

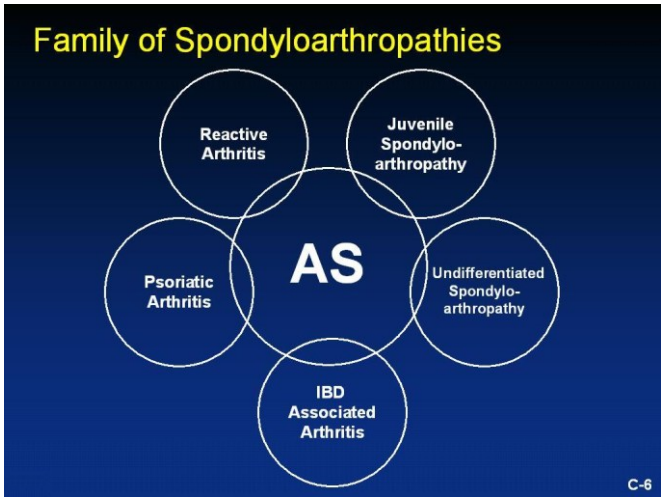
Παθογένεια σπονδυλοαρθροπαθειών

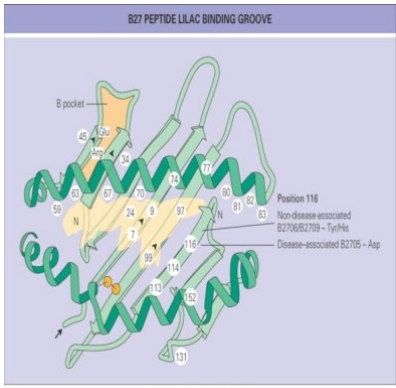
Δαούσης Δημήτρης
Αναπλ Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

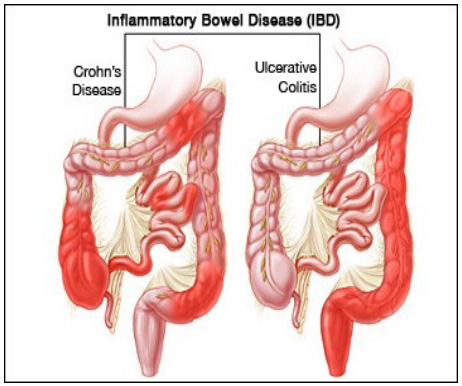
Διαπανεπιστημιακά Μαθήματα Ρευματολογίας
Οκτ 2026

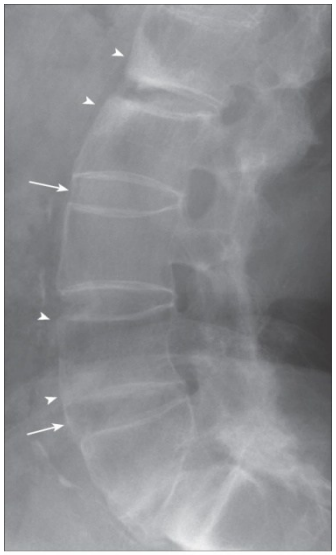
Σπονδυλαρθροπάθειες

- Ισχυρό γενετικό υπόβαθρο
- Φλεγμονή σε σημεία που δέχονται stress (μηχανικό ή μικροβιακό)
- Προσβολή αξονικού σκελετού- Οστεοπαραγωγή





