

HLA-B27 y patogenia de las espondiloartropatías

José A. López de Castro

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Introducción

Las espondiloartropatías son un grupo de enfermedades inflamatorias que afectan típicamente al esqueleto axial y que incluyen, entre otras, la espondilitis anquilosante (EA), prototipo de estos desórdenes, y la artritis reactiva (ReA). Desde el descubrimiento de la asociación de HLA-B27 con estas enfermedades, hace más de 30 años¹⁻³, las bases moleculares de esta asociación, una de las más fuertes entre una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y una enfermedad, permanecen esquivas. Una gran cantidad de información, procedente de diferentes áreas, ha proporcionado una visión nueva y más general de los posibles mecanismos por los que HLA-B27 podía producir espondiloartritis. En esta revisión discutiré los principales hallazgos que han contribuido a configurar nuestras ideas actuales sobre el papel patogénico de esta molécula.

Hipótesis del péptido artritogénico

Las proteínas del MHC de clase I unen constitutivamente grandes repertorios peptídicos, procedentes principalmente de la degradación de proteínas endógenas, y los presentan en la superficie celular para su reconocimiento por linfocitos T CD8⁺. Por tanto, es lógico suponer que el papel patogénico de HLA-B27 estaría relacionado con sus características presentadoras de antígeno y con el reconocimiento por células T. La falta de respuesta inmunitaria a los péptidos propios presen-

tados por las moléculas del MHC de clase I, o tolerancia inmunológica, se adquiere principalmente durante la selección tímica del repertorio de linfocitos T. Sin embargo, una estimulación antigénica externa puede anular la tolerancia e inducir autoinmunidad. Este concepto es la base de la hipótesis del péptido artritogénico⁴, según la cual un péptido bacteriano o viral, podría ser presentado por HLA-B27 y desencadenar una respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL). Si este péptido mostrara mimetismo molecular con un ligando constitutivo de HLA-B27, algunos CTL activados podrían superar la tolerancia contra ese péptido, induciendo autoinmunidad, daño tisular e inflamación.

Esta hipótesis encontró un apoyo en el hallazgo de CTL autoinmunes y antibacterianos restringidos por HLA-B27 en pacientes con EA y ReA^{5,6}, así como de motivos estructurales recurrentes entre los receptores de células T (TCR) de CTL específicos de HLA-B27 aislados de individuos no relacionados⁷. Por tanto, se ha dedicado mucho esfuerzo para definir la especificidad presentadora de péptidos de HLA-B27. Esta proteína se distingue por su alta especificidad hacia ligandos peptídicos con arginina en posición 2 (R2). La base de esta preferencia es una combinación casi única de residuos de aminoácido en la subcavidad B, una de las 6 cavidades del sitio de unión de péptido⁸. El descubrimiento, en 1995, de subtipos naturales de HLA-B27 que no estaban asociados a EA estimuló la búsqueda de péptidos cuya presentación se correlacionara con la asociación a enfermedad. En poblaciones del sudeste asiático B*2704 se asocia a EA y B*2706 no lo hace⁹. En Cerdeña, B*2705 se asocia a EA, mientras que B*2709, que sólo se encuentra con una frecuencia significativa en esta población, no se asocia^{10,11}. Los subtipos diferencialmente asociados a EA comparten alrededor de un 80% de sus repertorios peptídicos, pero unen diferencialmente algunos ligandos con motivos estructurales específicos^{12,13}. La diferencia más conspicua es que B*2706 y B*2709 muestran una alta restricción por péptidos con residuos C-terminales no polares. En cambio los subtipos asociados a EA pueden unir péptidos con tirosina (Y) C-terminal. Sin embargo, la simplicidad de esta correlación fue cuestionada por el hallazgo de que B*2707, que está asociado a EA en múltiples poblaciones, no une péptidos con Y C-terminal y comparte con los subtipos no asociados a EA una

El trabajo del autor está financiado por el proyecto SAF2005-03188 del Ministerio de Educación y Ciencia y por una ayuda institucional de la Fundación Ramón Areces al Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

Este artículo es una versión resumida de la siguiente revisión: López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunol Lett.* 2007;108:27-33. Copyright 2006. Reproducido con autorización de Elsevier.

