

# Espondilite Anquilosante e a relação com o gene HLA-B27

## Ankylosing Spondylitis and the relationship with the HLA-B27 gene

Rafaela Motano Patrocínio<sup>a</sup>, Charlotte Cesty<sup>b</sup>

a: Graduando do Curso de Farmácia do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas/FMU, Brasil

b: Bióloga, Profa. Dra. do Curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas/FMU, Brasil

### RESUMO

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença reumática crônica, rara, com característica autoimune. Afeta o esqueleto axial e as articulações sacroilíacas. O presente estudo teve o objetivo de avaliar o antígeno HLA-B27 e a sua relação com a Espondilite Anquilosante. Os resultados apresentaram que o gene HLA-B27 relaciona-se com a EA devido ao seu alto grau de polimorfismo genético, assim como a descobriu-se variantes genéticas relacionadas com o desenvolvimento desta patologia. Finalmente, pode-se concluir que com a descoberta do mecanismo do HLA-B27 na EA e os novos genes descobertos é possível pensar em novas e melhores formas de tratamento para os pacientes com esta patologia.

**Descritores:** espondilartrite, coluna vertebral, dor lombar, doença autoimune

### ABSTRACT

Ankylosing Spondylitis (AS) is a rare, chronic, autoimmune rheumatic disease. It affects the axial skeleton and sacroiliac joints. The present study aimed to evaluate the HLA-B27 antigen and its relation with Ankylosing Spondylitis. The results showed that the HLA-B27 gene is related to AS due to its high degree of genetic polymorphism, as well as the discovery of genetic variants related to the development of this pathology. Finally, it can be concluded that with the discovery of the mechanism of HLA-B27 in AS and the new genes discovered, it is possible to think of new and better forms of treatment for patients with this pathology.

**Descriptors:** spondylarthritis, spine, low back pain, diseases autoimmune

### INTRODUÇÃO

O uso de marcadores para o diagnóstico da Espondilite Anquilosante é de extrema importância porque podem identificar doenças, o nível de gravidade e sua progressão, assim como os riscos de desenvolver uma patologia no futuro. A partir dos resultados obtidos por meio dos marcadores torna-se possível chegar até um diagnóstico e monitorar um tratamento, como no caso das doenças crônicas. Nestes tipos de patologias, a utilização dos marcadores é cada vez mais importante porque possibilita confirmações de diagnósticos difíceis<sup>1</sup>.

O antígeno Leucocitário Humano (HLA-B27) é considerado um marcador associado às espondiloartrites, e está relacionado à espondilite anquilosante (EA), à artrite reativa, à artrite psoriásica, à espondiloartrite, que se refere à doença inflamatória intestinal, e a espondiloartrite indiferenciada<sup>2</sup>.

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma patologia já conhecida pela medicina e genética,

porém ainda se trata de uma doença que se tem muito a revelar e a compreender. A EA corresponde a uma doença reumática, crônica, rara, sistêmica, de origem inflamatória, progressiva e autoimune. Faz parte do grupo de doenças chamadas de espondiloartropatias ou espondiloartrites<sup>3</sup>.

Este distúrbio inflamatório acontece em 0,2% da população geral; em 2% da população B27 positiva e em 20% dos indivíduos B27 positivos com um membro da família afetado. O acometimento dessa patologia predomina no sexo masculino, havendo uma variação de 5:1 a 2:5. É uma patologia que afeta pessoas por todo o mundo, de raças e etnias diferentes<sup>4</sup>.

O presente estudo tem como principal marcador genético o gene HLA-B27, e abordar como esse gene se relaciona com a espondilite anquilosante, sua hereditariedade e se existe predisposição de um determinado sexo como portador do gene, além disso, buscará compreender se outros genes podem estar ligados à essa patologia.

## **MÉTODO**

Esta pesquisa possui caráter bibliográfico, foi realizada por meio de pesquisa em artigos científicos nas bases como Scielo, Science, Nature, Google Acadêmico e PubMed, utilizando os termos: “espondilite anquilosante”, “gene HLA-B27”, “doenças reumáticas”, “espondiloartrites”, “EA e hereditariedade.” Foram utilizados artigos nos idiomas: português, inglês, espanhol e português de Portugal, com a primeira data de publicação em 1998, e após, nos artigos nos anos de 2002 a 2018. Também foram pesquisados diretrizes e manuais na Associação Nacional da Espondilite Anquilosante, Instituto Português de Reumatologia, Sociedade Brasileira de Reumatologia, Associação de Espondilite da América SBR, Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias e no Manual do Portador de Espondilite Anquilosante, com datas e publicações atualizadas até o ano 2022.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O termo Espondilite significa inflamação da coluna, enquanto Anquilosante expressa dureza ou rigidez, significando que na Espondilite Anquilosante pode ter a fusão de um osso da coluna com outro osso<sup>4</sup>.

