

Zavod za tipizaciju tkiva ♦ Klinika za urologiju
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

GEN HLA-B27: POLIMORFIZAM, EVOLUCIJA, RASPODJELA I POVEZANOST SA SPONDILOARTROPAIJAMA

HLA-B27 GENE: POLYMORPHISM, EVOLUTION, DISTRIBUTION, AND ASSOCIATION WITH SPONDYLOARTROPATHIES

Zorana Grubić

Sažetak

Povezanost HLA-B27 i ankilozantnog spondilitisa, odnosno drugih spondiloartropatija, poznata je više od trideset godina. Unatoč velikom broju radova, puno nepo-

znana i pitanja još je otvoreno. U ovom su članku iznesena nova saznanja o raznovrsnosti, evoluciji, raspodjeli alela HLA-B27, kao i o hipotezama povezanosti s bolestima.

Ključne riječi

HLA-B27, polimorfizam, evolucija, ankilozantni spondilitis, spondiloartropatije, populacijska istraživanja

Summary

The association between HLA-B27 and ankylosing spondylitis is well established more than thirty years. In spite of numerous studies in this field, a lot of unknown

is still present. In this review, polymorphism, evolution, distribution and current pathogenetic hypotheses are presented.

Key words

HLA-B27, polymorphism, evolution, ankylosing spondylitis, spondyloarthropathies, population study

Gen HLA-B27 je predmet interesa više od trideset godina zbog otkrića povezanosti s ankilozantnim spondilitisom (AS). Početkom sedamdesetih godina prošlog stoljeća Brewerton i Schlostein su, neovisno jedan od drugog, izvijestili o povećanoj učestalosti antigena HLA-B27 među bolesnicima s AS-om (1). Istraživanja koja su kasnije uslijedila pokazala su da je antigen HLA-B27 prisutan među 90-95% bolesnika s AS-om u skoro svim istraživanim populacijama, što ovu povezanost čini jednom od najjačih poznatih veza između nekog od gena HLA i bolesti. Važno je reći da je HLA-B27 pokazao povezanost i s ostalim spondiloartropatijama (SpA). Iz tablice vidimo da povezanost između gena HLA-B27 i različitih SpA nije ujednačena, isto kao što je različita među različitim etničkim skupinama (2). Podaci izneseni u tablici odnose se na populacije zapadne Europe. Vrijednosti su približne i odnose se na zapadnoeuropske populacije unutar kojih je učestalost antigena HLA-B27 4-8%.

Za razliku od reaktivnog artritisa, kod AS-a nije pronađen "okidač" za početak bolesti. Naime, rezultati brojnih istraživanja pokazali su da je početak reaktivnog artritisa vezan uz bakterijske infekcije urogenitalnog su-

Tablica. Učestalost antigena HLA-B27 u spondiloartropatijama (2)
Table. The frequency of HLA-B27 antigen in spondyloarthropathies (2)

Bolest	% HLA-B27
Ankilozantni spondilitis (AS)	95
Reaktivni artritis (ReA)	40-80
Psorijatični artritis (PsA)	30-75
Sakroileitis	40-50
Nedefinirane spondiloartropatije	70

stava (*Chlamydia trachomatis*), crijeva (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) ili dišnog sustava (*Chlamydia pneumoniae*) te da je između 40 i 80% bolesnika s reaktivnim artritismom pozitivno za antigen HLA-B27.

doc.dr.sc. Zorana Grubić, dipl.ing.biol.

Zavod za tipizaciju tkiva ♦ Klinika za urologiju ♦ KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
tel.: (01) 2388689 ♦ fax: (01) 2312684 ♦ e-mail: zgrubic@kbc-zagreb.hr

