

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-19>

Генетические аспекты анкилозирующего спондилита

В. Мордовский^{1, 2},Е. Капустина^{1, 2}, кандидат медицинских наук,А. Чернова^{1, 2}, доктор медицинских наук,С. Никулина¹, доктор медицинских наук,Н. Аксюткина¹, доктор медицинских наук,Т. Потупчик¹, кандидат медицинских наук¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого²Российско-итальянская лаборатория медицинской генетики MAGI Russia, Красноярск

E-mail: v.mordovskii@krasgmu.ru

Представлен обзор по генетическим аспектам анкилозирующего спондилита (АС) – хронического воспалительного заболевания аутоиммунного происхождения с преимущественным поражением аксиального скелета. С начала эпохи полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) выявлено более 150 локусов, ассоциированных с АС, но это позволяет объяснить не более 30% случаев наследования. В обзоре предпринята попытка понять роль представленных генов в развитии АС. Продолжение исследований в указанном направлении позволит создать предпосылки к появлению новых целей для таргетной терапии.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, HLA-B27, фактор некроза опухоли, ERAP1, одиночный нуклеотидный полиморфизм, генетика.

Для цитирования: Мордовский В., Капустина Е., Чернова А. и др. Генетические аспекты анкилозирующего спондилита // Врач. – 2019; 30 (12): 71–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-19>

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое, постепенно прогрессирующее воспалительное заболевание позвоночника, которое у ряда больных может протекать одновременно с вовлечением энтезитов и периферических суставов [1]. Кроме того, при АС часто поражаются органы и системы, не относящиеся к опорно-двигательному аппарату. К таким внескелетным проявлениям в первую очередь относятся увеит, аортит, нефрит, амилоидоз с поражением почек и кишечника, псориаз.

Для АС характерно полиморфное клиническое течение, в связи с чем диагноз устанавливают в среднем через 7–10 лет после возникновения первых симптомов. Отсюда понятен рост интереса в последние годы к поиску методов ранней диагностики данного заболевания.

С целью изучения патогенетических особенностей АС в настоящее время активно проводятся молекулярно-генетические, иммуногенетические, популяционно-генетические, близнецовые и генеалогические исследования.

Роль наследственного фактора в патогенезе АС подтверждена рядом работ [2], выявлено более 156 однонуклеотидных вариантов, ассоциированных с АС, но значение каждого гена в развитии заболевания до сих пор не определено [1, 3, 4].

С момента открытия ассоциации HLA-B27 (major histocompatibility complex – МНС) проведено множество масштабных исследований случай-контроль, которые показали, что генетические ассоциации в этом локусе гораздо сложнее, чем предполагалось. Связь HLA-B27 с АС остается одной из самых сильных генетических ассоциаций с любым распространенным заболеванием человека, но до сих пор до конца не изучена роль HLA-B27 в развитии АС; существует множество гипотез [5].

Канонические теории связаны с функцией молекул HLA-класса I в представлении пептида к Т-лимфоцитам. Первая гипотеза построена на механизме молекулярной мимикрии, которая заключается в том, что последовательность пептидов HLA-B27 структурно схожа с бактериальными или другими повреждающими антигенами. Вследствие этого происходят перекрестная аутоиммунная реакция на антиген HLA-B27 либо снижение иммунной реакции на вызывающий заболевание белок (феномен иммунологической толерантности) [6].

Вторая каноническая теория «артритогенных пептидов» заключается в способности уникального антигенного пептида(-ов) связываться с АС-ассоциированным подтипом HLA-B27, тем самым приводя к усиленному иммунному ответу и развитию АС [7–9].