Correspondencia: Dr. J.A. López de Castro.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Facultad de Ciencias.
Universidad Autónoma de Madrid.
Crtra. Colmenar Viejo, km 15,500. 28049 Madrid. España.
Correo electrónico: aldecastro@cbm.uam.es

preferencia similar por residuos C-terminales no polares¹⁴. Estudios recientes indican que B*2707 no se asocia a EA al menos en una población¹⁵ y que este subtipo difiere significativamente en su especificidad peptídica de los no asociados a EA debido a diferencias en posiciones de anclaje secundarias¹⁶.

En su conjunto, la comparación de repertorios peptídicos muestra que las diferencias entre subtipos son compatibles con la existencia de ligandos cuya presentación diferencial se correlacione con la enfermedad, pero su identificación no es sencilla. Las dificultades quedan bien ilustradas en estudios realizados con B*1403, un alotipo asociado a EA en al menos una población subsahariana¹⁷. B*1403 y B*2705 comparten únicamente un 3% de sus repertorios peptídicos¹⁸. Por tanto, parece improbable que un ligando común pudiera mediar la asociación de ambos alotipos a EA.

Una estrategia más directa para la búsqueda de posibles péptidos artríticos es identificar ligandos endógenos de HLA-B27 que muestren mimetismo molecular con proteínas de bacterias artríticas. Un estudio promotor en esta dirección fue la identificación de un ligando de HLA-B27, derivado de su propia molécula, que es presentado constitutivamente por tres subtipos asociados a EA, B*2705, B*2702 y B*2704 pero no por los subtipos no asociados, B*2706 y B*2709. Este péptido muestra una alta similitud con una secuencia de la ADN primasa de *Chlamydia trachomatis*¹⁹. La posible presentación de este péptido bacteriano por HLA-B27 está siendo investigada en nuestro laboratorio.

Alternativamente, un posible péptido artrítico podría ser un ligando propio de HLA-B27 que se una mejor a los subtipos no asociados a EA. Un antígeno que presentara reactividad cruzada con dicho péptido anularía más fácilmente la tolerancia contra el péptido propio cuando éste fuera presentado subóptimamente por los subtipos asociados a EA. Un ejemplo que se ajusta a esta idea ha sido descrito por Fiorillo et al²⁰: VIPR1 (400-408) es un péptido propio que presenta una homología muy alta con un epítipo derivado del virus de Epstein-Barr restringido por B27, LMP2 (236-244), y que se une con mayor afinidad a B*2709 que a B*2705. La reactividad de los CTL contra el péptido viral se detectó en individuos con B*2705 y B*2709, pero sólo los primeros respondían contra VIPR1 y, entre éstos, los pacientes con EA mostraban mayor reactividad que los individuos sanos. Se observaron CTL que mostraban reacción cruzada con ambos péptidos.

Las bases de esta reactividad cruzada se dilucidaron por cristalografía de rayos X^{21,22}. VIPR1 se une a B*2705 en dos conformaciones: una convencional y una no convencional muy diferente, y se une a B*2709 sólo en el modo convencional. LMP2 se une a B*2705 únicamente en el modo no convencional y a B*2709 únicamente en el convencional. La comparación de las estructuras cristalográficas reveló que LMP2 es mucho más pareci-

do a VIPR1 en la conformación no convencional, lo que explica la reacción cruzada de células T en el contexto de B*2705²³. Aunque estos estudios no identifican un péptido artrítico, definen un posible mecanismo molecular por el que tal péptido podría inducir autoinmunidad de una manera dependiente de subtipo.