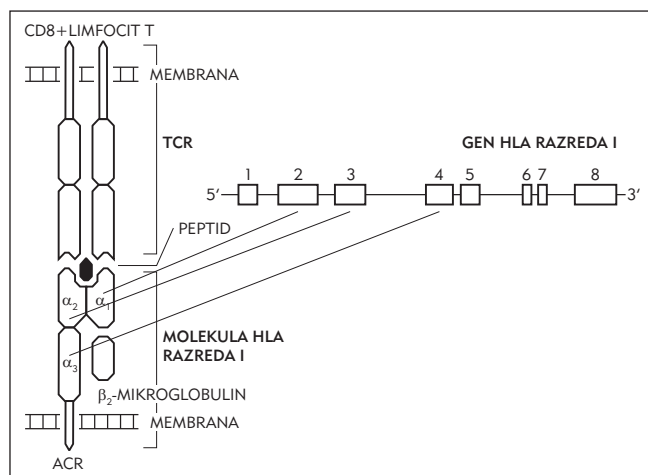
Na početku istraživanja povezanosti antigena HLA-B27 i bolesti smatralo se da je gen HLA-B27, gen biljeg za bolest tj. povezan s genom uzročnikom bolesti, ali da je sam ne uzrokuje. Sadašnje spoznaje to opovrgavaju i ostavljaju vrlo malo sumnji da sam gen HLA-B27 nije uključen u razvoj AS-a, a razlozi koji navode na takav zaključak su povezanost koja je uočena u većini etničkih skupina neovisno o određenom haplotipu HLA u kojem se gen HLA-B27 pojavljuje te činjenica da HLA-B27 transgenični miševi razvijaju bolest vrlo sličnu spondiloartropatijama kod ljudi.

Unatoč brojnim radovima na ovom području uloga HLA-B27 u patogenezi AS-a još nije do kraja razjašnjena, ali se većina objašnjenja može svrstati u tri skupine hipoteza.

Hipoteza artrogenog peptida pretpostavlja da limfociti T, nakon poticaja od strane križno-reaktivnih bakterijskih peptida, kao ciljne antigene prepoznaju prirodne ligande molekula HLA-B27 (3).

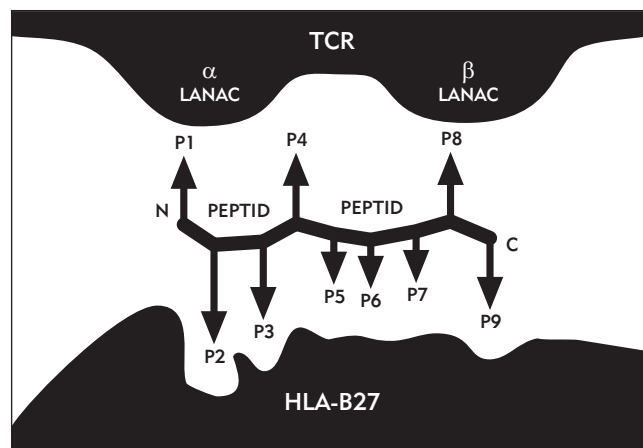
Hipoteza o aktivaciji neuobičajenog imunološkog odgovora limfocita T i nastanka upale uslijed neklasičnog prepoznavanja teških lanaca (α lanac) molekule HLA-B27 koji nemaju uz sebe vezane lake lance (β_2 -mikroglobulin). Naime, molekule HLA razreda I (pa tako i molekula HLA-B27) građena je od jednog teškog (α lanac) i jednog lakog (β_2 lanac). Teški lanac, molekularne težine od približno 45 kilodaltona (kD) kodiran je genima HLA razreda I i prolazi kroz staničnu membranu, a tvore ga 3 domene (α_1 , α_2 i α_3). Laki je lanac molekularne težine od približno 12 kD kodiran genom na kromosomu 15 (β_2 -mikroglobulin). TCR (T-stanični receptor) limfocita mora prepoznati strani peptid unutar pukotine molekule HLA razreda I (tvore je domena α_1 i α_2), ali i vezno mjesto na molekuli HLA razreda I. (slika 1). Geni HLA razreda I koji kodiraju teški lanac, molekule građeni su od 8 egzona, od kojih su najpolimorfniji egzoni 2 i 3 od-

Slika 1. Shematski prikaz građe molekule HLA razreda I i gena HLA razreda I
Figure 1. The schematic structure of HLA class I molecule and HLA class I gene



govorni za kodiranje domene α_1 i α_2 . Ove dvije domene teškog lanca tvore bočne strane pukotine unutar koje se vežu dijelovi stranih antigena, peptidi dužine 9-11 aminokiselina (aa). Dno pukotine za vezanje peptida zatvara domena α_3 koja je kodirana egzonom 4 i nije tako polimorfna kao dvije prije navedene domene. Unutar pukotine za vezanje peptida postoji 6 specifičnih džepova koji se označavaju od A do F (slika 2; TCR-T stanični

Slika 2. Shematski prikaz građe pukotine molekule HLA-B27 za vezanje peptida
Figure 2. Schematic diagram showing binding groove of HLA-B27 molecule