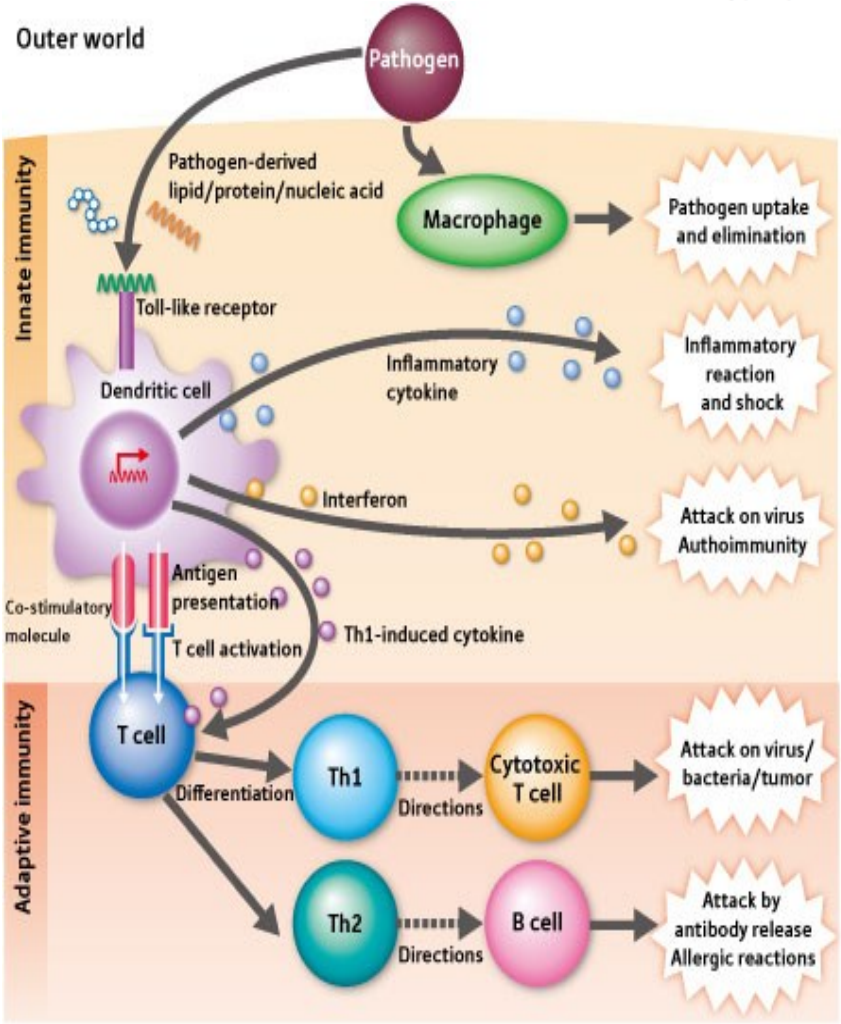


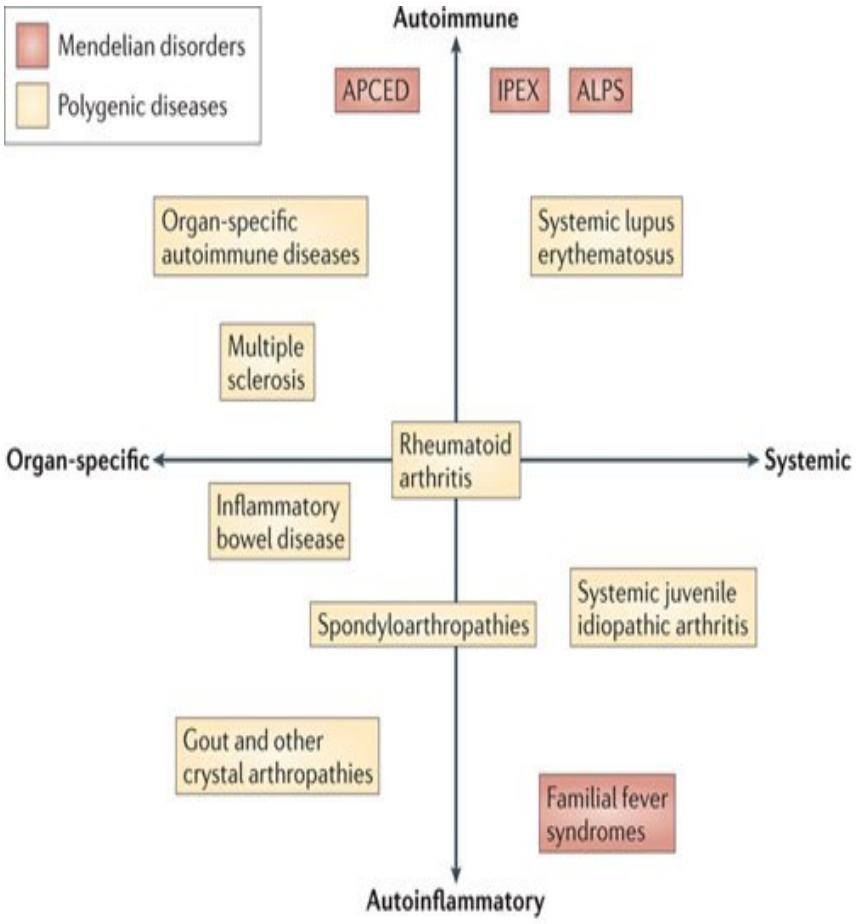




Pathogenesis of spondyloarthritis: autoimmune or autoinflammatory?

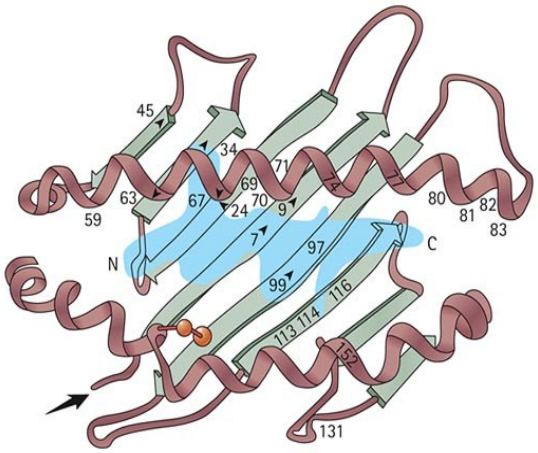
Carmen Ambarus, Nataliya Yeremenko, Paul P. Tak, and Dominique Baeten





Οι σπονδυλοαρθροπάθειες έχουν ισχυρό γενετικό υπόβαθρο

- Η ΑΣ από πολλούς θεωρείται «γενετικό» νόσημα (90% του ρίσκου για ανάπτυξη της νόσου είναι γενετικό)
- Ποιά γονίδια σχετίζονται?
  - **HLA B27**
  - ERAP1
  - IL-23R polymorphisms

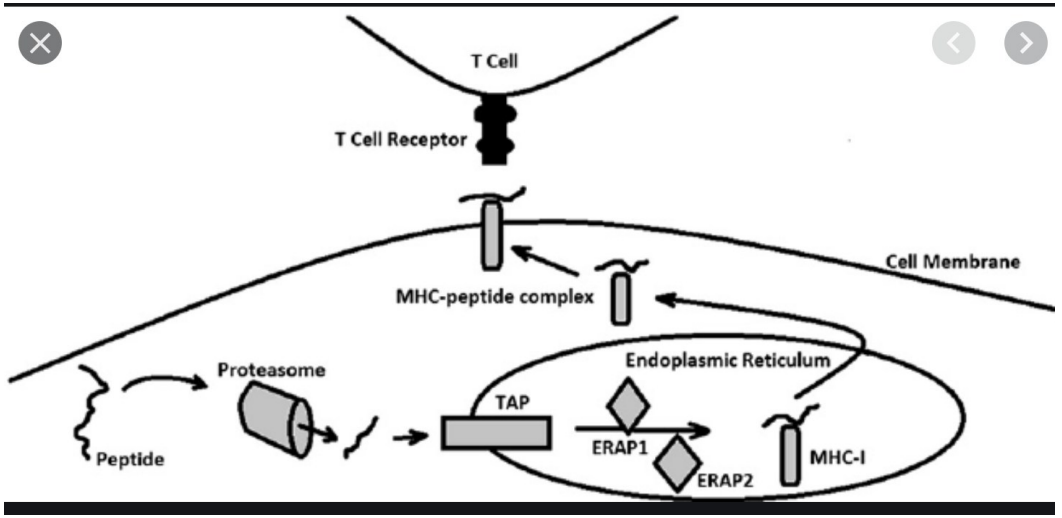


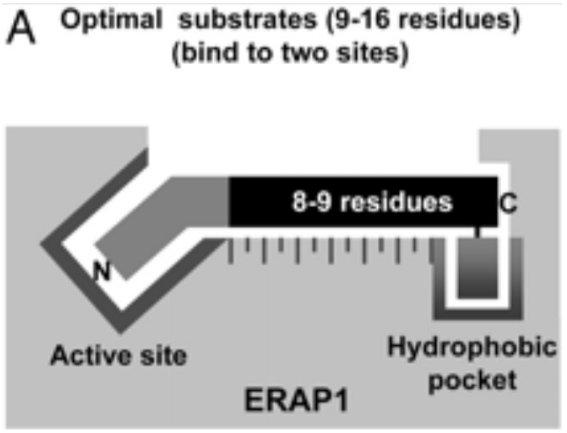
Ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις..

