

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

С. Никулина, доктор медицинских наук,
А. Чернова, доктор медицинских наук,
Е. Капустина, кандидат медицинских наук,
И. Матвеева,
Т. Потупчик, кандидат медицинских наук,
В. Мордовский,
А. Кенц

Красноярский государственный медицинский университет
 им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

E-mail: as-pirinka5@yandex.ru

Представлен обзор данных о генетической предрасположенности к анкилозирующему спондилиту, рассмотрены гены и их полиморфизмы, влияющие на патоморфологические, патохимические и клинические особенности данной патологии.

Ключевые слова: ревматология, анкилозирующий спондилит, гены-предикторы анкилозирующего спондилита.

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное заболевание, характеризующиеся воспалительным поражением позвоночника, околопозвоночных тканей и крестцово-подвздошных сочленений с анкилозированием межпозвоночных суставов и развитием кальцификации спинальных связок [1]. Распространенность заболевания в разных регионах мира варьирует от 0,1 до 1,8%; в России она составляет 0,1%. АС относится к непрерывно прогрессирующим инвалидизирующим ревматическим болезням с полиморфным клиническим течением, в связи с чем диагноз устанавливают в среднем через 7–10 лет после возникновения первых симптомов. 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 исследования.

Пониманию механизмов генетической предрасположенности способствовало установление ассоциации между развитием АС и антигеном главного комплекса гистосовместимости HLA-B27 [2]. Данный ген локализуется на хромосоме 6p21.3. Его основной функцией является привязка антигенных пептидов на клеточной поверхности для представления цитотоксическим Т-лимфоцитам. Подтверждена роль гена в патогенезе АС в популяциях в Румынии [22], среди населения арабских стран, в Марокко [4], Тунисе [19]. Выявлена роль ряда полиморфизмов гена *B*2704*, *B*2705* в популяциях Китая (Ухань) [10], среди населения Венгрии. Согласно исследованиям института клинической иммунологии Новосибирска, среди тувинцев преобладает полиморфизм HLA-B2704, а среди русских – HLA-B2705 и HLA-B2702, что характерно для европеоидных популяций [26].

Гаплотип (*HLA-DPA1* и *HLA-DPB1*) находится на хромосоме 6p21.3 и относится к группе главного комплекса гистосовместимости. Роль полиморфизма *rs422544* данно-

го гаплотипа подтверждена в патогенезе АС [31]. Выделяют *HLA-B60* и *HLA-DQA1*, которые также играют роль в возникновении АС. *HLA-B60*, класс IB, локализуется на хромосоме бр21.3. Молекулы класса I играют центральную роль в иммунной системе, представляя пептиды, полученные из просвета эндоплазматической сети. Они встречаются почти во всех клетках. Сочетание *HLA-B60* и *HLA-B27* вызывает очень высокий риск развития АС [31]. *HLA-DQA1* (главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ α -1) находится на хромосоме бр21.3 и играет центральную роль в регуляции иммунной системы, представляя пептиды, полученные из внеклеточных белков. Молекулы класса II выражены в антигенпредставляющих клетках (АПК: В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги). Установлено, что это может играть важную роль в повышении восприимчивости к АС у китайцев [33].

Важную роль в патогенезе АС играет ген *ERAP1*, находящийся на хромосоме 5q15. Ген *ERAP1* (также известный как *ERAAP* и *ARTS1*) представляет необходимую информацию эндоплазматической сети для создания белка аминопептидазы. Аминопептидаза расщепляет некоторые белки-рецепторы цитокинов на поверхности клеток, снижает их способность передавать в клетку химические сигналы, которые влияют на процесс воспаления [30]. Подтверждена роль ряда полиморфизмов в патогенезе АС: *rs27044*, *rs26653*, *rs2287987*, *rs27037*, *rs27434*, *rs10865331*, *rs17482078*, *rs10050860*, *rs30187* и *rs2287987*, гаплотипов *rs17482078/10050860/2287987* и *rs30187/rs469876/rs13167972/rs27434* в популяциях русских [25], испанцев, китайцев [6], иранцев [21], турок [11], корейцев [6], а также в семейном варианте наследования АС [30]. Подтверждена роль гена *ERAP1* в разных популяциях. Так, выявлена ассоциация гена *ERAP1* с АС среди европейцев и азиатов; подтверждена ассоциация *ERAP1* с *HLA-B27* и с его полиморфизмами *HLA-B*27:02* и *B*27:04* [8].