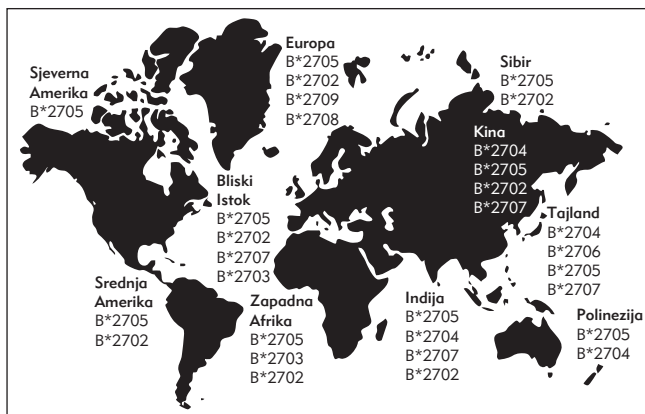


receptor; P1-P9 pozicije unutar peptida za vezanje na molekulu HLA (P2, P3 i P9), pozicije za vezanje na TCR (P1, P4 i P8) i pozicije za vezanje na molekulu HLA i T stanični receptor (P5, P6, P7); glavno vezno mjesto na peptidu za molekulu HLA je pozicija P2, dok su pozicije P3 i P9 sekundarna vezna mjesta). Dva glavna vezna mjesta na molekuli su pozicije 2 (P2) i 9 (P9). Iako različiti podtipovi gena HLA-B27 vežu različite peptide, ipak se raspored aminokiselina u peptidima preklapa. Analiza peptida pokazala je da se radi o peptidima koji gotovo uvijek na poziciji 2 imaju aminokiselinu arginin, a na poziciji 9 histidin. Smatra se da poznavanje kombinacija peptida koje vežu molekule HLA-B27 kao i poznavanje kristalografske strukture samih molekula HLA-B27 te otkrića važnosti pozicija 24, 45, 67, 114 i 116 može dati odgovore na ulogu gena, odnosno molekula HLA-B27 u nastanku spondiloartropatija (4,5).

Hipoteza upale koja nije ovisna o antigenskoj prezentaciji, već je povezana sa stresnim odgovorom endoplazmatskog retikuluma što uzrokuje nagomilavanje teških lanaca molekule HLA-B27 bez β_2 mikroglobulina. Uslijed nagomilavanja teških lanaca dolazi do stvaranja homodimera (2 teška lanca međusobno su spojena disulfidnom vezom na poziciji 67). No, sadašnja saznanja ne daju odgovore je li stvaranje homodimera specifično i je li povezano s nastankom spondiloartropatija, odnosno imaju li HLA-B27 negativni bolesnici homodimere drugih molekula HLA (6,7).

Gen HLA-B27 pokazuje veliki polimorfizam koji je u prošlosti bio više izražen u Aziji nego u Europi, gdje su populacije puno sličnije s obzirom na zastupljenost pojedinih podtipova. Do danas su poznata 24 različita podtipa tj. alela gena HLA-B27, međutim taj se broj mijenja iz godine u godinu (8). Pojedini aleli se označavaju od HLA-B*2701 do -B*2725 s time da nema alela HLA-B*2722 koji je greškom 2000. godine prijavljen kao novi alel. Dvije godine kasnije, naknadnim sekvencioniranjem cijelog alela HLA-B*2722, utvrđeno je da se ne radi o novom podtipu nego da je riječ o već poznatom alelu B*2706. Stoga, da bi se izbjeglo ponavljanje takvih pogrešaka u budućnosti, neophodno je pri otkriću novih alela sekvencionirati ne samo egzon 2, već i egzon 3, odnosno introne potencijalnih novih alela HLA razreda I. Od početka devedesetih godina prošlog stoljeća i sve veće primjene molekularnih metoda u određivanju gena HLA razreda I otkrivana su godišnje prosječno 2 podtipa gena HLA-B27. Od svih danas poznatih podtipova, alel HLA-B*2705 je pokazao najveću rasprostranjenost i predominantan je unutar populacija bijele rase (8). Uočen je i u populacijama drugih rasa, a rasprostire se od sjevera Kanade (Eskimi), preko Rusije, sjeverne Indije, zapadne Afrike, do Polinezije i Koreje (slika 3). Učestalost alela

Slika 3. Raspodjela alela HLA-B*27 u svijetu
Figure 3. The distribution of HLA-B27 alleles in the world

