

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АНКИЛОЗИРУЮЩЕМУ СПОНДИЛИТУ

Мордовский В.С., Чернова А.А., Капустина Е.В., Кенц А.С.

*ГУ «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, РФ*

Резюме. В статье представлен обзор литературных данных, свидетельствующих о генетической предрасположенности к анкилозирующему спондилиту, дано определение указанной патологии, рассмотрены гены, влияющие на развитие анкилозирующего спондилита и их полиморфизмы.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, гены анкилозирующего спондилита.

Актуальность темы

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением позвоночника, околопозвоночных тканей и крестцово-подвздошных сочленений с анкилозирования межпозвоночных суставов и развитием кальцификации спинальных связок [1]. Распространенность заболевания в разных регионах мира варьирует от 0,1 до 1,8%, в России составляет 0,1%. АС относится к непрерывно прогрессирующим инвалидизирующим ревматическим болезням, имеющим полиморфное клиническое течение, в связи с чем диагноз устанавливается в среднем через 7-10 лет от возникновения первых симптомов. Учитывая этот факт, не удивительно, что в последние годы резко возрос интерес к ранней диагностике АС. С целью изучения его патогенетических особенностей в настоящее время активно проводятся молекулярно-генетические, иммуногенетические, популяционно-генетические, близнецовые и генеалогические методы исследования.

Безусловным шагом в понимании механизмов генетической предрасположенности явилось установление ассоциации между развитием АС и антигеном главного комплекса гистосовместимости HLA-B27 [2,73]. Данный ген локализуется на 6p21.3 хромосоме. Его основной функцией является привязка антигенных пептидов на клеточной поверхности для представления цитотоксическим Т-лимфоцитам. Подтверждена роль гена в патогенезе АС в популяциях Румынии [65], среди арабских [60] и марокканских пациентов [6], населения Туниса [46]. Выявлена роль ряда полиморфизмов гена В*2704, В*2705 в популяциях г. Ухань (Китай) [52], населения Венгрии [62]. По данным исследовани-

ям Института клинической иммунологии Новосибирска среди тувинцев определено преобладание полиморфизма HLA-B2704, а среди русских – HLA-B2705 и HLA-B2702, что характерно для европеоидных популяций [69].

Гаплотип (HLA-DPA1 и HLA-DPB1) находится на 6p21.3 хромосоме, относится к группе главного комплекса гистосовместимости [29, 30]. Роль полиморфизма rs422544 данного гаплотипа подтверждена в патогенезе АС [21, 22]. Выделяют HLA-B60 и HLA-DQA1, которые также играют роль в возникновении АС. HLA-B60, класс IB, локализуется на хромосоме 6p21.3. Молекулы класса I играют центральную роль в иммунной системе, представляя пептиды, полученные из просвета эндоплазматической сети. Они представлены почти во всех клетках [27]. Сочетание HLA-B60 и HLA-B27 вызывает очень высокий риск развития АС [80]. HLA-DQA1 (главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ альфа-1) находится на хромосоме 6p21.3 и играет центральную роль в регуляции иммунной системы, представляя пептиды, полученные из внеклеточных белков. Молекулы класса II выражены в антиген-представляющих клетках (АРС: В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги) [31]. Установлено, что может играть важную роль в повышении восприимчивости к АС среди китайцев [83].

Важную роль в патогенезе АС играет ген ERAP1, находящийся на 5q15 хромосоме [10]. Ген ERAP1 (также известный как ERAAP и ARTS1) представляет необходимую информацию эндоплазматической сети для создания белка аминопептидаз. Аминопептидаза расщепляет некоторые белки-рецепторы цитокинов на поверхности клеток, снижает их способность передавать химические сигналы в клетку, которые влияют

на процесс воспаления [25]. Подтверждена роль ряда полиморфизмов в патогенезе АС: rs27044, rs26653, rs2287987, rs27037, rs27434, rs10865331, rs17482078, rs10050860, rs30187 и rs2287987, а также гаплотипов rs17482078/10050860/2287987 и rs30187, rs469876, rs13167972, rs27434 в популяциях русских [89], испанцев [73], китайцев [20, 50], иранцев [58], турков [17], корейцев [8] и в семейном варианте наследовании АС [80]. Подтверждена ассоциация Ераp 1 с HLA-B27 и с его полиморфизмами HLA – В*27:02 и В*27:04 [15, 88].

