

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Tereza Lennerová

Populační rozdíly v distribuci alely HLA-B27 ve vztahu k ankylozující spondylitidě

Population differences in the distribution of HLA-B27 allele in ankylosing spondylitis

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Markéta Fojtíková, Ph.D.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 12. 5. 2014

.....

Tereza Lennerová

Poděkování:

Ráda bych poděkovala MUDr. Markétě Fojtíkové, Ph.D. za ochotu, vstřícnost, věnovaný čas a cenné rady při psaní této práce.

Abstrakt

Ankylozující spondylitida (AS) je chronické zánětlivé onemocnění, které postihuje zejména páteř a sakroiliakální klouby. Tato choroba má genetické pozadí a je silně asociována s genem HLA-B27, který se vyskytuje přibližně u 90 % pacientů. Prevalence ankylozující spondylitidy zpravidla koreluje s frekvencí HLA-B27. Míra asociace HLA-B27 s AS se však liší mezi různými populacemi a je také rozdílná pro jednotlivé alely genu HLA-B27. Některé alely mohou zvyšovat riziko ankylozující spondylitidy, zatímco jiné mohou mít vůči jejímu vzniku protektivní účinek. Tato práce se zabývá populačními rozdíly ve výskytu jednotlivých alel HLA-B27 a jejich vztahem k rozvoji ankylozující spondylitidy.

Klíčová slova: ankylozující spondylitida, HLA-B27, alela, subtyp, populační rozdíly

Abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease affecting mainly the spine and the sacroiliac joints. This disorder has a genetic background and is strongly associated with HLA-B27 gene which occurs in about 90 % of patients. The prevalence of ankylosing spondylitis usually correlates with the frequency of HLA-B27. The strength of association HLA-B27 with AS varies between different populations and is also distinct for individual alleles of HLA-B27 gene. Some alleles can increase a risk of ankylosing spondylitis while others may have a protective effect. This work deals with the population differences in the occurrence of HLA-B27 alleles and their relation to development of ankylosing spondylitis.

Key words: ankylosing spondylitis, HLA-B27, allele, subtype, population differences

Obsah

1	Úvod	1
2	Hlavní histokompatibilní komplex	2
2.1	HLA I. třídy	2
2.1.1	HLA geny I. třídy	2
2.1.2	HLA molekuly I. třídy	2
2.2	HLA II. třídy	4
2.2.1	HLA geny II. třídy	4
2.2.2	HLA molekuly II. třídy	4
2.3	HLA III. třídy	4
2.4	HLA dědičnost	5
2.5	HLA polymorfismus	5
3	Spondyloartritidy	6
3.1	Ankylozující spondylitida	6
3.2	Ostatní spondyloartritidy	7
3.3	Léčba	7
4	HLA-B27	8
4.1	Vazebný žlábek	8
4.2	Vyšetření HLA	9
5	HLA-B27 v genetice ankylozující spondylitidy	10
5.1	Ankylozující spondylitida a HLA-B27	10
5.1.1	Kavkazská populace	11
5.1.2	Asijská populace	12
5.1.3	Africká populace	13
5.2	Hypotézy o příčině asociace HLA-B27 s AS	15
5.2.1	Hypotéza o artritogenním peptidu	15
5.2.2	Hypotéza o misfoldingu	16
5.2.3	Hypotéza o homodimerech na buněčném povrchu	16
6	Diskuze	17
7	Závěr	20
9	Seznam použitých zkratk	21
10	Seznam použité literatury	22
11	Internetové zdroje	31

1 Úvod

Hlavní histokompatibilní komplex je genetický systém, který je u člověka označován jako HLA a nachází se na krátkém raménku 6. chromozomu. HLA geny kódují membránové glykoproteiny, které prezentují antigeny buňkám imunitního systému a zajišťují účinnou obranu proti patogenům. Některé z těchto genů jsou však spojeny s různými chorobami, mezi které patří i ankylozující spondylitida.

Ankylozující spondylitida je chronické zánětlivé revmatické onemocnění, které napadá především páteř a sakroiliakální klouby. Mohou se ale objevovat i entezitidy, postižení periferních kloubů či mimokloubní manifestace. Tato choroba se vyskytuje častěji u mužů než u žen a její první příznaky se začínají projevovat okolo 25. roku života. Na rozvoji ankylozující spondylitidy se podílí několik genů a do jisté míry také environmentální faktory. Nejvíce rizikový gen je HLA-B27, který je přítomen i u více než 90 % pacientů (Brown et al., 1996).

Gen pro HLA-B27 je vysoce polymorfní, jeho alely se liší rozšířením v jednotlivých populacích a také mírou asociace s ankylozující spondylitidou (Gonzalez-Roces et al., 1997). Některé alely tak mohou zvyšovat riziko rozvoje této nemoci, jiné mohou naopak působit protektivně. Jedna alela může mít dokonce v různých populacích jiný účinek. Nejrozšířenější alelou je HLA-B*27:05, která se vyskytuje po celém světě a prokazatelně asociuje s ankylozující spondylitidou (Khan, 2000). Ostatní alely můžeme většinou nalézt pouze v určité populaci. Většina z nich je navíc příliš vzácná, a proto u nich nelze určit, zda s ankylozující spondylitidou asociují či nikoli.

Cílem této práce bylo popsat rozdíly v zastoupení jednotlivých alel genu HLA-B27 v kavkazské, asijské a africké populaci a míru jejich asociace s ankylozující spondylitidou.

2 Hlavní histokompatibilní komplex

Hlavní histokompatibilní komplex MHC (major histocompatibility complex) je vysoce polymorfní genetický systém obratlovců zajišťující tkáňovou neslučitelnost. Produktem MHC genů jsou MHC glykoproteiny, které se nacházejí na povrchu téměř všech buněk. Jejich úkolem je vázat peptidové fragmenty a vystavovat je T lymfocytům. To umožňuje tělu rozeznat vlastní a cizorodé struktury. U člověka je tento systém označován jako HLA (human leukocyte antigens) a nachází se na krátkém raménku 6. chromozomu – 6p21.31. Tato oblast zaujímá přibližně 3,6 Mbp a obsahuje 224 genů, přičemž 40 % z nich je spojeno s imunitními reakcemi (The MHC sequencing consortium, 1999). Rozlišujeme tři hlavní skupiny HLA genů – I., II. a III. třídy. Pouze první dvě třídy kódují HLA antigeny.

2.1 HLA I. třídy

2.1.1 HLA geny I. třídy

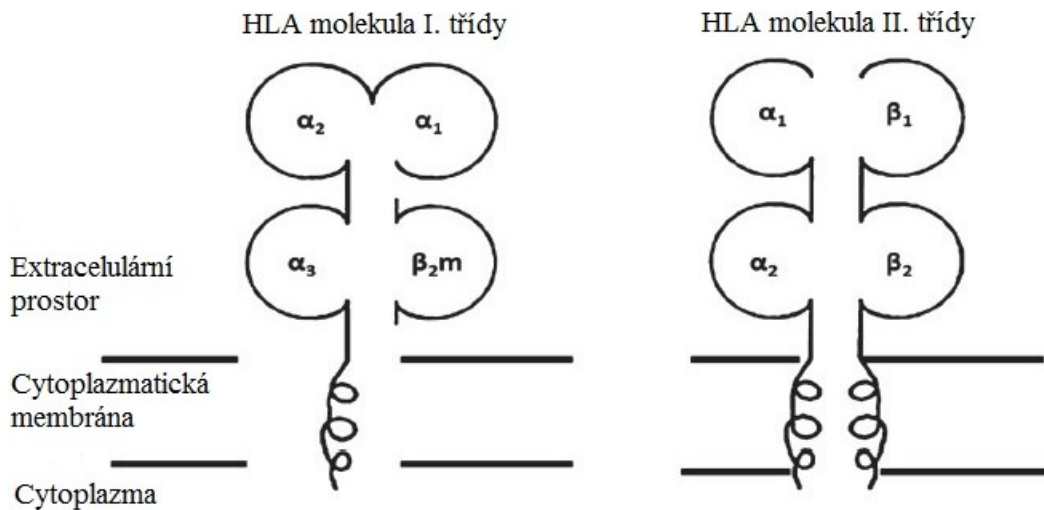
Oblast HLA genů I. třídy je na chromozomu umístěna nejdále od centromery. Zahrnuje lokusy klasických genů (HLA-A, HLA-B a HLA-C), neklasických genů (HLA-E, HLA-F, HLA-G) a pseudogenů. Klasické geny obsahují 8 exonů, které kódují jednotlivé části těžkého řetězce HLA glykoproteinu I. třídy (Gene Database [online]). Tyto geny se oproti genům neklasickým vyznačují vysokým stupněm polymorfismu (Tabulka 1).

Gen	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-E	HLA-F	HLA-G
Počet alel	2579	3285	2133	15	22	50

Tabulka 1: Počet alel pro jednotlivé HLA geny I. třídy (k lednu 2014)
(převzato a upraveno podle Robinson et al., 2011; *HLA Alleles Numbers [online]*)

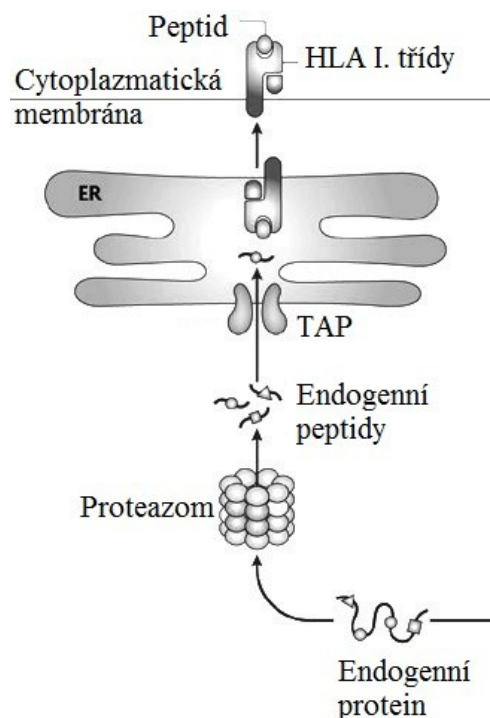
2.1.2 HLA molekuly I. třídy

HLA glykoproteiny I. třídy nalezneme na téměř všech jaderných buňkách. Skládají se z těžkého a lehkého řetězce. Těžký řetězec (α) je polypeptid o velikosti 45 kD, který má tři extracelulární domény (α_1 , α_2 , α_3), část transmembránovou a část intracelulární. Lehký řetězec (β_2m), extracelulární β_2 -mikroglobulin o velikosti 12 kD, je nekovalentně vázán k řetězci α a je kódován chromozomem 15 (Obr. 1). Podjednotky α_1 a α_2 vytvářejí na vrcholu molekuly žlábek. Jeho dno je tvořeno osmi antiparalelními β -řetězci, které jsou ohraničeny α -helixy (Bjorkman et al., 1987a). Žlábek slouží jako vazebné místo pro peptid dlouhý nejčastěji 8-10 aminokyselin, který je endogenního původu a je rozeznáván receptorem CD8+ T lymfocytu (Pamer and Cresswell, 1998).



