

La genética de la artritis reumatoide

Juan Jesús Gómez-Reino Carnota
y Francisco Maceiras Pan

Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario.
Santiago de Compostela. A Coruña.

Artritis reumatoide; Factores genéticos

La artritis reumatoide (AR) es la forma más frecuente de artritis crónica en países desarrollados. Aunque la inflamación articular es la manifestación común, el cuadro clínico, la historia natural y la respuesta a la terapia varía de unos pacientes a otros¹. Su distribución geográfica es extraordinariamente homogénea. La etiopatogenia es multifactorial, donde tienen un papel importante tanto los factores genéticos como los no genéticos. La participación de los primeros se ha intuido de la demostración de la agregación familiar, de los estudios de segregación y de los estudios de gemelos²⁻⁵. Desde el descubrimiento de la asociación entre la espondilitis anquilosante y el antígeno HLA-B27, numerosos investigadores han centrado su interés en la posible asociación de los antígenos HLA con otras enfermedades reumáticas, incluida la AR. Los estudios en familias han sido definitivos para demostrar que uno de los componentes de la susceptibilidad de la AR se encuentra dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), debido a que el número de pares de miembros afectados que comparten al menos un haplotipo HLA es mayor del que se hubiera esperado al azar². Los estudios de población han confirmado que cerca del 70% de los pacientes de raza blanca con AR son portadores del antígeno HLA-DR-4^{2,3,5-8}. La identificación de diferentes subtipos DR-4 permitió conocer que sólo algunos de ellos se asocian con la enfermedad. Esto mismo ocurre en las poblaciones japonesas y chinas. Sin embargo, no sucede igual en otras poblaciones. Así, en los griegos, israelitas, asiáticos, indios de Norteamérica y españoles la relación parece más fuerte con DR-1, DRw-10 y DRw-14^{2,3,9-16}.

La clonación de muchos de los genes que se encuentran dentro de la región del MHC (entre ellos los del sistema HLA) ha sido fundamental para aclarar esta aparente discrepancia. La mayoría de las especificidades HLA-DR son debidas a la existencia de un *locus* polimórfico denominado HLA-DRB1. La tipificación serológica no es suficientemente sensible para detectar las diferencias entre los alelos del DRB1, que son evidentes en el ADN. Por el contrario, el análisis de los nucleótidos de ese *locus* ha permitido demostrar que una pequeña secuencia, que codifica los aminoácidos 67 a 74 de la cadena β1 de las moléculas de algunas especificidades DR-4, DR-1, DRw-10 y DRw-14, es el elemento primario común asociado con la enfermedad^{2,17-19}. Esta hebra de aminoácidos se encuentra en la tercera región hipervariable de la cadena DRβ1 y es esencial en la

presentación del antígeno^{2,3,20-25}. Por tanto, las asociaciones descritas con DR-4, DR-1, DRw-10 y DRw-14 podrían explicarse simplemente por la similitud estructural en una zona relevante desde el punto de vista de la respuesta inmune. A esa porción de aminoácidos compartida por los pacientes con AR se la conoce con el nombre del *epítopo compartido* o el *epítopo de la AR*¹⁷.

Aunque indudablemente uno de los más importantes factores genéticos que explica la AR está situado en la región HLA-DR, los genes que se encuentran en esa región no parecen ni necesarios ni suficientes para el desarrollo de la enfermedad. La evidencia concreta es que un 17% de los pares de familiares afectados no comparten el mismo haplotipo HLA^{2,5}. En los cálculos realizados con el conocimiento de la población de riesgo para la enfermedad, así como del riesgo de enfermedad en los familiares, se ha estimado que un máximo del 8,9% de los pares de familiares afectados no compartirían el mismo haplotipo HLA si éste fuera el factor genético único. Esta cifra es la mitad de la que se encuentra en la realidad (17%) e indica que existen otros genes fuera del HLA que conforman el denominado componente global genético de la AR^{2,26}. Este factor no ligado al HLA contribuye con un 70-75% al componente global, quedando un 25-30% de la contribución para el HLA.

Existen aproximadamente unos 100.000 genes dentro del genoma humano, de los que solamente se han identificado unos 50.000, y se conocen datos de función de aproximadamente unos 25.000. Encontrar a través de una búsqueda indiscriminada 5 o 10 genes dentro del genoma que tengan alguna participación en la patogenia de la AR parece *a priori* una tarea irrealizable. El abordaje de la búsqueda de genes candidatos (genes de molécula que participan en la patogenia) en estudios de población y familiares, así como el cribado del genoma en familias, son dos de las fórmulas que han sido utilizadas para sortear esta dificultad.