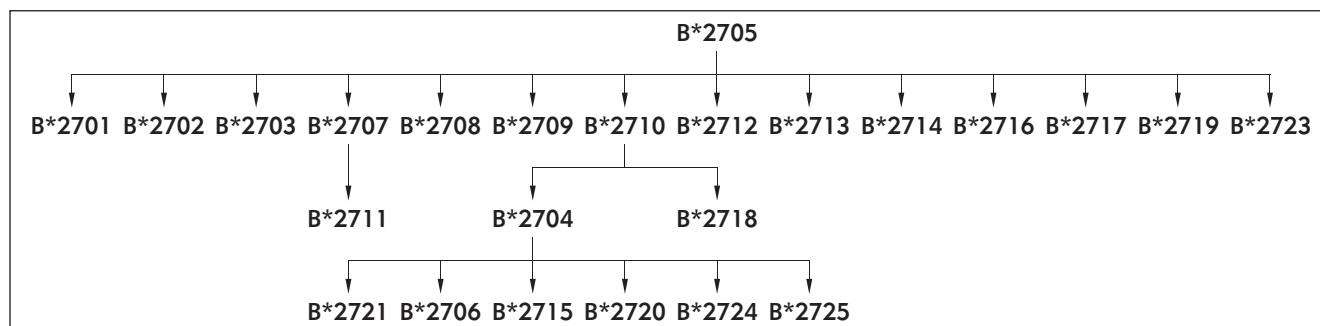


HLA-B*2705 raste od juga prema sjeveru zemljine kugle, što može biti rezultat migracija sa sjevera Europe prema Aziji što je dovelo do prisutnosti ovog alela na južnim područjima zemljine kugle. Drugi najčešći alel među bijelcima, alel HLA-B*2702 uglavnom je uočen među populacijama bijele rase, a s malom učestalošću se pojavljuje i među nekima od populacija žute rase. Važno je spomenuti da je među Židovima i Berberima koji sada naseljavaju sjeverna područja Afrike, a došli su s Bliskog Istoka, alel HLA-B*2702 dominantan. Među HLA-B27 pozitivnim Berberima uz ovaj alel uočen je još samo alel HLA-B*2705. Ovi su nalazi naveli na pretpostavku da je alel HLA-B*2702 nastao konverzijom gena iz alela HLA-B*2705 baš na Bliskom Istoku te da se iz tog dijela svijeta proširio u sjevernu Afriku

odnosno u Europu i dalje po svijetu. Osim ova dva podtipa gena HLA-B27, nađeni su i drugi podtipovi, ali s vrlo niskom zastupljenošću. Tako su na primjer, aleli HLA-B*2708 i -B*2709 za sada uočeni samo među ispitanicima u Europi. Alel HLA-B*2708 je nađen samo kod 2 ispitanika u Velikoj Britaniji i kod jednog bolesnika s AS-om na Azorima, dok je alel HLA-B*2709 uočen među stanovnicima Sardinije. Među stanovnicima Afrike, osim alela HLA-B*2705 i -B*2702 prisutan je i alel HLA-B*2703 (>>20%). Treba istaknuti da je broj istraživanih i referiranih populacija iz Afrike znatno manji nego npr. iz Europe ili Azije te je možda u tome objašnjenje malog broja različitih alela HLA-B27 među stanovnicima Afrike. U Aziji su uočeni aleli HLA-B*2704, -B*2706, -B*2705, i -B*2702 pri čemu u različitim populacijama najveću zastupljenost pokazuju različiti podtipovi gena HLA-B27 (slika 3). Raspodjela podtipova HLA-B*2701, -B*2710, -B*2711, -B*2712 i -B*2713 je još nepoznata i nepotpuna te će tek buduća istraživanja dati odgovor o njihovoj zastupljenosti u različitim populacijama u svijetu. Naime, prema podacima alel HLA-B*2701 je uočen u vrlo malom postotku (1%) u Danskoj među HLA-B27 pozitivnim osobama kao i u Španjolskoj (9-11). Međutim sve dosadašnje podatke o rasprostranjenosti pojedinih alela gena HLA-B27 treba uzeti s rezervom jer nisu kompletni. Naime, neke populacije su istraživane prije desetak godina, a neke u posljednjih nekoliko godina kada je broj poznatih podtipova gena HLA-B27 mnogo veći. Ovakvom mišljenju idu u prilog i rezultati rada autora iz Nizozemske koji su unutar skupine od 78 osoba pozitivnih za antigen HLA-B27 našli 11 različitih podtipova (12). Istraživanja provedena u Hrvatskoj otkrila su osim učestalosti alela HLA-B*2705 i HLA-B*2702, i vrlo nisku (2%) zastupljenost alela HLA-B*2704 (13,14).