A pesar de las indicativas correlaciones entre especificidad peptídica y asociación a EA, al menos cuatro problemas cuestionan la hipótesis del péptido artrítico. Primero, las dificultades en identificar un péptido tal o en definir sus características estructurales. Segundo, la dificultad de explicar, mediante esta hipótesis, la asociación de B*1403 y B*2705 a EA. Tercero, la incapacidad de detectar autorreactividad contra HLA-B27 entre CTL específicos de bacterias artríticas²⁴. Cuarto, y quizá más importante, la demostración de que la enfermedad asociada a HLA-B27 en ratas transgénicas²⁵ no requiere células T CD8⁺. Ninguno de estos criterios es suficiente para desechar la hipótesis del péptido artrítico, ya sea porque están basados en datos negativos o porque la significación de determinadas características de la enfermedad asociada a HLA-B27 en ratas transgénicas necesita ser confirmada en humanos. Sin embargo, estos criterios en su conjunto hacen cada vez más difícil entender el mecanismo por el que una reacción cruzada entre un antígeno exógeno y ligandos propios de HLA-B27 mediada por CTL podría ser la base de la patogenia de la EA.

Nuevos aspectos de la biología molecular de HLA-B27

En 1999 dos estudios independientes revelaron características de HLA-B27 no relacionadas con la presentación antigénica convencional y cuya posible significación patogénica se hizo rápidamente evidente. En uno de ellos²⁶ se mostraba que el plegamiento de B*2705 es relativamente ineficiente y que la cadena pesada mal plegada se acumula en el retículo endoplásmico (RE). Puesto que la acumulación de proteínas mal plegadas puede desencadenar respuestas de estrés del RE que, a su vez, pueden activar procesos inflamatorios, las propiedades de plegamiento de HLA-B27 indicaban un posible mecanismo patogénico. Un segundo estudio²⁷ describió la formación de homodímeros covalentes de la cadena pesada de HLA-B27 con capacidad de unir péptidos y su presencia en la superficie de algunas células. Este hallazgo indicó la hipótesis de que el reconocimiento inmune de formas no canónicas de HLA-B27 podría desencadenar respuestas inmunitarias con potencial patogénico²⁸. Estudios posteriores relacionaron el plegamiento anómalo de HLA-B27 y la formación de homodímeros en el RE^{29,30}, confirmaron la expresión de homodímeros en la superficie celular³¹ y revelaron que éstos eran reconocidos por receptores inmunes de

manera diferente de los heterodímeros convencionales^{32,33}. Las implicaciones de estos estudios para la patogenia de las enfermedades asociadas a HLA-B27 se discuten a continuación.

Plegamiento anómalo de HLA-B27 y patogenia de las espondiloartropatías

Las cadenas pesadas mal plegadas de HLA-B27 que se acumulan en el RE tienden a formar homodímeros y multímeros unidos mediante enlaces disulfuro²⁹. La dimerización covalente parece ser una consecuencia más bien que una causa del plegamiento anómalo³⁰. ¿Cómo puede inducir EA el plegamiento ineficiente de HLA-B27? Esta idea fue desarrollada por Colbert³⁴ basándose en la capacidad de las proteínas mal plegadas de desarrollar estrés del RE, lo que conduce a la activación de un mecanismo de señalización, denominado respuesta de proteína desplegada (*unfolded protein response*: [UPR])³⁵, que tiene por objeto aliviar el estrés y restablecer el estado fisiológico normal del RE. La UPR se activa debido a la interacción prolongada de una proteína que se está plegando con BiP, una chaperona del RE que actúa como sensor de estrés. También se activa un mecanismo de señalización relacionado, conocido como respuesta de sobrecarga del RE, que conduce a la activación de NF- κ B³⁶. Por tanto, se hipotetizó que la cadena pesada de HLA-B27 acumulada en el RE, en circunstancias que exacerban la tendencia intrínseca de HLA-B27 a plegarse mal, podría inducir la activación de NF- κ B y éste, a su vez, la producción de citocinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, interleucinas (IL) 1 o IL-6, en monocitos/macrófagos.