Существуют неканонические теории:

- под воздействием различных триггеров (воспаление, инфекция, повреждение) замедляется процесс складывания (фолдинга) тяжелых цепей HLA-B27, приводя к неправильному их сворачиванию и накоплению. В результате чего развивается стресс эндоплазматического ретикулума, приводящий к «развернутому белковому ответу», тем самым активируется процесс аутофагии и гиперсекреции цитокина интерлейкина (ИЛ)-23, который индуцирует синтез Т-хелперами-17 цитокина ИЛ17;
- возникновение патологических форм HLA-B27 – таких как гомодимеры (без легкой цепи β_2 -микроглобулина), вызывает активацию специфических иммуноглобулин-подобных рецепторов, расположенных на поверхности натуральных киллеров (Natural killer cell – NK-клетки) и CD4⁺Т-клеток, что приводит к aberrантным иммунологическим реакциям и развитию аутоиммунитета;
- согласно связанной теории генов, HLA-B27 – всего лишь маркер для близлежащего истинного локуса восприимчивости к АС [7, 10].

Частота встречаемости АС тесно коррелирует с распространенностью HLA-B27 по всему миру. Например, этот антиген обнаруживают среди инуитов и лиц скандинавского происхождения. Противоположная ситуация наблюдается у представителей негроидной расы из Африки к югу от Сахары, австралийских аборигенов и японцев, у которых HLA-B27 встречается редко. Но есть исключения, например, в Западной Африке его частота сравнима с таковой в европейских популяциях, но заболеваемость ниже. Возможно, это объясняется влиянием окружающей среды, так как HLA-B27 достоверно ассоциируется с АС у представителей негроидной расы [10].

На Сардинии (Италия) выявлена высокая частота HLA-B27 среди населения, но заболеваемость АС при этом низкая. Данный парадокс можно объяснить преобладанием непатогенных или имеющих слабую ассоциацию с развитием болезни подтипов HLA-B27. По данным Европейской базы данных биоинформатики (European Bioinformatics Database Immuno Polymorphism Database), к 2013 г. выявлено более

130 подтипов HLA-B27; самая сильная ассоциация с АС показана для HLA-B27:05 (см. таблицу) [5, 10–12].

Подтипы HLA-B27 могут влиять на течение заболевания. Например Н. Li и соавт. [1] показали, что у пациентов с В-27:04 выше риск развития увеита, чем у пациентов с В-27:05 в популяции китайцев. В 2016 г. Liye Chen и соавт. установили, что мутация в позиции Р97 HLA-B27 ассоциирована с развитием АС [13]. Механизм этого до конца неясен и возможно, обусловлен повышением экспрессии тяжелых цепей (free heavy chain – FHC), что требует проверки.

С каждым годом увеличивается количество известных подтипов HLA; необходима тщательная проверка на возможный их вклад в развитие АС.

ЭПОХА ПОЛНОГЕНОМНОГО ПОИСКА (GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES – GWAS)

В начале XX века усовершенствовалась технология генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов, что позволило выявить новые ассоциации с АС. Важную роль в результативности поиска играет размер выборки пациентов для GWAS. С этой целью были созданы международные консорциумы для сбора образцов, например «Тройной консорциум спондилоартритов» (австрало-англо-американский) и Международный консорциум генетики АС [3]. Благодаря данной технологии выявлено не менее 156 вариантов non-MHC, ассоциированных с АС [2, 14].

ERAP1 участвует в формировании иммунного ответа, локализуется в основном на эндоплазматическом ретикулуме; в ряде клеток человека также существуют формы белка, связанные с внешней поверхностью цитоплазматической мембраны, либо секретирующиеся в межклеточное пространство [15].

Пока достоверно неизвестно, какую патогенную роль играет **ERAP1** в развитии АС. Предложены 2 теории, объясняющие указанную роль. Первая заключается в том, что **ERAP1** расщепляет рецепторы цитокинов на поверхности клеток (ИЛ1R1, ИЛ6Rα, фактор некроза опухоли-RI и др.), тем самым предотвращая сигнализацию внутриклеточного цитокина, однако в дальнейшем она не нашла подтверждения ни в клинике, и в экспериментальных исследованиях на мышах [15, 16].

Вторая теория основывается на функции **ERAP1**, связанной с обрезкой пептидов, обработанных с уменьшением их размера от 13–15 аминокислот до 8–9 аминокислот, оптимальной для представления МНС. Из-за наличия специфических вариантов **ERAP1**, приводящих к синтезу «уникального» пептида, вызывающего аутоиммунный артрит путем рекрутинга аутореактивных CD8-T-клеток и (или) NK-клеток в зону воспаления. В дальнейшем данная гипотеза была подтверждена на трансгенных крысах [9, 15, 17]. **ERAP1** ассоциирован с АС только у HLA-B27 позитивных пациентов [17].