Obr. 1: Schematická struktura HLA molekul I. a II. třídy
(převzato a upraveno podle Sharma et al., 2011)

Ke spojení α řetězce, β_2 -mikroglobulinu a peptidu dochází v endoplazmatickém retikulu (ER). Peptidy prezentované na HLA glykoproteinech I. třídy vznikají v cytoplasmě degradací proteinů v proteazomu (Rock et al., 1994). Jejich transport do endoplazmatického retikula zajišťují molekuly TAP (transporters associated with antigen processing) patřící do rodiny ABC transportérů (Androlewicz et al., 1993). V luminu endoplazmatického retikula se peptid naváže do žlábků HLA molekuly a celý tento komplex je poté transportován na povrch buňky (Obr. 2).



Obr. 2: Vazba peptidu na HLA molekulu I. třídy a transport komplexu na buněčný povrch
(převzato a upraveno podle Klein et al., 2009)

2.2 HLA II. třídy

2.2.1 HLA geny II. třídy

Lokusy HLA genů, které kódují HLA antigeny II. třídy, označujeme jako HLA-DP, HLA-DQ a HLA-DR. Tyto geny kódují α i β řetězce HLA glykoproteinů, přičemž gen kódující řetězec α obsahuje 5 exonů a gen kódující řetězec β 6 exonů (Gene Database [online]). Do této oblasti patří ještě lokusy HLA-DM a HLA-DO, jejichž genové produkty napomáhají transportu HLA molekul s peptidem na buněčný povrch. K lednu 2014 bylo pro HLA geny II. třídy objeveno celkem 2409 alel (Robinson et al., 2011; HLA Alleles Numbers [online]).

2.2.2 HLA molekuly II. třídy

HLA glykoproteiny II. třídy se vyskytují jen na buňkách prezentujících antigen (makrofágy, monocyty, dendritické buňky a B lymfocyty). Tvoří je nekovalentně spojené polypeptidové řetězce α a β o velikostech přibližně 30 kD. Oba řetězce obsahují dvě extracelulární domény (α_1 , α_2 a β_1 , β_2), dále část transmembránovou a intracelulární (Obr. 1). Na konci extracelulární části je podjednotkami α_1 a β_1 vytvořen žlábek (Brown et al., 1993), který je na koncích otevřený a umožňuje tak navázání delšího peptidu o velikosti 13 a více aminokyselin (Rudensky et al., 1991). Ten je exogenního původu a je rozpoznáván receptorem CD4+ T lymfocytu.

HLA molekuly II. třídy v endoplazmatickém retikulu asociují s invariantním řetězcem. Invariantní řetězec (Ii) je membránový glykoprotein, který brání předčasnému navázání peptidu (Roche and Cresswell, 1990) a směřuje celý komplex do endozomálního kompartmentu (Bakke and Dobberstein, 1990). Působením proteáz je invariantní řetězec degradován až na malý fragment CLIP (class II-associated invariant chain peptide), který je vázán ve žlábku podobně jako antigenní peptid (Ghosh et al., 1995). Uvolnění CLIP fragmentu zajišťuje molekula HLA-DM (Denzin and Cresswell, 1995). Díky tomu může dojít k vazbě peptidu, vzniklého rozštěpením proteinu přijatého endocytózou, na HLA glykoproteiny II. třídy a k transportu na buněčný povrch.

2.3 HLA III. třídy

Geny pro HLA III. třídy nekódují HLA antigeny, ale jiné důležité složky imunitního systému. Patří mezi ně molekuly komplementu C2, C4 a faktor B. Dále se zde nacházejí geny pro faktor nekrotizující nádory TNF (tumor necrosis factor), proteiny tepelného šoku Hsp (heat shock proteins) a další.

2.4 HLA dědičnost

Každý jedinec nese unikátní sestavu HLA alel, které jsou těsně vázány a dědí se jako celá sada (haplotyp). Alely jsou vůči sobě kodominantní, v každém lokusu jsou tak exprimovány obě dvě, jedna přijatá od matky a druhá od otce. Pokud jsou tyto alely stejné, je jedinec v daném lokusu homozygotní, pokud ne, je jedinec heterozygotní.

HLA geny jsou také charakteristické vazebnou nerovnováhou, což znamená, že se v populaci vyskytuje určitá kombinace alel častěji, nebo naopak méně často, než by se očekávalo na základě jejich frekvencí.

2.5 HLA polymorfismus

Pro HLA geny je typický významný polymorfismus – výskyt desítek až stovek různých variant daného genu (alel) v populaci. Polymorfismus se nejvíce projevuje variabilitou aminokyselin ve vazebném žlábků pro antigen či v jeho okolí (Bjorkman et al., 1987b). Jednotlivé HLA molekuly se díky tomu následně liší sekundární a terciární strukturou. Uspořádání aminokyselin ve žlábků ovlivňuje i schopnost vázat různé peptidy. Aby se mohl peptid na danou HLA molekulu navázat, musí vykazovat určitý vazebný motiv (Falk et al., 1991).

Význam polymorfismu spočívá ve schopnosti vázat velké množství antigenů, čímž je zaručena vysoká ochrana proti širokému spektru patogenů. Na jednu molekulu HLA se mohou navázat pouze určité peptidy. Každý člověk nese na povrchu svých buněk těchto molekul několik, ale i tak může dojít k tomu, že se objeví antigen, který se nebude moci na žádnou z nich navázat. Díky vysoké variabilitě HLA v populaci je však velmi pravděpodobné, že se tento antigen bude vázat na HLA molekuly jiných jedinců. Polymorfismus alel a haplotypů v HLA oblasti vykazuje významné populační odlišnosti a určuje dostatečný repertoár vazebných míst pro endogenní a exogenní peptidy.

HLA polymorfismus ovlivňuje i náchylnost jedinců k určitým chorobám. Jednotlivé alely mohou zvyšovat, nebo naopak snižovat riziko rozvoje onemocnění. Některé HLA molekuly jsou spojeny s autoimunitními chorobami, mezi které patří ankylozující spondylitida, narkolepsie, celiakie a další (Thorsby and Lie, 2005). U jiných HLA molekul bylo prokázáno, že mají protektivní účinek, a to například vůči rozvoji AIDS (Flores-Villanueva et al., 2001). Polymorfismus HLA také způsobuje problémy při transplantacích, protože rozdíly mezi HLA glykoproteiny dárce a příjemce mohou vést k odhojení transplantátu.

3 Spondyloartritidy

Mezi spondyloartritidy (SpA) řadíme skupinu chronických zánětlivých onemocnění, která postihují především páteř a sakroiliakální klouby (axiální spondyloartritidy), nebo i klouby končetin (periferní spondyloartritidy). K dalším typickým příznakům patří entezitidy (zánět v místě úponu šlach), ale i různé mimokloubní manifestace, jako je například postižení oka, kůže či střeva. Podle charakteru onemocnění pak SpA rozlišujeme na jednotlivé nosologické jednotky: ankylozující spondylitidu, psoriatickou artritidu, reaktivní artritidu a enteropatickou artritidu.

Nemocní se SpA mívají pozitivní test detekující antigen HLA-B27 a vyznačují se absencí revmatoidního faktoru (protilátka přítomna u většiny pacientů s revmatoidní artritidou). Asociace s některými rizikovými alelami genu HLA-B27 se velmi liší mezi populacemi. Rozdíly ve výskytu HLA-B27 existují i mezi jednotlivými spondyloartritidami (Tabulka 2).

Spondyloartritida	% HLA-B27 pozitivních
Ankylozující spondylitida	90 %
Psoriatická artritida	40-50 %
Reaktivní artritida	40-80 %
Enteropatická artritida	35-75 %

Tabulka 2: Asociace jednotlivých spondyloartritid s HLA-B27 (pro populaci západní Evropy)
(převzato a upraveno podle Khan, 2002)

3.1 Ankylozující spondylitida

Ankylozující spondylitida (AS), také známá pod názvem Bechtěrevova nemoc, je nejznámější a nejčastější formou ze všech spondyloartritid. V České republice je její prevalence přibližně 94/100 000 obyvatel (Hanova et al., 2010), což je nižší oproti průměrné prevalenci v Evropě, která byla stanovena na 238/100 000 (Dean et al., 2014). Jedná se o velmi staré onemocnění, o čemž mohou svědčit i nálezy na egyptských mumiích (Feldtkeller et al., 2003a).

AS se vyskytuje častěji u mužů než u žen a začíná se projevovat okolo 25. roku života. Její příznaky jsou ale někdy tak mírné, že ke správné diagnostice dochází i několik let po nástupu choroby (Feldtkeller et al., 2003b).

Pro ankylozující spondylitidu je charakteristické zánětlivé postižení páteře (spondylitida) a sakroiliakálních kloubů (sakroileitida). V důsledku zánětu může docházet ke srůstům kloubů (ankylóze), a tím k omezení hybnosti páteře. Velmi často se objevují entezitidy. Někdy bývá přítomna také artritida periferních kloubů, a to především na dolních končetinách. Vzácné nejsou ani mimokloubní manifestace (například uveitida).