Следует представить еще ряд генов, которые в той или иной степени могут участвовать в патогенезе АС: гены *ACE* (ангиотензин-1-превращающий фермент), *ATA1* – локализуется на хромосоме 12q13.11, осуществляет транспорт глутамина, участвует в детоксикации аммиака и производстве мочевины; карбоангидраза I (*CA1*) – локализуется на хромосоме 8q21.2 [7], *CARD9*, находящийся на хромосоме 9q34.3, *PD-1* (регулирующий апоптоз-1) и *CTLA4* – локализуемый на хромосоме 2q33 [5]; *LRP5* (рецепторы, связанные с белком липопротейдов низкой плотности – локализуется на хромосоме 11q13.4; *PTPN22* – на хромосоме 1p13.2, с его мутацией связывают развитие аутоиммунных нарушений, вызывающих сахарный диабет типа 1, ревматоидный артрит, системную красную волчанку и болезнь Грейвса [23].

В изучении АС большая роль отводится интерлейкинам (ИЛ). *IL23 (IL23A)* – 23 рецептор интерлейкина (*IL23R*) – находится на хромосоме 1p31.3. Белок, кодируемый этим геном, является субъединицей рецептора *IL23A/IL23* [17]. Выявлена роль ряда полиморфизмов в АС *rs11209026*, *rs11465804*, *rs7517847*. Полиморфизм *rs11209026* влияет на тяжесть заболевания, а *rs17375018* ассоциирован у пациентов с *HLA-B27*. Данные полиморфизмы подтверждены у европейцев и азиатов, в частности у китайцев и французов. С. Chen и соавт. не выявили ассоциацию полиморфизма *IL23R* среди населения восточной Азии [9].

Интерлейкин-1 (IL1, IL1A) находится на хромосоме 2q14. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой плей-

тропный цитокин, участвующий в различных иммунных реакциях, воспалительных процессах и гемопоэзе. Продуцируется моноцитами и макрофагами в ответ на повреждение клеток и таким образом индуцирует апоптоз [21]. Ученые подтвердили роль в патогенезе АС у китайцев [13].

Рецептор-1 ИЛ (*IL1R*) находится на хромосоме 2q12. Важный посредник, участвует во многих цитокининодуцированных иммунных и воспалительных реакциях [26]. Выявлена роль ряда полиморфизмов *rs2234650*, *rs30735*, *rs31017* и *rs315952* в патогенезе АС среди иранских пациентов [15].

Антагонист рецептора ИЛ1 (*IL1RN*) находится на хромосоме 2q14.2. Данный белок подавляет деятельность *IL1 α* и *IL1 β* [27]. Полиморфизм *rs30735* может выступать фактором риска развития АС среди европейцев и азиатов, а *rs31595* – только у азиатов [16].

IL10 находится на хромосоме 1q31–q32. Белок, кодируемый этим геном, – цитокин, продуцируемый моноцитами и лимфоцитами. Этот цитокин характеризуется плейотропными эффектами в иммунорегуляции воспаления путем снижения экспрессии Th1-цитокинов, главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II AGS и костимуляторных молекул на макрофагах. Он также повышает выживание В-клеток, пролиферации и производства антител [17]; доказана его роль в патогенезе АС у китайских пациентов [21].

IL12B находится на хромосоме 5q31.1–q33.1. Этот ген кодирует подъединицу ИЛ12; важная его роль заключается в поддержке памяти (исполнительного элемента клетки Th1), для долгосрочной внутриклеточной защиты от патогенных микроорганизмов [14]. Обнаружена ассоциация полиморфизма *A1188C* с заболеванием АС [22].

В результате недавних исследований выделена еще одна большая группа генов, вовлеченных в патогенез АС. Это группа цитокинов, внеклеточных белков, участвующих в иммунных ответах и гибели онкоклеток. Один из их представителей – фактор некроза опухоли (ФНО), находящийся на хромосоме бр21.3. Ген кодирует многофункциональные провоспалительные цитокины, секретирующиеся макрофагами; участвует в регуляции пролиферации клеток, дифференцировки, апоптоза, липидного обмена, коагуляции [26]. Выявлена роль полиморфизма –308; –238.2 найден только у пациентов без *HLA-B27* и также подтвержден у корейских пациентов. Причастность гена также подтверждается эффективностью применения антицитокиновых препаратов из группы биологических агентов: инфликсимаба – химерных моноклональных антител к ФНО α . Первые признаки улучшения у большинства пациентов отмечалось на следующий день после 1-й инфузии. Улучшались клинические показатели: уменьшались боль, в том числе ночная, общая слабость, повышалась оценка пациентом самочувствия. Снижались также лабораторные показатели активности воспалительного процесса. Повторные введения инфликсимаба позволяли отказаться от применения НПВП. Кроме того, у пациентов понижался индекс BASDAI более чем на 50%, причем эффект был более выраженным, если лечение начинали на ранней стадии болезни [3].

Ген *LTA* (лимфотоксин- α) локализуется на хромосоме бр21.3. Кодируемый белок, член семейства ФНО, является цитокином, продуцируемым лимфоцитами. Этот белок также является посредником многих воспалительных, иммуностимулирующих и противовирусных ответов, участвует в формировании вторичных лимфоидных органов и играет важную роль в апоптозе [32]. Данный ген может влиять на восприим-

чивость к АС; возможно, полиморфизм *rs909253* связан с АС у населения Нинся (Китай) [12].

