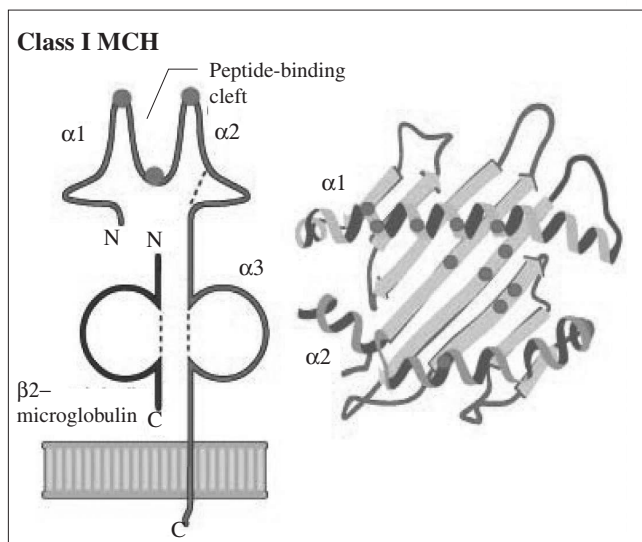


Figura 2. Residuos polimórficos de una molécula MHC clase I.

lente con el dominio alfa 3 de la cadena pesada, posee un dominio de estructura tipo inmunoglobulina y no varía entre distintos MHC (Figuras 1 y 2).⁽³⁾

Las moléculas MHC clase I se expresan en todas las células nucleadas, constituyendo su mayor expresión en las células presentadoras de antígeno (CPA). La expresión de MHC clase I puede ser estimulada por citoquinas proinflamatorias.^(3, 4)

Hace algún tiempo se describieron receptores MHC clase I adicionales: receptores de tipo inmunoglobulina

presentes en las células NK (KIR) y la familia de receptores tipo inmunoglobulina (Ig) de leucocitos (LIR) expresados en linfocitos T, NK, NKT, monocitos, macrófagos y células dendríticas.⁽⁴⁾

El antígeno leucocitario humano (HLA) B27 es una molécula MHC clase I, y se caracteriza, al igual que todas las MHC, porque 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 TCR (Figura 3).⁽⁵⁾

En la actualidad se sabe mucho de la estructura molecular, especificidad del sitio de unión al péptido y biología celular del HLA-B27. La estructura del HLA-B27 se ha analizado mediante solución de estructuras cristalinas de las porciones extracelulares, incluso HLA-B27 unido a péptidos propios, mostrando que los péptidos cortos se unen al bolsillo. Se encontró un residuo común de arginina en la segunda posición de la unión de todos los péptidos. El lado largo de la cadena de arginina se acomodó en el bolsillo “B” o “45”, provocando que el HLA-B27 tenga una única combinación de residuos: 45E, 67E, 34V, 26G y 24T. El análisis de los aminoácidos de los péptidos propios ha confirmado que hay un residuo de arginina presente en la segunda posición: la arginina se une al péptido y hace de puente para el HLA-B27. Hay preferencias para aminoácidos particulares de otras posiciones; estas preferencias difieren entre los distintos subtipos de HLA-B27. El HLA B*2705 aparece por unir péptidos con los aminoácidos C terminal que son aromáticos, hidrofóbicos

o de carga positiva, mientras que HLA-B*2702 puede sólo probablemente acomodarse en residuos aromáticos o hidrofóbicos en esta posición.⁽⁶⁾

A pesar que muchos péptidos caben en la hendidura (incluyendo péptidos propios), para que ocurra la unión es necesaria la presencia de aminoácidos específicos. El HLA B27 requiere que el aminoácido que se ancla en P2 sea una arginina (Figura 4).⁽⁵⁾

La función primaria de HLA-B27 como una molécula MHC es la presentación de péptidos a los linfocitos T para inducir una respuesta inmune protectora. Convencionalmente, las cadenas pesadas de MHC clase I, como HLA-B27, forman heterodímeros con β 2 microglobulina y presentan péptidos endógenos a los linfocitos T CD8.⁽⁶⁾

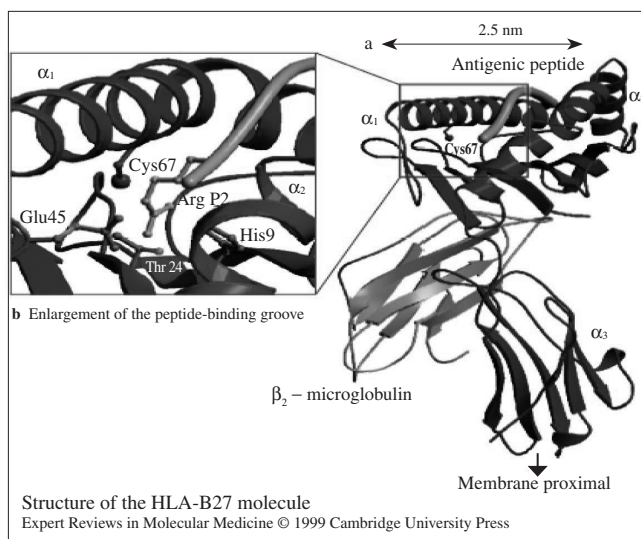


Figura 4. Relación entre los diferentes aminoácidos presentes en la molécula HLA-B27. Se observa la presencia de arginina (arg) en la posición P2.

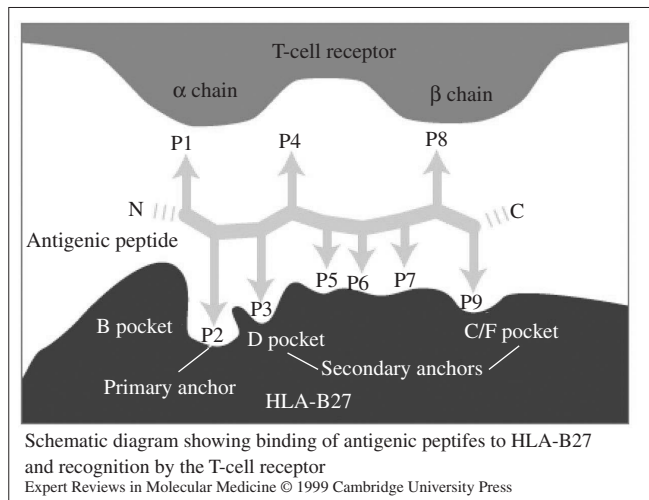


Figura 3. Diferentes hendiduras y bolsillos de HLA-B27.

RELACIÓN ENTRE HLA-B27 Y ESPONDILOARTROPATÍAS

La posesión del HLA clase I HLA-B27 está fuertemente asociada con el desarrollo de espondiloartropatías. La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria reumática común, que afecta aproximadamente al 0,5% de la población. La asociación de HLA-B27 con espondilitis anquilosante fue descrita por primera vez en 1973, y es una de las asociaciones más fuertes descritas para un locus HLA. Un estudio reciente encontró que un 94% de los pacientes con espondilitis anquilosante eran HLA-B27+ comparado con un 9,4% en los controles. El HLA-B27 se asocia menos significativamente con artritis reactiva, con espondiloartropatía asociada con psoriasis y con enfermedad inflamatoria intestinal.⁽⁶⁾

El rol patogénico del HLA-B27 es desconocido; se han propuesto múltiples teorías, entre las cuales cabe destacar tres: 1) péptido artrítico, 2) cadenas pesadas aberrantes en la superficie celular y 3) estrés en el retículo endoplásmico rugoso (RER).