Mezi hlavní příznaky patří bolest a ranní ztuhlost spodní části zad, která ustupuje po rozcvičení. Pro diagnostiku AS se využívá především klinické vyšetření a rentgen, v časných fázích lze využít i magnetickou rezonanci.

3.2 Ostatní spondyloartritidy

Psoriatická artritida (PsA) je označení pro zánětlivé onemocnění kloubů u pacientů s psoriázou (lupénkou). Kožní problémy se objevují zpravidla dříve než artritida, mohou se ale objevit i současně nebo artritida může kožní symptomy předcházet. Onemocnění má několik různých forem. Postiženy mohou být klouby prstů, větší klouby končetin, ale i sakroiliakální kloub a páteř.

Reaktivní artritida (ReA) je typ spondyloartritidy rozvíjející se několik týdnů po prodělané urogenitální či střevní infekci. Jedná se o onemocnění s širokým spektrem mimokloubních projevů. Artritida postihuje především klouby dolních končetin. U pacientů s polyartritidou, uretritidou (zánětem močové trubice) a konjunktivitidou (zánětem spojivek) hovoříme o tzv. Reiterovu syndromu.

Enteropatická artritida (EA), artritida asociovaná s chronickým zánětlivým onemocněním střev, se objevuje hlavně u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou. Postiženy mohou být periferní klouby i axiální skelet.

3.3 Léčba

Léčba spondyloartritid závisí na konkrétní chorobě a závažnosti jednotlivých příznaků. Velmi důležité je včasné stanovení diagnózy. Pacientům se podávají nesteroidní antirevmatika (NSA), chorobu modifikující léky (sulfasalazin, metotrexát) či kortikosteroidy. V poslední době se využívá biologická léčba, při které dochází k blokování cytokinu TNF- α . Velký význam má také pravidelné cvičení a rehabilitace.

4 HLA-B27

HLA-B27 patří do I. třídy HLA genů. K dubnu 2014 bylo pro tento gen objeveno již 159 alel (Robinson et al., 2011; Full List of HLA Class I Alleles [online]). Alely se mezi sebou liší záměnou jednoho či několika nukleotidů, a to především v exonech 2 a 3, které kódují domény α_1 a α_2 vazebného žlábků (Reveille et al., 2001). Žlábků jednotlivých subtypů molekuly HLA-B27 jsou tak tvořeny jinými aminokyselinami (Tabulka 3).

Výskyt alel HLA-B27 se velmi liší mezi různými populacemi. Nejrozšířenější alelou je HLA-B*27:05, která byla nalezena ve studiích po celém světě a je považována za původní alelu, ze které se postupně vyvinuly všechny ostatní (Khan, 2000). Některé alely se naopak vyskytují jen na určitém území nebo u určité populace.

Pozice aminokyseliny	59	74	77	80	81	82	83	97	113	114	116	131	152
B*27:05	Tyr	Asp	Asp	Thr	Leu	Leu	Arg	Asn	Tyr	His	Asp	Ser	Val
B*27:01	-	Tyr	Asn	-	Ala	-	-	-	-	-	-	-	-
B*27:02	-	-	Asn	Ile	Ala	-	-	-	-	-	-	-	-
B*27:03	His	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B*27:04	-	-	Ser	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Glu
B*27:06	-	-	Ser	-	-	-	-	-	-	Asp	Tyr	-	Glu
B*27:07	-	-	-	-	-	-	-	Ser	His	Asn	Tyr	Arg	-
B*27:08	-	-	Ser	Asn	-	Arg	Gly	-	-	-	-	-	-
B*27:09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	His	-	-

Tabulka 3: Rozdílné aminokyselinové složení vybraných subtypů molekuly HLA-B27 (převzato a upraveno podle Reveille et al., 2001)

4.1 Vazebný žlábek

Žlábek molekuly HLA-B27 vytváří 6 kapes, které jsou označovány písmeny A-F. Do nich zasahují některé postranní aminokyselinové řetězce vázaného peptidu. Tento peptid se většinou skládá z devíti aminokyselin, jejichž konkrétní pozici značíme jako P1-P9, kde P1 je na N-konci peptidu a P9 na jeho C-konci.

Aby mohl být peptid na molekulu HLA-B27 navázán, musí splňovat určitý vazebný motiv. Ten je nejvíce omezen v pozici P2, kde se vyskytuje téměř výhradně arginin (Jardetzky et al., 1991), jehož postranní řetězec zapadá do kapsy B. Aminokyselinové zbytky v pozicích P3, P7 a P9 také směřují do kapes, zatímco v pozicích P4 a P8 vyčnívají ze žlábků ven a pravděpodobně interagují s receptorem CD8⁺ T lymfocytu (Madden et al., 1991).

Jednotlivé subtypy HLA-B27 se liší aminokyselinovým složením vazebného žlábků, a tak mohou být schopny vázat rozdílné soubory peptidů. Na subtyp HLA-B*27:01, který se od B*27:05 liší ve třech aminokyselinách, může být například navázán i peptid, který má v pozici P2 místo argininu glutamin (García et al., 1997a). Záměny v aminokyselinách však nemusí měnit pouze účinnost vazby daných peptidů. Mohou také ovlivňovat rozpoznávání molekuly T lymfocytu. Subtypy HLA-B*27:05 a B*27:10 jsou sice schopné vázat stejné peptidy, ale receptory T lymfocytů, které rozpoznávají antigeny na B*27:05, většinou nereagují s B*27:10 (García et al., 1998).

4.2 Vyšetření HLA

Přítomnost jednotlivých HLA alel u daného jedince lze zjistit pomocí tzv. HLA typizace. Typizaci můžeme provádět dvěma metodami – sérologickou a molekulárně-biologickou. Sérologická typizace rozpoznává HLA antigeny, které jsou přítomny na povrchu buněk. Touto metodou lze určit pouze to, zda je daný jedinec nositelem HLA-B27 či nikoli. K rozlišení jednotlivých alel je ale potřeba molekulárně-biologické typizace, která je založena na určování sekvence DNA a provádí se pomocí PCR (polymerázová řetězová reakce).

5 HLA-B27 v genetice ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida je převážně determinována geneticky a jen z několika málo procent se na jejím vzniku podílí environmentální faktory (Brown et al., 1997a). Ve většině studií byl jako nejvíce rizikový gen prokázán HLA-B27. Pouze 1-5 % HLA-B27 pozitivních jedinců však touto chorobou onemocní, což podpořilo hledání jiných genů, které by mohly s touto nemocí souviset (Laval et al., 2001). Dosud tak bylo identifikováno více než 30 různých lokusů asociovaných s AS, mezi které patří například ERAP1, IL23R a CARD9. Díky tomu bylo objasněno celkem 24,4 % dědivosti ankylozující spondylitidy, přičemž 20,1 % je přičítáno genu HLA-B27 (International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium, 2013).

5.1 Ankylozující spondylitida a HLA-B27

Asociace mezi HLA-B27 a ankylozující spondylitidou byla poprvé objevena před více než 40 lety, kdy byly zjišťovány frekvence HLA alel u pacientů s revmatickými chorobami a u zdravých jedinců (kontrol). Tehdy byla alela HLA-B27 přítomna u 88 % pacientů s ankylozující spondylitidou a pouze u 8 % kontrol (Schlosstein et al., 1973).

HLA-B27 pozitivní jedinci mají dvacetkrát vyšší riziko rozvoje SpA než HLA-B27 negativní (Braun et al., 1998). U pacientů s AS bylo zkoumáno, zda má tato alela vliv i na průběh jejich onemocnění. Bylo zjištěno, že u nositelů alely HLA-B27 dochází k dřívějšímu nástupu choroby, kratšímu prodlení v diagnostice a častějšímu výskytu uveitidy (Feldtkeller et al., 2003a). Nedávná studie prokázala u těchto pacientů také závažnější sakroileitidu (Xiong et al., 2014).

Kvůli značnému vlivu HLA-B27 na vznik a průběh ankylozující spondylitidy byly zkoumány také rozdíly mezi homozygoty a heterozygoty. Homozygoti HLA-B27 mají oproti heterozygotům mírně zvýšené riziko rozvoje AS (Jaakkola et al., 2006), klinické projevy a progresse onemocnění jsou ale u obou skupin srovnatelné (Kim et al., 2009, 2013).

Míra asociace HLA-B27 s AS je pro jednotlivé alely rozdílná. Některé tak mohou působit i protektivně. Většina alel je ale příliš vzácná, a tak nemůžeme jednoznačně určit, zda s AS asociují či nikoli.

Pro většinu populací bylo prokázáno, že výskyt ankylozující spondylitidy koreluje s výskytem HLA-B27. Nelze ale vyloučit, že by některá alela mohla v jedné populaci působit jinak než ve druhé. Proto je vhodné zkoumat vztah mezi jednotlivými alelami HLA-B27 a ankylozující spondylitidou v každé populaci zvlášť.

5.1.1 Kavkazská populace

Prevalence ankylozující spondylitidy i antigenu HLA-B27 je v kavkazské populaci oproti ostatním poměrně vysoká. HLA-B27 je v přítomnosti u 7-16 % zdravých jedinců (Costantino et al., 2013; Gran et al., 1984) a u více než 90 % pacientů s ankylozující spondylitidou (Bakland et al., 2005; Brown et al., 1996; Johnsen et al., 2014).

Hlavní alela kavkazské populace je B*27:05, vyskytující se u většiny HLA-B27 pozitivních jedinců. Další poměrně častou a pro kavkazskou populaci typickou alelou je B*27:02. Obě tyto alely byly objeveny u pacientů i kontrol například ve Velké Británii, Španělsku či Tunisku a prokazatelně asociují s AS (Gonzalez et al., 2002; Gonzalez-Roces et al., 1997; MacLean et al., 1993; Ben Radhia et al., 2008). Subtypy B*27:02 a B*27:05 se od sebe odlišují ve třech aminokyselinách v pozicích 77, 80 a 81.