- Η παρουσία συγγενή 1ου βαθμού με ΣΠΑ πολλαπλασιαζει την πιθανότητα εμφάνισης ΣΠΑ
  - Το γενετικό ρίσκο αφορά όλο το φάσμα ΣΠΑ. Το πως θα εκδηλωθεί κλινικά (ΑΣ/ψωρίαση/ΙΦΝΕ.....) εξαρτάται πιθανά από περιβαλλοντικά ερεθίσματα
- HLA B27 (+) άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΑΣ έχουν 5-16 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΑΣ απο HLA B27 (+) άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό
  - Υπάρχουν πολλά γονίδια που προδιαθέτουν πέρα από το HLA B27

Τι είναι το HLAB27??

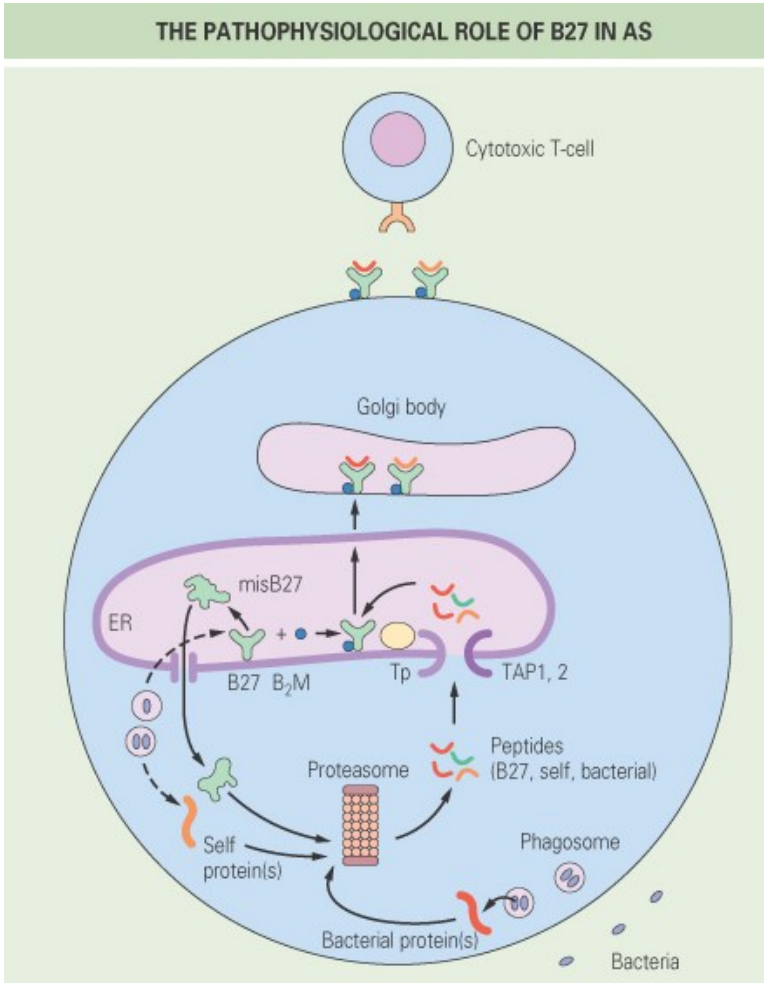
- Μέλος του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξης Ι
- Παρουσίαση «ενδογενών» αντιγόνων σε Τ κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα





Η παλαιά άποψη για το B27

Η θεωρία του αρθριτογόνου πεπτιδίου..

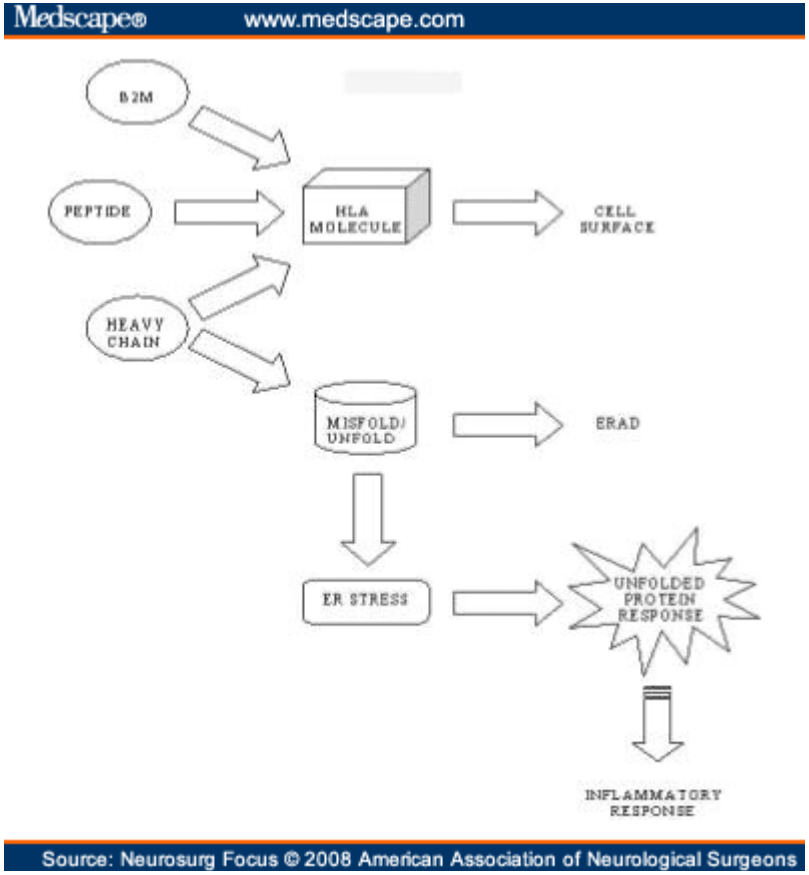


- Το HLAB27 παρουσιάζει κάποιο «αρθριτογόνο» πεπτίδιο.

Όμως.....