ERAP2 располагается преимущественно на эндоплазматической сети, выполняя роль обрезания пептидов для представления МНС-I. Существуют два основных гаплотипа **ERAP2**, а гаплотип В – дефицитом [20]. Частота этих гаплотипов почти равна (50%), поэтому 25% населения, гомозиготного с гаплотипом ВВ, не имеют выражения **ERAP2**. Структура **ERAP1** и **ERAP2** схожа на 50%. **ERAP2** существует в гомодимерах или может образовывать гетеродимеры с **ERAP1**. **ERAP1** и **ERAP2** работают совместно в обрезании пептидов, но различаются субстратными особенностями. **ERAP1** в основном предпочтительно обрезает пептиды с N-концевыми гидрофобными аминокислотами, **ERAP2** – положительно заряженные аминокислоты. Подавление одного из них приводит к снижению экспрессии МНС-I на 10%, а при комбинированном подавлении – на 20% [15].

Одновременное ингибирование **ERAP1** и **ERAP2** увеличивает эффективность и вероятность ответа на терапию. На сегодняшний день ингибиторы находятся на стадии разработки [19].

В 2015 г. P. Robinson и соавт. показали наличие ассоциации между АС и **ERAP2** среди пациентов как HLA-B27-позитивных, так и HLA-B27-негативных [20].

Участие в патогенезе ИЛ23/ИЛ17 было доказано при различных спондилоартритах – псориатическом, анкилозирующем и недифференцированном реактивном артрите [21]. Исследования показали повышенный уровень ИЛ23 и ИЛ17 в крови у пациентов с АС, а также высокую концентрацию ИЛ23 в синовиальной жидкости и субхондральном костном мозге по сравнению с показателями в контрольной группе [7, 22].

ИЛ17 – противовоспалительный цитокин, играющий ключевую роль в развитии воспаления при некоторых аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. К семейству ИЛ23 относят 6 лигандов (от ИЛ17А до ИЛ17F), которые связываются с 5 различными рецепторами: ИЛ17RA, ИЛ17RB, ИЛ17RC, ИЛ17RD и ИЛ17RE. Раньше предполагали, что только подмножество CD4⁺-лимфоцитов (сегодня известные как Т-хелперы-17) представляют собой основной источник ИЛ17, но последние исследования показали, что другие клетки также могут повышать уровень ИЛ17 (CD8⁺-цитотоксические лимфоциты, γ-δ-T-лимфоциты, NK-клетки и врожденные лимфоидные клетки), тем самым участвуя в патогенезе аксиальных спондилоартритов [23].

На дифференцировку секретирующих клеток ИЛ17 влияют цитокины ИЛ1β, -6, -23 и TGF-β. Среди данных цитокинов, видимо, ИЛ23 играет ведущую роль, так как стабилизирует и определяет функцию и патогенную способность Т-хелперов-17 [23, 24]. Цитокин ИЛ23 секретируется преимущественно активированными макрофагами, дендритными клетками и осуществляет регуляторную функцию при дифференцировке различных подмножеств секретирующих клеток ИЛ17 [23–26].

Ассоциация аллелей HLA-B с восприимчивостью к КС

Аллель HLA-B	ОШ	Значение p
27:05	62,41	<10•10 ⁻³²¹
27:02	43,41	1,07•10 ⁻¹²²
27:04	4,58	<0,001
47:01	2,35	2,25•10 ⁻³
40:02	1,59	4,65•10 ⁻³
13:02	1,43	4,29•10 ⁻³
51:01	1,33	2,14•10 ⁻³
40:01	1,22	4,93•10 ⁻³
07:02	0,82	5,04•10 ⁻⁶
57:01	0,75	5,13•10 ⁻⁴
Остальные аллели		>0,05

Примечание. ОШ – отношение шансов.