Alela B*27:09 se vyskytuje převážně na Sardinii, a to přibližně u 20 % HLA-B27 pozitivních obyvatel. V menší míře ji můžeme nalézt také v kontinentální Itálii. Navzdory poměrně vysoké frekvenci u zdravých jedinců nebyla tato alela nalezena téměř u žádného pacienta s ankylozující spondylitidou. B*27:09 tak na rozdíl od většiny ostatních alel zřejmě není asociována s AS a nelze vyloučit ani možnost, že by vůči rozvoji této choroby působila protektivně (D'Amato et al., 1995; Paladini et al., 2005). Přítomnost B*27:09 by tedy mohla ovlivňovat i celkovou míru asociace HLA-B27 s ankylozující spondylitidou v populaci, a pravděpodobně proto byl antigen HLA-B27 potvrzen pouze u 70 % sardinských pacientů s AS (Paladini et al., 2005).

V roce 2007 byly sice nalezeny dvě B*27:09 pozitivní pacientky s ankylozující spondylitidou, jedna z nich měla ovšem zároveň ulcerózní kolitidu (Olivieri et al., 2007) a druhá byla nositelkou alely B*14:03, která mohla zapříčinit rozvoj AS (Cauli et al., 2007). Dále byli nalezeni už jen dva pacienti s jinými spondyloartritidami (Olivieri et al., 2000; Paladini et al., 2005). Subtyp B*27:09 se od B*27:05 liší pouze v pozici 116, kde je asparát nahrazen histidinem. Tato pozice by tak mohla být rozhodující v určování míry asociace daného subtypu s ankylozující spondylitidou (D'Amato et al., 1995).

Asociace s AS byla prokázána ještě u alely B*27:07 (Paladini et al., 2005). U řecké populace na Kypru však nebyla B*27:07 nalezena u žádného pacienta s AS, přestože se vyskytovala u téměř 17 % zdravých HLA-B27 pozitivních jedinců. Proto bylo navrženo, že by mohla mít v této populaci protektivní účinek (Varnavidou-Nicolaidou et al., 2004).

Mezi hlavní alely HLA-B27, které prokazatelně ovlivňují rozvoj AS v kavkazské populaci, patří tedy především B*27:05, B*27:02 a B*27:09 (Tabulka 4). Ankylozující spondylitida byla objevena také u jedinců s B*27:08, B*27:13, B*27:19 (Armas et al., 1999;

Paladini et al., 2005; Tamouza et al., 2001). Tyto alely jsou ale příliš vzácné, tudíž nelze prokázat, zda asociují s AS.

Alela HLA-B27	Charakter dané alely ve vztahu k AS
B*27:05	Riziková
B*27:02	Riziková
B*27:09	Protektivní

Tabulka 4: Hlavní rizikové a protektivní alely pro rozvoj AS v kavkazské populaci

5.1.2 Asijská populace

V jihovýchodní Asii se antigen HLA-B27 vyskytuje přibližně u 90 % pacientů s ankylozující spondylitidou. Jeho prevalence u zdravých jedinců je zde obvykle nižší než u kavkazské populace a pohybuje se v rozmezí od 0,5 % v Japonsku do 7,6 % v Číně (Yamaguchi et al., 1995; Yi et al., 2013).

Ve většině zemí, mezi které patří Čína, Japonsko a Taiwan, je převládající alela HLA-B*27:04 (Yamaguchi et al., 1996; Yang et al., 2004; Yi et al., 2013). Z ní se pravděpodobně vyvinuly další asijské alely jako B*27:06, B*27:15, B*27:20 a B*27:24 (Ma and Hu, 2006). B*27:04 i B*27:05 výrazně asociují s AS, v Číně je ale tato asociace prokazatelně silnější u alely B*27:04 (Liu et al., 2010b). B*27:05 je přítomna ve všech asijských populacích, ovšem pouze v Koreji tvoří predominantní alelu vyskytující se u více než 90 % HLA-B27 pozitivních pacientů s ankylozující spondylitidou (Lee et al., 2008; Park et al., 2009). Subtypy B*27:04 a B*27:05 se navzájem liší ve dvou aminokyselinách v pozicích 77 a 152.

Alelu B*27:06 můžeme ve větší míře nalézt u obyvatel Thajska, Indonésie a Malajsie. Na rozdíl od ostatních alel se objevuje převážně jen u zdravých jedinců, a proto bylo navrženo, že by mohla mít vůči AS protektivní účinek (López-Larrea et al., 1995; Nasution et al., 1997; Ren et al., 1997). To bylo podpořeno i odlišnou asociací HLA-B27 s AS v některých populacích. U původních obyvatel Indonésie byla tímto vysvětlena přítomnost HLA-B27 pouze u 40 % pacientů s ankylozující spondylitidou (Mardjuadi et al., 1999). Vysoký podíl B*27:06 v Malajsií také pomohl objasnit nízkou prevalenci AS navzdory 4% výskytu HLA-B27 v populaci (Dhaliwal et al., 2003). Dosud byli evidováni pouze čtyři pacienti s AS a B*27:06 – dva z Číny a dva z Taiwanu (Gonzalez-Roces et al., 1997; Hou et al., 2007).

V roce 2012 byla provedena meta-analýza, do které byly zahrnuty studie zkoumající alely u HLA-B27 pozitivních pacientů a kontrol. Její výsledky prokázaly výskyt B*27:06 u 5 % zdravých jedinců a jen u 0,4 % nemocných, což potvrdilo protektivní efekt B*27:06 vůči ankylozující spondylitidě (Van Gaalen, 2012). Pacienti se spondyloartritidami byli ovšem nalezeni u heterozygotů B*27:04/B*27:06. Protektivní vliv B*27:06 tak zřejmě nepůsobí v přítomnosti jiné alely asociující s AS, protože je její patogenní účinek silnější (Sudarsono et al., 1999).

Subtyp B*27:06 se navzdory velmi rozdílné asociaci s ankylozující spondylitidou liší od B*27:04 pouze ve dvou aminokyselinách – v pozici 114 je histidin nahrazen asparátem a v pozici 116 asparát tyrosinem. Tyto změny tak mohou mít podíl v patogenezi ankylozující spondylitidy.

B*27:07 je oproti předchozím alelám poměrně vzácná. Několik studií v Číně, Thajsku a Taiwanu ale přesto potvrdilo její asociaci s AS (Gonzalez-Roces et al., 1997; Chen et al., 2002; López-Larrea et al., 1995). V čínské provincii Hunan však nebyla B*27:07 nalezena ani u jednoho pacienta s AS, přestože byla přítomna u 12 % kontrol. Tato alela by tak mohla mít v určitých populacích protektivní účinek (Ma and Hu, 2006).

Největší vliv na rozvoj ankylozující spondylitidy v asijské populaci mají alely B*27:04, B*27:05 a B*27:06 (Tabulka 5). U pacientů s AS byly dále nalezeny B*27:02, B*27:03, B*27:08, B*27:10, B*27:13 a B*27:15 (Liu et al., 2010a; Yi et al., 2013). Kvůli jejich nízké frekvenci v populaci však nelze jednoznačně určit, zda zvyšují riziko rozvoje AS či nikoli.

Alela HLA-B27	Charakter dané alely ve vztahu k AS
B*27:04	Riziková
B*27:05	Riziková
B*27:06	Protektivní

Tabulka 5: Hlavní rizikové a protektivní alely pro rozvoj AS v asijské populaci

5.1.3 Africká populace

V zemích subsaharské Afriky je ankylozující spondylitida velmi vzácná. Dosud bylo identifikováno pouze několik případů. Antigen HLA-B27 se zde vyskytuje u 0-6 % zdravé populace, frekvence jeho výskytu však na rozdíl od ostatních populací vždy nekoreluje s prevalencí AS (Brown et al., 1997b; López-Larrea et al., 2002).

Mezi hlavní alely HLA-B27, které byly objeveny u afrických černochů, patří B*27:05, B*27:02 a B*27:03. Všechny byly přítomny u zdravých jedinců i u pacientů s AS (Gonzalez-Roces et al., 1997). B*27:03 je alela vyskytující se pouze u afrických obyvatel či u jedinců afrického původu. Jediný rozdíl mezi subtypem B*27:03 a B*27:05 je v pozici 59, kde je tyrosin nahrazen histidinem.

Jednou ze zemí s velmi nízkou prevalencí ankylozující spondylitidy je Kongo. Antigen HLA-B27 byl nalezen pouze u 0,34 % zdravých jedinců. V tomto případě by se tedy dala absence AS vysvětlit nízkou frekvencí HLA-B27 v populaci (Mbayo et al., 1998).

V Gambii nebyl nalezen ani jeden pacient s ankylozující spondylitidou, přestože se HLA-B27 vyskytuje u 6 % populace. Mezi HLA-B27 pozitivními jedinci byly přítomny pouze dvě alely, a to B*27:05 a B*27:03, které v této populaci pravděpodobně s AS neasociují. HLA-B27 pozitivní obyvatelé Gambie tak mají nižší riziko rozvoje ankylozující spondylitidy, což může být způsobeno chyběním jiných genetických či environmentálních faktorů, které přispívají k rozvoji AS, nebo naopak přítomností určitých faktorů protektivních (Brown et al., 1997b).

Odlišný vztah antigenu HLA-B27 k ankylozující spondylitidě byl potvrzen i dalšími studiemi v západoafrickém státě Burkina Faso, kde byla AS diagnostikována u 13 pacientů. U jedenácti z nich byla provedena HLA typizace, podle které bylo pouze 6 pacientů (55 %) HLA-B27 pozitivních (Ouédraogo et al., 2009).

V sousedním Togu bylo nalezeno osm pacientů s AS, ale jen u jednoho z nich byla prokázána alela HLA-B*27:05. Ostatní pacienti i všichni testovaní zdraví jedinci byli HLA-B27 negativní. V této populaci tak nebyla potvrzena asociace HLA-B27 s AS. Objevena však byla jiná riziková alela – HLA-B*14:03, která byla přítomna u 5 pacientů (62,5 %) s ankylozující spondylitidou a pouze u 2 % kontrol (López-Larrea et al., 2002).