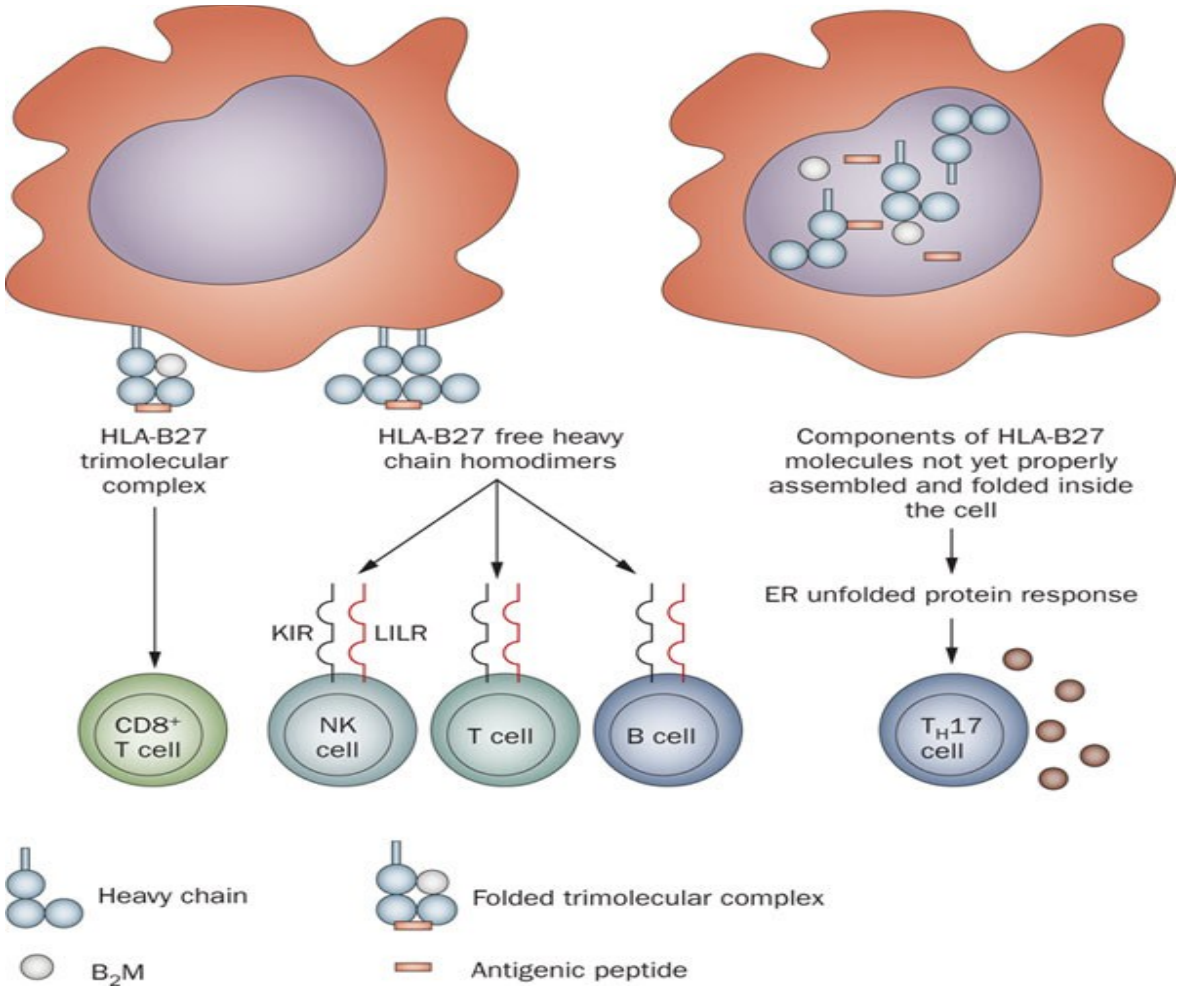
- Δεν φαίνεται να υπάρχει κανένα αρθριτογόνο πετίδιο
- Σε πειραματικά μοντέλα τα CD8 λεμφοκύτταρα ΔΕΝ είναι απαραίτητα

Unfolded protein response..



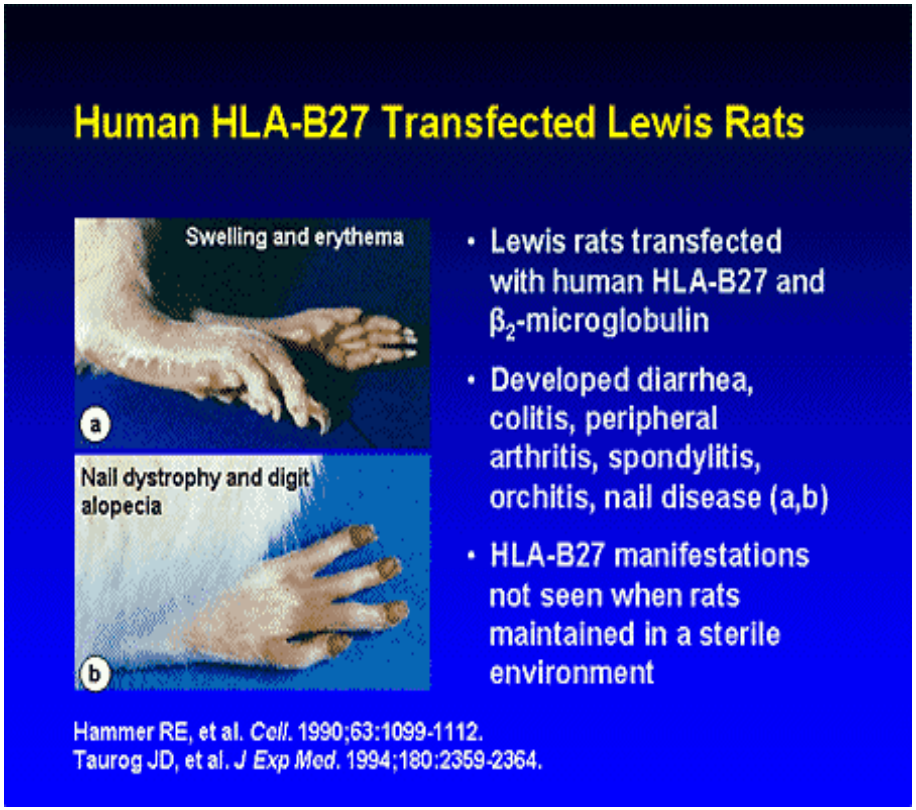
- Οι αλυσίδες του HLAB27 έχουν την τάση να μην «διπλώνουν» σωστά (misfolding) στο ενδοπλασματικό δίκτυο προκαλώντας φλεγμονώδη απάντηση (ενδοκυττάριο stress)