Также выделяют *TNFR1* (суперсемейство рецептора ФНО, член 1А); находится на хромосоме 12p13.2. Белок, кодируемый этим геном, является членом суперсемейства ФНО-рецептора и одним из основных рецепторов для ФНО α [28]. Выявлена ассоциация с полиморфизм -383 А/С с АС и подтверждена в популяциях мексиканцев и европейцев Великобритании [18].

Ген *RANKL*, или *TNFSF11* (ФНО (лиганд) суперсемейство, элемент 11); находится на хромосоме 13q14. 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 [15]. Выявлена ассоциация полиморфизма *rs2277438* гена *RANKL* у китайцев [29].

Ряд исследователей выделяют единичные гены, которые играют роль в развитии АС. Ген *KIF21B* локализуется на хромосоме 1q32.1. Ген кодирует кинезины, которые являются АТФ-зависимыми микротрубочками на основе моторных белков, вовлеченных во внутриклеточный транспорт мембранных органелл [24]. Выяснена роль ряда полиморфизмов *rs502658* и *rs10494829* в развитии АС у китайцев [10]. Также *MBL2*, локализуемый на хромосоме 10q11.2, кодирует маннозасвязывающий белок, содержащийся в сыворотке крови. Белок принадлежит к семейству коллектина и является важным элементом в системе регуляции врожденного иммунитета. Белок распознает маннозу и N-ацетилглюкозамин на многих микроорганизмах; способен активировать классический путь комплемента [28]. Выявлен у корейских пациентов [19].

Ген *ORAI1* находится на хромосоме 12q24.31. Белок, кодируемый этим геном, является мембраной субъединицы кальциевого канала, который активируется стромальной молекулой взаимодействия 1 (STIM1) датчика кальция, когда депо последнего уменьшается. Этот канал является основным способом для притока кальция в Т-клетки [27]. Подтверждена роль генетических полиморфизмов гена *ORAI1*, гаплотип *rs12313273/rs7135617*, в восприимчивости к заболеванию АС у пациентов, положительных по гену *HLA-B27*, среди тайваньского населения [20].

Гены *TLR4* и *TLR5* кодируют члены Toll-подобных рецепторов (TLR) семьи, играющие фундаментальную роль в формировании патогенного и активации врожденного иммунного ответа. Эти рецепторы распознают различные патогенассоциированные молекулярные модели. Их активация способствует мобилизации ядерного фактора NF- κ B, который, в свою очередь, активирует множество воспалительных генов-мишеней, которые отвечают за формирование иммунного ответа на грамотрицательные бактерии, участвует в патогенезе АС [13].

Таким образом, несмотря на множественные исследования генов предрасположенности к анкилозирующему спондилиту, вопрос об их участии в развитии этого заболевания до конца неясен и нуждается в дальнейшем изучении. Несомненно, информация о первичных генетических дефектах, лежащих в основе этого заболевания, будет способствовать лучшему пониманию этиологии и патогенеза, а также разработке новых эффективных методов ранней диагностики и терапии.

* **

Исследование поддержано грантом УМНИК.