Asociace B*14:03 s AS byla prokázána také v Zambii (Díaz-Peña et al., 2008). Další studie následně navrhla, že k rozvoji ankylozující spondylitidy v subsaharské Africe přispívají současně alely HLA-B*27:05 a B*14:03, které působí stejným patogenetickým mechanismem (Díaz-Peña et al., 2012).

V subsaharské Africe bylo zatím provedeno jen několik málo studií, které se zabývaly vztahem mezi HLA-B27 a ankylozující spondylitidou. Přesto však nelze přehlédnout, že je v tomto africká populace odlišná. Nízká prevalence AS zde pravděpodobně není způsobena chyběním HLA-B27 v populaci, ale menší mírou asociace. HLA-B27 tak nejspíš nebude hlavním rizikovým faktorem, což bylo podpořeno i studiemi, jejichž výsledky prokázaly nižší riziko rozvoje AS u amerických černochů než u bělochů (Khan et al., 1977).

5.2 Hypotézy o příčině asociace HLA-B27 s AS

Příčina asociace HLA-B27 s ankylozující spondylitidou stále není zcela objasněna. Existuje však několik hypotéz, a to například o artritogenním peptidu, o misfoldingu a o homodimerech na buněčném povrchu.

5.2.1 Hypotéza o artritogenním peptidu

Hypotéza o artritogenním peptidu tvrdí, že je molekula HLA-B27 schopna vázat unikátní soubor peptidů. Tyto peptidy mohou být bakteriálního původu nebo vlastní a vyznačují se vzájemnou podobností, která je označována jako tzv. molekulární mimikry. Díky této podobnosti může dojít k autoimunitní reakci a ke vzniku zánětu. Tuto teorii podpořilo několik nezávislých studií.

Za jeden z důkazů bylo považováno nalezení CD8⁺ T lymfocytů se specifitou pro bakteriální i vlastní peptidy v synoviální tekutině pacientů s reaktivní artritidou a ankylozující spondylitidou (Hermann et al., 1993). Dále bylo objeveno, že je molekula HLA-B27 schopna vázat peptid ze své vlastní cytoplazmatické domény, který vykazuje homologii k peptidu bakterie *Chlamydia trachomatis*. Peptid z HLA-B27 se navíc vázal pouze na subtypy silně asociované s AS (Ramos et al., 2002). Značná podobnost byla nalezena i mezi virovými peptidy a peptidy vázanými na subtyp HLA-B*27:05 (Sun et al., 2013).

Existence artritogenního peptidu byla předpokládána také kvůli rozdílné asociaci subtypů HLA-B27 s ankylozující spondylitidou. Tento peptid by se měl vázat na jednotlivé subtypy s takovou účinností, která by odpovídala míře jejich asociace s AS. Proto byly testovány rozdíly v repertoárech peptidů B*27:02, B*27:04, B*27:05, B*27:06 a B*27:09. Peptidy nalezené na molekulách B*27:02, B*27:04 a B*27:05 obsahovaly na svém C-konci často tyrosin, zatímco peptidy na B*27:06 a B*27:09 nikoli. C-koncový tyrosin byl tedy považován za charakteristický rys artritogenního peptidu (Fiorillo et al., 1997; García et al., 1997b). Následující studie zkoumala vazebný motiv B*27:07. Mezi peptidy vázanými na tuto molekulu však nebyly nalezeny žádné s tyrosinem na C-konci, a tak bylo vyvráceno, že by mohl mít C-koncový tyrosin vliv na rozdílnou asociaci jednotlivých subtypů s AS (Tieng et al., 1997).

Žádný artritogenní peptid však nebyl dosud objeven. Experimenty na zvířatech tuto teorii také nepotvrdily. Jeden z nich prokázal vznik artritidy u HLA-B27 transgenních myší, které postrádaly β_2 -mikroglobulin (Khare et al., 1995). Bez β_2 m nemohla být molekula HLA-B27 exprimována na buněčném povrchu, a tak nelze vznik artritidy spojit s prezentací peptidu touto molekulou. Ve druhém experimentu se objevila artritida nezávisle

na přítomnosti CD8+ T lymfocytů, které rozpoznávají peptidy na HLA glykoproteinech I. třídy (May et al., 2003).

5.2.2 Hypotéza o misfoldingu

Pro transport HLA glykoproteinu s navázaným peptidem na buněčný povrch je nutné správné složení celého komplexu v endoplazmatickém retikulu. Skládání molekuly HLA-B27 je pomalé a jeho účinnost je narušována B kapsou, která tak může zapříčinit špatné sbalení a následnou degradaci nově syntetizovaných těžkých řetězců (Mear et al., 1999). Volné těžké řetězce se také mohou spojovat disulfidovým můstkem mezi cysteiny v pozici 67 a vytvářet homodimery (Allen et al., 1999).

Akumulací špatně složených proteinů v endoplazmatickém retikulu se narušuje jeho homeostáza a vzniká tak stres endoplazmatického retikula. Následkem toho je spouštěna tzv. unfolded protein response (UPR), buněčná odpověď na nesbalené nebo špatně sbalené proteiny (Turner et al., 2005), která může indukovat vznik zánětu.

5.2.3 Hypotéza o homodimerech na buněčném povrchu

Homodimery HLA-B27 se vyskytují také na buněčném povrchu. Jejich původ je ale odlišný od těch, které vznikají kvůli špatnému skládání molekuly HLA-B27 v endoplazmatickém retikulu. Zde je nejprve komplex těžkého řetězce, β_2m a peptidu transportován na povrch buňky. Během endozomální recyklace dochází k disociaci α řetězce od β_2m a volné těžké řetězce se následně mohou spojovat mezi sebou (Bird et al., 2003).

Homodimery mohou být rozpoznávány receptory imunitních buněk, mezi které patří B a T lymfocyty, NK buňky a myelomonocyty. U pacientů se spondyloartritidami byly společně s homodimery nalezeny i tyto receptory. Jejich vzájemná interakce by tak mohla mít podíl v patogenezi těchto onemocnění (Kollnberger et al., 2002).

Cysteiny nutné ke vzniku homodimerů ovšem obsahují i subtypy B*27:06 a B*27:09. Při studiu volných těžkých řetězců různých subtypů HLA-B27 na buněčném povrchu bylo navíc objeveno, že se vyskytují ve stejném množství, přestože je míra jejich asociace s AS velmi rozdílná (Vázquez and López de Castro, 2005).

Bylo navrženo ještě mnoho dalších teorií, ale žádná zatím nebyla prokázána. Je pravděpodobné, že AS nebude způsobovat pouze jeden jednoduchý mechanismus, ale jejich kombinace.

6 Diskuze

Prevalence ankylozující spondylitidy téměř ve všech populacích koreluje s výskytem antigenu HLA-B27. Výjimku tvoří například Gambie v západní Africe, kde nebyl přes poměrně vysokou frekvenci HLA-B27 nalezen žádný pacient s AS. V této oblasti se nacházejí především alely B*27:03 a B*27:05, které byly nalezeny i u pacientů s ankylozující spondylitidou, a tak nelze absenci AS přisuzovat pouze protektivnímu účinku HLA-B27. V gambijské populaci tak vůči rozvoji AS působí především jiné faktory – genetické či environmentální (Brown et al., 1997b).

V ostatních zemích subsaharské Afriky byla nízká prevalence ankylozující spondylitidy vysvětlována nízkou frekvencí HLA-B27 v populaci (Mbayo et al., 1998). Celkem bylo nalezeno jen několik málo pacientů, většina z nich však byla HLA-B27 negativní (López-Larrea et al., 2002; Mijiyawa et al., 2000). Míra asociace HLA-B27 s AS je v této oblasti tedy mnohem slabší než v ostatních populacích. V africké populaci není HLA-B27 hlavním rizikovým genem a na rozvoji AS se pravděpodobně podílejí zejména jiné geny a faktory vnějšího prostředí.

Nemůžeme ovšem vyloučit ani možnost, že je ankylozující spondylitida v těchto zemích přítomná, ale přitom nedochází k evidenci pacientů. Jedním z důvodů by mohl být příliš malý počet jedinců zahrnutých v některých studiích. Další příčinu bychom mohli hledat ve špatné či nepřesné diagnostice, která může být způsobena například nedostatečnou lékařskou vybaveností.

Asociace jednotlivých alel HLA-B27 s ankylozující spondylitidou je velmi dobře definována zejména v kavkazské a asijské populaci (Tabulka 6).

Alely B*27:02, B*27:04 a B*27:05 prokazatelně asociují s ankylozující spondylitidou (Gonzalez-Roces et al., 1997). B*27:07 byla u většiny populací také prokázána jako riziková (Gonzalez-Roces et al., 1997; López-Larrea et al., 1995; Paladini et al., 2005). U řecké populace na Kypru a v čínské provincii Hunan nebyla ale navzdory poměrně vysoké frekvenci u zdravých jedinců nalezena ani u jednoho pacienta s AS, a tak by mohla být v těchto oblastech protektivní (Ma and Hu, 2006; Varnavidou-Nicolaidou et al., 2004). Rozdílné riziko pro rozvoj ankylozující spondylitidy u stejné alely HLA-B27 je nejspíše způsobeno jinými geny nebo environmentálními faktory v dané populaci.

Alely B*27:06 a B*27:09 působí vůči vzniku ankylozující spondylitidy protektivně (D'Amato et al., 1995; Paladini et al., 2005; Ren et al., 1997). Subtyp B*27:06 se od B*27:04 liší ve dvou aminokyselinách (v pozici 114 je histidin nahrazen asparátem, v pozici 116

asparát tyrosinem) a B*27:09 od B*27:05 pouze v jedné (v pozici 116 je asparát nahrazen histidinem). U obou subtypů tedy dochází k záměně aminokyseliny v pozici 116, která je umístěna v kapse F vazebného žlábků. Změna v této oblasti by tak mohla měnit nároky daného subtypu pro peptid, a to konkrétně pro aminokyselinu v pozici P9, jejíž postranní řetězec do kapsy F zapadá (D'Amato et al., 1995). Pokud by platila hypotéza o artritogenním peptidu, tak by se tento peptid vázal pouze na subtypy asociované s AS a na svém C-konci by obsahoval aminokyselinu, která by bránila vazbě na B*27:06 a B*27:09.