Una prueba para esta hipótesis era examinar la existencia de UPR en ratas transgénicas con enfermedad asociada a HLA-B27. En un estudio inicial³⁷ se detectó acumulación de cadena pesada mal plegada de HLA-B27 en linfocitos de bazo y macrófagos de estos animales. Además se observó activación de UPR en macrófagos de médula ósea de ratas enfermas pero no de animales premórbidos. Estas observaciones relacionaron por primera vez la expresión aumentada de HLA-B27, el plegamiento anómalo, la acumulación de su cadena pesada en el RE, la inducción de UPR y la enfermedad asociada a HLA-B27. Sin embargo, recientemente, el papel patogénico de este mecanismo fue cuestionado por un estudio en el que la acumulación de cadena pesada mal plegada de B27 y la UPR se revirtieron mediante la sobreexpresión de β 2 microglobulina humana (h β 2m) en ratas transgénicas B27/h β 2m³⁸. A pesar de ello los animales desarrollaban artritis, espondilitis y entesitis en mayor grado que las ratas transgénicas convencionales, aunque no se observó colitis. Este estudio cuestiona seriamente la hipótesis del plegamiento anómalo para la artritis asociada a HLA-B27. Sin embargo, permanece por resolver en

qué medida la reducción de la UPR en estos animales ocurre en macrófagos activados, puesto que éstas serían las células críticas en una respuesta inflamatoria derivada del estrés del RE.

Otro aspecto crítico es la comparación de las características de plegamiento de los subtipos de HLA-B27. Estudios recientes de nuestro laboratorio indican que los subtipos no asociados a EA se pliegan mucho más eficientemente que los subtipos asociados a esta enfermedad. Sin embargo, B*2707, que se asocia a EA en la mayoría de las poblaciones examinadas, se pliega con la misma eficiencia que los subtipos no asociados a enfermedad. Por tanto, la correlación entre plegamiento y asociación a enfermedad no es clara (B. Galocha, J.A. López de Castro, manuscrito en preparación).

Homodímeros en la superficie celular y reconocimiento no canónico de HLA-B27

Los homodímeros y multímeros de cadena pesada de HLA-B27 se generan independientemente en el RE y en la superficie celular. Estos últimos parecen formarse localmente por disociación de los complejos HLA-B27/péptido³¹. Aunque los homodímeros parecen capaces de unir péptidos²⁷ no se sabe si realmente los presentan en la superficie celular, ni tampoco hay evidencia de su reconocimiento por TCR. Sin embargo, pueden ser reconocidos por algunos receptores leucocitarios con un patrón de reconocimiento que se solapa, pero es diferente del reconocimiento de los heterodímeros de HLA-B27. Este tema ha sido revisado recientemente³⁹ y se ha propuesto la hipótesis de que el reconocimiento de formas canónicas y no canónicas de HLA-B27 por estos receptores podría tener un efecto inmunomodulador en la enfermedad asociada a HLA-B27. Asimismo, se ha propuesto una posible implicación de KIR3DL1 y de su contrapartida activadora KIR3DS1 en EA⁴⁰, que podría ser compatible con un papel inmunomodulador del balance entre receptores KIR inhibidores y activadores en individuos con B27-positivo en la patogenia de EA.

Muy pocos estudios han analizado el papel del reconocimiento mediado por receptores leucocitarios en espondiloartropatías. Uno de estos estudios demostró que en pacientes con B27-positivo un número mayor de células NK y de linfocitos T CD4⁺ expresaban KIR3DL2, en relación con los controles⁴¹. Puesto que este receptor reconoce homodímeros, pero no heterodímeros, de HLA-B27, el estudio es consistente con un papel de los homodímeros en las respuestas inmunitarias de estos pacientes. La reciente observación de valores aumentados de cadenas pesadas libres en células de pacientes con ReA, comparados con controles sanos o con pacientes con artritis reumatoide⁴², también podría ser consistente con un papel patogénico de la expresión alterada de cadena pesada en las espondiloartropatías.

La significación de las células T CD4⁺ en la enfermedad asociada a HLA-B27 en ratas transgénicas indicó la hipótesis de un papel patogénico de células T CD4⁺ específicas de HLA-B27 en espondiloartritis⁴³. La existencia de estas células ha sido demostrada en ratones transgénicos⁴⁴ y en humanos^{45,46}.