Analiza redoslijeda parova baza pojedinih podtipova, kao i njihova rasprostranjenost u svijetu dovela je do zaključka da je najstariji podtip gena HLA-B27 alel HLA-B*2705, iz kojeg su nastajali svi ostali podtipovi uslijed jednog ili više genetskih događaja (slika 4; Odnos među pojedinim alelima HLA-B27 napravljen je na temelju raznovrsnosti egzona 2, raznovrsnost egzona 3 i introna nije uzeta u obzir jer sekvence za brojne alele nisu precizne ili uopće nisu napravljene. Za alele HLA-B*2708, -B*2712, -B*2716 ne može se sa sigurnošću reći koji je njihov evolucijski razvoj jer se alel HLA-B*2708 razlikuje od alela HLA-B*2705 u aminokiselinama na pozicijama 77, 80, 82, 83, alel HLA-B*2716 na pozicijama 69, 70, 71, a alel HLA-B*2712 je različit od alela HLA-B*2705 u aminokiselinama na svim tim pozicijama, te je stoga mogao nastati ili od HLA-B*2708 ili od od HLA-B*2716 ili direktno od HLA-B*2705. Upitna je i evolucija alela HLA-B*2721 koji je mogao nastati iz alela HLA-B*2704 od kojeg se razlikuje za pozicije 97, 114 i 116 ili pak od alele HLA-B*2706 od kojeg je

Slika 4. Pretpostavljena evolucija poznatih podtipova gena HLA-B27
 Figure 4. Proposed evolutionary relationship among HLA-B27 subtypes



različiti samo za aminokiselinu na poziciji 97.). Najčešće je pri tome bila riječ o konverzijama gena, a u manjem broju slučajeva o točkastim mutacijama. Kao primjer točkastih mutacija mogu nam poslužiti aleli HLA-B*2703, -B*2717 i -B*2709 koji su nastali točkastim mutacijama na poziciji 59 unutar domene α_1 , odnosno na poziciji 116 unutar domene α_2 . Nasuprot tomu alel HLA-B*2704, dominantan podtip u populacijama žute rase, najvjerojatnije je nastao mnogo složenijim putem. Pretpostavlja se da je nastao kao rezultat triju neovisnih genetskih događaja tj. izmjene po jedne aminokiseline u svakoj pojedinoj domeni. Na temelju sekvenci alela HLA-B27 napravljena je klasifikacija svih poznatih podtipova u tri odvojene skupine (15). Pri tome nije uzeta u obzir domena α_3 (pozicija 211) kao ni polimorfizam unutar introna koji su se također pokazali raznovrsnim iz jednostavnog razloga što sekvence tih regija nisu poznate tj. napravljene za sve do danas poznate alele. Ovakva bi podjela mogla biti izuzetno važna i korisna za sva daljnja biokemijska i funkcionalna istraživanja gena HLA-B27.

Prva skupina obuhvaća alele koji se od alela HLA-B*2705 razlikuju u samo jednoj aminokiselini nastaloj uslijed točkaste mutacije ili konverzije gena: HLA-B*2713 (vodeća sekvencija); HLA-B*2703, -B*2717 (domena α_1); HLA-B*2709, -B*2710 (domena α_2).

Druga skupina alela razlikuje se od alela HLA-B*2705 u više aminokiselina unutar iste domene nastalih uslijed konverzija gena; HLA-B*2701, -B*2702, -B*2708, -B*2712, -B*2716, -B*2723 (domena α_1); HLA-B*2707, -B*2714, -B*2719 (domena α_2).

Treća skupina uključuje alele koji su nastali iz drugih potipova gena HLA-B27, a ne iz podtipa HLA-B*2705. HLA-B*2704 i -B*2718 nastali su mutacijom iz HLA-B*2710. HLA-B*2711 nastao je mutacijom iz HLA-B*2707. HLA-B*2706, -B*2715, -B*2720, -B*2721, -B*2724, -B*2725 nastali su mutacijom iz HLA-B*2704, s time da je alel HLA-B*2721 mogao nastati i iz alela HLA-B*2706.