Следует представить еще ряд генов, которые в той или иной степени могут играть роль в патогенезе АС: ген ACE (ангиотензин I-превращающий фермент) [4], ATA1 – локализуется на 12q13.11 хромосоме, осуществляет транспорт глутамина, участвует в детоксикации аммиака и производстве мочевины [71], карбоангидраза 1 (CA1), локализуемый на 8q21.2 хромосоме [12], CARD9, находящийся на 9q34.3 хромосоме [10, 63], PD-1 (регулирующий апоптоз, 1) [62], CTLA4, локализуемые на 2q33 хромосоме [7, 19, 32], LRP5 (рецепторы, связанные с белком липопротеидов низкой плотности 5) локализуется на хромосоме 11q13.4 [32, 54]. PTPN22 локализуется на 1p13.2 хромосоме, с его мутацией связывают развитие аутоиммунных нарушений, вызывающих следующие заболевания: сахарный диабет I типа, ревматоидный артрит, системную красную волчанку и болезнь Грейвса [66].

В изучении АС отводится большая роль интерлейкинам (IL). IL-23 (IL-23A) [38], 23-рецептор интерлейкина (IL-23R), находится на хромосоме 1p31.3. Белок, кодируемый этим геном, является субъединицей рецептора IL-23A/IL-23 [39]. Выявлена роль ряда полиморфизмов в АС rs11209026, rs11465804, rs7517847 [24, 49, 13]. Полиморфизм rs11209026 влияет на тяжесть заболевания [44], rs17375018 – ассоциирован у пациентов HLA-B27-положительных [23]. Данный ген подтвержден у европейцев и азиатов, в частности у китайцев и французов. Авторы Chen C., Zhang X., Li J., Wang Y. не выявили ассоциацию полиморфизма IL-23R среди населения восточной Азии [13].

Интерлейкин-1 (IL-1, IL-1A) находится на 2q14 хромосоме. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой плейотропный цитокин, участвующий в различных иммунных реакциях, воспалительных процессах и гемопоэзе. Продуцируется моноцитами и макрофагами в ответ на

повреждение клеток, и таким образом индуцирует апоптоз [35]. Ученые подтвердили его роль в патогенезе АС среди китайцев [26].

Рецептор интерлейкина-1 (IL-1R) находится на 2q12 хромосоме. Важный посредник участвует во многих цитокин-индуцированных иммунных и воспалительных реакциях [36]. Выявлена роль ряда полиморфизмов rs2234650, rs30735, rs31017 и rs315952 в патогенезе АС среди иранских пациентов [57].

Антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1RN) находится на 2q14.2 хромосоме. Данный белок подавляет деятельность α -интерлейкина-1 и β -интерлейкина-1 [37]. Полиморфизм rs30735 может выступать фактором риска развития АС среди кавказцев, азиатов, а rs31595 – только в Азии [43].

Интерлейкин-10 (IL-10) находится на 1q31-q32 хромосоме. Белок, кодируемый этим геном, – цитокин, продуцируемый моноцитами лимфоцитами. Этот цитокин имеет плейотропные эффекты в иммунорегуляции воспаления путем снижения экспрессии Th1 цитокинов, главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II AGS и костимуляторных молекул на макрофагах. Также повышает выживание В-клеток, пролиферацию и производство антител [33]. Доказана роль в патогенезе среди китайских пациентов [56].

Интерлейкин-12В (IL-12В) находится на 5q31.1-q33.1 хромосоме. Этот ген кодирует подъединицу интерлейкина-12, важной ролью этого цитокина является поддержка достаточного числа памяти/исполнительного элемента клетки Th1, для долгосрочной внутриклеточной защиты от патогенных микроорганизмов [34]. Обнаружена ассоциация полиморфизма A1188C с заболеванием АС [70].

В результате недавних исследований ученые выделяют еще одну большую группу генов, вовлеченных в патогенез АС. Эта группа цитокинов, внеклеточных белков, участвующих в иммунных ответах и гибели онкоклеток – фактор некроза опухоли. Одним из представителей является TNF (фактор некроза опухоли), находящийся на 6p21.3 хромосоме. Ген кодирует многофункциональные провоспалительные цитокины, секретируемые макрофагами. Ген участвует в регуляции пролиферации клеток, дифференцировки, апоптоза, липидного обмена, и коагуляции [76]. Выявлена роль полиморфизма -308, а -238.2 только у пациентов без HLA-B27 и так-

же подтвержден у корейских пациентов [15, 41, 82]. Причастность гена так же подтверждается эффективностью применения антицитокиновых препаратов из группы биологических агентов: инфликсимаба – химерных моноклональных антител к ФНО- α . Первые признаки улучшения у большинства пациентов отмечались на следующий день после первой инфузии. Улучшения происходило в клинических показателях, таких как боль в целом, ночная боль, общая слабость, общая оценка пациентом самочувствия. Снижались также лабораторные показатели активности воспалительного процесса. Повторные введения инфликсимаба позволяли пациентам отказаться от применения НПВП. Также у пациентов отмечалось снижение индекса BASDAI более чем на 50%, причем эффект более выражен, если лечение начато на ранней стадии болезни [3].

