

Madrid, lunes 1 de octubre de 2012

Un estudio del CSIC arroja nueva luz sobre el mecanismo patogénico de la espondilitis anquilosante

- **Esta enfermedad se caracteriza por formación patológica de hueso y la fusión de vértebras y otras articulaciones**
- **Identificado el modo en que cooperan los principales factores que contribuyen su desarrollo**
- **El trabajo, liderado por el CSIC, ha sido publicado en la revista *Molecular and Cellular Proteomics***

Una investigación realizada en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha caracterizado el mecanismo de interacción funcional entre los dos factores principales que predisponen a la espondilitis anquilosante. El trabajo, publicado en *Molecular and Cellular Proteomics*, establece el papel fundamental de los péptidos (fragmentos pequeños de las proteínas) presentados por el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 al sistema inmune en la patogenia de esta enfermedad.

La espondilitis anquilosante es una enfermedad reumática crónica que afecta típica, aunque no exclusivamente, a la columna vertebral y a la articulación sacroilíaca, que transmite el peso de la columna a los miembros inferiores. Se caracteriza por el desarrollo de inflamación en los sitios de inserción de los ligamentos al hueso (entesis), proceso que va seguido de la formación patológica de hueso y de la fusión de vértebras y otras articulaciones (anquilosis). Es el prototipo de un grupo de patologías relacionadas denominadas espondiloartropatías.

“Se estima que en la población española actual más de 150.000 personas padecen, o desarrollarán durante su vida, espondilitis anquilosante. Esta enfermedad está determinada por múltiples genes, el principal de los cuales, con mucho, es el que codifica para HLA-B27, una proteína que expresa entre el 4 y el 8% de la población europea, pero presente en el 90% de los pacientes”, explica el investigador del CSIC José Antonio López de Castro, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, centro mixto del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid.

La función fisiológica de HLA-B27 es presentar péptidos, procedentes de la degradación metabólica de las proteínas, en la superficie celular. Esto permite al sistema inmune distinguir si una célula está sana o ha sido infectada por un virus o ha sido modificada, por ejemplo, en un proceso cancerígeno. “Sin embargo, la razón por que HLA-B27 predispone a la espondilitis anquilosante se desconoce y constituye un problema fundamental en nuestra comprensión de esta enfermedad. Hace pocos años se descubrió que el polimorfismo natural de una segunda proteína, denominada ERAP1, cuya función fisiológica es optimizar el tamaño de los péptidos que se unen a HLA-B27, contribuye asimismo a la espondilitis anquilosante. Individuos HLA-B27-positivos que son además portadores de ciertas variantes de ERAP1 tienen un riesgo de desarrollar la enfermedad aproximadamente un 30% más alto que los individuos que no las tienen”, añade el investigador del CSIC.

La investigación demuestra que las variantes naturales de ERAP1 difieren en su actividad funcional y ejercen un efecto global distinto sobre el conjunto de péptidos (peptidoma) presentados por HLA-B27. Todo ello altera el tamaño y abundancia de los péptidos y la estabilidad de esta proteína. Estos efectos sobre el peptidoma tienen la capacidad de alterar las propiedades inmunológicas y otras características biológicas de HLA-B27.

“Este trabajo constituye un ejemplo claro del mecanismo de interacción funcional de dos genes en su cooperación para inducir una enfermedad o para proteger de la misma y sugiere el camino que los estudios futuros han de seguir para responder a la cuestión de por qué los individuos portadores de HLA-B27 están en riesgo de padecer espondilitis anquilosante”, concluye López de Castro.

Noel García-Medel, Alejandro Sanz-Bravo, Dung Van Nguyen, Begoña Galocha, Patricia Gómez-Molina, Adrián Martín-Esteban, Carlos Alvarez-Navarro, and José A. López de Castro. **Functional Interaction of the Ankylosing Spondylitis Associated Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 Polymorphism and HLA-B27 in vivo.** *Mol. Cell. Proteomics*. DOI:10.1074/mcp.M112.019588 (2012).