Jinou aminokyselinu v pozici 116 mají ovšem i další subtypy, jako například B*27:07, B*27:11, B*27:20, *27:21 a B*27:22, ve kterých je histidin nahrazen tyrosinem stejně jako v případě subtypu B*27:06 (Reveille et al., 2001). Tyrosin v pozici 116 by tak mohl být příčinou protektivního účinku B*27:07 v některých populacích. Ostatní subtypy s touto záměnou jsou příliš vzácné, a tak pravděpodobně nepomohou určit, zda je míra asociace daného subtypu s AS určena aminokyselinou v pozici 116.

Odlišná asociace B*27:06 a B*27:09 s ankylozující spondylitidou může být ale také zapříčiněna jinými geny. Na Sardinii byly například objeveny dva rozdílné haplotypy HLA genů obsahující HLA-B27. V jednom z nich se vyskytovaly alely HLA-B27 asociující s AS, ve druhém naopak B*27:09, což podpořilo možný vliv dalších alel v HLA oblasti na rozvoj AS (Fiorillo et al., 2003). Přesná příčina různé asociace jednotlivých alel s ankylozující spondylitidou není zatím objasněna, stejně tak jako vliv HLA-B27 či jiných rizikových genů na rozvoj této choroby.

Alela	Charakter dané alely ve vztahu k AS	Populace
B*27:02	riziková	kavkazská
B*27:04	riziková	asijská
B*27:05	riziková	kavkazská, asijská
B*27:06	protektivní	asijská
B*27:07	riziková	kavkazská, asijská
	protektivní	řecká populace na Kypru
		čínská populace v provincii Hunan
B*27:09	protektivní	kavkazská

Tabulka 6: Hlavní rizikové a protektivní alely HLA-B27 ve vztahu k rozvoji AS

HLA-B27 je přítomen u většiny pacientů s ankylozující spondylitidou. Tento gen zvyšuje riziko vzniku AS a také ovlivňuje její průběh. HLA-B27 pozitivní pacienti se oproti HLA-B27 negativním liší především v dřívějším nástupu nemoci a v kratším diagnostickém prodlení. Z klinických projevů se vyznačují častějším výskytem uveitidy a těžší formou sakroileitidy (Feldtkeller et al., 2003a; Xiong et al., 2014).

HLA-B27 je ovšem spojován i s jinými chorobami, než je ankylozující spondylitida či ostatní spondyloartritidy. U nositelů tohoto antigenu bylo objeveno také zvýšené riziko rozvoje akutní leukémie a tuberkulózy (Au et al., 2001; Sonkar et al., 2008). HLA-B27 má ale i pozitivní účinek na průběh některých virových onemocnění. Patří například mezi alely, u kterých byla prokázána asociace s pomalejší progresí infekce HIV (Kaslow et al., 1996; McNeil et al., 1996) a podílí se také na spontánní eliminaci viru hepatitidy C (McKiernan et al., 2004).

7 Závěr

HLA-B27 představuje nejvíce rizikový gen pro rozvoj ankylozující spondylitidy, velmi důležité jsou však i další genetické a environmentální faktory. Jednotlivé alely HLA-B27 se liší nejen svým výskytem v různých populacích, ale také mírou asociace s ankylozující spondylitidou.

V kavkazské a asijské populaci je přibližně 90 % AS pacientů HLA-B27 pozitivních. Za rizikové jsou považovány alely B*27:02, B*27:04, B*27:05 a B*27:07. Protektivní účinek byl naopak prokázán u B*27:06, B*27:09 a v některých oblastech také pro B*27:07. V africké populaci patří AS k poměrně vzácným onemocněním, což zřejmě není způsobeno nízkou frekvencí HLA-B27, ale menší mírou asociace. Rozvoj ankylozující spondylitidy je v této populaci ovlivněn především jinými geny a faktory vnějšího prostředí.

Příčina rozdílné asociace některých alel HLA-B27 s AS není zcela objasněna, stejně tak jako odlišné působení jedné alely v různých oblastech. Je proto zapotřebí provést další studie, které by zjistily vztah ostatních alel HLA-B27 k AS a jejich účinek v jednotlivých populacích. Rozdíly mezi rizikovými a protektivními alelami by následně mohly pomoci odhalit roli HLA-B27 v mechanismu patogeneze ankylozující spondylitidy.

9 Seznam použitých zkratk

AIDS	syndrom získaného selhání imunity
AS	ankylozující spondylitida
CLIP	class II-associated invariant chain peptide
EA	enteropatická artritida
ER	endoplazmatické retikulum
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti
HLA	human leukocyte antigens
Hsp	proteiny tepelného šoku (heat shock proteins)
Ii	invariantní řetězec
MHC	hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex)
NK	natural killer
NSA	nesteroidní antirevmatika
PCR	polymerázová řetězová reakce
PsA	psoriatická artritida
ReA	reaktivní artritida
SpA	spondyloartritida
TAP	transporter associated with antigen processing
TNF	faktor nekrotizující nádory (tumor necrosis factor)
UPR	unfolded protein response
β_2m	β_2 -mikroglobulin

10 Seznam použité literatury

- Allen, R.L., O'Callaghan, C.A., McMichael, A.J., and Bowness, P. (1999). Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md. : 1950) *162*, 5045–5048.
- Androlewicz, M.J., Anderson, K.S., and Cresswell, P. (1993). Evidence that transporters associated with antigen processing translocate a major histocompatibility complex class I-binding peptide into the endoplasmic reticulum in an ATP-dependent manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* *90*, 9130–9134.
- Armas, J.B., Gonzalez, S., Martinez-Borra, J., Laranjeira, F., Ribeiro, E., Correia, J., Ferreira, M.L., Toste, M., López-Vazquez, A., and López-Larrea, C. (1999). Susceptibility to ankylosing spondylitis is independent of the Bw4 and Bw6 epitopes of HLA-B27 alleles. *Tissue Antigens* *53*, 237–243.
- Au, W.Y., Hawkins, B.R., Cheng, N., Lie, A.K., Liang, R., and Kwong, Y.L. (2001). Risk of haematological malignancies in HLA-B27 carriers. *British Journal of Haematology* *115*, 320–322.
- Bakke, O., and Dobberstein, B. (1990). MHC class II-associated invariant chain contains a sorting signal for endosomal compartments. *Cell* *63*, 707–716.
- Bakland, G., Nossent, H.C., and Gran, J.T. (2005). Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis and Rheumatism* *53*, 850–855.
- Bird, L.A., Peh, C.A., Kollnberger, S., Elliott, T., McMichael, A.J., and Bowness, P. (2003). Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *European Journal of Immunology* *33*, 748–759.
- Bjorkman, P.J., Saper, M.A., Samraoui, B., Bennett, W.S., Strominger, J.L., and Wiley, D.C. (1987a). Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* *329*, 506–512.
- Bjorkman, P.J., Saper, M.A., Samraoui, B., Bennett, W.S., Strominger, J.L., and Wiley, D.C. (1987b). The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. *Nature* *329*, 512–518.
- Braun, J., Bollow, M., Remlinger, G., Eggens, U., Rudwaleit, M., Distler, A., and Sieper, J. (1998). Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis and Rheumatism* *41*, 58–67.
- Brown, J.H., Jardetzky, T.S., Gorga, J.C., Stern, L.J., Urban, R.G., Strominger, J.L., and Wiley, D.C. (1993). Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature* *364*, 33–39.
- Brown, M.A., Pile, K.D., Kennedy, L.G., Calin, A., Darke, C., Bell, J., Wordsworth, B.P., and Cornélis, F. (1996). HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Annals of the Rheumatic Diseases* *55*, 268–270.

- Brown, M.A., Kennedy, L.G., MacGregor, A.J., Darke, C., Duncan, E., Shatford, J.L., Taylor, A., Calin, A., and Wordsworth, P. (1997a). Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis and Rheumatism* 40, 1823–1828.
- Brown, M.A., Jepson, A., Young, A., Whittle, H.C., Greenwood, B.M., and Wordsworth, B.P. (1997b). Ankylosing spondylitis in West Africans--evidence for a non-HLA-B27 protective effect. *Annals of the Rheumatic Diseases* 56, 68–70.
- Cauli, A., Vacca, A., Mameli, A., Passiu, G., Fiorillo, M.T., Sorrentino, R., and Mathieu, A. (2007). A Sardinian patient with ankylosing spondylitis and HLA-B*2709 co-occurring with HLA-B*1403. *Arthritis and Rheumatism* 56, 2807–2809.
- Costantino, F., Talpin, A., Said-Nahal, R., Goldberg, M., Henny, J., Chiocchia, G., Garchon, H.-J., Zins, M., and Breban, M. (2013). Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 18. 12. 2013 [Epub ahead of print].
- D'Amato, M., Fiorillo, M.T., Carcassi, C., Mathieu, A., Zuccarelli, A., Bitti, P.P., Tosi, R., and Sorrentino, R. (1995). Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *European Journal of Immunology* 25, 3199–3201.
- Dean, L.E., Jones, G.T., MacDonald, A.G., Downham, C., Sturrock, R.D., and Macfarlane, G.J. (2014). Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)* 53, 650–657.
- Denzin, L.K., and Cresswell, P. (1995). HLA-DM induces CLIP dissociation from MHC class II alpha beta dimers and facilitates peptide loading. *Cell* 82, 155–165.
- Dhaliwal, J.S., Too, C.L., Lisut, M., Lee, Y.Y., and Murad, S. (2003). HLA-B27 polymorphism in the Malays. *Tissue Antigens* 62, 330–332.
- Díaz-Peña, R., Blanco-Gelaz, M.A., Njobvu, P., López-Vázquez, A., Suárez-Alvarez, B., and López-Larrea, C. (2008). Influence of HLA-B*5703 and HLA-B*1403 on susceptibility to spondyloarthropathies in the Zambian population. *The Journal of Rheumatology* 35, 2236–2240.
- Díaz-Peña, R., Ouédraogo, D.D., López-Vázquez, A., Sawadogo, S.A., and López-Larrea, C. (2012). Ankylosing spondylitis in three Sub-Saharan populations: HLA-B*27 and HLA-B*14 contribution. *Tissue Antigens* 80, 14–15.
- Falk, K., Rötzschke, O., Stevanović, S., Jung, G., and Rammensee, H.G. (1991). Allele-specific motifs revealed by sequencing of self-peptides eluted from MHC molecules. *Nature* 351, 290–296.
- Feldtkeller, E., Khan, M.A., van der Heijde, D., van der Linden, S., and Braun, J. (2003a). Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International* 23, 61–66.
- Feldtkeller, E., Lemmel, E.-M., and Russell, A.S. (2003b). Ankylosing spondylitis in the pharaohs of ancient Egypt. *Rheumatology International* 23, 1–5.