Το B27 μπορεί να σχηματίσει ομοδιμερή στην κυτταρική επιφάνεια…



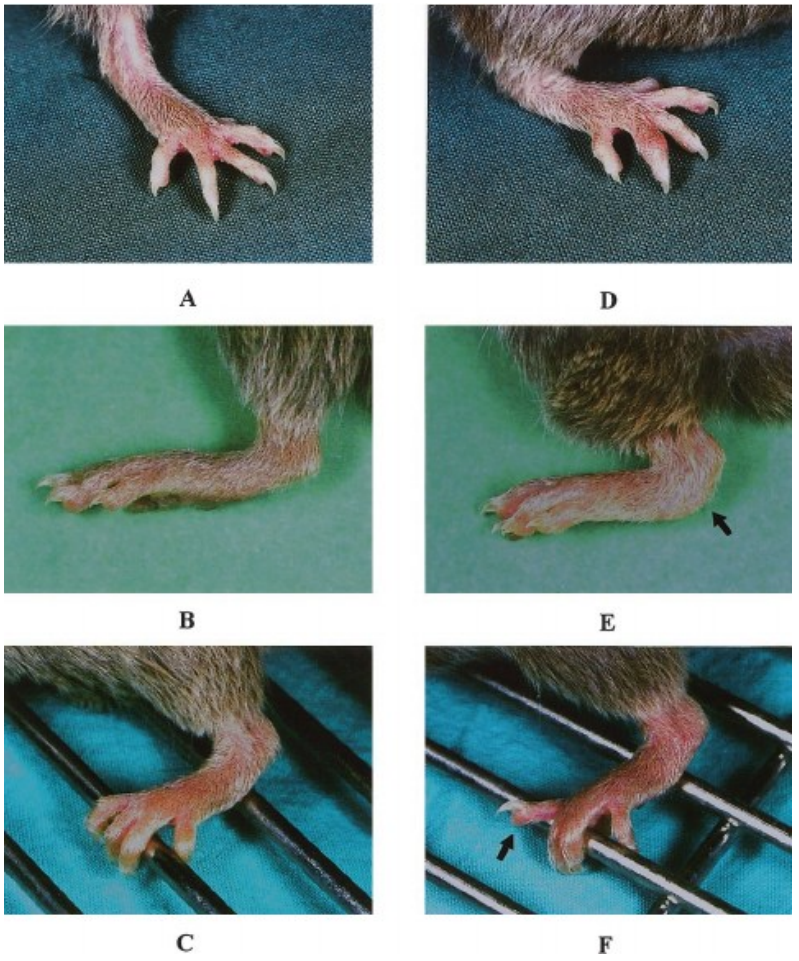
Πειραματικά μοντέλα και διδάγματα

- Το HLAB27 διαγονιδιακό ποντίκι εμφανίζει αρθρίτιδα,σπονδυλίτιδα ψωρίαση και φλεγμονώδη νόσο εντέρου
- Αν όμως μεγαλώσουν σε αποστειρωμένες συνθήκες δεν εμφανίζουν νόσο!!!!



Aging male DBA/1 mice

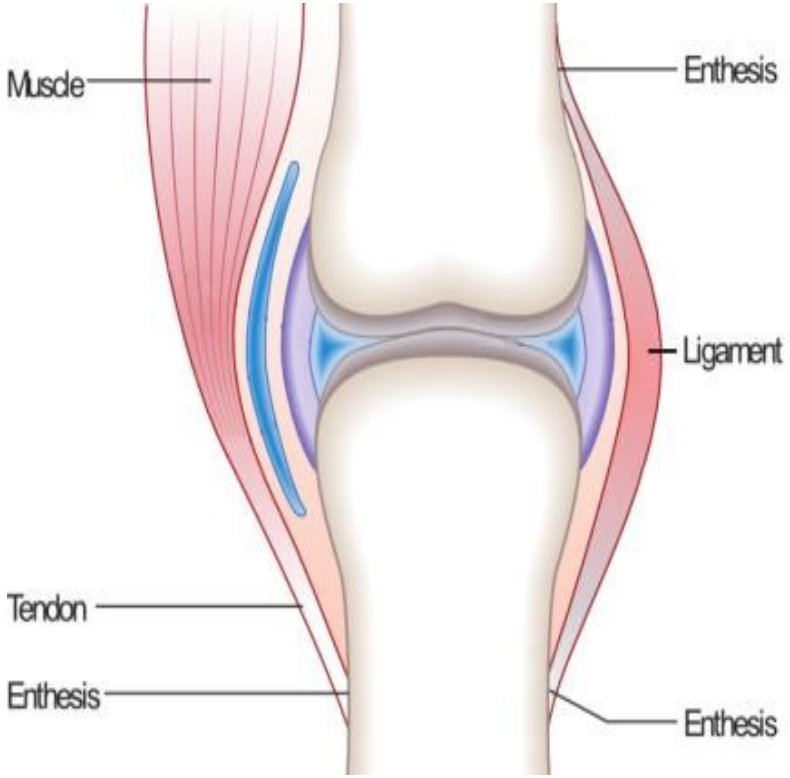
- Εμφανίζουν αρθρίτιδα, δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα.
- Μόνο όμως αν βρίσκονται πολλά μαζί στο ιδιο κλουβί!!!
- Τα αρσενικά έχουν επιθετική συμπεριφορά
- Σημαντικός ο ρόλος του μηχανικού stress/ μικροτραυματισμών

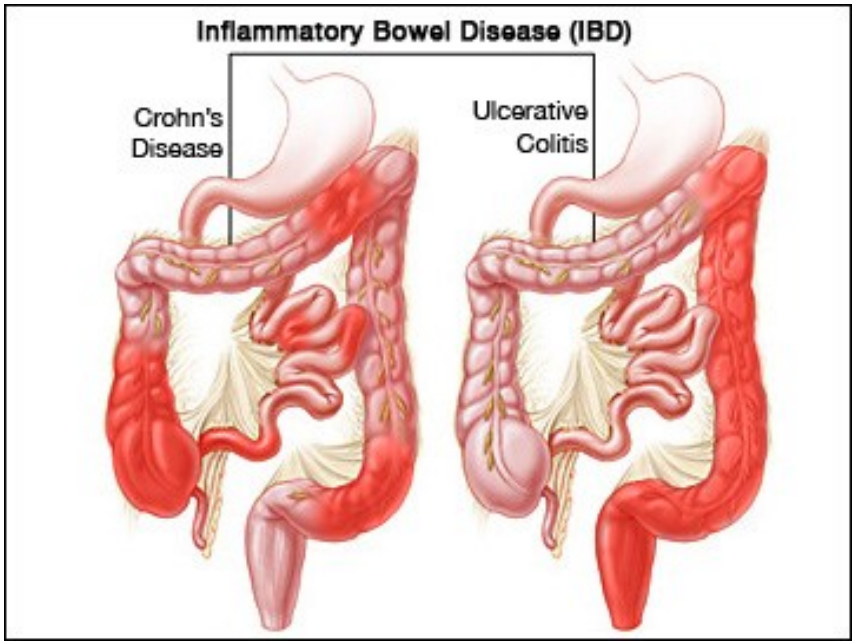


Ποιά όργανα έχουν ιδιαίτερη βαρύτητα απο παθογενετική άποψη στις ΣΠΑ?