Литература

1. Болезни суставов: рук-во для врачей. Под ред. В.И. Мазурова / СПб: СпецЛит, 2008; с. 206.
2. Бочкова А.Г. 8-й Международный конгресс по спондилоартритам // Современная ревматология. – 2013; 1: 94–8.
3. Бадюкин В.В. Рациональная терапия идиопатического анкилозирующего спондилоартрита // Лечащий врач. – 2004; 4: 14–8.
4. 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; 60(6): 80–3.
5. Azizi E., Massoud A., Amirzargar A. et al. Association of CTLA4 gene polymorphism in Iranian patients with ankylosing spondylitis // *J. Clin. Immunol.* – 2010; 30 (2): 268–71.
6. Bang S., Kim T., 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): 322–4.
7. CA1 carbonic anhydrase I [*Homo sapiens* (human)]. NCBI: National Center for Biotechnology Information [electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/759>
8. Campbell E., Fettek F., Bhat S. et al. Expression of MHC class I dimers and ERAP1 in an ankylosing spondylitis patient cohort // *Immunology*. – 2011; 133 (3): 379–85.
9. Chen J., Zhou L., Huo Z. et al. Identification of a novel lymphotoxin-alpha (LTA) gene associated with ankylosing spondylitis in Ningxia population // *Yi Chuan*. – 2011; 33 (4): 329–36.
10. Chung W., Choe J., Jang W. et al. Polymorphisms of tumor necrosis factor- α promoter region for susceptibility to HLA-B27-positive ankylosing spondylitis in Korean population // *Rheumatol. Int.* – 2011; 31 (9): 1167–75.
11. 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): 2851–8.
12. Davidson S., Liu Y., Danoy P. et al. Association of STAT3 and TNFRSF1A with ankylosing spondylitis in Han Chinese // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011; 70 (2): 289–92.
13. Diaz-Peña R., Aransay A., Bruges-Armas J. et al. Fine mapping of a major histocompatibility complex in ankylosing spondylitis: association of the HLA-DPA1 and HLA-DPB1 regions // *Arthritis Rheum.* – 2011; 63 (11): 3305–12.
14. IL12B interleukin 12B [*Homo sapiens* (human)]. NCBI: National Center for Biotechnology Information [electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3593>
15. IL1RN interleukin 1 receptor antagonist [*Homo sapiens* (human)]. NCBI: National Center for Biotechnology Information [electronic resource]. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3557
16. Il J., Chen C., Zhang X. et al. 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): 126–30.
17. Im C., Kim J., Lee Y. et al. Mannose-binding lectin 2 gene haplotype analysis in Korean patients with ankylosing spondylitis // *Rheumatol. Int.* – 2012; 32 (8): 2251–5.
18. Karaderi T., Pointon J., Wordsworth T. et al. Evidence of genetic association between TNFRSF1A encoding the p55 tumour necrosis factor receptor, and ankylosing spondylitis in UK Caucasians // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012; 30 (1): 110–3.
19. KIF21B kinesin family member 21B [*Homo sapiens* (human)]. NCBI: National Center for Biotechnology Information [electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23046>
20. Liu J., Zhou X., Shan Z. et al. The association of LRP5 gene polymorphisms with ankylosing spondylitis in a Chinese Han population // *J. Rheumatol.* – 2011; 38 (12): 2616–8.
21. MBL2 mannose-binding lectin (protein C) 2, soluble [*Homo sapiens* (human)]. NCBI: National Center for Biotechnology Information [electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4153>
22. PTPN22 protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid) [*Homo sapiens* (human)]. NCBI: National Center for Biotechnology Information [electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/26191>
23. Qian B., Wang X., Qiu Y. et al. An exon polymorphism of programmed cell death 1 gene is associated with both the susceptibility and thoracolumbar kyphosis severity of ankylosing spondylitis in a Chinese Han population // *J. Orthop. Sci.* – 2013; 18 (4): 514–8.

24. Sartakova M., Konenkov V., Golovanova O., et al. Study of the most often encountered allele of the HLA-B27 gene in Tuvian and Russian inhabitants of Western Siberia // *Genetika*. – 2000; 36 (5): 710–3.

25. Seregin S., Rastall D., Evnouchidou I. et al. Endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 alleles associated with increased risk of ankylosing spondylitis reduce HLA-B27 mediated presentation of multiple antigens // *Autoimmunity*. – 2013; 46 (8): 497–508.

26. Sun S., Fang K., Zhao Y. et al. Increased expression of alpha 1-anti-trypsin in the synovial tissues of patients with ankylosing spondylitis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012; 30 (1): 39–44.

27. TLR4 toll-like receptor 4 [*Homo sapiens* (human)]. NCBI: National Center for Biotechnology Information [electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7099>

28. TNFRSF1A tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A [*Homo sapiens* (human)]. NCBI: National Center for Biotechnology Information [electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7132>

29. Tsui F., Haroon N., Reveille J. et al. Association of an ERAP1 ERAP2 haplotype with familial ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010; 69: 733–6.

30. Van Gaalen F., Verduijn W., Roelen D. et al. Epistasis between two HLA antigens defines a subset of individuals at a very high risk for ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013; 72 (6): 974–8.

31. Wang C., Su H., Chang W. et al. Association between transforming growth factor- α polymorphism and ankylosing spondylitis: a meta-analysis update // *Mod. Rheumatol.* – 2013; 23 (2): 334–44.

32. Wei J., Yen J., Juo S. et al. Association of ORAI1 haplotypes with the risk of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis // *PLoS One*. – 2011; 6 (6): e20426.

33. Yang Q., Liu Y., Liu D. et al. Association of polymorphisms in the programmed cell death 1 (PD-1) and PD-1 ligand genes with ankylosing spondylitis in a Chinese population // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2011; 29 (1): 13–8.

GENETIC PREDICTORS FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS

S. Nikulina, MD; A. Chernova, MD; E. Kapustina, Candidate of Medical Sciences; I. Matveeva; T. Potupchik, Candidate of Medical Sciences; V. Mordovsky; A. Kents Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

The paper reviews data on genetic predisposition to ankylosing spondylitis and considers genes and their polymorphisms, which affect the pathological, pathochemical, and clinical features of this pathology.

Key words: rheumatology, ankylosing spondylitis, genetic predictors of ankylosing spondylitis.