Следующим геном является ген LTA (лимфотоксин-альфа) локализуется на 6p21.3 хромосоме. Кодированный белок, член семейства факторов некроза опухолей, является цитокином, продуцируемым лимфоцитами. Этот белок также является посредником большого множества воспалительных, иммуностимулирующих и противовирусных ответов, участвует в формировании вторичных лимфоидных органов во время развития и играет важную роль в апоптозе [55]. Данный ген может влиять на восприимчивость к АС, и возможно полиморфизм rs909253 связан с АС у населения Нинся (Китай) [14].

Также выделяют TNFR1 (суперсемейство рецептора фактора некроза опухоли, член 1A), находится на 12p13.2 хромосоме. Белок, кодируемый этим геном, является членом суперсемейства TNF-рецептора. Белок является одним из основных рецепторов для фактора некроза опухоли-альфа [77]. Выявлена ассоциация с полиморфизмом -383 A/C с АС и подтверждена в популяциях мексиканцев и кавказцев Великобритании [18, 45].

Ген RANKL или TNFSF11 (фактор некроза опухоли (лиганд) суперсемейство, элемент 11) находится на 13q14 хромосоме. Данный ген кодирует ФНО, который является лигандом для остеопротегерина и функционирует как ключевой фактор для остеокластов при дифференциации и активации. А также участвует в регуляции Т-клеток зависит от иммунного ответа. Активация Т-клеток индуцирует экспрессию этого гена и приводит к увеличению остеокластогенеза и потере костной массы [79]. Выявлена ассоциа-

ция полиморфизма rs2277438 гена RANKL у китайцев [68].

Ряд исследователей выделяют единичные гены, которые играют роль в развитии АС. Гены KIF21B локализуется на 1q32.1 хромосоме. Ген кодирует кинезины. Кинезины являются АТФ-зависимыми микротрубочками на основе моторных белков, которые вовлечены во внутриклеточный транспорт мембранных органелл [47]. Выяснена роль ряда полиморфизмов rs502658 и rs10494829 в развитии АС у китайцев [53]. Также MBL2, локализующийся на 10q11.2 хромосоме, кодирует растворимый маннозы лектин или маннозы-связывающий белок, содержащийся в сыворотке крови. Белок принадлежит к семейству коллектин и является важным элементом в системе регуляции врожденного иммунитета. Белок распознает маннозу и N-ацетилглюкозамин на многих микроорганизмах, и способен активировать классический путь комплемента [59]. Он выявлен у корейских пациентов [40].

Ген ORAI1 находится на 12q24.31 хромосоме. Белок, кодируемый этим геном, является мембраной-субъединицей кальциевого канала, который активируется стромальной молекулой взаимодействия 1 (STIM1) датчика кальция, когда депо кальция уменьшается. Этот канал является основным способом для притока кальция в Т-клетки [61]. Подтверждена роль генетических полиморфизмов гена ORAI1, гаплотип rs12313273/rs7135617, в восприимчивости к заболеванию АС среди пациентов, положительных по гену HLA-B27 в тайванском населении [85].

Группа генов TLR4 и TLR5 кодирует члены Толл-подобных рецепторов (TLR) семьи, играющий фундаментальную роль в формировании патогенного и активации врожденного иммунного ответа. Эти рецепторы распознают различные патоген-ассоциированные молекулярные модели. Активация этого рецептора мобилизует ядерный фактор NF- κ B, который, в свою очередь, активирует множество воспалительных связанных генов-мишеней, отвечающих за формирование иммунного ответа на грамм (–) бактерии [75, 76]. Участвует в патогенезе АС [5].

Выводы

Таким образом, несмотря на множественные исследования генов предрасположенности к АС, вопрос об их участии в развитии этого заболевания до конца не ясен и требует дальнейшего изучения. Несомненно, информация о первичных генетических дефектах, лежащих в основе АС,

будет способствовать лучшему пониманию этиопатогенеза, а также разработке новых эффективных методов ранней диагностики и терапии.