- Ένθεση

Έντερο

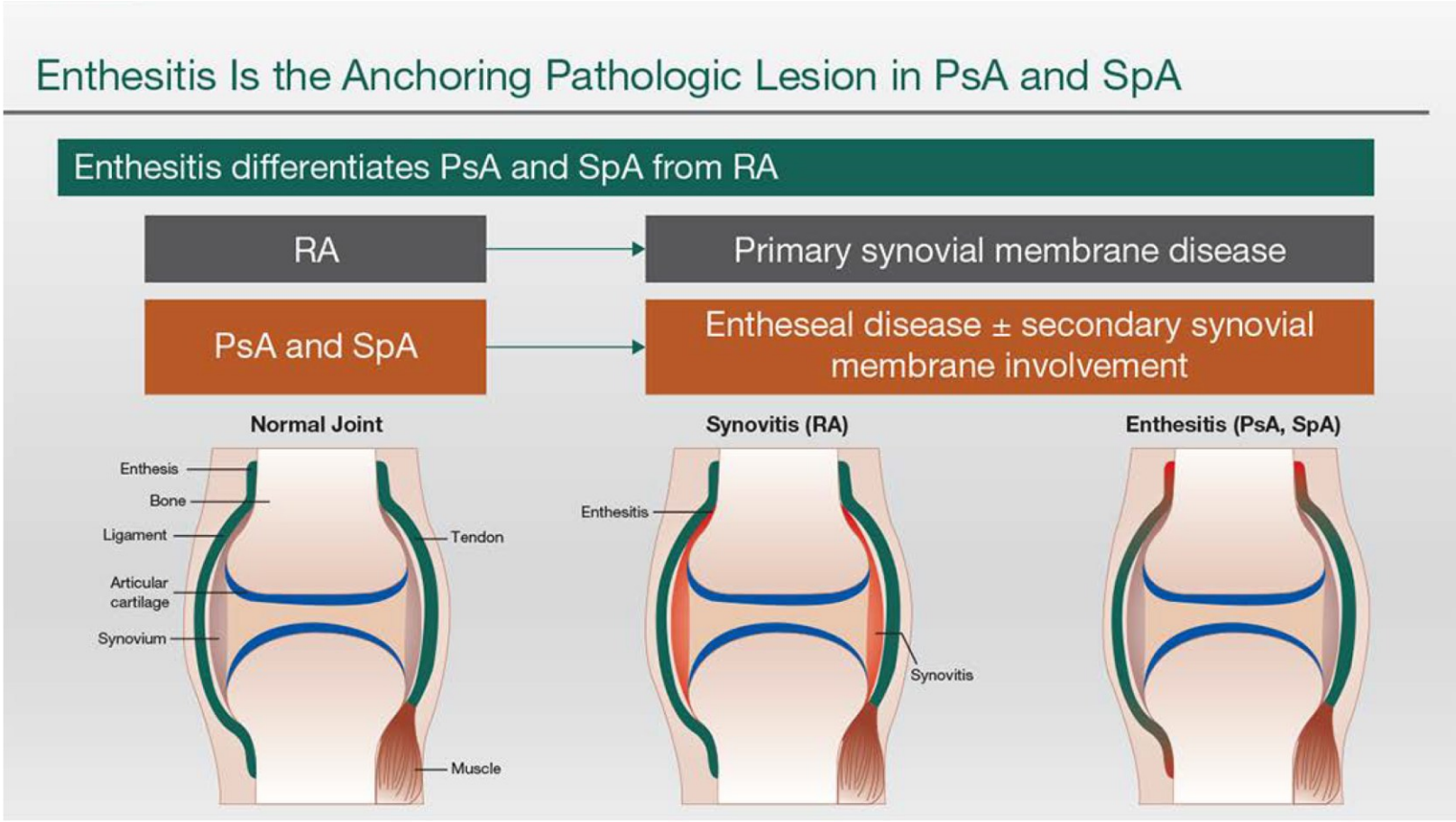




Hypothesis

Classification of inflammatory arthritis by enthesitis

Dennis McGonagle, Wayne Gibbon, Paul Emery



- Στις ΣΠΑ είναι κυρίαρχη η ενθεσοπάθεια

doi:10.1038/nrrheum.2017.188

Τα πειραματικά μοντέλα επιβεβαίωσαν την θεωρία…



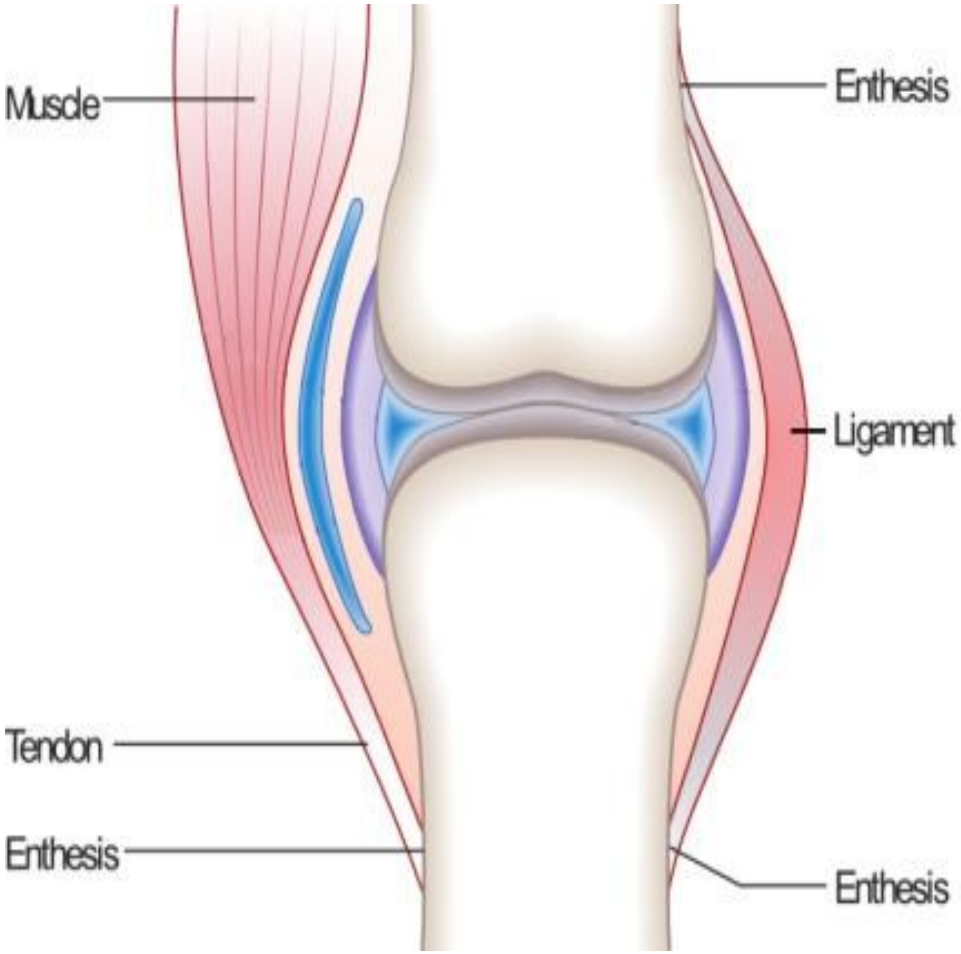
- Η ενθεσοπάθεια προηγείται της αρθρίτιδας