- Fiorillo, M.T., Meadows, L., D'Amato, M., Shabanowitz, J., Hunt, D.F., Appella, E., and Sorrentino, R. (1997). Susceptibility to ankylosing spondylitis correlates with the C-terminal residue of peptides presented by various HLA-B27 subtypes. *European Journal of Immunology* 27, 368–373.
- Fiorillo, M.T., Cauli, A., Carcassi, C., Bitti, P.P., Vacca, A., Passiu, G., Bettosini, F., Mathieu, A., and Sorrentino, R. (2003). Two distinctive HLA haplotypes harbor the B27 alleles negatively or positively associated with ankylosing spondylitis in Sardinia: implications for disease pathogenesis. *Arthritis and Rheumatism* 48, 1385–1389.
- Flores-Villanueva, P.O., Yunis, E.J., Delgado, J.C., Vittinghoff, E., Buchbinder, S., Leung, J.Y., Ugliarolo, A.M., Clavijo, O.P., Rosenberg, E.S., Kalams, S.A., et al. (2001). Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 5140–5145.
- Van Gaalen, F.A. (2012). Does HLA-B*2706 protect against ankylosing spondylitis? A meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 15, 8–12.
- García, F., Galocha, B., Villadangos, J.A., Lamas, J.R., Albar, J.P., Marina, A., and López de Castro, J.A. (1997a). HLA-B27 (B*2701) specificity for peptides lacking Arg2 is determined by polymorphism outside the B pocket. *Tissue Antigens* 49, 580–587.
- García, F., Marina, A., and López de Castro, J.A. (1997b). Lack of carboxyl-terminal tyrosine distinguishes the B*2706-bound peptide repertoire from those of B*2704 and other HLA-B27 subtypes associated with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 49, 215–221.
- García, F., Rognan, D., Lamas, J.R., Marina, A., and López de Castro, J.A. (1998). An HLA-B27 polymorphism (B*2710) that is critical for T-cell recognition has limited effects on peptide specificity. *Tissue Antigens* 51, 1–9.
- Ghosh, P., Amaya, M., Mellins, E., and Wiley, D.C. (1995). The structure of an intermediate in class II MHC maturation: CLIP bound to HLA-DR3. *Nature* 378, 457–462.
- Gonzalez, S., Garcia-Fernandez, S., Martinez-Borra, J., Blanco-Gelaz, M.A., Rodrigo, L., Sanchez del Río, J., López-Vazquez, A., Torre-Alonso, J.C., and López-Larrea, C. (2002). High variability of HLA-B27 alleles in ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies in the population of northern Spain. *Human Immunology* 63, 673–676.
- Gonzalez-Roces, S., Alvarez, M. V, Gonzalez, S., Dieye, A., Makni, H., Woodfield, D.G., Housan, L., Konenkov, V., Abbadi, M.C., Grunnet, N., et al. (1997). HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 49, 116–123.
- Gran, J.T., Mellby, A.S., and Husby, G. (1984). The prevalence of HLA-B27 in Northern Norway. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 13, 173–176.
- Hanova, P., Pavelka, K., Holcatova, I., and Pikhart, H. (2010). Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive

population-based study in the Czech Republic. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 39, 310–317.

Hermann, E., Yu, D.T., Meyer zum Büschenfelde, K.H., and Fleischer, B. (1993). HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet* 342, 646–650.

Hou, T.-Y., Chen, H.-C., Chen, C.-H., Chang, D.-M., Liu, F.-C., and Lai, J.-H. (2007). Usefulness of human leucocyte antigen-B27 subtypes in predicting ankylosing spondylitis: Taiwan experience. *Internal Medicine Journal* 37, 749–752.

Chen, I.-H., Yang, K.L., Lee, A., Huang, H.H., Lin, P.Y., and Lee, T.D. (2002). Low frequency of HLA-B*2706 in Taiwanese patients with ankylosing spondylitis. *European Journal of Immunogenetics : Official Journal of the British Society for Histocompatibility and Immunogenetics* 29, 435–438.

International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (2013). Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nature Genetics* 45, 730–738.

Jaakkola, E., Herzberg, I., Laiho, K., Barnardo, M.C.N.M., Pointon, J.J., Kauppi, M., Kaarela, K., Tuomilehto-Wolf, E., Tuomilehto, J., Wordsworth, B.P., et al. (2006). Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 65, 775–780.

Jardetzky, T.S., Lane, W.S., Robinson, R.A., Madden, D.R., and Wiley, D.C. (1991). Identification of self peptides bound to purified HLA-B27. *Nature* 353, 326–329.

Johnsen, S., Bakland, G., and Nossent, J. (2014). The distribution of HLA-B27 subtype distribution in patients with ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 11. 2. 2014 [Epub ahead of print].

Kaslow, R.A., Carrington, M., Apple, R., Park, L., Muñoz, A., Saah, A.J., Goedert, J.J., Winkler, C., O'Brien, S.J., Rinaldo, C., et al. (1996). Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nature Medicine* 2, 405–411.

Khan, M.A. (2000). Update: the twenty subtypes of HLA-B27. *Current Opinion in Rheumatology* 12, 235–238.

Khan, M.A. (2002). Update on spondyloarthropathies. *Annals of Internal Medicine* 136, 896–907.

Khan, M.A., Braun, W.E., Kushner, I., Grecek, D.E., Muir, W.A., and Steinberg, A.G. (1977). HLA B27 in ankylosing spondylitis: differences in frequency and relative risk in American Blacks and Caucasians. *The Journal of Rheumatology. Supplement* 3, 39–43.

Khare, S.D., Luthra, H.S., and David, C.S. (1995). Spontaneous inflammatory arthritis in HLA-B27 transgenic mice lacking beta 2-microglobulin: a model of human spondyloarthropathies. *The Journal of Experimental Medicine* 182, 1153–1158.

Kim, T.-J., Na, K.-S., Lee, H.-J., Lee, B., and Kim, T.-H. (2009). HLA-B27 homozygosity has no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 27, 574–579.

Kim, T.-J., Sung, I.-H., Lee, S., Joo, K. Bin, Choi, J.H., Park, D.-J., Park, Y.-W., Lee, S.-S., and Kim, T.-H. (2013). HLA-B27 homozygosity has no influence on radiographic damage in ankylosing spondylitis: Observation Study of Korean spondyloArthropathy Registry (OSKAR) data. *Joint, Bone, Spine : Revue Du Rhumatisme* 80, 488–491.

Klein, L., Hinterberger, M., Wirnsberger, G., and Kyewski, B. (2009). Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nature Reviews. Immunology* 9, 833–844.

Kollnberger, S., Bird, L., Sun, M.-Y., Retiere, C., Braud, V.M., McMichael, A., and Bowness, P. (2002). Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis and Rheumatism* 46, 2972–2982.

Laval, S.H., Timms, A., Edwards, S., Bradbury, L., Brophy, S., Milicic, A., Rubin, L., Siminovitch, K.A., Weeks, D.E., Calin, A., et al. (2001). Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *American Journal of Human Genetics* 68, 918–926.

Lee, S.-H., Choi, I.-A., Lee, Y.-A., Park, E.-K., Kim, Y.-H., Kim, K.-S., Hong, S.-J., Yoo, M.C., and Yang, H.-I. (2008). Human leukocyte antigen-B*2705 is the predominant subtype in the Korean population with ankylosing spondylitis, unlike in other Asians. *Rheumatology International* 29, 43–46.

Liu, X., Hu, L.-H., Li, Y.-R., Chen, F.-H., Ning, Y., and Yao, Q.-F. (2010a). The association of HLA-B*27 subtypes with ankylosing spondylitis in Wuhan population of China. *Rheumatology International* 30, 587–590.

Liu, Y., Jiang, L., Cai, Q., Danoy, P., Barnardo, M.C.N.M., Brown, M.A., and Xu, H. (2010b). Predominant association of HLA-B*2704 with ankylosing spondylitis in Chinese Han patients. *Tissue Antigens* 75, 61–64.

López-Larrea, C., Sujirachato, K., Mehra, N.K., Chiewsilp, P., Isarangkura, D., Kanga, U., Dominguez, O., Coto, E., Penã, M., Setién, F., et al. (1995). HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens* 45, 169–176.

López-Larrea, C., Mijiyawa, M., González, S., Fernández-Morera, J.L., Blanco-Gelaz, M.A., Martínez-Borra, J., and López-Vázquez, A. (2002). Association of ankylosing spondylitis with HLA-B*1403 in a West African population. *Arthritis and Rheumatism* 46, 2968–2971.

Ma, H.-J., and Hu, F.-P. (2006). Diversity of human leukocyte antigen-B27 alleles in Han population of Hunan province, southern China. *Tissue Antigens* 68, 163–166.

MacLean, I.L., Iqball, S., Woo, P., Keat, A.C., Hughes, R.A., Kingsley, G.H., and Knight, S.C. (1993). HLA-B27 subtypes in the spondarthropathies. *Clinical and Experimental Immunology* 91, 214–219.