Glavno pitanje koje se postavlja u svim istraživanjima povezanosti gena HLA-B27 i AS-a je koji je od tih podtipova podložan za AS, a koji nije. Naime, opće je poznata činjenica da razlike u slijedu aminokiselina

imaju utjecaja na specifičnost vezanja pojedinih peptida, odnosno na kemijske i funkcionalne značajke same molekule HLA-B27. Mnogi od podtipova nađeni su kod samo jednog ili nekoliko pojedinaca te je stoga njihova povezanost s AS-om nejasna i upitna. Neka od istraživanja pokazala su da pojedini bolesnici s AS-om nose neki od rijetkih alela HLA-B27, stoga bez molekularnih istraživanja s velikim brojem bolesnika nije moguće donijeti zaključak o njihovoj ulozi u razvoju AS-a. Dosadašnja populacijska istraživanja, provedena širom svijeta, pokazala su da su aleli HLA-B*2702, -B*2704, -B*2705 i -B*2707 podložni za AS (16-18). Za alel HLA-B*2708 postoje oprečni rezultati, obiteljska istraživanja pokazala su da je povezan s AS-om, dok su Sudarsono i sur. zaključili da nije povezan (19). Međutim, opsežna istraživanja za ovaj podtip nisu napravljena. Za alel HLA-B*2703, prisutan među crncima zapadne Afrike i SAD-a, također nije jasno je li povezan s AS-om. Naime, Brown i sur., koji su analizirali populaciju Gambije otkrili su da ni alel HLA-B*2703, a ni alel HLA-B*2705 nisu povezani s AS-om. Autori smatraju da unutar ove populacije postoji nepoznati, zaštitni, genski biljeg za bolest (20). Istraživanja provedena u Senegalu izvijestila su o tri bolesnika s AS-om koji su bili pozitivni za alel HLA-B*2703, što navodi na zaključak da je ovaj podtip ipak podložan za bolest (21). Za alele HLA-B*2706 i -B*2709, koji su vrlo ograničeno rasprostranjeni, također postoje oprečni rezultati. Naime, prva populacijska istraživanja (provedena u Kini) o povezanosti alela HLA-B*2706 i AS-a ukazala su na postojanje veze s alelom HLA-B*2704, ali ne i s alelom HLA-B*2706. Do istih zaključaka došli su i autori iz Tajlanda, Indonezije, a istraživači iz Singapura unutar skupine od 25 bolesnika sa spondiloartropatijama našli su jednog bolesnika s podtipom HLA-B*2706 (22, 23). Sve to govori u prilog slaboj povezanosti ili o izostanku povezanosti podtipa HLA-B*2706 i AS-a unutar onih populacija u kojima su drugi podtipovi gena HLA-B27 povezani s bolešću. Slična je situacija i s alelom HLA-B*2709 koji je s visokom učestalošću od 25% nađen među HLA-B27 pozitivnim osobama, ali ne i među bolesnicima na Sardiniji. Do istih saznanja došli su i autori iz kontinentalne Italije, gdje ovaj alel nije nađen

među bolesnicima iako mu je učestalost među zdravim HLA-B27 pozitivnim osobama približno 3%. Međutim, postoje podaci o četiri bolesnika koji su bili nositelji alela HLA-B*2709 i imali nedefinirane spondiloartropatije (8,24). Uočenu povezanost AS-a s alelima HLA-B*2701 i -B*2710 unutar obitelji bolesnika s AS-om neophodno je potvrditi opsežnijim populacijskim istraživanjima (8). Bez obzira na dosadašnje rezultate za donošenje bilo kakvog konačnog zaključka neophodno je provesti još mnoga istraživanja u koja će biti uključene i druge populacije kao i mogućnost analize novootkrivenih podtipova. Naime, rezultati povezanosti AS-a i pojedinih podtipova gena HLA-B27 stvarno su značajni ako uzmemo u obzir sličnosti u strukturi između alela HLA-B*2705 i -B*2709 odnosno između alela HLA-B*2704 i -B*2706. Ali, isto tako nije moguće donijeti konačan zaključak o negativnoj povezanosti pojedinih podtipova jer treba uvijek imati na umu da je riječ o vrlo složenoj multigenetskoj bolesti za čiji nastanak važnu ulogu igraju i drugi geni, a ne samo gen HLA-B27.

U suprotnosti s velikim brojem radova koji se bave bolesnicima s AS-om pozitivnih za gen HLA-B27 postoji neusporedivo manji broj radova koji se bavi bolesnicima s AS-om, koji međutim nisu nositelji gena HLA-B27. Još je tijekom Devetog međunarodnog radnog sastanka o tkivnoj podudarnosti (Ninth International Histocompatibility Workshop) održanog 1984. godine jedan od predmeta istraživanja bila skupina bolesnika koji su imali AS, ali nisu imali antigen HLA-B27 (25). U istraživanje je bilo uključeno 19 laboratorija širom svijeta, među njima i Zavod za tipizaciju tkiva KBC-Zagreb. U toj je međunarodnoj studiji među bolesnicima, uočena povećana učestalost ili jednog od antigena (HLA-B7, -B22, -B13) iste križnoreaktivne skupine kojoj pripada i antigen HLA-B27 ili jednog od antigena povezanih s psorijazom (HLA-B38, -B39, -B57). Noviji radovi iznose rezultate o povećanoj učestalosti alela HLA-B*39 među japanskim bolesnicima s AS-om što je u skladu s rezultatima koje je dobio Khan i sur. prije tridesetak godina. Oni su također uočili povećanu učestalost antigena HLA-B16 (ovaj antigen je kasnije podijeljen na dva zasebna