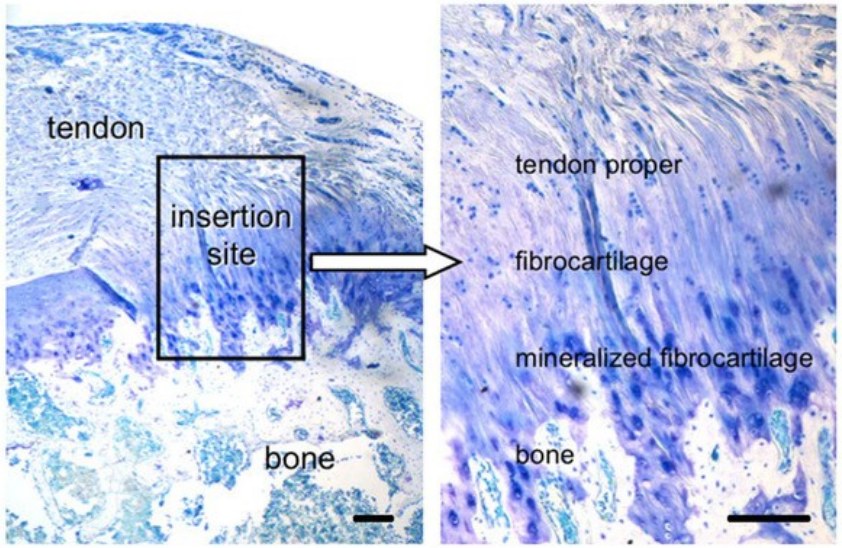
EXTENDED REPORT

Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells

Peggy Jacques,[1] Stijn Lambrecht,[1] Eveline Verheugen,[1] Elin Pauwels,[2] George Kollias,[3] Maria Armaka,[3] Marleen Verhoye,[4] Annemie Van der Linden,[4] Rik Achten,[5] Rik J Lories,[6] Dirk Elewaut[1]

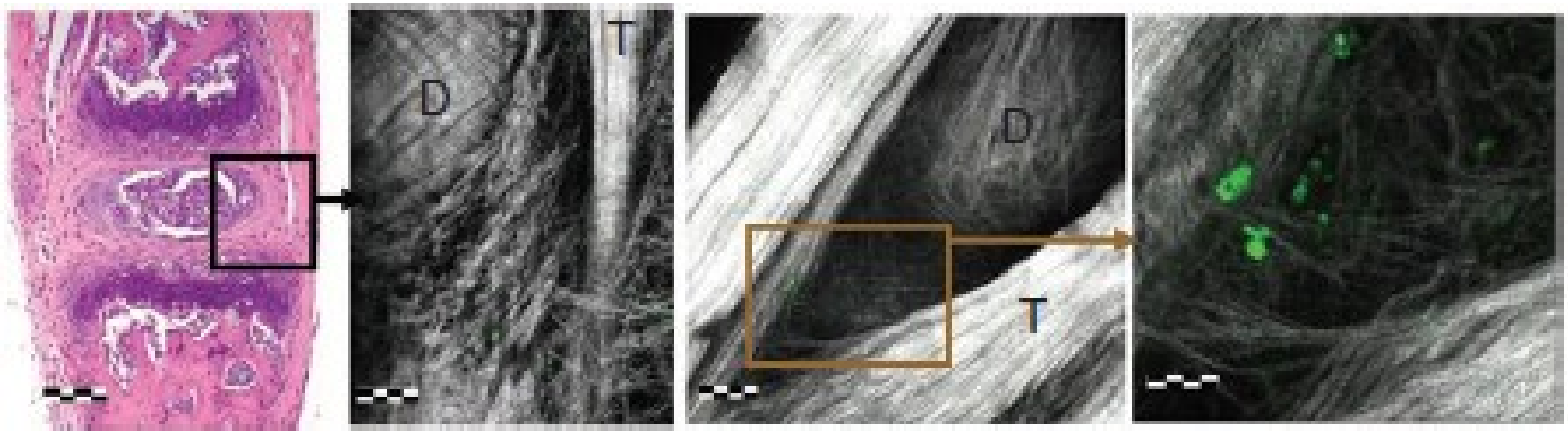
Η ένθεση
Ένα πιο πολύπλοκο όργανο από ότι φαίνεται....





doi:10.1038/nrrheum.2017.188

Η ένθεση διαθέτει ανοσολογικά κύτταρα….



- Innate lymphoid cells (ILC) type 3/ **γδ T cells**
- Τα κύτταρα αυτά απαντούν στην IL-23….
- Παράγουν μεγάλες ποσότητες IL-17

1. McGonagle D et al. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2482-2491.
2. Benjamin M et al. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3306-3313.
3. Huber LC et al. *Arthritis Rheum*. 2007;56:4-8.
4. Lories RJ, McInnes IB. *Nat Med*. 2012;18:1018-1019.