En resumen, la posible significación patogénica de los homodímeros de cadena pesada de HLA-B27 expresados en la superficie celular se basa principalmente en la siguiente evidencia experimental: *a)* su reconocimiento por receptores leucocitarios expresados en células T, NK y mielomonocíticas; *b)* la significación de células T CD4⁺ en modelos animales de enfermedad asociada a HLA-B27; *c)* la existencia de células T CD4⁺, algunas de las cuales podrían reconocer formas no canónicas de HLA-B27, y *d)* la expresión aumentada de cadenas pesadas libres y la expansión de células que expresan KIR3DL2 en pacientes con espondiloartropatías. Aunque estos datos justifican una investigación ulterior, son claramente insuficientes para establecer un posible papel patogénico de los homodímeros de HLA-B27 expresados en superficie.

Hacia una comprensión general de la biología de HLA-B27

Los últimos años han visto una transición en nuestras ideas acerca de la patogenia de la EA y un aumento considerable de nuestros conocimientos sobre la biología molecular y la inmunología de HLA-B27. Sin ser los únicos, podrían destacarse dos aspectos como la causa principal de este cambio. Primero, la demostración de que las células T CD8⁺ desempeñan un papel poco significativo en la patogenia de la artritis asociada a HLA-B27 en ratas transgénicas. Aunque ello debe ser confirmado en humanos, este hallazgo cuestiona seriamente la hipótesis del péptido artritogénico. Segundo, la descripción de nuevas propiedades moleculares de HLA-B27 independientes de la presentación antigénica restringida por MHC: en concreto la tendencia de HLA-B27 a plegarse mal, acumularse en el RE e inducir respuestas de estrés, y su capacidad de formar homodímeros covalentes de cadena pesada que son reconocidos por receptores leucocitarios. Estos hallazgos han abierto nuevas líneas de pensamiento e investigación experimental que están siendo seguidas activamente. Las distintas hipótesis patogénicas consideradas actualmente no son mutuamente excluyentes y ninguna puede aún explicar la patogenia de las espondiloartropatías. Debe subrayarse que la biología de HLA-B27 sólo puede entenderse satisfactoriamente considerando que las distintas características de esta molécula son muy interdependientes, tanto en el aspecto molecular como funcional. Por ejemplo, la unión de péptidos en el RE es una propiedad constitutiva de las moléculas de MHC de clase I, que posibilita su plegamiento y exportación.

Por tanto, el plegamiento y la unión de péptidos son características relacionadas. De manera análoga, si los homodímeros se generan en la superficie celular tras la disociación de los heterodímeros de HLA-B27, la estabilidad de los complejos HLA-B27/péptido es directamente relevante en la formación de dichos homodímeros. En el aspecto funcional, si la sobrecarga del RE mediada por HLA-B27 puede inducir inflamación, probablemente es necesario un evento previo que exacerbe la acumulación de cadena pesada mal plegada en los macrófagos. Este evento podría ser, por ejemplo, la estimulación de la síntesis de HLA-B27 por IFN γ , el cual se produce durante la activación de una respuesta inmunitaria, o un evento que altere el mecanismo de procesamiento y carga de los ligandos endógenos de HLA-B27. Igualmente, la interrelación funcional del reconocimiento canónico de HLA-B27 por el TCR y de heterodímeros y homodímeros de B27 por receptores leucocitarios podría tener efectos inmunomoduladores cuya significación patogénica merece un análisis más profundo. La investigación futura debe analizar no solamente la importancia de las distintas características de HLA-B27, sino también la forma en que sus interconexiones pueden determinar el mecanismo patogénico de las espondiloartropatías.

Finalmente, debe recordarse que, aunque HLA-B27 es el principal factor de susceptibilidad para EA, otros genes contribuyen significativamente a esta enfermedad. Su identidad aún es desconocida, pero los estudios genéticos permitirán su identificación en un futuro próximo. Será abordable entonces un análisis detallado de la relación funcional entre los productos de estos genes y HLA-B27, y se hará posible una visión más integrada del papel patogénico de esta molécula en un contexto biológico más amplio y mejor definido.