La búsqueda de los genes candidatos ha sido poco fructífera. El papel fundamental que desempeñan los linfocitos T en la AR ha conducido a la investigación del uso preferente de un determinado tipo de receptor de las células T, con resultados poco convincentes^{2,3,27,28}. La activación policlonal de las células B y la producción de autoanticuerpos (factor reumatoide) ha dirigido algunas de las investigaciones al estudio de los diferentes alotipos (*Gm locus*) de inmunoglobulinas, también con escaso éxito²⁹. La glucosilación anormal de las inmunoglobulinas se ha sugerido como un mecanismo de inducción de factores reumatoideos autorreactivos³⁰. La investigación génica de las diferentes enzimas que intervienen en esta glucosilación tampoco ha producido resultados satisfactorios. Recientemente se ha demostrado la importancia de la participación de las quimocinas (citocinas con capacidad de atracción celular) en la AR. Los estudios génicos de uno de los receptores de esos mediadores, CCR5, demuestran que la integridad de esta molécula es necesaria para que aparezca esta enfermedad³¹. Parece que, de alguna forma, existe un paralelismo, en cuanto a la protección se refiere, entre lo que sucede en la infección por el VIH y el gen homozigoto del alelo delecionado D32 (que conduce a la ausencia en la superficie celular del receptor) y la AR y ese mismo gen³². El exceso de pacientes de sexo femenino parece que está más relacionado con las hormonas que con factores genéticos. Los hechos en los que se basa esta idea incluyen el efecto protector de los anovulatorios, el aumento de riesgo en las mujeres nulíparas, y el aumento de susceptibilidad durante los primeros 3 meses del posparto^{2,3}.

Los estudios en familias han sido usados cada vez con más ímpetu para confirmar las asociaciones genéticas y ayudar a

Correspondencia: Dr. J. Gómez-Reino Carnota.
Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario.
A Choupana, s/n. 15705 Santiago de Compostela. A Coruña.
Correo electrónico: jgreino@h120.es

Recibido el 27-9-1999; aceptado para su publicación el 16-11-1999

Med Clin (Barc) 2000; 114: 16-18

localizar los genes responsables. La asociación génica se refiere a la cosegregación en familias de alelos que corresponden a dos *locus* genéticos separados. Si un alelo de un *locus* asociado con una enfermedad está cercano a un marcador, ambos se heredarán juntos en las familias. La distancia entre el marcador y la mutación puede ser muy grande porque es muy improbable que exista recombinación entre los *locus* de una misma familia. Por tanto, estos estudios son muy sensibles para identificar regiones amplias de interés^{2,33,34}. Para identificar zonas más pequeñas son necesarios marcadores cercanos dentro del genoma que disminuyan el tamaño de la zona identificada asociada con la enfermedad. Los marcadores más utilizados son los microsatélites, que no son más que pares de nucleótidos que se repiten de forma hipervariante de unos individuos a otros, de manera que la mayoría de los individuos son heterozigotos para un microsatélite determinado. En el genoma humano, se han identificado unos 5.000 marcadores que aparecen a unos intervalos aproximados de 1 cM (centimorgan)³⁵. La transmisión de un marcador en una familia puede seguirse de forma fácil, simplemente analizando la longitud de los microsatélites. Con esta tecnología se han producido resultados de gran relevancia en la AR y en otras enfermedades. El Consorcio Europeo para la Artritis Reumatoide Familiar (European Consortium for Rheumatoid Arthritis Familiar, ECRAF) dentro del cual se encuentra el Consorcio Español para la Artritis Reumatoide (CEAR) ha realizado una contribución importante en este campo^{36,37}. Los autores de estos trabajos concluyen que, además del HLA, una región del cromosoma 3 está relacionada con la AR. Dentro de esa región se encuentran genes de moléculas tan importantes en el reconocimiento específico de antígenos por los linfocitos T, como son el CD80 y el CD86. Este paso es fundamental para la definitiva identificación y secuenciación del *locus* o los *locus* relevantes responsables de esta asociación. Otros pasos en esa misma dirección podrán conducir a la definición del componente genético en la AR. Sin embargo, la duración de la investigación va a estar marcada por varios problemas. Por ejemplo, hay que tener en cuenta que las enfermedades relativamente comunes, como la artritis reumatoide, pueden ocurrir en varios miembros de una familia simplemente por casualidad. Además, en la AR la definición de la enfermedad es algo imprecisa, y algunas otras formas de artritis se pueden confundir con AR. También es posible que los casos de AR familiar sean diferentes de los de AR esporádica, y que por tanto las conclusiones derivadas de estudios en los primeros no sean aplicables a los segundos. Esta preocupación es abordada directamente por Balsa et al en este número, que concluyen que no es éste el caso³⁸. Hay también limitaciones técnicas y de cálculos que por su especialización no se abordan directamente aquí pero pueden ser revisadas en otros lugares³⁹. Aun después de resolver estos problemas quedará un camino que recorrer. Cuando la región o regiones que contiene el gen o genes relacionado con la enfermedad se haya localizado restará la realización de estudios funcionales con los alelos «enfermos» para demostrar su relevancia biológica. En este caso la utilización de ratones transgénicos va a resultar fundamental.