Литература

1. Болезни суставов рук: рук. для врачей / под ред. В.И. Мазурова. – СПб: СпецЛит, 2008. – 206 с.
2. Бочкова А.Г. 8-й Международный конгресс по спондилоартритам // Современная ревматология. – 2013. – № 1. – С. 94-98.
3. Бадюкин В.В. Рациональная терапия идиопатического анкилозирующего спондилоартрита // Лечащий врач. – 2004. – №4.
4. ACE angiotensin I converting enzyme [Homo sapiens (human)] // NCBI. National Center for Biotechnology Information. – [electronic resource] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1636>.
5. Assassi S., Reveille J.D., Arnett F.C. et al. Whole-blood gene expression profiling in ankylosing spondylitis shows upregulation of toll-like receptor 4 and 5 // J. Rheumatol. – 2011. – 38, №1. – P. 87-98.
6. Atouf O., Benbouazza K., Brick C. et al. Distribution of HLA class I and II genes in ankylosing spondylitis patients from Morocco // Pathol. Biol. (Paris). – 2012. – 606. – P. 80-83.
7. Azizi E., Massoud A., Amirzargar A.A. et al. Association of CTLA4 gene polymorphism in Iranian patients with ankylosing spondylitis // J. Clin. Immunol. – 2010. – 30, №2. – P. 268-271.
8. Bang S.Y., Kim T.H., Lee B. et al. Genetic studies of ankylosing spondylitis in Koreans confirm associations with ERAP1 and 2p15 reported in white patients // J. Rheumatol. – 2011. – 38, №2. – P. 322-324.
9. CA1 carbonic anhydrase I [Homo sapiens (human)] // NCBI. National Center for Biotechnology Information. – [electronic resource] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/759>.
10. Campbell E.C., Fettke F., Bhat S. et al. Expression of MHC class I dimers and ERAP1 in an ankylosing spondylitis patient cohort // Immunology. – 2011. – 133, №3. – P. 379-385.
11. CARD9 caspase recruitment domain family, member 9 [Homo sapiens (human)] // NCBI. National Center for Biotechnology Information. – [electronic resource] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/64170>.
12. Chang X., Zheng Y., Yang Q. et al. Carbonic anhydrase I (CA1) is involved in the process of bone formation and is susceptible to ankylosing spondylitis // Arthritis. Res. Ther. – 2012. – 14, №4. – P. 176.
13. Chen C., Zhang X., Li J., Wang Y. Associations of IL-23R polymorphisms with ankylosing spondylitis in East Asian population: a new case-control study and a meta-analysis // Int. J. Immunogenet. – 2012. – 39, №2. – P. 126-130.
14. Chen J., Zhou L., Huo Z.H. et al. Identification of a novel lymphotoxin-alpha (LTA) gene associated with ankylosing spondylitis in Ningxia population // Yi Chuan. – 2011. – 33, №4. – P. 329-336.
15. Cherciu M., Popa L.O., Bojinca M. et al. Functional variants of ERAP1 gene are associated with HLA-B27 positive spondyloarthritis // Tissue Antigens. – 2013. – 82, №3. – P. 192-196.
16. Chung W.T., Choe J.Y., Jang W.C. Polymorphisms of tumor necrosis factor- α promoter region for susceptibility to HLA-B27-positive ankylosing spondylitis in Korean population // Rheumatol. Int. – 2011. – 31, №9. – P. 1167-1175.
17. Cinar M., Akar H., Yilmaz S. et al. A polymorphism in ERAP1 is associated with susceptibility to ankylosing spondylitis in a Turkish population // Rheumatol. Int. – 2013. – 33, №11. – P. 2851-2858.
18. Corona-Sanchez E.G., Muñoz-Valle J.F., Gonzalez-Lopez L. et al. -383 A/C tumor necrosis factor receptor 1 polymorphism and ankylosing spondylitis in Mexicans: a preliminary study // Rheumatol. Int. – 2012. – 32, №8. – P. 2565-2568.
19. CTLA4 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [Homo sapiens (human)] // NCBI. National Center for Biotechnology Information. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1493>.
20. Davidson S.I., Liu Y., Danoy P.A. et al. Association of STAT3 and TNFRSF1A with ankylosing spondylitis in Han Chinese // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – 70, №2. – P. 289-292.

Полный список литературы находится в редакции

FEATURES GENETIC SUSCEPTIBILITY TO ANKYLOSING SPONDYLITIS

Mordovsky V.S., Chernova A.A., Kapustina E.V., Kents A.S.

Summary. This article presents the literature review of the evidence on the genetic determinism of ankylosing spondylitis, the definition of the specified pathology, the consideration of the genes that influence the development of ankylosing spondylitis and their polymorphisms.

Key words: ankylosing spondylitis, genetics of ankylosing spondylitis.