

ANCA-asociovaná vaskulitida s protilátkami proti proteináze 3 je geneticky odlišná od vaskulitidy s protilátkami proti myeloperoxidáze

Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214–223.

ANCA-asociovaná vaskulitida (AAV) je společný název pro tři klinické syndromy: granulomatózu s polyangiitidou (GPA – dříve nazývanou Wegenerova granulomatóza), mikroskopickou polyangiitidu (MPA) a eosinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA – dříve syndrom Churga a Strausové). Tyto tři klinické syndromy mají nejen podobný (částečně se překrývající) klinický obraz, ale vyznačují se také (u většiny pacientů) pozitivitou protilátek proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů (ANCA), které mohou být dvojího typu: c-ANCA proti proteináze 3 a p-ANCA proti myeloperoxidáze.

Pozitivní protilátky proti proteináze 3 (PR3) má 66 % pacientů s GPA, 24 % pacientů má protilátky proti myeloperoxidáze (MPO) a asi 10 % pacientů je ANCA-negativních. Z pacientů s MPA má 58 % protilátky proti MPO, 26 % proti PR3 a zbytek pacientů je ANCA-negativních (Hagen et al., 1998).

Pro genetickou komponentu dispozice k AAV svědčí opakovaně popsáný výskyt několika nemocných v rodinách a již dříve popsané asociace AAV s MHC komplexem, zejména lokusem HLA DPB1*0401 (Jagiello et al., 2005), a vzácnou Z (nebo nulovou) alelou genu SERPINA1, který kóduje α_1 -antitrypsin, inhibující mj. i proteinázu 3.

Detailní patogenéze obou onemocnění není jasná a dlouho se diskutuje, zda jde o spektrum klinických projevů v rámci jednoho onemocnění, nebo zda jde o dvě různá onemocnění. Evropské i americké randomizované klinické studie zařazovaly pacienty jak s GPA, tak i MPA, a vycházely tedy z konceptu, že AAV představuje patogeneticky jedno onemocnění. Pokud by patogenéze GPA a MPA byla odlišná, bylo by jistě správné vyvinout pro každou z těchto chorob samostatné terapeutické strategie.

Titř ANCA volně koreluje s aktivitou onemocnění, ale případná patogenetická role ANCA nebyla jednoznačně potvrzena.

V komentované studii byla provedena celogenomová asociační analýza (GWAS) u 1 233 britských pacientů s ANCA-asociovanou

vaskulitidou a u 5 884 kontrol a poté byla replikována u 1 454 „severoevropských“ pacientů a 1 666 kontrol. Celkem tedy bylo studováno 2 687 pacientů s AAV a 7 550 odpovídajících kontrol. V rámci replikační kohorty „severoevropských“ pacientů se na studii i publikaci podílelo i naše pracoviště (vyšetřeno bylo 154 českých pacientů).

Pro celou skupinu pacientů s AAV byla prokázána asociace s genem kódujícím HLA-DPB1 a genem SERPINA1 a genem PRTN3 kódujícím proteinázu 3.

Ve snaze zjistit, zda je genetická dispozice stejná pro všechny pacienty s AAV, či zda je dispozice odlišná pro jednotlivé podtypy onemocnění, byla analýza původní britské kohorty provedena samostatně pro GPA a MPA. Všechny tři polymorfismy v oblasti HLA komplexu asociované s AAV byly asociovány pouze s GPA a podobně tomu bylo i pro SERPINA1 a PRTN3. Žádný z uvedených polymorfismů nebyl asociován s MPA. Méně významnou asociaci s GPA vykazovaly ještě geny ARHGAP18 pro Rho GTP-ázu aktivující protein 18 a MOSPD2 pro „motile sperm domain-containing protein 2“, ale velikost skupiny pacientů s GPA neumožnila jednoznačně rozhodnout o jejich významnosti.

Předmětem další subanalýzy bylo srovnání pacientů s protilátkami anti-PR3 a anti-MPO, které ukázalo významné rozdíly v lokusech MHC, SERPINA1 a PRTN3, ve kterých bylo vždy možno prokázat asociaci pouze pro pacienty s anti-PR3 protilátkami. Asociace s těmito lokusy byla vždy silnější pro anti-PR3 typ AAV než pro GPA. Tento rozdíl byl nejvýraznější pro PRTN3. Pro pacienty s protilátkami anti-MPO byla zjištěna jediná asociace, a to s polymorfismem v lokusu HLA-DQ; tento lokus nebyl asociován ani s GPA, ani s MPA, ani s pozitivitou protilátek proti PR3. Genetické varianty se tak zdají být asociovány více se specificitou ANCA než s klinicky definovanými syndromy.