В 2018 г. Y. Lee и G. Song выяснили, что полиморфизмы rs1004819, rs10489629, rs1343151, rs1495965, rs7517847, rs11465804, rs11209032 гена *IL23R* показали сильную ассоциацию с АС в европейской популяции, но не в азиатской. Кроме того, такую же ассоциацию продемонстрировали с АС полиморфизмы rs2201841 и rs11209026 гена *IL23R* в европейской популяции при отсутствии данных для азиатской, а ассоциация между полиморфизмом rs10889677 гена *IL23R* с АС и для европейской, и для азиатской популяции была отвергнута. Часть полиморфизмов может играть протективную роль при развитии АС – например, замена Arg-Gln rs11209026 гена *IL23R* [24].

Bin Yang и соавт. показали наличие ассоциации АС с полиморфизмами rs6693831, rs1884444 гена *IL23R* и rs2275913 гена *IL17A* для пациентов, относящихся к юго-западной популяции китайцев. При этом первый из 3 перечисленных полиморфизмов ассоциировался с более высоким уровнем С-реактивного белка [27]. В 2016 г. J. Vidal-Castiñeira и соавт. показали, что одиночный нуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs4819554 в промоторной области гена *IL17A* ассоциирован с АС и характеризуется более тяжелым течением заболевания среди испанцев [25].

Ген *IL12B* кодирует провоспалительный цитокин, влияющий на выработку интерферона- γ (IFN γ) и на развитие противовирусного Т-хелперного ответа [26]. Ген *IL12B* – один из наиболее известных генов, влияющих на путь ИЛ23 при развитии АС, стимулирует продуцирование цитокина ИЛ23 путем кодирования ИЛ12p40 (субъединица ИЛ23), он также может принимать участие в стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов. Ген *IL12B* совместно с геном *IL23R* опосредует каскад событий, улучшающих наивную дифференциацию CD4⁺-Т-клеток в новые клетки, Th17-продуцирующие ИЛ17 [24, 25]. Выявлена ассоциация АС с полиморфизмами rs6871626 Т/С и rs6556416 С/А гена *IL12B* [2, 29]. Рецептор ИЛ6 (ИЛ6R) представляет собой многофункциональный цитокин, который участвует в регуляции иммунного ответа, гемопоэза и острофазных реакций [3, 28]. W. Ruan и соавт. показали, что полиморфизм rs4129267 гена *IL6R* может быть перспективным биомаркером для диагностики и прогноза у пациентов с АС [28].

Ген интерлейкина-18 (ИЛ18) расположен на 11 хромосоме в районе короткого плеча 23.1. Данный ген кодирует провоспалительный цитокин, который усиливает активность естественных клеток-киллеров в клетках селезенки, а также стимулирует выработку IFN γ клетками Т-хелперами I типа. Активация дендритных клеток или макрофагов может индуцировать транскрипцию предшественника ИЛ18, но последний также конститутивно присутствует в клетках. После активации NLRP3 про-ИЛ18 обрабатывают каспазой-1 и высвобождают в форме 18 кДа. В связи с тем, что ИЛ12 или ИЛ15 увеличивают экспрессию ИЛ18R β на Т-клетках, ИЛ18 индуцирует продуцирование IFN γ Т-клетками CD4. В свою очередь, IFN γ активирует макрофаги для продуцирования воспалительных цитокинов. ИЛ18 также может активировать макрофаги непосредственно, чтобы индуцировать секрецию хемокина и НК-клеток, чтобы индуцировать секрецию IFN γ или стимулировать перфорин и FASL-опосредованную цитотоксичность. В макрофагах взаимодействие FasL с Fas индуцирует обработку каспазой-8 ИЛ18. Альтернативно, в отсутствие ИЛ12 или ИЛ15, ИЛ18 активирует Th2 CD4-лимфоциты для продуцирования ИЛ13 и ИЛ4. ИЛ18 ассоциирован со многими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА),

бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника [27, 29–31].