Los resultados que se obtienen con la terapia actual en la AR distan de ser favorables^{1,40}. Recientemente se han realizado los primeros ensayos de terapia génica en pacientes con AR⁴¹ con la intención de limitar la inflamación y el daño articular. La identificación de los genes que facilitan la aparición de la enfermedad va a ampliar, sin duda, las posibilidades terapéuticas⁴² de conseguir el control de una enfermedad que se ha resistido a nuestros esfuerzos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gómez-Reino JJ. Longterm therapy for rheumatoid arthritis. Lancet 1996; 47: 343-344.
- Brown MA, Wordsworth BP. Genetic studies of common rheumatological diseases. Br J Rheumatol 1998; 37: 818-822.
- Arnett FC. Histocompatibility testing in the rheumatic diseases. Diagnostic and prognostic implications. Rheum Dis Clin North Am 1994; 2: 371-390.
- Rugby AS, Silman AJ, Voelml L, Gregory JC, Ollier WC, Khan MA et al. Investigating the HLA component in rheumatoid arthritis: an additive (dominant) mode of inheritance is rejected, a recessive mode is preferred. Genet Epidemiol 1991; 8: 53-75.
- Wordsworth P. The immunogenetics of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 1990; 2: 423-429.
- Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw-4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1978; 298: 869-871.
- Stastny P, Fink CW. Different HLA-D associations in adult and juvenile rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1979; 62: 1214-1230.
- Legrand L, Lathrop GM, Marcelli-Barge A, Dryll A, Bardin T, Debeyre N et al. HLA-DR genotype risks in seropositive rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet 1984; 36: 690-699.
- Awad J, Olliver W, Cutbush S. Heterogeneity of HLA-DR4 in Greeks including a unique DR4-DQw2 association. Tissue Antigens 1990; 35: 40-44.
- Brautbar C, Naparstek Y, Yaron M, Amar A, Ehrenfeld M, Eliakin M et al. Immunogenetics of rheumatoid arthritis in Israel. Tissue Antigens 1986; 28: 8-14.
- DeVries N, Ronningen KS, Tilanus MGJ, Bouwens-Rombouts A, Segal R, Egeland T et al. HLA-DR-1 and rheumatoid arthritis in Israeli Jews; sequencing reveals that DRB1*0102 is the predominant HLA-DR1 subtype. Tissue Antigens 1993; 41: 26-30.
- Karr RW, Rodey GE, Lee T, Schwatrz BD. Association of HLA-DRw4 with rheumatoid arthritis in black and white patients. Arthritis Rheum 23: 1241-1245.
- Sánchez B, Moreno Y, Magarino R, Garzón MF, González MF, García A et al. HLA-DRw10 confers the highest susceptibility to rheumatoid arthritis in a Spanish population. Tissue Antigens 1990; 36: 174-176.
- Taneja V, Mehra NK, Chandersekaran AM, Ahuja RK, Singh YN, Malatiya AN. HLA-DR4-DQw8, but not DR4-DQw7 haplotypes occur in Indian patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1992; 11: 251-255.
- Ohta N, Nishimura YK, Tanimoto K. Association between HLA and Japanese patients with rheumatoid arthritis. Hum Immunol 1982; 5: 123-132.
- Boki KA, Vaughan RW, Drosos AA, Moutsopoulos HM, Panayi GS, Lanchbury JSS. HLA class II sequence polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greece. The HLA-DR beta shared-epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients. Arthritis Rheum 1992; 35: 749-755.
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987; 30: 1205-1213.
- Nepom GT, Byers P, Seyfried C, Haley LA, Wilske KR, Stage D et al. HLA genes associated with rheumatoid arthritis: identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. Arthritis Rheum 1989; 32: 15-21.
- Wordsworth B, Lanchbury JSS, Sakkas LI, Welsh KI, Panayi GS, Bell JI. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 10049-10053.
- Ollier WER, Stephens C, Awad J, Carthy D, Gupta A, Perry DC et al. Is rheumatoid arthritis in Indians associated with HLA antigens sharing a DR 1 epitope? Ann Rheum Dis 1991; 50: 295-297.
- Seglias J, Li EK, Cohen MG, Wong RW, Potter PK, Go AK. Linkage between rheumatoid arthritis susceptibility and the presence of HLA-DR4 and DR beta allelic third hypervariable region sequences in southern Chinese persons. Arthritis Rheum 1992; 36: 163-167.
- Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1992; 117: 801-806.
- Willkens RF, Nepom GT, Marks J, Nettles JW, Nepom BS. Association of HLA Dw16 with rheumatoid arthritis in Yakima Indians: further evidence for the epitope hypothesis. Arthritis Rheum 1991; 34: 43-47.
- Wordsworth BP, Lanchbury JSS, Sakkas LI, Panayi GS, Bell JI. HLA DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 1049-1053.
- Bell JI, Estess P, St John T, Saiki R, Watling DL, Ehrlich HA et al. DNA sequence and characterization of human class II major histocompatibility complex b chains from the DR1 haplotype. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 3405-3409.
- Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. Am J Hum Genet 1987; 40: 1-5.
- Seyfried CE, Mickelson E, Hansen JA, Nepom GT. A specific nucleotide sequence defines a functional T cell recognition epitope shared by diverse HLA-DR specificities. Hum Immunol 1988; 21: 289-299.
- Most PAH, Rosenberg WMC, Bell JI. The human T cell receptor in health and disease. Ann Rev Immunol 1992; 10: 71-96.