1) Hipótesis del péptido artrítico

Esta hipótesis fue formulada en 1990; en ella se plantea que péptidos de antígenos externos, como bacterias intracelulares o virus ubicuos, podrían ser presentados por HLA-B27 y gatillar la respuesta de linfocitos T CD8 restringidos a HLA-B27. Esta hipótesis tiene una restricción: los péptidos presentados con importancia patogénica se deben encontrar sólo en los tejidos afectados, es decir, sinovial, tejido ocular e intestinal.^(6, 7) De esta forma, cada péptido puede ser unido y presentado por todos los subtipos de HLA-B27 asociados a enfermedad, pero no por otras moléculas de clase I. Los linfocitos T patogénicos deben ser “primeados” en la articulación y en otros sitios como la mucosa genital o intestinal.⁽⁶⁾

Si este péptido muestra mimética antigénica o molecular con un ligando constitutivo propio, los linfocitos T CD8 activados podrían actuar sobre éste, rompiéndose la tolerancia, con la consecuente autoinmunidad, daño tisular e inflamación.⁽⁷⁾

Esta hipótesis encuentra un soporte indirecto en estudios de linfocitos T que muestran tanto los linfocitos T CD8 restringidos al complejo B27/péptido-bacteriano como los linfocitos T CD8 autoinmunes en pacientes con AS y ReA, causarían citotoxicidad e inflamación crónica.⁽⁷⁾ Se han identificado varios HLA-B27 que presentan péptidos derivados de *Yersinia* y *Chlamydia*, y al ser el HLA-B27 una MHC de clase I, es reconocida por los linfocitos T CD8, lo que podría explicar la presencia de éstos en el líquido sinovial.⁽⁷⁾

Además, recientemente se han encontrado en líquido sinovial de pacientes con AS linfocitos T CD8 que reaccionan con péptidos derivados del colágeno dependiente de B27.^(4, 8)

Otro péptido-propio corresponde al Receptor I del péptido intestinal vasoactivo (VIPR 400-408). Este péptido tiene una muy alta homología con un péptido restringido a B27 derivado del Virus Epstein-Bar (EBV). Llama la atención que este péptido no sólo es presentado por B*2705, sino también por B*2709 (subtipo que no está asociado a la enfermedad); además, se une con mayor afinidad a B*2709 que a B*2705;⁽⁷⁾ entonces cabe formularse el siguiente cuestionamiento: ¿por qué podría ser artrítico sólo cuando es presentado por B*2705?

La explicación estaría dada porque el péptido (VIPR1)

al unirse al B*2705 lo puede hacer con dos conformaciones diferentes: una convencional y otra no convencional; mientras que a B*2709 se une sólo de la manera convencional. En contraste, el péptido derivado del EBV se une a B*2705 sólo de manera no-convencional y a B*2709 de manera convencional; la conformación espacial depende de la unión con diferentes aminoácidos, en diferentes bolsillos.⁽⁷⁾

La importancia de este hecho radica en que se ha logrado demostrar que la estructura procedente del péptido derivado de EBV es similar al VIPR1 sólo en su estado “no convencional”, explicando el mimetismo molecular, la reactividad cruzada y su asociación con la enfermedad en el contexto de B*2705.⁽⁷⁾

Inicialmente se pensaba que los linfocitos reconocían péptidos que formaban parte de la molécula de HLA B27, lo que encuentra su base en estudios que mostraban que los linfocitos de sangre periférica de pacientes con SpA reconocían secuencias aminoacídicas como LRRYLENGK, presente tanto en la cadena pesada del HLA-B27 como en proteínas de enterobacterias.⁽⁴⁾

Estudios de epidemiología molecular han confirmado la asociación de HLA-B*2702, HLA-B*2704 y HLA-B*2705 con espondiloartropatías descritas por primera vez por Breur Vriesendorp *et al.* Sin embargo, los estudios de epidemiología molecular de otros subtipos de HLA-B27 han producido resultados conflictivos. Aunque HLA-B*2703 y HLA-B*2706 han sido reportados como no asociados con enfermedad, se han descrito pacientes con espondiloartropatías que tienen estos subtipos.⁽⁶⁾

Aunque un modelo de péptido artrítico como causa de enfermedad se ha soportado por estudios funcionales de los subtipos de HLA 27, la evidencia de pacientes y modelos transgénicos sugiere que otros factores y mecanismos deben ser necesariamente considerados.⁽⁶⁾

2) Hipótesis de las cadenas pesadas aberrantes en la superficie celular

Para entender esta teoría es necesario precisar algunas consideraciones. HLA-B27 es un heterodímero similar funcional y estructuralmente a otras moléculas humanas MHC clase I en su habilidad por presentar péptidos a linfocitos T CD8. Sin embargo, hay un número de características inusuales de HLA-B27 que la hacen única. Las cadenas pesadas de HLA-B27 son parecidas a otras moléculas de HLA y similares a las moléculas MHC clase I de las ratas, en su continua asociación con calnexina después del complejo con $\beta 2$ microglobulina. En ausencia de componentes de las vías de procesamiento de MHC,

la mayoría de las cadenas pesadas de MHC clase I son retenidas en el retículo endoplásmico rugoso y degradadas. Sin embargo, HLA-B27 puede ser expresada sobre las superficie de las células en ausencia de dos moléculas esenciales para el procesamiento: el complejo transportador asociado a procesamiento antigénico (TAP) y la tapasina, ambas involucradas en el procesamiento de MHC clase I. La independencia de HLA-B27, de TAP y tapasina se asocia a los heterodímeros vacíos de HLA-B27, haciéndolos estables para la ganancia de péptidos de vías alternativas en el RER.^(6,9)

Otra característica estructural inusual de HLA-B27 es la presencia de un residuo de cisteína no pareado en la posición 67 (C67) en el bolsillo B del sitio de unión al péptido. Aunque este residuo se encuentra en otras moléculas HLA que no están asociadas con espondiloartropatías, la presencia de C67 junto con otros residuos en el bolsillo de HLA-B27, por ejemplo, una lisina única en posición 70, puede provocar una característica estructural propia de HLA-B27.^(6,9)

Además de la estructura convencional de los heterodímeros HLA-B27, su estructura puede presentar un péptido nonamérico, demostrando que un número inusual de formas de HLA-B27 puede ser expresado en la superficie de las células *in vitro*, incluso heterodímeros vacíos de HLA-B27 desprovistos del péptido, y las moléculas HLA-B27 pueden contener en sus bolsillos péptidos de 23 aminoácidos de longitud. En ausencia de $\beta 2$ microglobulina, las cadenas pesadas libres de HLA-B27 pueden formar estructuras homodiméricas unidas por puentes disulfuros, dependientes de C67. Los homodímeros de HLA-B27 reaccionan con dos anticuerpos específicos para MHC clase I: el HC 10, que reconoce la cadena pesada libre de MHC clase I, y W6u32, que reconoce la cadena de MHC clase I correctamente plegada, asociada, usualmente, con $\beta 2$ microglobulina. Esta forma inusual de HLA-B27 puede ser expresada también sobre la superficie de células. C67 no sólo juega un rol esencial en la formación de homodímeros de HLA-B27; también es importante en la termoestabilidad del complejo heterodimérico HLA-B27. La mutación de C67 a serina (C67S) altera algunos de los péptidos de unión a la molécula de HLA-B27 y puede desestabilizar el complejo peptídico HLA-B*2705.^(6,9)

Por lo tanto, esta hipótesis se basa en el hallazgo de formas aberrantes de cadenas pesadas expresadas en la superficie celular, por ejemplo:

- a) Monómeros estables de HLA-B27, libres de $\beta 2$ microglobulina
- b) Homodímeros de HLA-B27 libres de $\beta 2$ microglobulina unidos por puentes disulfuro
- c) Heterodímeros de HLA-B27 “vacíos” (sin péptido unido a la hendidura).