I. Manolova и соавт. выявили, что пациенты с АС имели более высокий сыровоточный уровень ИЛ18 в сравнении с больными РА и контрольной группой ($p=0,002$) [31]. Уменьшение экспрессии ИЛ18 приводило к снижению уровня цитокинов ИЛ17 и ФНО, что сопровождалось снижением риска развития АС. J. Sode и соавт. показали, что ОНП rs187238 гена *IL18* ассоциирован с повышенным риском развития АС у датчан [32].

Ген *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22, lymphoid) участвует в синтезе лимфоидспецифической тирозинфосфатазы (lymphoid tyrosine phosphatase – LYP), которая играет отрицательную регуляторную роль в сигнальном пути Т-клеток. Существует гипотеза, что избыточная экспрессия *PTPN22* может подавлять трансдукцию сигнала антиген-рецептора Т-клеток (T-cell antigen receptor – TCR), тем самым снижая регуляторную функцию Т-клеток и накопление аутореактивных клеток, поэтому может быть причастен к патогенезу аутоиммунных заболеваний [33].

Q. Meng и соавт. показали, что генотипы СА и СС rs1217406 и ТТ rs1217414 могут увеличивать риск развития АС у китайцев. У пациентов тайваньцев и испанцев с генотипами СС и СС гена *PTPN22* больше риск развития АС, чем при генотипе GG (ОШ=1,39; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,03–1,88), но в американской когорте пациентов подобная ассоциация не обнаружена [34].

Полиморфизм С1858Т (rs2476601) в гене *PTPN22* ассоциирован с РА среди пациентов юго-восточного Ирана, но данная ассоциация не подтверждена в египетской популяции пациентов [35].

Ассоциация полиморфизма rs2476601 гена *PTPN22* с развитием АС остается сомнительной, W. Wang в 2017 г. и соавт. не нашли данную ассоциацию в азиатских популяциях (7 исследований), но подтвердили ее в европейской популяции (1 исследование) [33]. В 2018 г. J. Sode и соавт. подтвердили ассоциацию полиморфизма rs2476601 гена *PTPN22* с АС в Дании [32]. Полученные результаты требуют проверки в других популяциях пациентов с АС.

Ген *CTLA-4* расположен на длинном плече 2 хромосомы в 33 районе (2q33). Он играет роль индуктора внутриклеточных отрицательных сигналов, способствует иммунологической толерантности, гомеостазу и отрицательному контролю иммунных реакций [36, 37]. По данным С.-Н. Huang и соавт. [38], полиморфизм +49A/G гена *CTLA-4* был ассоциирован с риском развития АС среди тайваньцев. Однако в метаанализе J. Wu и соавт. [37] не выявили подобной ассоциации для пациентов из Великобритании и тайваньцев, но предположили такую возможность для иранских пациентов (в метаанализ было включено 1 исследование из Ирана).

С. Dahmani и соавт. (2017) в ходе исследования среди жителей западного Алжира выявили ассоциацию полиморфизма СТ60 области 3'UTR гена *CTLA-4* с риском развития АС. Ассоциация аллеля СТ60*G с АС значительно выше у женщин (ОШ=2,10; $p=0,001$) и у пациентов в возрасте до 30 лет (ОШ=2,21; $p=0,008$). Данный полиморфизм ассоциирован как у HLA-B27-положительных, так и у HLA-B27-негативных пациентов [36].

В 2017 г. И.А. Гусева и соавт. опубликовали результаты 4-летнего наблюдения пациентов с РА, в котором показали, что полиморфизм гена *CTLA-4* (+49A>G) может быть потенциальным предиктором раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [39]. Дальнейшее из-

учение роли полиморфизмов гена *CTLA-4* в АС целесообразно для уточнения его как предиктора развития АС и назначения ГИБП.

Ген tumor necrosis factor (TNF) участвует в синтезе многофункционального провоспалительного цитокина, который преимущественно секретируется макрофагами. Цитокин принимает участие в регуляции широкого спектра биологических процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, липидный обмен и коагуляцию. Он ассоциирован с резистентностью к инсулину, различными аутоиммунными заболеваниями (РА, псориатический артрит и АС) и злокачественными новообразованиями. У пациентов с АС отмечен повышенный уровень TNF как в крови, так и в синовиальной жидкости. Обнаружено также положительное влияние ингибирования TNF на течение АС, что подтверждает важную роль цитокина в патогенезе [40]. Подтверждена ассоциация между ОНП rs1800629, rs361525, rs1799964, rs1800630, rs769178 с повышенным риском развития АС [41].