O nome Espondilite Anquilosante foi atribuído a Eugen Fraenkel em 1904<sup>5</sup>. A Espondilite Anquilosante (EA) é de origem imunogenética. É dependente de um contexto multifatorial, entre o fator genético e o fator ambiental. Na população mundial sua prevalência varia entre

0,1% e 1,4%<sup>6</sup>.

Como uma doença inflamatória crônica, rara, autoimune e progressiva ela afeta as articulações do esqueleto axial, articulações sacro-íliacas e pode também afetar as articulações periféricas. Sua evolução pode causar ossificação das articulações (anquilose)<sup>7</sup>.

A EA, é uma das poucas condições reumáticas em que há uma predominância da doença no sexo masculino. Existe uma relação homem/mulher de 5:1 a 2:5, significando que o sexo masculino é três vezes mais atingido do que as mulheres. É uma doença classicamente de jovens, com pico de incidência entre 20 e 40 anos. Em pacientes masculinos, é predominantemente observada uma baixa densidade óssea e osteoporose, com um risco acrescido para fraturas e hipercifose. Devido à baixa densidade óssea e a osteoporose, os pacientes masculinos têm mais mudanças estruturais na coluna vertebral do que as pacientes femininas. No que se refere as doenças reumáticas, principalmente a espondilite anquilosante, essas mudanças estruturais fazem com que no sexo masculino os efeitos ósseos e sintomas sejam mais evidentes, podendo apresentar piores prognósticos quando comparados com o sexo feminino. Como resultado, as funções dos osteoclastos são inibidas devido à diminuição da fosforilação oxidativa. Com o desequilíbrio entre osteoblastos e osteoclastos, predomina a ossificação e, portanto, ocorre formação de osteófitos e até anquilose. Vem sendo estudado o mecanismo e genética da espondilite anquilosante, o qual ainda não foi muito compreendido. Por anos, compreendia-se que ela dependia apenas de fatores genéticos e ambientais e relacionava-se só ao antígeno HLA-B27, porém com os avanços da ciência foram descobertos outros genes que influenciam nesta patologia. O sistema imunitário é um sistema complexo com uma quantidade diversificada de células e proteínas com diferentes funções. O próprio HLA-B27 pode ter sua ação modificada, passando a ser reconhecido como estranho no organismo. Entre as proteínas do sistema imunitário existem as citocinas e glicoproteínas envolvidas e reguladoras da resposta imunitária e inflamatória que vão desempenhar um papel importante na Espondilite.

Considera-se esta patologia como sistêmica, podendo afetar outros órgãos. Em casos mais graves da doença acarretam lesões nos olhos (uveíte), no coração (doença cardíaca espondilítica), nos pulmões (fibrose pulmonar), intestinos (colite ulcerativa) e na pele (psoríase). As manifestações da doença podem ser divididas em esquelética e extraesqueléticas. Manifestações esqueléticas: Sacroileíte, Espondilite (lombor e cervical), artrite das articulações pélvicas e escapulares, artrite periférica (patelas, tibiotársicas), espondilodiscite, entesopatia e osteoporose. As manifestações extra-esqueléticas são: Uveíte anterior aguda, doença cardiovascular, doença pulmonar, síndrome da mucosa

intestinal e amiloidose<sup>8</sup>.

A epidemiologia da EA é acompanhada da distribuição do HLA B27 na população. Isto indica a importância do fator genético nessa doença. Ocorre em 0,2% da população geral; em 2% da população B27 positiva e em 20% dos indivíduos B27 positivos com um membro da família afetado<sup>2</sup>.

O diagnóstico da Espondilite Anquilosante depende de uma série de fatores: sinais, sintomas, histórico médico, exames laboratoriais e radiológicos, começando com uma anamnese do paciente e um exame físico detalhado<sup>3</sup>.