Monómeros estables

Cuando la cadena pesada no se encuentra asociada a $\beta 2$ microglobulina, puede adquirir una nueva conformación, ya que la hélice 1 se “desenrollaría” sólo en forma parcial, no reconociendo residuos que antes eran característicos de los péptidos que se unían a esta molécula (Arg P2) (Figura 4).

La hélice 1 “desenrollada”, además de reconocer un repertorio alterado de péptidos, ahora puede reconocer péptidos más largos, lo que asemejaría a la hélice de las MHC tipo II, pudiendo, en este estado, ser reconocida por linfocitos T CD4⁽⁶⁾ (Figura 5).

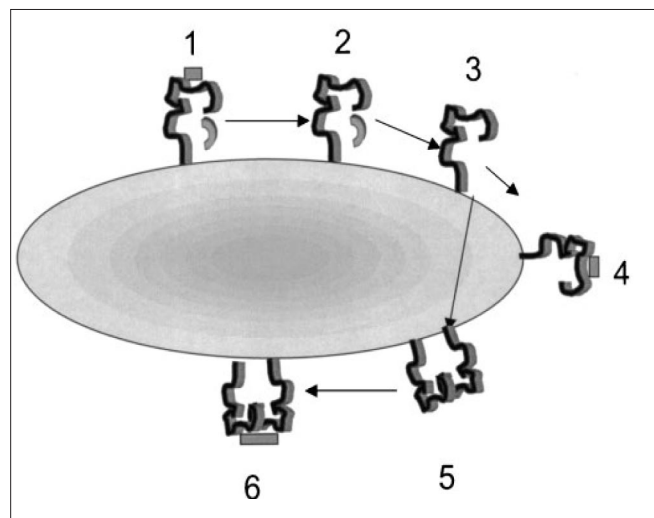


Figura 5. Posibles formas en que el HLA-B27 puede estar implicado en la patogénesis de las SpA.

Homodímeros y heterodímeros

Se han realizado experimentos *in vitro* en que se han formado complejos compuestos por ocho cadenas pesadas de HLA-B27. Estos complejos fueron utilizados como ligandos, demostrándose su unión a KIR, LIR (LILRA1, LILRB2 y KIR3DL1). Es decir, podrían ser reconocidos como extraños por receptores del sistema inmune, iniciándose una respuesta inflamatoria.

Estos homodímeros tendrían la capacidad de unir péptidos; por lo tanto, el reconocimiento inmune a través de formas no convencionales de HLA-B27 podría gatillar una respuesta inmune no típica, con potencial patogénico.^(6,9)

Por lo tanto, la acción del HLA-B27 en la superficie celular se podría resumir como el esquema observado en la Figura 5:

1. HLA-B27 forma un heterodímero convencional, presentando péptidos artritogénicos.

2. HLA-B27 se puede encontrar en la superficie como un heterodímero desprovisto de un péptido en su hendidura, pudiendo presentar en forma similar a las MHC de clase II.

3. HLA-B27 forma un monómero, libre de péptido y de $\beta 2$ microglobulina. Los monómeros pueden tomar dos caminos: el primero, estabilizarse al presentar péptidos no convencionales⁽⁴⁾ y el segundo, formar homodímeros estables.⁽⁵⁾

6. Estos homodímeros puede presentar péptidos.⁽⁶⁾

3) Estrés en el retículo endoplásmico (RER) y plegamiento anormal

Otra hipótesis en la cual participaría la molécula de HLA B27 en la producción de este grupo de patologías lo constituye su tendencia a plegarse en forma alterada.

En 1999 se demostró que el plegamiento de HLA B*2705 era ineficiente y que sus cadenas pesadas tendrían a un plegamiento alterado, quedando atrapadas en el RER. Se cree que esta forma alterada de las HLA-B27 estaría dada por un plegamiento más lento del bolsillo B de esta molécula.^(6, 9)

Se ha calculado que aproximadamente un 25% de las cadenas neoformadas de HLA-B27 se encuentra en este estado, mientras que no se ha comprobado esta característica en el resto de las MHC clase I.⁽⁴⁾

El plegamiento anormal puede llevar a la formación de puentes disulfuro aberrantes, y además produce una unión prolongada de la proteína mal plegada a BiP (*immunoglobulin-heavy-chain-binding protein*).⁽¹³⁾

BiP es una proteína chaperona residente en el RER que regula en forma negativa la “Respuesta a Proteínas No Plegadas” (UPR); la interacción prolongada de las proteínas mal plegadas con BiP produce un secuestro de esta chaperona, evitando que ésta actúe (Figura 6). Este último hecho llevaría a la activación de tres proteínas de transmembrana del RER (ATF6, IRE1 y PERK), que están normalmente inhibidas por BiP.⁽¹³⁾

Estas proteínas traducen señales de estrés a través de la membrana del RER, activando factores de transcripción y up-regulando proteínas de degradación asociadas al RER, síntesis de fosfolípidos y apoptosis.

Además, el estrés en el RER activa un segundo mecanismo conocido como “Respuesta por sobrecarga del RER” (ERAD), cuya función es alivianar el estrés en el RER.

ERAD llevaría a la activación de NF κ B, produciendo un aumento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias como TNF α , IL-1 e IL-6.^(8, 13)

Todos estos hechos podrían desencadenar el proceso inflamatorio característico de este grupo de patologías.^(4, 8)

Se ha planteado que las mismas HLA-B27 acumuladas en el RER exacerbaban la tendencia intrínseca de HLA-B27 a plegarse inadecuadamente, perpetuándose el proceso inflamatorio.⁽¹³⁾

La activación de UPR, al producir citoquinas proinflamatorias, llevaría al aumento de la expresión de MHC I, entre ellas, HLA B27, acrecentando la cantidad de cadenas pesadas con plegamiento alterado, acumulándose en el RER, aumentando más el UPR, y así el desarrollo de enfermedad inflamatoria asociada a B27⁽¹³⁾(Figura 7).

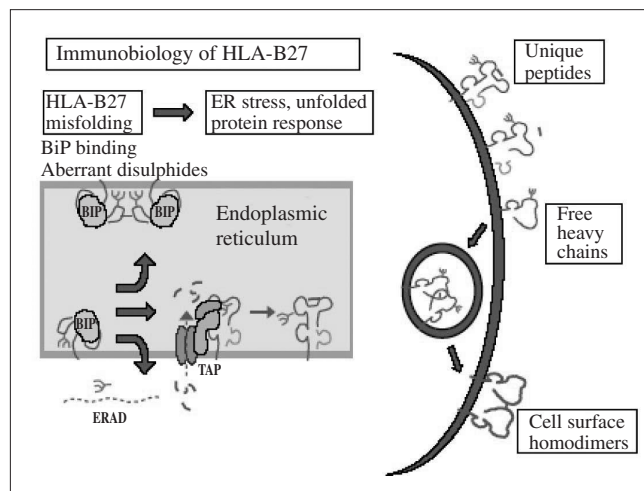


Figura 6. Consecuencias del plegamiento anormal del HLA B27.