Bibliografía

1. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973;1:904-7.
2. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 1973;288:704-6.
3. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Walters D, Oates JK, James DC. Reiter's disease and HL-A 27. *Lancet*. 1973; 2:996-8.
4. Benjamin R, Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunol Today*. 1990;11:137-42.
5. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet*. 1993;342:646-50.
6. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, Wu P, Thiel A, Kloetzel PM, et al. HLA-B27-restricted CD8⁺ T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:892-901.
7. May E, Dulphy N, Frauendorf E, Duchmann R, Bowness P, Lopez de Castro JA, et al. Conserved TCR β chain usage in reactive arthritis; evidence for selection by a putative HLA-B27-associated autoantigen. *Tissue Antigens*. 2002;60:299-308.
8. Madden DR, Gorga JC, Strominger JL, Wiley DC. The three-dimensional structure of HLA-B27 at 2.1 Å resolution suggests a general mechanism for tight peptide binding to MHC. *Cell*. 1992;70:1035-48.
9. Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarangkura D, Kanga U, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens*. 1995;45:169-76.

10. D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C, Mathieu A, Zuccarelli A, Bitti PP, et al. Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol.* 1995;25:3199-201.
11. Paladini F, Taccari E, Fiorillo MT, Cauli A, Passiu G, Mathieu A, et al. Distribution of HLA-B27 subtypes in Sardinia and continental Italy and their association with spondylarthropathies. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3319-21.
12. Ramos M, Paradelo A, Vázquez M, Marina A, Vázquez J, Lopez de Castro JA. Differential association of HLA-B*2705 and B*2709 to ankylosing spondylitis correlates with limited peptide subsets but not with altered cell surface stability. *J Biol Chem.* 2002;277:28749-56.
13. Sesma L, Montserrat V, Lamas JR, Marina A, Vázquez J, Lopez de Castro JA. The peptide repertoires of HLA-B27 subtypes differentially associated to spondyloarthropathy (B*2704 and B*2706) differ by specific changes at three anchor positions. *J Biol Chem.* 2002;277:16744-9.
14. Tieng V, Dulphy N, Boisgérault F, Tamouza R, Charron D, Toubert A. HLA-B*2707 peptide motif: Tyr C-terminal anchor is not shared by all disease-associated subtypes. *Immunogenetics.* 1997;47:103-5.
15. Varnavidou-Nicolaidou A, Karpasitou K, Georgiou D, Stylianou G, Kokkofitou A, Michalis C, et al. 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. *Hum Immunol.* 2004;65:1451-4.
16. Gomez P, Montserrat V, Marcilla M, Paradelo A, López de Castro JA. B*2707 differs in peptide specificity from B*2705 and B*2704 as much as from HLA-B27 subtypes not associated to spondyloarthritis. *Eur J Immunol.* 2006;36:1867-81.
17. Lopez-Larrea C, Mijiyawa M, Gonzalez S, Fernandez-Morera JL, Blanco-Gelaz MA, Martinez-Borra J, et al. Ankylosing spondylitis is associated with HLA-B*1403 in a West African population. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2968-71.
18. Merino E, Montserrat V, Paradelo A, Lopez de Castro JA. Two HLA-B14 subtypes (B*1402 and B*1403) differentially associated with ankylosing spondylitis differ substantially in peptide specificity, but have limited peptide and T-cell epitope sharing with HLA-B27. *J Biol Chem.* 2005;280:35868-80.
19. Ramos M, Alvarez I, Sesma L, Logean A, Rognan D, Lopez de Castro JA. Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins. *J Biol Chem.* 2002;277:37573-81.
20. Fiorillo MT, Maragno M, Butler R, Dupuis ML, Sorrentino R. CD8⁺ T-cell autoreactivity to an HLA-B27-restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis. *J Clin Invest.* 2000;106:47-53.
21. Hülsmeier M, Fiorillo MT, Bettosini F, Sorrentino R, Saenger W, Ziegler A, et al. Dual, HLA-B27 subtype-dependent conformation of a self-peptide. *J Exp Med.* 2004;199:271-81.
22. Ruckert C, Fiorillo MT, Loll B, Moretti R, Biesiadka J, Saenger W, et al. Conformational dimorphism of self-peptides and molecular mimicry in a disease-associated HLA-B27 subtype. *J Biol Chem.* 2005;281:2306-16.