A anamnese e o histórico médico são fundamentais para um diagnóstico. O médico irá verificar se o paciente já teve outras doenças e sintomas que se relacionam com a EA. Em seguida irá investigar sobre o histórico médico familiar. No exame físico é verificado se há dor, sensibilidade nos ossos, principalmente nos ossos pélvicos e articulações sacroilíacas. Também verificam se há alguma limitação de mobilidade na coluna<sup>3</sup>.

Referente aos exames radiológicos, a ressonância magnética é a mais sensível para verificar possíveis alterações da EA. O exame laboratorial que permite verificar a presença do gene da Espondilite é o exame de sangue HLA B27. Este exame faz a detecção do alelo HLA-B27 por PCR em tempo real, ajudando a diagnosticar espondiloartropatias inflamatórias. A detecção do HLA B27 se mostra o método mais eficaz, sendo que a PCR é executada com a utilização de primers específicos, que são direcionados ao gene HLA. O locus B27 confere sensibilidade e reprodutibilidade superiores quando comparados a outros métodos diagnósticos<sup>4</sup>.

Em 1984, foram criados os “Critérios Modificados de Nova Iorque”, para que houvesse um critério de diagnóstico por meio dos achados clínicos e das evidências radiológicas. Os critérios estabelecem que: Critérios Clínicos: Lombalgia inflamatória por mais de 3 meses, que alivia com exercícios físicos e não melhoram em repouso, limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos frontal e sagital, expansão torácica diminuída, sacroileíte bilateral grau 2, 3 ou 4, sacroileíte unilateral grau 3 ou 4. Critérios Radiográficos: Radiografias com sacroileíte bilateral, graus 2-4, radiografia unilateral com sacroileíte unilateral, graus 3 ou 4<sup>9</sup>.

## **HLA-B27**

O gene HLA-B27 (Human Leucocyte Antigen-B) pertence ao MHC de Classe I, com um elevado grau de polimorfismo genético e com 105 subtipos conhecidos. Uma série de variantes genéticas foram associadas ao aumento da susceptibilidade a EA e também, três

regiões do genoma (RUNX3, LTBR e TNFRSF1A) em que variantes genéticas estão fortemente associadas com a Espondilite Anquilosante foram identificadas. Além disso, mais quatro regiões são prováveis candidatas à susceptibilidade: PTGER4, TBKBP1, ANTXR2 e CARD9. As variantes do gene ERAP1 desempenham papel na quebra de proteínas dentro do corpo, em moléculas conhecidas como peptídeos<sup>10</sup>.

Ele interage com o HLA-B27 para afetar a forma como estes peptídeos são apresentados ao sistema imunológico. É um processo essencial para a montagem de uma resposta imunológica aos agentes patogênicos invasores. Diversos polimorfismos do gene IL23R influenciam no desenvolvimento da EA, porém, uma dessas variações reduz a hipótese de desenvolver esta patologia. Já outras versões do gene IL23R aumentam o risco. Com os efeitos de tantas variações do IL23R é possível que possam estar relacionados com o papel do receptor na inflamação. O gene humano PPARGC1B codifica uma proteína denominada PGC-1 $\beta$ . O PPARGC1B desempenha um papel importante na regulação de aspectos do metabolismo energético mitocondrial, como a biogênese, a termogênese, a gliconeogênese e processos oxidativos. Na população chinesa, o SNP rs7379457, que se localiza no promotor de PPARGC1B, está relacionado com a susceptibilidade à EA e a sua severidade. TBKBP1, o gene que codifica para uma proteína que se adapta e se liga à TBK1, também conhecida como SINTBAD. A função da TBKBP1 no processo de ativação TBK1 ainda não foi totalmente definida, mas as evidências são de que as proteínas adaptadoras se ligam às quinases e o SNP rs8070463 do gene TBKBP1 está relacionado com a gravidade da EA.

### **Variantes genéticas associadas à Espondilite Anquilosante**

Thorsby (2009) relata que a primeira descoberta de um HLA (Human Leucocyte Antigens) foi feita pelo médico hematologista francês Jean Dausset, que identificou o aloantígeno denominado HLA-A2. A partir de 1950, vários estudos contribuíram para um maior conhecimento dos genes que codificam as moléculas HLA. O gene RUNX3 é quem codifica um grupo específico de proteínas, denominado fator de transcrição. Ele está nas células T do sistema imunitário.

Quando o RUNX3 é suprimido em células T humanas por meio da inativação de genes ou por uma pequena interferência de ARN, a expressão de Foxp3 é reduzida, o que irá perturbar o reconhecimento nas células T reguladoras<sup>12</sup>.