С появлением технологии, позволяющей проводить полногеномные поиски, произошел прорыв в понимании патогенеза АС. За годы исследований было выявлено более 150 генетических локусов, влияющих на развитие АС, но это позволяет объяснить <30% случаев наследования АС. Стало возможным выявление новых терапевтических целей, например, направленных на цитокины ИЛ12 и ИЛ23 и др. [2, 3]. Тем не менее диагностика АС затруднена вследствие клинического и возрастного разнообразия дебюта заболевания, что сопряжено с задержкой в постановке диагноза в среднем на 8 лет. Разработка новых гипотез и поиск новых генов-кандидатов, причастных к развитию АС, будут способствовать лучшему пониманию патогенеза и появлению новых терапевтических целей и методов диагностики.

* * *
Конфликт интересов отсутствует.

Литература/Reference

1. Li Z., Haynes K., Pennisi D. et al. Epigenetic and gene expression analysis of ankylosing spondylitis-associated loci implicate immune cells and the gut in the disease pathogenesis // *Genes and Immunity*. – 2017; 18 (3): 135–43. DOI: 10.1038/gene.2017.11.
2. Ranganathan V., Gracey E., Brown M. et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis – recent advances and future directions // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2017; 13 (6): 359–67. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.56.
3. Brown M., Kenna T., Wordsworth B. Genetics of ankylosing spondylitis – insights into pathogenesis // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015; 12 (2): 81–91. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.133.
4. Ranganathan V., Gracey E., Brown M. et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis – recent advances and future directions // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2017; 13 (6): 359–67. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.56.
5. Hanson A., Brown M. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2017; 43 (3): 401–14. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.04.006.
6. Dashti N., Mahmoudi M., Aslani S. et al. HLA-B*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Gene*. – 2018; 670: 15–21. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.092.
7. Colbert R., Tran T., Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis // *Mol. Immunol.* – 2014; 57 (1): 44–51. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.07.013.
8. Dashti N., Mahmoudi M., Aslani S. et al. HLA-B*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Gene*. – 2018; 670: 15–21. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.092.
9. Schittenhelm R., Sian T., Wilmann P. et al. Revisiting the Arthritogenic Peptide Theory: Quantitative Not Qualitative Changes in the Peptide Repertoire of HLA-B27 Allotypes // *Arthritis & Rheumatology*. – 2015; 67 (3): 702–13. DOI: 10.1002/art.38963.