23. Fiorillo MT, Ruckert C, Hülsmeier M, Sorrentino R, Saenger W, Ziegler A, et al. Allele-dependent similarity between viral and self-peptide presentation by HLA-B27 subtypes. *J Biol Chem.* 2005;280:2962-71.
24. Kuon W, Holzhtutter HG, Appel H, Grolms M, Kollnberger S, Traeder A, et al. Identification of HLA-B27-restricted peptides from the Chlamydia trachomatis proteome with possible relevance to HLA-B27-associated diseases. *J Immunol.* 2001;167:4738-46.
25. May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E, et al. CD8 α β T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol.* 2003;170:1099-105.
26. Mear JP, Schreiber KL, Münz C, Zhu X, Stevanovic S, Rammensee HG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol.* 1999;163:6665-70.
27. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel β 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J Immunol.* 1999;162:5045-8.
28. Edwards JC, Bowness P, Archer JR. Jekyll and Hyde: the transformation of HLA-B27. *Immunol Today.* 2000;21:256-60.
29. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, et al. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 2002;277:23459-68.
30. Antoniou AN, Ford S, Taugro JD, Butcher GW, Powis SJ. Formation of HLA-B27 homodimers and their relationship to assembly kinetics. *J Biol Chem.* 2004;279:8895-902.
31. Bird LA, Peh CA, Kollnberger S, Elliott T, McMichael AJ, Bowness P. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *Eur J Immunol.* 2003;33:748-59.
32. Allen RL, Raine T, Haude A, Trowsdale J, Wilson MJ. Leukocyte receptor complex-encoded immunomodulatory receptors show differing specificity for alternative HLA-B27 structures. *J Immunol.* 2001;167:5543-7.
33. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, Braud VM, McMichael AJ, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2972-82.
34. Colbert RA. HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? *Mol Med Today.* 2000;6:224-30.
35. Schroder M, Kaufman RJ. ER stress and the unfolded protein response. *Mutat Res.* 2005;569:29-63.
36. Pahl HL, Baeuerle PA. The ER-overload response: activation of NF- κ B. *Trends Biochem Sci.* 1997;22:63-7.
37. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, Mohapatra R, Bai S, Smith JA, et al. HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response. *J Immunol.* 2005;175:2438-48.
38. Tran TM, Dorris ML, Satumtira N, Richardson JA, Hammer RE, Shang J, et al. Additional human β 2-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27 transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1317-27.
39. Allen RL, Trowsdale J. Recognition of classical and heavy chain forms of HLA-B27 by leukocyte receptors. *Curr Mol Med.* 2004;4:59-65.
40. Lopez-Larrea C, Blanco-Gelaz MA, Torre-Alonso JC, Armas JB, Suarez-Alvarez B, Pruneda L, et al. Contribution of KIR3DL1/3DS1 to ankylosing spondylitis in human leukocyte antigen-B27 Caucasian populations. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R101.
41. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, Bowness P. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3586-95.
42. Raine T, Brown D, Bowness P, Hill Gaston JS, Moffett A, Trowsdale J, et al. Consistent patterns of expression of HLA class I free heavy chains in healthy individuals and raised expression in spondyloarthropathy patients point to physiological and pathological roles. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1338-44.
43. Boyle LH, Goodall JC, Gaston JS. The recognition of abnormal forms of HLA-B27 by CD4⁺ T cells. *Curr Mol Med.* 2004;4:51-8.
44. Roddis M, Carter RW, Sun MY, Weissensteiner T, McMichael AJ, Bowness P, et al. Fully functional HLA B27-restricted CD4⁺ as well as CD8⁺ T cell responses in TCR transgenic mice. *J Immunol.* 2004;172:155-61.
45. Boyle LH, Goodall JC, Opat SS, Gaston JS. The recognition of HLA-B27 by human CD4⁺ T lymphocytes. *J Immunol.* 2001;167:2619-24.
46. Boyle LH, Goodall JC, Gaston JS. Major histocompatibility complex class I-restricted alloreactive CD4⁺ T cells. *Immunology.* 2004;112:54-63.