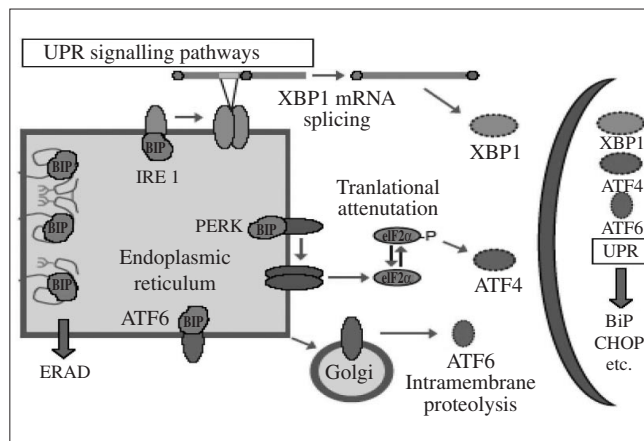


Figura 7. Respuesta frente a proteínas no plegadas en el RER.

ROL DE OTROS GENES EN ARTROPATÍAS SERONEGATIVAS

Existe asociación con otras MHC de clase I, como HLA-B13, HLA-B17, HLA-B35, HLA-B62, HLA-B38 y B39 (estos últimos, principalmente en artritis psoriática); sin embargo, el mecanismo patogénico aún es desconocido, correspondiendo hasta el momento sólo a estudios observacionales.⁽⁴⁾

Además, polimorfismos de diferentes genes se han asociado a estas patologías. Entre ellos destacan:

- **MICA:** corresponde a una variante del gen de MHC I que se encuentra adyacente al B27; es considerado un marcador de estrés en el epitelio, y actúa como ligando de NKG2D.
- **MHC II:** se han relacionado los alelos HLA DRB1*01 y DRB1*04, además del HLA DR4, DR7 y Cw6.^(4, 14) Cabe destacar que en PsA la presencia del HLA B22 corresponde a un factor protector para la progresión de daño articular.⁽¹⁴⁾
- **LMP:** o molécula pesada del proteosoma. Corresponde a genes que codifican la formación de este complejo multicatalítico; a ella se han relacionado el LMP2 y el LMP7.
- **TNF α :** Se han encontrado polimorfismos asociados a AS, al desarrollo de psoriasis y de PsA.^(14, 16) Inhibe la formación ósea, inhibe la síntesis de proteoglicanos, además estimula la reabsorción ósea.⁽¹⁴⁾ Algunos polimorfismos no sólo determinan diferente susceptibilidad, sino que se asocian a diferentes fenotipos de la PsA. Se han estudiado siete polimorfismos de esta molécula: algunos proinflamatorios y otros antiinflamatorios, entre ellos, TNF α -308 y TNF +252. Pacientes con lesiones erosivas de manos y pies tienen ambos polimorfismos. Pacientes “progresores” tienen una frecuencia aumentada de estos genotipos en relación a los “no progresores”.⁽¹⁵⁾
- **Tapasina (Tpn):** Corresponde a una chaperona especializada del RER que está involucrada en el “control de calidad” de la unión de péptidos a la MHC clase I. Su importancia radica en que HLA-B27 es menos dependiente que otras MHC clase I de esta chaperona para la unión a péptidos, lo que produciría varias consecuencias:
 - La unión subóptima podría favorecer la disociación en la superficie celular o en el compartimiento endosómico, favoreciendo la producción de homodímeros.
 - Podría favorecer su degradación endosómica, produciendo péptidos que servirían como ligandos a MHC clase II.⁽¹⁶⁾

- **Complejo IL-1:** se encuentra ubicado en el cromosoma 2q e incluye genes de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-1 y su inhibidor natural: el Receptor antagonista de IL-1 (IL-1RA); se han visto polimorfismos de todos éstos asociados a algunas SpA.⁽¹⁶⁾
- **PPi:** Corresponde a la Pirofosfatasa inorgánica extracelular (PPi), y sus niveles influyen en la mineralización ectópica. Por ejemplo, su mutación se ha asociado con depósitos ectópicos de cristales de hidroxiapatita de calcio, dando como resultado una fusión vertebral como la vista en AS.⁽¹⁶⁾

EL ROL DEL HLA-B27 EN LA RESPUESTA INMUNE A LA INFECCIÓN VIRAL

Se ha descrito que los individuos infectados con influenza A o VIH pueden tener una respuesta citolítica vigorosa a péptidos virales específicos que son presentados por el HLA-B27. Hay evidencia que los LT citolíticos restringidos a HLA-B27 juegan un rol importante en la infección por VIH. Para ciertos pacientes, el escape viral de mutantes que no se unen a HLA-B27 produce una acumulación viral intracelular después de un número de años. Estos pacientes, pero no aquellos que retienen la secuencia original del virus, progresan al desarrollo de SIDA.⁽⁹⁾

Usando la respuesta a influenza de residuos de nucleoproteínas como modelo, se identificaron los residuos clave para el reconocimiento por el TCR de los linfocitos T citotóxicos. Tanto los pacientes sanos como los que tienen espondiloartropatías tienen una buena respuesta HLA-B27 restringida a linfocitos T citotóxicos, mostrando que no hay una anomalía acerca de la función natural del HLA-B27 en los pacientes con espondiloartropatías. Estos descubrimientos se han usado también para predecir que residuos de un potencial péptido artrítogénico pueden ser flexibles o conservar el mimetismo molecular y jugar un rol en la patogénesis de la enfermedad. Se ha demostrado también que el TCR de los linfocitos T CD8 reconoce a la combinación nucleoproteína péptido HLA-B27/influenza.⁽⁹⁾

ROL DE LOS LINFOCITOS T CD4

La identificación de los linfocitos T CD4 autorreactivos en los pacientes con espondiloartropatías HLA-B27 + comprueba que un reconocimiento no convencional de HLA-B27 es importante en la patogénesis de HLA B27. Los linfocitos T CD4 específicos para HLA B27 rompen la regla convencional de la restricción de MHC; es posible que la respuesta autoinmune se produzca.⁽⁶⁾

Apoyando la noción que los linfocitos T CD4 MHC

clase I restringidos pueden ser capaces de causar enfermedad, los linfocitos T CD4 restringidos a MHC clase I, derivados de ratas deficientes de MHC clase II, inducen una enfermedad inflamatoria intestinal agresiva congénita en el ratón inmunodeficiente; la inflamación intestinal también es una característica prominente de las espondiloartropatías asociadas a HLA-B27.⁽⁶⁾

Para aislar linfocitos T CD4 HLA B27 reactivos debe alterarse la presentación antigénica. Existen tres escenarios en que las vías de procesamiento antigénico MHC clase I presentan defectos:⁽⁶⁾

1. Defecto genético en los componentes esenciales de las vías de procesamiento de MHC clase I. Una variedad de anomalías se encuentra en células con transformación maligna, en que hay una disminución de la expresión de las moléculas de MHC clase I. Las mutaciones en el gen de la β 2 microglobulina y defectos en la expresión de los genes TAP y LMP, muchos de los cuales se requieren para una regulación transcripcional normal, se han observado en una variedad de tumores.

2. Durante la infección de patógenos intracelulares. Se han observado alteraciones de las vías de procesamiento de las moléculas MHC clase I durante las infecciones virales. Por ejemplo, el complejo TAP es blanco de los virus, y produce una disminución de la expresión de MHC clase I en la superficie celular. Tanto la proteína de citomegalovirus US6 como la proteína del herpes simple ICP47 son blancos del complejo TAP, e inhiben el transporte del péptido. Este hecho provoca una expresión alterada de las moléculas de MHC clase I, incluso moléculas vacías.