ANCA-asociovaná vaskulitida byla tedy asociována jednak s HLA-komplexem, jednak s geny mimo HLA-komplex a GPA a MPA byly geneticky odlišné. Asociace s typem autoprotilátek byla silnější než s příslušným klinickým syndromem. ANCA-asociovaná vaskulitida s protilátkami proti proteináze 3 byla asociována s HLA-DP a genem pro α_1 -antitrypsin (SERPINA1) a genem pro proteinázu 3 (PRTN3). ANCA-asociovaná vaskulitida s protilátkami proti myeloperoxidáze byla asociována jen s HLA-DQ.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Studie potvrdila, že genetická predispozice hraje roli v patogenezi AAV. Pokud byla AAV chápána jako jedno onemocnění, byl prokázán vztah k MHC a polymorfismu v lokusu SERPINA1. Nejsilnější asociace pro AAV byla s HLA-DP.

I když je v některých případech obtížné jednoznačně klinicky odlišit GPA a MPA, extrémní varianty se výrazně liší a prognóza pacientů s GPA a MPA je rovněž odlišná (Mukhtyar et al., 2008).

Komentovaná studie ukázala, že existují genetické rozdíly mezi GPA a MPA (jak v HLA systému, tak v lokusu SERPINA1), které ale mají především vztah ke specificitě ANCA, a nikoli ke klinickému typu onemocnění. Autoimunitní reakce proti PR3 má zřejmě v patogenezi anti-PR3 AAV základní význam a toto pozorování může mít význam nejen z hlediska odhadu prognózy onemocnění, ale i z hlediska optimalizace léčebných postupů (Stegeman et al., 2002).

Nález asociace anti-PR3 vaskulitidy s HLA systémem (imunologickou reaktivitou), PRTN3 (autoantigenem) a SERPINA1 (inhibitorem proteinázy 3) staví autoimunitní reakci proti proteináze 3 do centra patogeneze tohoto podtypu AAV.

Anti-PR3 AAV a anti-MPO AAV jsou zřejmě geneticky odlišné autoimunitní syndromy. Pro anti-MPO vaskulitidu byla zjištěna pouze asociace s HLA-DQ, absence asociace s dalšími lokusy může být způsobena nedostatečnou velikostí této podskupiny a další studie na větších skupinách pacientů jsou jistě namístě.

Absence vztahu mezi polymorfismy genu pro myeloperoxidázu a rizikem anti-MPO onemocnění je ve světle klinických podobností mezi anti-PR3 a anti-MPO onemocněním překvapivá. Oba antigeny lze prokázat v azurofilních granulích neutrofilních leukocytů, apoptotických neutrofilech a také v extracelulárních „pastech“ neutrofilů (neutrophil extracellular traps – Kessenbrock et al., 2009), které hrají důležitou roli u různých autoimunitních onemocnění.

Zajímavá je také absence asociace AAV s polymorfismy v genech PTPN22 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22) nebo STAT (signal transducer and activator of transcription), které jsou často asociovány s jinými autoimunitními syndromy (Costapas et al., 2011; Cid, 2012). Genetická predispozice k AAV a její role v patogenezi AAV tedy může být od ostatních autoimunitních syndromů odlišná (Cho et al., 2011).

Výsledky komentované studie jsou důležité spíše pro pochopení patogeneze AAV než pro běžnou klinickou praxi. Přítomnost rizikových polymorfismů u postižených jedinců mírně zvyšuje riziko vzácného onemocnění nebo jeho podtypu. I u osob s rizikovým genotypem tedy zůstává riziko AAV či anti-PR3 AAV velmi nízké.

Další analýzy by se měly zaměřit na podrobnější mapování rizikových oblastí, analýzu zaměřenou specificky na mikroskopickou polyangiitidu a anti-MPO onemocnění (počty pacientů s těmito podtypy byly v publikované analýze malé), syndrom Churga Straussově, studium genetické predispozice k AAV u různých etnických skupin atd. Lepší pochopení patogeneze AAV by pak mohlo v dlouhodobějším časovém horizontu pomoci nalézt specifičtější, účinnější a lépe tolerované léčebné postupy.

Literatura

- Cid MC. The search for genetic links in ANCA-associated vasculitis and its variants. *N Engl J Med* 2012;367:271–273.
- Cotsapas C, Voight BF, Rossin E, et al. Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease. *PLoS Genet* 2011;7:e1002254.
- Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis: ECC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998;53:743–753.
- Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med* 2011;363:1612–1623.
- Jagiello P, Gross WL, Epplen JT. Complex genetics of Wegener granulomatosis. *Autoimmun Rev* 2005;4:42–47.
- Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009;15:623–625.
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1004–1010.
- Stegeman CA. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels directed against proteinase-3 and myeloperoxidase are helpful in predicting disease relapse in ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2077–2080.