29. Ollier W, Thomson W, Welch S, De Lange GG, Silman A. Chromosome 14 markers in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 843-847.
30. Axford JS. Oligosaccharides: an optional extra or of relevance to disease mechanisms in rheumatology? *J Rheumatol* 1991; 18: 1124-1127.
31. Gómez-Reino JJ, Pablos JL, Carreira PE, Santiago B, Serrano L, Vicario JL et al. Association of rheumatoid arthritis with a functional chemokine receptor, CCR5. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 982-989.
32. Gómez-Reino JJ, Carreira P. Inflammation and HIV infection: a friendly connection. *Lancet* 1996; 348 (Supl 2): 24.
33. Kruglyak L. The use of a genetic map of biallelic markers in linkage studies. *Nature Gen* 1997; 17: 21-24.
34. Wordsworth P, Walsh S, Butcher S, Nicod A, Shatford J, Bell J et al. Genetic linkage mapping of susceptibility loci in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 158.
35. Dib C, Faure S, Fizames C, Samson D, Drobot N, Vignal A et al. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 markers microsatellites. *Nature (Lond)* 1996; 380: 152-154.
36. Cornelis F, Faure S, Martínez M, Fritz P, Dib C, Prud'Homme JF et al. Systematic screening of the entire genome in rheumatoid arthritis families reveals 3 major susceptibility loci. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 37.
37. Cornelis F, Faure S, Martínez M, Prud'Homme JF, Fritz P, Dib C et al. New susceptibility locus for rheumatoid arthritis suggested by a genome-wide linkage study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10746-10750.
38. Balsa A, Pascual-Salcedo D, Tinture T, Irigoyen MV, Rodríguez-Lozano C, Gijón J, Consorcio Español para la Artritis Reumatoide, European Consortium for Rheumatoid Arthritis. Características clínicas de la artritis familiar en España. Estudio de 37 familias. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 3-6.
39. Ollier W, Worthington J. Small fish in a big pond. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 931-932.
40. Mata J, Blanco F, Gómez-Reino JJ. Survival analysis of disease modifying antirheumatic drugs in spanish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 881-885.
41. Evans CH, Robbins PD, Ghivizzani SC, Heundon JH, Kang R, Bahnsen AB et al. Clinical trial to asses the safety, feasibility, and efficacy of transferring a potentially anti-arthritis cytokine gene to human joints with rheumatoid arthritis. *Hum Gen Ther* 1996; 7: 1261-1267.
42. Evans CH, Ghivizzani SC, Kang R, Muzzoni T, Wasko MC, Heundon JH. Gene therapy for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1-16.