3. Como resultado de la acción de citoquinas. La habilidad del homólogo viral de IL-10 y de la IL-10 humana para downregular la expresión de los genes de LMP2 y TAP1 provoca un transporte ineficiente de los péptidos al RER.

Hay limitada información sobre la asociación entre SpA y componentes de la vía de procesamiento antigénico, como LMP y moléculas TAP. Aunque no hay evidencia que la infección viral esté asociada con el inicio de SpA, sí se ha visto asociación entre SpA e infecciones bacterianas y la importancia de una flora intestinal normal en la inducción de artritis en los roedores HLA-B27 transgénicos. Es importante considerar la posibilidad que las bacterias intracelulares pueden sobrevivir para la expresión en MHC, para ser procesadas y presentadas por las mismas vías de los virus. La bacteria intracelular *Chlamydia trachomatis*, una de las bacterias asociadas con artritis reactivas, ha demostrado poder alterar la expresión de MHC. Existe una predisposición genética, no asociada

a MHC, que se asocia con SpA, como los locus de los cromosomas 1p, 2q, 6p, 9q, 10q, 16q y 19q. También hay que considerar que un ambiente alterado en la producción de citoquinas puede provocar un procesamiento antigénico alterado en MHC clase I. Si estos u otros antígenos fuesen presentados en un MHC clase I defectuoso, como en el caso de los individuos HLA-B27+, temporalmente en un solo tejido, este hecho podría permitir la expresión de formas alteradas de HLA-B27 *in vivo* que podrían ser reconocidos por los linfocitos T CD4 HLA-B27 específicos.⁽⁶⁾

Aunque no se ha determinado el estado en que los linfocitos T CD4 específicos contra HLA-B27 juegan un rol en la patogénesis de las espondiloartropatías, un modelo de reconocimiento no convencional de HLA-B27 por los linfocitos T CD4 puede gatillar una respuesta inmune inapropiada. Los defectos en el procesamiento antigénico como los descritos anteriormente son capaces de provocar una expresión alterada de HLA-B27 *in vivo*, que puede permitir el reconocimiento por el sistema inmune, incluyendo los linfocitos T CD4 HLA-B27 específicos. La activación inicial de estas células probablemente requiera del tráfico de células presentadoras de antígenos alteradas para el HLA-B27 (por ejemplo, células infectadas por virus) hacia los linfonodos regionales, luego los linfocitos T CD4 “primeados” se reclutarían en las articulaciones o entesis (zona de inserción muscular), donde se provocaría su activación, si localmente se encuentran formas alteradas de HLA-B27. Las propiedades mecánicas y fisiológicas de la entesis (hipoxia mecánica, estrés) pueden predisponer a la aparición de formas alteradas de HLA-B27. La activación de las células T CD4 puede provocar la inducción de una respuesta antiinflamatoria, con reclutamiento de células inflamatorias, como macrófagos y otras células fagocíticas, hacia la entesis o sinovial, donde pueden ser activadas y liberar citoquinas inflamatorias. La liberación de IL-8, factor de necrosis tumoral IL-12 en este lugar, provoca la activación del endotelio vascular y se produce la activación de linfocitos y células *natural killer*. Estos linfocitos T CD4 pueden ayudar a los linfocitos B, y como resultado se producen altos niveles de IgA observados en pacientes con espondiloartropatías, particularmente en aquellas células T que secretan TGF β . También se activa el complemento que produce lisis celular por el complejo de ataque a membrana, liberación de citoquinas y prostaglandinas, atracción de células inflamatorias, y finalmente, injuria tisular por los productos de los leucocitos activados. La persistencia del antígeno, en este caso, formas anormales de HLA-B27, puede provocar inflamación continua, causando la destrucción del tejido (Figura 8).⁽⁶⁾

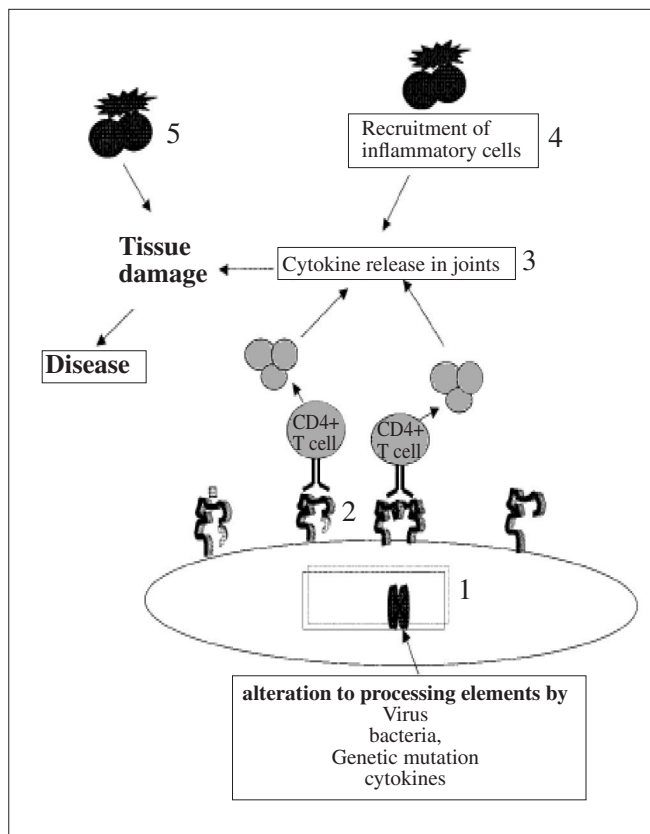


Figura 8. Rol de los linfocitos CD4 en las espondiloartropatías.

Los linfocitos T CD4 específicos para HLA B se encuentran en el timo. Es posible que las formas anormales de HLA-B27 estén presentes en el timo y que los linfocitos T CD4 pueden ser seleccionados positivamente y, por lo tanto, sean linfocitos T CD4 restringidos a HLA-B27. Se asume entonces que la interacción entre linfocitos T CD4 y HLA-B27 en el timo no es lo suficientemente potente para producir delección. La expresión inusual de moléculas MHC clase I puede provocar una selección positiva de linfocitos T CD8 en ratones. En humanos con defectos en la expresión MHC clase II, una pequeña población de linfocitos T CD4 puede desarrollarse, sugiriendo que los linfocitos T pueden ser seleccionados en ausencia de las MHC clase II.⁽⁶⁾

Alternativamente, los linfocitos T CD4 reactivos a HLA-B27 pueden ser linfocitos T CD4 restringidos a MHC clase II, seleccionados sobre moléculas MHC clase II en el timo, pero con la habilidad de tener reactividad cruzada en la periferia con formas inusuales de moléculas MHC clase I que aparecen por influencias externas. En estas circunstancias, la tolerancia propia puede ser quebrada, puesto

que los linfocitos T CD4 pueden no tener la oportunidad de encontrar formas alteradas de HLA-B27 en el timo. Para soportar la hipótesis de la reactividad cruzada, se han descrito células T CD4 alorreactivas HLA-B27 específicas que pueden tener reactividad cruzada con moléculas HLA DR2. Los linfocitos T CD4 HLA-B27 específicos pueden estar presentes en individuos saludables y enfermos HLA-B27. Una deficiencia en la tolerancia periférica, como la escasez de células T regulatorias, carencia de la inhibición producida por CTLA 4 o coestimulación inapropiada de factores ambientales pueden producir que estos linfocitos T CD4 proliferen, aumentando en número y en resultado la respuesta inflamatoria inapropiada.⁽⁶⁾

ROL DE LAS CÉLULAS NATURAL KILLER (NK)