10. Lin H., Gong Y.-Z. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis // *Rheumatol. Int.* – 2017; 37 (8): 1267–80. DOI: 10.1007/s00296-017-3741-2.
11. Cortes A., Pulit S., Leo P. et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1 // *Nature Communications*. – 2015; 6 (1): 3–11. DOI: 10.1038/ncomms8146.
12. Li H., Li Q., Ji C. et al. Ankylosing Spondylitis Patients with HLA-B*2704 have More Uveitis than Patients with HLA-B*2705 in a North Chinese Population // *Ocular Immunol. Inflamm.* – 2016; 26 (1): 65–9. DOI: 10.1080/09273948.2016.1188967.
13. Chen L., Shi H., Yuan J. et al. Position 97 of HLA-B, a residue implicated in pathogenesis of ankylosing spondylitis, plays a key role in cell surface free heavy chain expression // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016; 76 (3): 593–601. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209512.
14. Li Z., Brown M. Progress of genome-wide association studies of ankylosing spondylitis. // *Clin. Transl. Immunol.* – 2017; 6 (12): e163. DOI: 10.1038/cti.2017.49.
15. Kenna T., Robinson P., Haroon N. Endoplasmic reticulum aminopeptidases in the pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Rheumatology*. – 2015; 54 (9): 1549–56. DOI: 10.1093/rheumatology/kev218.
16. Meng Q., Zhang X., Liu X. et al. Association of PTPN22 polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility // *Int. J. Clin. Experim. Pathol.* – 2015; 8 (1): 933–7.
17. Lee Y., Song G. Associations between ERAP1 polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis // *Clin. Rheumatol.* – 2016; 35 (8): 2009–15. DOI: 10.1007/s10067-016-3287-9.
18. Martin-Esteban A., Sanz-Bravo A., Guasp P. et al. Separate effects of the ankylosing spondylitis associated ERAP1 and ERAP2 aminopeptidases determine the influence of their combined phenotype on the HLA-B*27 peptide // *J. Autoimmun.* – 2017; 79 (4): 28–38. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.12.008.
19. Andrés A., Dennis M., Kretzschmar W. et al. Balancing selection maintains a form of ERAP2 that undergoes nonsense-mediated decay and affects antigen presentation // *PLoS Genet.* – 2010; 6 (10): e1001157. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001157.
20. Robinson P., Costello M., Leo P. et al. ERAP2 is associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive and HLA-B27-negative patients // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015; 74 (8): 1627–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207416.
21. Raychaudhuri S., Raychaudhuri S. IL-23/IL-17 axis in spondyloarthritis-bench to bedside // *Clin. Rheumatol.* – 2016; 35 (6): 1437–41. DOI: 10.1007/s10067-016-3263-4.
22. Cortes A., Hadler J., Pointon J. et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci // *Nat. Gen.* – 2013; 45: 730–8.
23. Ghoreschi K., Laurence A., Yang X. et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signaling // *Nature*. – 2010; 467: 967–71. DOI: 10.1038/nature09447.
24. Lee Y., Song G. Associations between interleukin-23R polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: an updated meta-analysis // *Zeitschrift für Rheumatologie*. – 2018; 78 (3): 272–80. DOI: 10.1007/s00393-018-0472-z.
25. Vidal-Castineira J., López-Vázquez A., Díaz-Peña R. et al. A Single Nucleotide Polymorphism in the IL17ra Promoter Is Associated with Functional Severity of Ankylosing Spondylitis // *Public Library of Science*. – 2016; 11 (7): e0158905. DOI: 10.1371/journal.pone.0158905.
26. Zhang L., Fan D., Liu L. et al. Association Study of IL-12B Polymorphisms Susceptibility with Ankylosing Spondylitis in Mainland Han Population // *Public Library of Science*. – 2015; 10 (6): e0130982. DOI: 10.1371/journal.pone.0130982.
27. Yang B., Xu Y., Liu X. et al. IL-23R and IL-17A polymorphisms correlate with susceptibility of ankylosing spondylitis in a Southwest Chinese population // *Oncotarget*. – 2017; 8 (41): 70310–6. DOI: 10.18632/oncotarget.20319.
28. Ruan W., Xie J., Jin Q. et al. The Diagnostic and Prognostic Role of Interleukin 12B and Interleukin 6R Gene Polymorphism in Patients With Ankylosing Spondylitis // *J. Clin. Rheumatol.* – 2017; 24 (1): 18–24. DOI: 10.1097/rhu.0000000000000610.
29. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis // *Immunol. Rev.* – 2017; 281 (1): 138–53. DOI: 10.1111/imr.12616.
30. Manolova I., Ivanova M., Boyadzhieva V. et al. Elevated serum levels of IL-18 in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *Rvematologija (Bulgaria)*. – 2013; 21 (2): 35–41.

31. Ivanova M., Manolova I., Goycheva P. et al. Serum cytokines (TNF-alpha and IL-18) in ankylosing spondylitis in relation to disease activity // Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences: sciences mathématiques et naturelles. – 2014; 67 (4): 593–602.

32. Sode J., Bank S., Vogel U. et al. Genetically determined high activities of the TNF-alpha, IL23/IL17, and NFkB pathways were associated with increased risk of ankylosing spondylitis. // BMC Med. Genet. – 2018; 19 (1): 165. DOI: 10.1186/s12881-018-0680-z.