antigena HLA-B38 i -B39) među bolesnicima negativnim za HLA-B27 (26,27). Istraživanje provedeno u Togu iz 2002. godine među tamošnjim bolesnicima s AS-om (N=8) otkrilo je povećanu zastupljenost alela HLA-B*1403. Pri tome treba napomenuti da je učestalost AS-a u Togu mala te je stoga mala i ispitivana skupina. Alel HLA-B*1403 nije nađen među zdravim ispitanicima (N=85) već samo alel HLA-B*1402 kod dva ispitanika (28). Ova dva alela se međusobno razlikuju za samo jednu aminokiselinu na poziciji 156 (29). S obzirom na malu učestalost tog alela kao i na mali broj dostupnih, a time i obrađenih bolesnika, potreban je veliki oprez kod donošenja bilo kakvog konačnog zaključka. I dok je alel HLA-B*1403 nađen samo među afričkim i američkim crncima, alel HLA-B*1402 je rasprostranjen diljem svijeta i za sada nitko nije izvijestio o njegovoj povezanosti s AS-om. Povezanost alela HLA-B*1403 i -B*3901 s AS-om zanimljiva je zbog sličnosti s molekulom HLA-B27 u građi pukotine, osobito džepa B, uključujući i kritične pozicije 45 (glutamin) i 67 (cistein). Premda molekula HLA-B*1402 ima istu građu pukotine, vezanje peptida nije strogo ograničeno samo na one koji imaju arginin na poziciji 2 kao što je slučaj s molekulom HLA-B27 (30). Dokazano je da sve molekule HLA-B27 prepoznaju slične peptide koji na poziciji 2 imaju arginin, a njihove su međusobne razlike vezane uz poziciju 9. Za sada nema podataka o vrsti peptida koji se vežu na molekule HLA-B*1403 ali su vjerojatno slični onima koje veže molekula HLA-B*1402. Svi ovi podaci potkrepljuju ideju o važnosti džepa B unutar pukotine za vezanje peptida na molekuli HLA za razvoj bolesti.

Za stvaranje potpune i jasne slike o evoluciji, polimorfizmu, raspodjeli pojedinih podtipova gena HLA-B27, u svijetu kao i povezanosti s AS-om odnosno drugim spondiloartropatijama, neophodno je istraživanja nastaviti i proširiti i na druge, do danas ne analizirane populacije. Isto bi tako bilo korisno proširiti genetska istraživanja bolesnika sa spondiloartropatijama koji nisu pozitivni za gen HLA-B27, te tako doći do odgovora na brojne i dalje prisutne nepoznanice vezane uz ovu problematiku, osobito koliko i koji su to geni podložni za bolest.

Literatura

1. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HLA-A27. *Lancet* 1973;1:904-907.
2. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Annals of Internal Medicine* 2002;136:896-907.
3. Benjamin R, Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunology Today* 1990;11:137-142.
4. Allen RL, Bowness P, McMichael A. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *Immunogenetics* 1999;50:220-227.
5. Edwards JC, Bowness P, Archer JR. Jekyll and Hyde: the transformation of HLA-B27. *Immunology Today* 2000;21:256-260.
6. Colbert RA. HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? *Molecular Medicine Today* 2000;6:6665-6670.
7. Mear JP, Schreiber KL, Munz C. i sur. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *Journal of Immunology* 1999;163:6665-6670.