Las células NK forman parte del sistema inmune innato y juegan un rol importante en eliminar las células malignas y aquellas infectadas con virus. La respuesta de las células NK a las células blanco es dependiente del balance entre señales transmitidas a través de receptores de NK inhibitorios y activatorios (NKR). En humanos, los NKR pueden ser divididos en tres clases: receptores tipo Ig-like que incluyen a los receptores de muerte Ig-like (*killer Ig-like receptors*, KIR) y los receptores leucocíticos Ig-like (LIR o LILRs), los receptores tipo lectina (CD94/NKG), y los receptores de citotoxicidad natural (NCRs) que incluyen NKp30, NKp44 y NKp46. Las células autólogas de personas sanas están protegidas de la lisis de las células NK por la interacción de los MHC clase I con los NKR inhibitorios (KIR). Los KIRs se expresan en gran cantidad de células NK y sobre subpoblaciones de linfocitos T, y han sido implicados en algunas enfermedades autoinmunes como AR y esclerodermia, donde se ha visto que el dominio 2 de los KIRs es capaz de reconocer a los alelos HLA C. El dominio 3 de los KIRs (KIR3DL1 y KIR3DL) se une al grupo de alelos HLA Bw4, entre los que se encuentran incluidos el HLA B27 y el HLA A3.11. La combinación de la herencia de HLA y de KIR es importante para la protección de la infección y para la predisposición a ciertas enfermedades autoinmunes, como la artritis psoriática. Existen dos haplotipos de KIR (A y B) en humanos, que difieren en número y contenido de genes de KIR. KIR3DL2 se encuentra expresado en ambos haplotipos. La espondilitis anquilosante (EA) es la forma más común de espondiloartropatía (SpA); el 96% de los pacientes con EA tiene HLA-B27+. Como se ha señalado, el HLA-B27 puede plegarse de forma incorrecta, formando un homodímero con la $\beta 2$ microglobulina a través de un puente disulfuro por la unión de la cisteína no pareada en la posición 67. Estos homodímeros, también conoci-

dos como B272, se expresan en las células mononucleares de la sangre periférica (PMBC) de los pacientes con SpA y, también, en los modelos transgénicos HLA-B27. B272 se encuentra ligado por un número de NKR, incluyendo KIR3DL1, KIR3DL2, LILRB2 y LILRA1. Este patrón de reconocimiento es distinto al que tienen los heterodímeros de B 27, en que ellos se unen a KIR3DL1, LILRB1, LILRB2 y LILRA1, pero no a KIR3DL2. Mientras que la expresión de KIR se limita a las NK y a los linfocitos T, LIRs tienen un amplio patrón de expresión. LILRB1 está expresado sobre linfocitos T, B y NK. LILRB2 se expresa más selectivamente sobre las células mielomonocíticas y las células dendríticas. En contraste, LILRA1 se expresa sólo en las células mielomonocíticas, y no en las NK o linfocitos T. Aunque KIR3DL1 y KIR3DL2 transmiten señales inhibitorias a través de su inmunorreceptor basado en motivos inhibitorios de tirosinas, la expresión de los KIRs se ha visto correlacionada con aumento de la longevidad y resistencia a la apoptosis de los linfocitos T de memoria. Se ha demostrado que la expresión de KIR3DL2 sobre las células T se encuentra asociada con un aumento de la sobrevivencia y la posibilidad de jugar un rol patogénico en la SpA y en la entesitis relacionada con artritis. Estas células presentan un fenotipo activado. Las células NK KIR3DL2 están protegidas de la apoptosis cuando se cultivan con células que expresan B272. Por lo tanto, la evidencia sugiere que las NK de los pacientes con AS tienen una función citolítica aumentada, comparada con la de los controles sanos.^(9, 10)

En algunos estudios se ha observado que el receptor inhibitorio de NK CEACAM1 (molécula de adhesión antígeno celular carcino embrionario) está altamente expresado en las células NK derivadas de pacientes con AS; CEACAM1 inhibe la actividad de NK en estos pacientes. Finalmente, se demostró que la expresión de CEACAM1 es inducida por IL-8 y SDF 1 (factor derivado de células estromales), las que están presentes en altos niveles en el suero de los pacientes con AS. Estos resultados pueden indicar que las células NK y CEACAM1 juegan un rol en la patogénesis de AS e implica quemoquinas en el mecanismo de la expresión de CEACAM1.⁽¹¹⁾

Un posible modelo de daño en el que están involucradas las células NK es el que se presenta en la Figura 9. Primero se demostró que las infecciones por un organismo en células que expresan HLA-B27 son capaces de gatillar espondiloartropatía. Esta infección produce interferencia en la función de presentar antígenos y la consecuente expresión de homodímeros aberrantes de HLA-B27. Diversos estresores en algunos sitios, como mucosas, pueden tener efectos similares. Los homodímeros aberrantes de HLA-B27 expresados en la superficie celular, o inmunorrecep-

tores expresados sobre los linfocitos u otras células en las articulaciones, provocan la producción local de citoquinas y la perpetuación de la inflamación articular. Tanto los linfocitos CD4 como CD8 pueden expresar receptores de NK como hipótesis que puede explicar el compromiso de estas células en la patogénesis de enfermedad (poblaciones expandidas de CD4 y CD8 se encuentran en artritis reactiva). Una explicación alternativa para el compromiso de los linfocitos T CD4 en la espondiloartropatía ha sido sugerida como evidencia reciente en el grupo de Gaston, que muestra que el HLA-B27 puede, por sí mismo, reconocer a las células T CD4. Diferentes patrones de reactividad han sido identificados, y esto ha sugerido que hay formas vacías u homodiméricas que están siendo reconocidas.⁽⁹⁾

Todo lo hasta aquí expuesto hace referencia principalmente a la espondilitis anquilosante. A continuación se revisarán la artritis psoriática y artritis reactiva, y se complementará con la inmunopatogenia que la distingue de la espondilitis anquilosante.

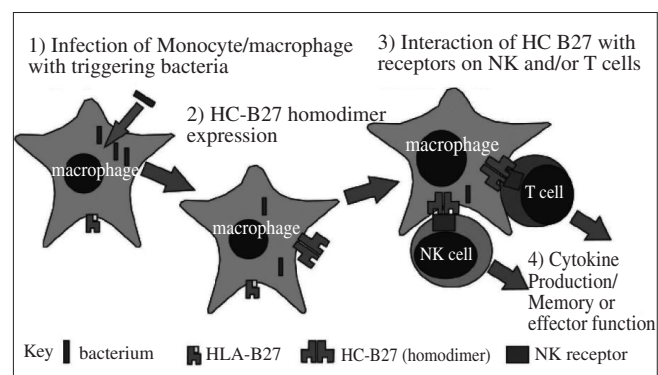


Figura 9. Modelo hipotético del rol de los homodímeros de HLA B27 en la patogénesis de las espondiloartropatías.