- Madden, D.R., Gorga, J.C., Strominger, J.L., and Wiley, D.C. (1991). The structure of HLA-B27 reveals nonamer self-peptides bound in an extended conformation. *Nature* 353, 321–325.
- Mardjuadi, A., Nasution, A.R., Kunmartini, S., Lardy, N.M., Sudarsono, D., and Feltkamp, T.E. (1999). Clinical features of spondyloarthropathy in Chinese and native Indonesians. *Clinical Rheumatology* 18, 442–445.
- May, E., Dorris, M.L., Satumtira, N., Iqbal, I., Rehman, M.I., Lightfoot, E., and Taurog, J.D. (2003). CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 170, 1099–1105.
- Mbayo, K., Mbuyi-Muamba, J.M., Lurhuma, A.Z., Halle, L., Kaplan, C., and Dequeker, J. (1998). Low frequency of HLA-B27 and scarcity of ankylosing spondylitis in a Zairean Bantu population. *Clinical Rheumatology* 17, 309–310.
- McKiernan, S.M., Hagan, R., Curry, M., McDonald, G.S.A., Kelly, A., Nolan, N., Walsh, A., Hegarty, J., Lawlor, E., and Kelleher, D. (2004). Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 40, 108–114.
- McNeil, A.J., Yap, P.L., Gore, S.M., Brettle, R.P., McColl, M., Wyld, R., Davidson, S., Weightman, R., Richardson, A.M., and Robertson, J.R. (1996). Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians* 89, 177–185.
- Mear, J.P., Schreiber, K.L., Münz, C., Zhu, X., Stevanović, S., Rammensee, H.G., Rowland-Jones, S.L., and Colbert, R.A. (1999). 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 (Baltimore, Md. : 1950)* 163, 6665–6670.
- Mijiyawa, M., Oniankitan, O., and Khan, M.A. (2000). Spondyloarthropathies in sub-Saharan Africa. *Current Opinion in Rheumatology* 12, 281–286.
- Nasution, A.R., Mardjuadi, A., Kunmartini, S., Suryadhana, N.G., Setyohadi, B., Sudarsono, D., Lardy, N.M., and Feltkamp, T.E. (1997). HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthropathy. *The Journal of Rheumatology* 24, 1111–1114.
- Olivieri, I., Padula, A., Cianco, G., Moro, L., Durante, E., Guadiano, C., Masciandaro, S., Pozzi, S., and Ferrara, G.B. (2000). The HLA-B*2709 subtype in a patient with undifferentiated spondarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 59, 654–655.
- Olivieri, I., D'Angelo, S., Scarano, E., Santospirito, V., and Padula, A. (2007). The HLA-B*2709 subtype in a woman with early ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism* 56, 2805–2807.
- Ouédraogo, D.-D., Tiéno, H., Kaboré, H., Palazzo, E., Meyer, O., and Drabo, J.Y. (2009). Ankylosing spondylitis in rheumatology patients in Ouagadougou (Burkina Faso). *Clinical Rheumatology* 28, 1375–1377.

- Paladini, F., Taccari, E., Fiorillo, M.T., Cauli, A., Passiu, G., Mathieu, A., Punzi, L., Lapadula, G., Scarpa, R., and Sorrentino, R. (2005). Distribution of HLA-B27 subtypes in Sardinia and continental Italy and their association with spondylarthropathies. *Arthritis and Rheumatism* 52, 3319–3321.
- Pamer, E., and Cresswell, P. (1998). Mechanisms of MHC class I--restricted antigen processing. *Annual Review of Immunology* 16, 323–358.
- Park, S.-H., Kim, J., Kim, S.-G., Kim, S.-K., Chung, W.T., and Choe, J.-Y. (2009). Human leucocyte antigen-B27 subtypes in Korean patients with ankylosing spondylitis: higher B*2705 in the patient group. *International Journal of Rheumatic Diseases* 12, 34–38.
- Ben Radhia, K., Ayed-Jendoubi, S., Sfar, I., Ben Romdhane, T., Makhlouf, M., Gorgi, Y., and Ayed, K. (2008). Distribution of HLA-B*27 subtypes in Tunisians and their association with ankylosing spondylitis. *Joint, Bone, Spine : Revue Du Rhumatisme* 75, 172–175.
- Ramos, M., Alvarez, I., Sesma, L., Logean, A., Rognan, D., and López de Castro, J.A. (2002). Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins. *The Journal of Biological Chemistry* 277, 37573–37581.
- Ren, E.C., Koh, W.H., Sim, D., Boey, M.L., Wee, G.B., and Chan, S.H. (1997). Possible protective role of HLA-B*2706 for ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 49, 67–69.
- Reveille, J.D., Ball, E.J., and Khan, M.A. (2001). HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Current Opinion in Rheumatology* 13, 265–272.
- Robinson, J., Mistry, K., McWilliam, H., Lopez, R., Parham, P., and Marsh, S.G.E. (2011). The IMGT/HLA database. *Nucleic Acids Research* 39, D1171–6.
- Rock, K.L., Gramm, C., Rothstein, L., Clark, K., Stein, R., Dick, L., Hwang, D., and Goldberg, A.L. (1994). Inhibitors of the proteasome block the degradation of most cell proteins and the generation of peptides presented on MHC class I molecules. *Cell* 78, 761–771.
- Roche, P.A., and Cresswell, P. (1990). Invariant chain association with HLA-DR molecules inhibits immunogenic peptide binding. *Nature* 345, 615–618.
- Rudensky, A.Y., Preston-Hurlburt, P., Hong, S.C., Barlow, A., and Janeway, C.A. (1991). Sequence analysis of peptides bound to MHC class II molecules. *Nature* 353, 622–627.
- Sharma, G., Kaur, G., and Mehra, N. (2011). Genetic correlates influencing immunopathogenesis of HIV infection. *The Indian Journal of Medical Research* 134, 749–768.
- Schlosstein, L., Terasaki, P.I., Bluestone, R., and Pearson, C.M. (1973). High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *The New England Journal of Medicine* 288, 704–706.
- Sonkar, G.K., Usha, and Singh, S. (2008). Is HLA-B27 a useful test in the diagnosis of juvenile spondyloarthropathies? *Singapore Medical Journal* 49, 795–799.

Sudarsono, D., Hadi, S., Mardjuadi, A., Nasution, A.R., Dekker-Saeys, A.J., Breur-Vriesendorp, B.S., Lardy, N.M., and Feltkamp, T.E. (1999). Evidence that HLA-B*2706 is not protective against spondyloarthritis. *The Journal of Rheumatology* 26, 1534–1536.

Sun, S., Wang, T., Pang, B., Wei, H., and Liu, G. (2013). Short peptide sequence identity between human viruses and HLA-B27-binding human “self” peptides. *Theory in Biosciences = Theorie in Den Biowissenschaften*, 22. 12. 2013 [Epub ahead of print].

Tamouza, R., Mansour, I., Bouguacha, N., Klayme, S., Djouadi, K., Laoussadi, S., Azoury, M., Dulphy, N., Ramasawmy, R., Krishnamoorthy, R., et al. (2001). A new HLA-B*27 allele (B*2719) identified in a Lebanese patient affected with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 58, 30–33.

The MHC sequencing consortium (1999). Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature* 401, 921–923.

Thorsby, E., and Lie, B.A. (2005). HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transplant Immunology* 14, 175–182.

Tieng, V., Dulphy, N., Boisgérault, F., Tamouza, R., Charron, D., and Toubert, A. (1997). HLA-B*2707 peptide motif: Tyr C-terminal anchor is not shared by all disease-associated subtypes. *Immunogenetics* 47, 103–105.

Turner, M.J., Sowders, D.P., DeLay, M.L., Mohapatra, R., Bai, S., Smith, J.A., Brandewie, J.R., Taurog, J.D., and Colbert, R.A. (2005). HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 175, 2438–2448.

Varnavidou-Nicolaidou, A., Karpasitou, K., Georgiou, D., Stylianou, G., Kokkofitou, A., Michalis, C., Constantina, C., Gregoriadou, C., and Kyriakides, G. (2004). 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* 65, 1451–1454.

Vázquez, M.N., and López de Castro, J.A. (2005). Similar cell surface expression of beta2-microglobulin-free heavy chains by HLA-B27 subtypes differentially associated with ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism* 52, 3290–3299.

Xiong, J., Chen, J., Tu, J., Ye, W., Zhang, Z., Liu, Q., and Zhu, X. (2014). Association of HLA-B27 status and gender with sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 30, 22–27.

Yamaguchi, A., Tsuchiya, N., Mitsui, H., Shiota, M., Ogawa, A., Tokunaga, K., Yoshinoya, S., Juji, T., and Ito, K. (1995). Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis and Rheumatism* 38, 1672–1677.

Yamaguchi, A., Ogawa, A., Tsuchiya, N., Shiota, M., Mitsui, H., Tokunaga, K., Tadokoro, K., Juji, T., and Ito, K. (1996). HLA-B27 subtypes in Japanese with seronegative spondyloarthropathies and healthy controls. *The Journal of Rheumatology* 23, 1189–1193.

Yang, K.L., Chen, I.-H., Hsiao, C.K., Cherng, J.M., Yang, K.Z., Chang, C.C., Yeh, C.C., and Lin, P.Y. (2004). Polymorphism of HLA-B27 in Taiwanese Chinese. *Tissue Antigens* 63, 476–479.

Yi, L., Wang, J., Guo, X., Espitia, M.G., Chen, E., Assassi, S., Jin, L., Zou, H., Reveille, J.D., and Zhou, X. (2013). Profiling of HLA-B alleles for association studies with ankylosing spondylitis in the chinese population. *The Open Rheumatology Journal* 7, 51–54.

11 Internetové zdroje

HLA Alleles Numbers. *HLA Nomenclature* [online]. 2014-01-14 [cit. 2014-04-05].
Dostupné z: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>

Full List of HLA Class I Alleles. *HLA Nomenclature*. [online]. 2014-04-14 [cit. 2014-04-25].
Dostupné z: <http://hla.alleles.org/alleles/class1.html>

Gene Database. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2014-04-5].
Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>