8. Ramos M, Lopez de Castro JA. HLA-B27 and pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens* 2002; 60:191-205.
9. Armas JB, Gonzalez S, Martinez-Borra J. i sur. Susceptibility to ankylosing spondylitis is independent of the Bw4 and Bw6 epitopes of HLA-B27 alleles. *Tissue Antigens* 1998;53:237-243.
10. Arnaiz-Villena A, Martinez-Laso J, Gomez-Casado E. i sur. Relatedness among Basques, Portuguese, Spaniards, and Algerians studied by HLA allelic frequencies and haplotypes. *Immunogenetics* 1997;47(1):37-43.
11. Garcia-Fernandez S, Gonzalez S, Mina-Bianco A. i sur. New insights regarding HLA-B27 diversity in the Asian population. *Tissue Antigens* 2001;58:259-262.
12. Voorter CEM, Swelsen WTN, van den Berg-Loonen EM. B*27 in molecular diagnostics: Impact of new alleles and polymorphism outside exons 2 and 3. *Tissue Antigens* 2002;60:25-35.
13. Grubić Z, Kerhin-Brkljačić V, Čečuk-Jeličić E, Kaštelan A. Imunogenetska istraživanja sustava HLA u obitelji bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. *Reumatizam* 2000;47(1):13-19.
14. Grubić Z, Kerhin-Brkljačić V, Perić P, Čečuk-Jeličić E, Žunec R, Kaštelan A. HLA-B27 subtypes in Croatian patients with ankylosing spondylitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2001;30(1):51-52.
15. Blanco-Gelaz MA, Lopez-Vazquez A, Garcia-Fernandez S, Martinez-Borra J, Gonzalez S, Martinez-Borra C. Genetic Variability, Molecular Evolution, and Geographic Diversity of HLA-B27. *Human Immunology* 2001;62:1042-1050.
16. Bowness P, Zaccari N, Bird L, Jones EY. HLA-B27 and disease pathogenesis: new structural and functional insights. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 1999;45:1-10.
17. Sudarsono D, Hadi S, Mardjuadi A. i sur. Evidence that HLA-B*2706 is not protective against spondyloarthropathy. *Journal of Rheumatology* 1999;26(7):1634-1537.
18. McMichael A, Bowness P. HLA-B27: natural function and pathogenetic role in spondyloarthritis. *Arthritis Research* 2002;4(3):S153-S158.
19. Varnavidou-Nicolaidou A, Karpasitou K, Georgiou D. i sur. HLA-B27 in the Greek Cypriot Population: Distribution of subtypes in patients with ankylosing spondylitis and other HLA-B27-related diseases. The possible protective role of B*2707. *Human Immunology* 2004; 65(12):1454-1454.
20. Brown MA, Jepson A, Young A, Whittle HC, Greenwood BM, Wordsworth BP. Ankylosing spondylitis in West Africans-evidence for a non-HLA-B27 protective effect. *Annals of Rheumatic Diseases* 1997;56(1):68-70.
21. Khan MA. Update: the twenty subtypes of HLA-B27. *Current Opinion in Rheumatology* 2000;12(4):235-238.
22. Lopez de Castro JA. HLA-B27: portraying immunodominant viral epitopes. *European Journal of Immunology* 2005;35:336-340.
23. Shankarkumar U, Ghosh K, Mohanty D. HLA-B27 polymorphism in Western India. *Tissue Antigens* 2002;60:98-101.
24. Yang KL, Chen IH, Hsiao CK. i sur. Polymorphism of HLA-B27 in Taiwanese Chinese. *Tissue Antigens* 2003;63:476-479.
25. Edmonds J, Bashir H, Thomsen G, Carbonara AO. HLA-B27 negative ankylosing spondylitis. U: Albert ED, Bauer MP, Mayr WR, ur. *Histocompatibility Testing* 1984. Berlin: Springer-Verlag. 1984:388-394.
26. Shankarkumar U, Ghosh K, Mohanty D. Novel HLA B*2714 and B*2708 allele associations in seronegative spondylarthritis patients and haemophilia patients with chronic synovitis in India. *Tissue Antigens* 2003;62:175-178.
27. Khan MA, Kushner I, Braun WE. B27-negative HLA-Bw16 in ankylosing spondylitis. *Lancet* 1978; 1:1370-1371.
28. Lopez-Larrea C, Mijiyawa M, Gonzalez S. i sur. Association of ankylosing spondylitis with HLA-B*1403 in a West African population. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(11):2968-2971.
29. Sobao Y, Tsuchiya N, Takiguchi M, Tokunaga K. Overlapping peptide-binding specificities of HLA-B27 and B39: evidence for a role of peptide supermotif in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:175-180.
30. Buxton SE, Benjamin RJ, Clayberger C, Parham P, Krensky AM. Anchoring pockets in human histocompatibility complex leucocyte antigen (HLA) class I molecules: Analysis of the conserved B ("45") pocket of HLA-B27. *Journal of Experts in Medicine* 1992;175:809-820.