ARTRITIS PSORIÁTICA (PSA)

Usualmente se desarrolla en pacientes con psoriasis clínica, aunque si la piel no tiene lesiones el diagnóstico puede ser difícil. La artritis es frecuentemente asimétrica y el compromiso de la columna es común.⁽²⁾

La enfermedad está asociada con HLA-B7 y HLA-B27. EL HLA DR4 se ha asociado artritis periférica (factor genético). Un gen involucrado se ha identificado en el cromosoma 17. Se han descrito partículas retrovirales en la psoriasis. Se ha encontrado una asociación directa entre la psoriasis guttata y las infecciones estreptocócicas (factor ambiental). El proceso patológico es el sobrecreci-

miento de queratinocitos, gatillados por linfocitos T CD4 activados, con la consecuente liberación de citoquinas y factores de crecimiento. La psoriasis se asocia con HLA Cw6 (también con DR7, DQ3 y B57); B 27 se asocia con espondilitis.⁽²⁾

Los linfocitos T se encuentran aumentados, tanto en las lesiones cutáneas como en las articulares. También se encuentra un mayor número de linfocitos B que forman centros germinales primitivos; la importancia de esto aun no ha sido aclarada, ya que ni la psoriasis ni la PsA se relacionan con niveles aumentados de autoanticuerpos.⁽¹⁴⁾

Pareciera que es la angiogénesis el primer evento, observándose un aumento de los vasos sanguíneos de la membrana sinovial de las articulaciones de los pacientes con PsA.⁽¹⁷⁾

En relación a factores angiogénicos, las citoquinas factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento epidermal (EGF) y los factores de crecimiento del fibroblasto 1 y 2 (FGF1 y FGF2) son potentes mitógenos y juegan un rol central en el inicio de la angiogénesis. De éstos, VEGF es el único que actúa específicamente en las células endoteliales. Se han encontrado altos niveles de VEGF en la sinovial de AR, PsA, espondilitis anquilosante y placas psoriáticas, junto con el FGF1.⁽¹⁷⁾

La Pioglitazona, que inhibe la angiogénesis, ha mostrado eficacia en el tratamiento de esta patología.⁽¹⁷⁾

Rol del TNF α

EL TNF α tiene un rol patogénico en la psoriasis: activa linfocitos, participa en la infiltración de este mismo grupo celular y estimula la proliferación de las placas psoriáticas. La expresión de TNF tiene la misma distribución que en la AR; sin embargo, el número de macrófagos es un poco menor en la sinovia de pacientes con PsA.⁽¹⁵⁾

Además de las funciones ya mencionadas del TNF α común para todas las SpA, esta citoquina proinflamatoria juega un rol trascendental en la PsA:

1. Aumenta la adhesión celular al endotelio vascular, a través de la expresión de ICAM-1 y de E-Selectina, lo que llevaría a un incremento de la migración linfocitaria a los sitios de inflamación.

2. Juega un rol en la degradación articular: aumenta la producción de metaloproteinasas, las que median la erosión articular.

3. Media la producción de vasos sanguíneos tortuosos característicos de PsA y psoriasis: a través de la up-regulación de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y del factor de crecimiento transformante β (TGF β).⁽¹⁵⁾

Rol de los TLR en PsA

El 70% al 90% de los dominios CpG en células eucariotas están metilados; sin embargo, se ha visto que en personas con PsA y con AR activa se encuentra una mayor cantidad de DNA hipometilado y no metilado a nivel sistémico.⁽¹⁵⁾

En el año 1995 fue publicado un estudio que mostró que el metotrexato disminuía la hipometilación del DNA y que a la vez disminuía la actividad de la enfermedad, sin conocer el mecanismo a través del cual lo lograba ni cómo esto influía en los procesos inflamatorios articulares.⁽¹⁵⁾

Años después se supo que el DNA no metilado activa al TLR9; y que este receptor, al igual que el resto de los receptores tipo *toll*, al ser activados, inician una cascada de señales que terminan por aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias y factores quimiotácticos, como la IL-8.

Por otra parte, se ha demostrado que tanto el número como la actividad de los TLR9 son aumentados por TNF α , citoquina que se encuentra en mayor cuantía en la psoriasis, exacerbando la actividad de la enfermedad y el infiltrado celular en las zonas afectadas.

ARTRITIS REACTIVA

La artritis reactiva (ReA) corresponde a una oligoartritis pauci articular asimétrica aséptica, principalmente de grandes articulaciones, después de una infección a distancia, generalmente gastrointestinal.⁽²⁰⁾

Cuando se acompaña de manifestaciones extraarticulares (balanitis, uretritis, cervicitis, queratoderma blenorragico, pericarditis y conjuntivitis),⁽²⁾ especialmente mucocutáneas, constituye el síndrome de Reiter, que es la expresión máxima de este tipo de patología.⁽²⁰⁾

Ocurre entre la segunda y la sexta semana posterior al cuadro infeccioso y se puede llegar a ver hasta en un 20% de los casos. Los síntomas pueden ser gatillados por una variedad de infecciones, como *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *E coli*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. También se ha asociado con enfermedad inflamatoria intestinal y VIH.⁽²⁾

Un 55% de los pacientes puede tener HLA-B27+; la mayoría de éstos presenta compromiso de la columna.^(2, 20)

Los estudios en ReA pretenden describir el rol específico que tiene el microorganismo en la producción de la enfermedad.

Los patógenos que se han asociado al desarrollo de ReA se caracterizan por:

- 1) Corresponder a patógenos facultativos/obligados intracelulares.

- 2) Ser capaces de viajar desde la superficie de la mucosa a la articulación.
- 3) Ser capaces de ajustar sus actividades moleculares al ambiente articular.
- 4) Ser capaces de evadir la defensa del huésped.

El germen más estudiado es el de *Chlamydia trachomatis*; sin embargo, la mayoría de los hallazgos son aplicables a otros microorganismos asociados a ReA.

El sitio primario de infección de la *Chlamydia* es el tracto urogenital, donde infecta células dendríticas y monocitos, los que se transformarán en vehículos que diseminarán el patógeno.⁽¹⁸⁾

En relación a la capacidad de ajustar sus actividades moleculares se describe que:

- Inicialmente, cuando la *Chlamydia* infecta, lo hace de una manera metabólicamente silente, llamándose cuerpo elemental de infección (EB) y de esta manera es endocitada.
- Posteriormente se transforma en un gran cuerpo reticular (RB), metabólicamente activo, el cual se multiplica por fisión binaria, en el interior de una vacuola, llamándose “cuerpo de inclusión”.
- Finalmente el RB se vuelve a reorganizar, retornando al estado de EB, siendo liberado a través de exocitosis y de lisis celular.
- Este ciclo dura en promedio 48 horas, provocando la secreción de EB con gran poder infectante (Figura 10).

En la articulación la *Chlamydia* vive dentro del monocito, lo que le permite tener una vida media larga.

A pesar que no se han podido cultivar en las articulaciones, se ha demostrado que las bacterias implicadas se encuentran metabólicamente activas en ellas, hallándose DNA y mRNA bacteriano en el líquido articular.

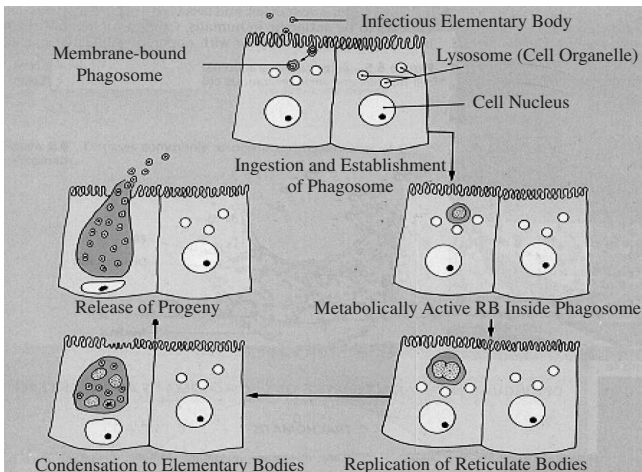


Figura 10. Ciclo de vida de la *Chlamydia trachomatis*.