Assim como acontece com outras doenças autoimunes, os pacientes com EA possuem um desequilíbrio das células T auxiliares, CCR4+, CCR6+ e células T reguladoras. Além disso, o RUNX3 é altamente expresso em células dendríticas, onde atua como um componente do

fator de crescimento de transformação (TGF- $\beta$ ) na cascata de sinalização. RUNX3 pode influenciar a gravidade na EA devido ao seu efeito sobre o processo inflamatório<sup>13</sup>.

As variações genéticas na família de genes KIR podem contribuir para a susceptibilidade à espondilite anquilosante, especialmente aos genes KIR2DL1, KIR2DS4, KIR2DS5 e KIR3DS1. Os receptores *KIR* são receptores de superfície presentes nas células Natural Killer<sup>14</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essas descobertas de mais genes estão permitindo descobrir novas formas de tratamento, assim como a criação de novos protocolos e fármacos que possam dar uma melhor qualidade de vida aos pacientes que antes se encaixavam apenas como “pacientes crônicos intratáveis”.

## REFERÊNCIAS

1. Matinelli M et al. Os alelos HLA DRB1\* 13 e DQB1\* 06 estão associados à doença de Whipple. *Gastroenterologia*, v. 136, n. 7, pág. 2289-2294, 2009.
2. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Espondilite anquilosante: Cartilha para pacientes. São Paulo: Copyright: SBR- Comissão de Espondiloartrites, 2012. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2541230/mod\\_resource/content/1/Cartilha\\_Espondilite\\_Anquilosante.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2541230/mod_resource/content/1/Cartilha_Espondilite_Anquilosante.pdf). Acesso em: 10 de abr de 2022.
3. Sbr, Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica Diagnóstico e Tratamento. Primeira Revisão, 2007.
4. Silva F, Portelha D. Espondilite Anquilosante: Informações médicas para doentes e familiares, 2006. Disponível em: [http://www.nedai.org/rubricas/09\\_EspondiliteAnquilosanteQUADN-107.pdf](http://www.nedai.org/rubricas/09_EspondiliteAnquilosanteQUADN-107.pdf). Acesso em 10 de abr de 2022.
5. Ebringer A. History of the Origin of Ankylosing Spondylitis. In A. Ebringer, Ankylosing spondylitis and Klebsiella. London: Springer, p. 7-13, 2012.
6. Instituto português de Reumatologia. A espondilite anquilosante e o antígeno HLA-B27, 2013. Disponível em: <http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=179>. Acesso em 15 de abr de 2022.
7. Brionez T, Reveille JD. A contribuição de genes fora do complexo principal de histocompatibilidade para a suscetibilidade à espondilite anquilosante, 2008. Disponível em: [https://journals.www.com/corheumatology/Abstract/2008/07000/The\\_contribution\\_of\\_genes\\_outside\\_the\\_major.3.aspx](https://journals.www.com/corheumatology/Abstract/2008/07000/The_contribution_of_genes_outside_the_major.3.aspx). Acesso em: 10 de abr. de 2022.
8. Anea, Associação Nacional da Espondilite Anquilosante, 2002. Disponível em: <https://www.anea.org.pt/>. Acesso em: 02 de jul. de 2022.
9. Cecin HA, Ximenez AC. Tratado Brasileiro de Reumatologia. Ed. Única. São Paulo: Atheneu, p.

408-489. 2015.

10. Nunes JDDV et al. Espondilite Anquilosante: genética e mecanismos moleculares. Dissertação de Mestrado, 2015.
11. Thorsby E. Uma breve história do HLA. Antígenos teciduais , v. 74, n. 2, pág. 101-116, 2009.
12. Klunker S et al. Fatores de transcrição RUNX1 e RUNX3 na indução e função supressora de células T regulatórias induzíveis por Foxp3+. Revista de Medicina Experimental , v. 12, pág. 2701-2715, 2009.
13. Khan MA. Polimorfismo de HLA-B27: 105 subtipos atualmente conhecidos. Relatórios atuais de reumatologia, v. 15, n. 10, pág. 1-6, 2013.
14. Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano. Conclusão do Projeto Genoma Humano, 2014. Disponível em: <http://www.genome.gov/11006943>. Acesso em 15 de abr. de 2022.

## **CONTATO**

Rafaela Motano Patrocínio: [rafa\\_dmeh@hotmail.com](mailto:rafa_dmeh@hotmail.com)