33. Wang W., Liu Y., Ma X. et al. Association Between Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22 (PTPN22) Polymorphisms and Risk of Ankylosing Spondylitis: A Meta-analysis // Med. Sci. Monit. – 2017; 23: 2619–24. DOI: 10.12659/MSM.901083.

34. Meng Q., Zhang X., Liu X. et al. Association of PTPN22 polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility // Int. J. Clin. Experim. Pathol. – 2015; 8 (1): 933–7.

35. El-Lebedy D., Raslan H., Ibrahim A. et al. Association of STAT4 rs7574865 and PTPN22 rs2476601 polymorphisms with rheumatoid arthritis and non-systemically reacting antibodies in Egyptian patients // Clin Rheumatol. – 2017; 36 (9): 1981–7. DOI: 10.1007/s10067-017-3632-7.

36. Dahmani C., Benzaoui A., Amroun H. et al. Association of the HLA-B27 antigen and the CTLA4 gene CT60/rs3087243 polymorphism with ankylosing spondylitis in Algerian population: A case-control study // Int. J. Immunogen. – 2018; 45 (3): 109–17. DOI: 10.1111/iji.12369.

37. Wu J., Zhang L., Zhou Y. The association between CTLA-4 (+49 A/G) polymorphism and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis // Int. J. Rheum. Dis. – 2015; 19 (12): 1237–43. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.12705>.

38. Huang C.-H., Wei J., Chen C.-C. et al. Associations of the PTPN22 and CTLA-4 genetic polymorphisms with Taiwanese ankylosing spondylitis // Rheumatol. Int. – 2014; 34 (5): 683–91. DOI: 10.1007/s00296-013-2894-x.

39. Гусева И.А., Лучихина Е.Л., Абрамов Д.Д. и др. Полиморфизм гена CTLA-4 (+49A>G) – предиктор раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов у больных ранним ревматоидным артритом, не отвечающих на терапию метотрексатом. Молекулярная диагностика, 2017. Сб. тр. IX Всеросс. научно-практ. конф. с междунар. участием. 2017, 526–7 [Guseva I.A., Luchikhina E.L., Abramov D.D. et al. Polimorfizm gena CTLA-4 (+49A>G) – prediktor rannego naznacheniya genno- inzhenernykh biologicheskikh preparatov u bol'nykh rannim revmatoidnym artritom, ne otvechayushchikh na terapiyu metotreksatom. Molekulyarnaya diagnostika, 2017. Sb. Tr. IX Vseross. nauchno-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem. 2017; 526–7 (in Russ.)].

40. Ntusi N., Francis J., Sever E. et al. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases // Int. J. Cardiol. – 2018; 270: 253–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.06.099.

41. Hu N., Cui Y., Yang Q. et al. Association of polymorphisms in TNF and GRN genes with ankylosing spondylitis in a Chinese Han population // Rheumatol. Int. – 2018; 38 (3): 481–7. DOI: 10.1007/s00296-017-3899-7.

ANKYLOSING SPONDYLITIS: GENETIC ASPECTS

V. Mordovsky^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; **E. Kapustina**^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; **A. Chernova**^{1,2}, MD; **S. Nikulina**¹, MD; **N. Aksyutina**¹, MD; **T. Potupchik**¹, Candidate of Medical Sciences

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics MAGI Russia, Krasnoyarsk

The paper presents a review of the literature on ankylosing spondylitis (AS), a chronic inflammatory autoimmune disease predominantly involving the axial skeleton. Since the beginning of the era of the genome-wide association studies (GWAS), more than 150 loci associated with AS have been identified, but this can explain no more than 30% of inheritance cases. The review attempts to identify the role of the presented genes in the development of AS. To continue investigations in the above direction will be able to create prerequisites for the emergence of new goals for targeted therapy.

Key words: genetics, ankylosing spondylitis, HLA-B27, TNF, ERAP1, single nucleotide polymorphism, genetics.

For citation: Mordovsky V., Kapustina E., Chernova A. et al. Ankylosing spondylitis: genetic aspects // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 71–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-19>