Cuando la *Chlamydia* se encuentra en la articulación puede ser reconocida por el sistema inmune y eliminada, o puede evadir el sistema inmune, sobrevivir y producir una sinovitis (Figura 11).

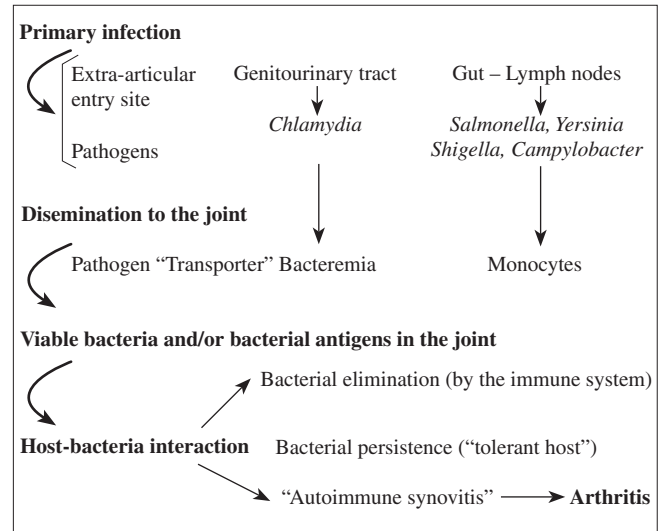


Figura 11. Interacción entre el patógeno y el huésped, en relación a la patogenia de la Artritis Reactiva.

Para evadir el sistema inmune, la *Chlamydia* puede producir:

- a) Inhibición de la apoptosis de macrófagos y células dendríticas, inhibiendo el citocromo c y produciendo efecto directo sobre el dominio de muerte del receptor de TNF.
- b) Inducción de la apoptosis de los linfocitos T, aumentando la producción local de TNF- α .
- c) Down regulación de las moléculas de presentación antigénica: durante la infección persistente disminuye la síntesis del antígeno inmunodominante (MOMP), inhibe la expresión de MHC I y MHC II, secreta proteasa y CPAF (*proteasome-like activity factor*) en el citosol del huésped y degrada el factor de transcripción RFX5.
- d) Acción sobre el HLA-B27: normalmente el HLA-B27 suprime la replicación de *Chlamydia*; sin embargo, algunas bacterias asociadas a ReA son capaces de inducir un HLA-B27 soluble, que inhibe la acción del HLA B27 normal asociado a antígeno, pudiendo promover la persistencia de la *Chlamydia*.

Se ha observado que portar un HLA-B27 + no cambia la susceptibilidad a la infección, ni la duración de la sintomatología; sin embargo, se ha demostrado que las bacterias sobreviven un tiempo más prolongado que en sujetos HLA B27 negativo.

- e) Tratamiento antibiótico: algunos tratamientos antibióticos no sólo no son capaces de eliminar este microorganismo; sino que además podrían llevar de una fase productiva a una persistente.⁽¹⁸⁾

La evasión del sistema inmune produce la supervivencia del germen, pero este hecho no es suficiente para explicar la persistencia de la inflamación. Para que la inflamación se haga persistente se ha postulado que tanto el sistema inmune innato como el adquirido juegan un rol importante.

Rol del sistema inmune innato

Se ha observado que el LPS persiste en el tejido sinovial bastante tiempo después de haber finalizado la infección bacteriana, lo que provocaría la estimulación de macrófagos, a través de los TLR, induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias, mediante la activación de NFκB.

Además, induce la producción de proteína quimioatractora del monocito, la que estimula la producción de IL-8 por parte de los condrocitos y disminuye la expresión de C5aR en monocitos.

Estos hechos permiten que los macrófagos se encuentren en un estado persistente de activación en la sinovia, produciendo inflamación crónica.⁽¹⁹⁾

Rol del sistema inmune adaptativo

El patrón de citoquinas secretadas cambia según la etapa de la enfermedad, y se relaciona con HLA-B27; así, se ha observado que TNFα e INFγ, que poseen potente acción antibacteriana, se encuentran disminuidas en pacientes con SpA HLA-B27 (+), lo que podría disminuir la eliminación bacteriana.

Sin embargo, en las ReAs crónicas la producción de TNF-α como de INF-γ se encuentra aumentada, sugiriendo que en esta fase de la patología la respuesta dominante es de tipo Th1.

Los linfocitos CD4+ que expresan un perfil de secreción de tipo Th1 se encuentran aumentados tanto en número como en función, lo que refuerza la idea de participación de esta línea celular en la producción de la enfermedad.⁽¹⁹⁾

CONCLUSIÓN

Las artropatías seronegativas son enfermedades inflamatorias de las articulaciones caracterizadas por la ausencia de autoanticuerpos, y presentan una fuerte asociación con la molécula HLA-B27, siendo muy importante el componente genético.

Sin embargo, la expresión de HLA B27 no es suficiente, por sí sola, para presentar la enfermedad. Por ejemplo, se ha demostrado en experimentos murinos que ratones que son HLA-B27+, en ausencia de gérmenes, no desarrollan espondiloartropatías. Por lo tanto, son necesarios gatillantes ambientales para que se produzca la patología, al igual que en la mayoría de enfermedades autoinmunes.

Se ha encontrado que en la mayoría de estas artropatías hay una gran producción de citoquinas del perfil Th1, sobre todo de TNF α, el que jugaría un rol crucial, pues se ha visto que con los fármacos anti TNF se produce una mejoría en la mayoría de estas patologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Partsch G, et al. T cell derived cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:691-693.
2. Spickett G. *Clinical Immunology and Allergy*. Chapter 12: connective tissue disease: 211-246, second edition, 2006.
3. Abbas A, Lichtman A. *Inmunología celular y molecular*. Capítulo 4: Complejo principal de histocompatibilidad: 65-81, quinta edición, 2004.
4. Smith J, et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: Current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20(3):571-591.
5. Al-Khonizy W, et al. John D. The immunogenetics of the seronegative spondyloarthropathies. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12(4):567-588.
6. Boyle H, et al. Breaking the rules: the unconventional recognition of HLA-B27 by CD4+ T lymphocytes as an insight into the pathogenesis of the spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2003; 42:404-412.
7. Bowness P, et al. HLA-B27 and disease pathogenesis: new structural and functional insights. *Expert Rev Mol Med* 1999 (Oct); 26:1-10.
8. López de Castro J. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunology Letters* 2007; 108:27-33.
9. McMichael A, et al. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondyloarthritis. *Arthritis Res* 2002; 4 (suppl 3):S153-S158.
10. Azuz-Lieberman N, et al. The involvement of NK cells in ankylosing spondylitis. *Intern Immunol* 2005; 17(7):837-845.
11. Chan A, et al. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in Spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11):3586-3595.
12. Rihl M, et al. Alpha beta but not gamma delta T cell clones in synovial fluids of patients with reactive arthritis show active transcription of tumour necrosis factor α and interferon γ. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1673-1676.
13. Todd D, et al. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat Immunol Rev* 2008; 8:663-674.
14. Turkiewicz A, et al. Psoriatic Arthritis Current Concepts on Pathogenesis-Oriented Therapeutic Options. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4):1051-1066.
15. Veale D, et al. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:26-29.
16. Reveille J. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:332-341.
17. Butt C, et al. VEGF, FGF1, FGF2 and EGF gene polymorphisms and psoriatic arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007; 8:1.
18. Yu D, et al. Role of Bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29:21-36.
19. Kim T, et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:400-405.
20. Toivanen P, et al. Two forms of reactive arthritis? *Ann Rheum Dis*; 1999; 58:737-741.