Ο κομβικός ρόλος του άξονα IL-23/IL-17 σε πειραματικά μοντέλα ΣΠΑ…

ARTICLES

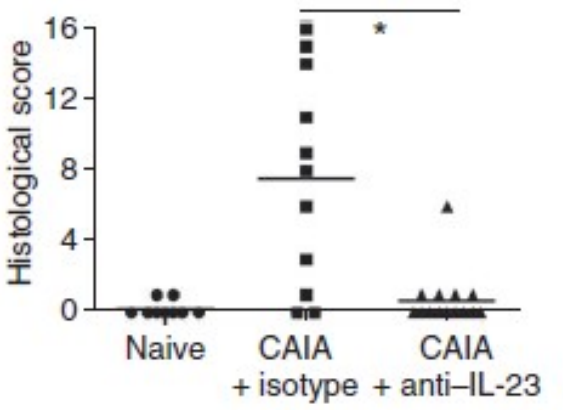
nature medicine

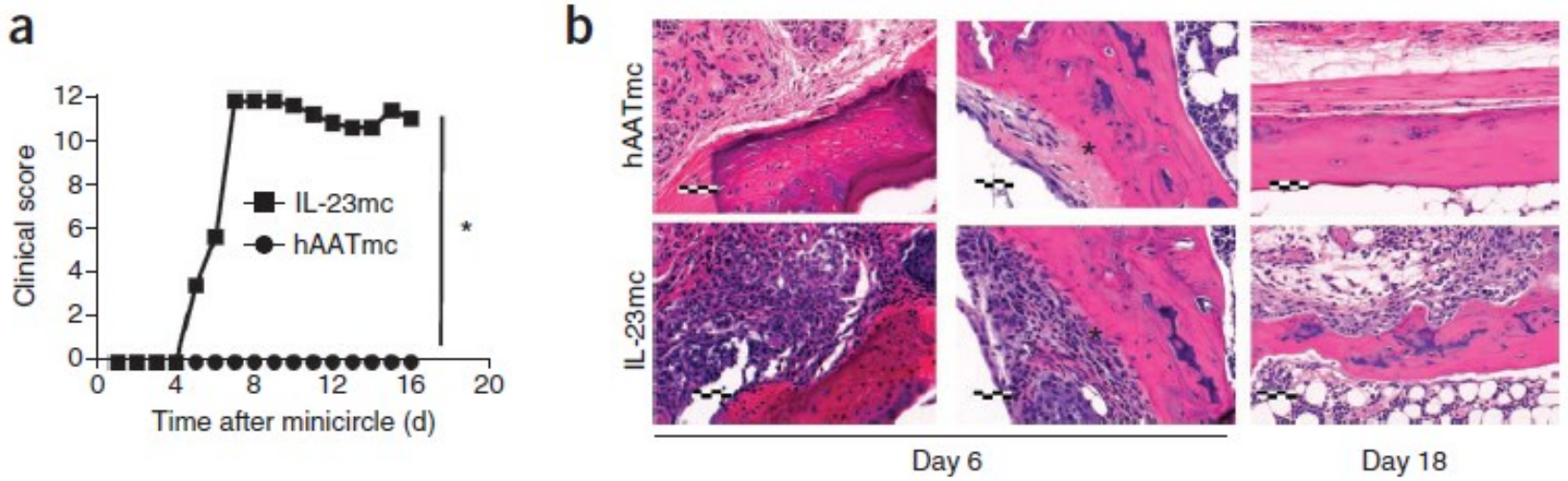
- Μια σημαντική ανακάλυψη

IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt$^+$ CD3$^+$CD4$^-$CD8$^-$ entheseal resident T cells

Jonathan P Sherlock[1–3,5], Barbara Joyce-Shaikh[1,5], Scott P Turner[1], Cheng-Chi Chao[1], Manjiri Sathe[1], Jeff Grein[1], Daniel M Gorman[1], Edward P Bowman[1], Terrill K McClanahan[1], Jennifer H Yearley[1], Gérard Eberl[4], Christopher D Buckley[3], Robert A Kastelein[1], Robert H Pierce[1], Drake M LaFace[1,5] & Daniel J Cua[1,5]



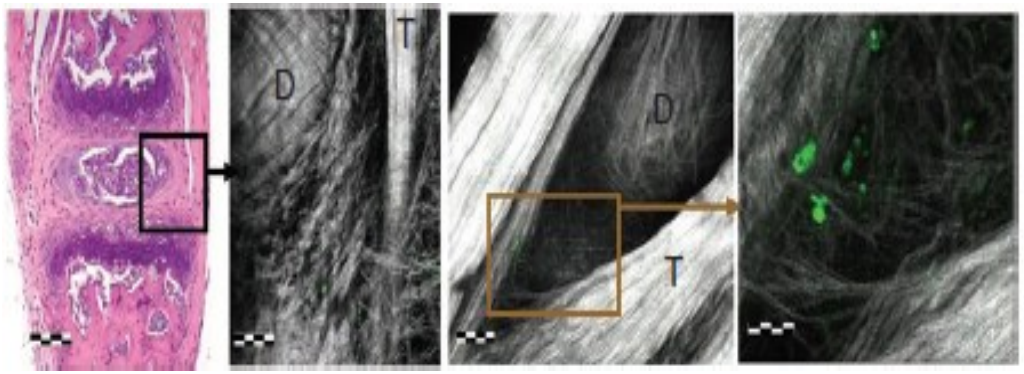




- Η υπερέφραση IL-23 προκαλεί φαινότυπο σπονδυλοαρθροπάθειας σε ποντίκια
  - Ενθεσοπάθεια
  - Αορτίτιδα
  - Ψωρίαση
  - Οστεοπαραγωγή

Sherlock et al Nature medicine

Η IL-23 δρα σε innate-like lymphocytes στις ενθέσεις



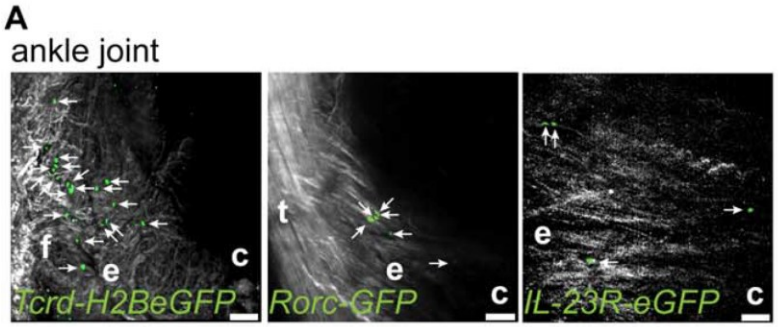
- Τα κύτταρα αυτά
  - Είναι λίγα
  - Απαντούν ταχύτατα στην IL-23 και παράγουν IL-22 και IL-17
  - Η IL-22 είναι υπεύθυνη για την οστεοπαραγωγή και η IL-17 για τις φλεγμονώδεις εκδηλώσεις

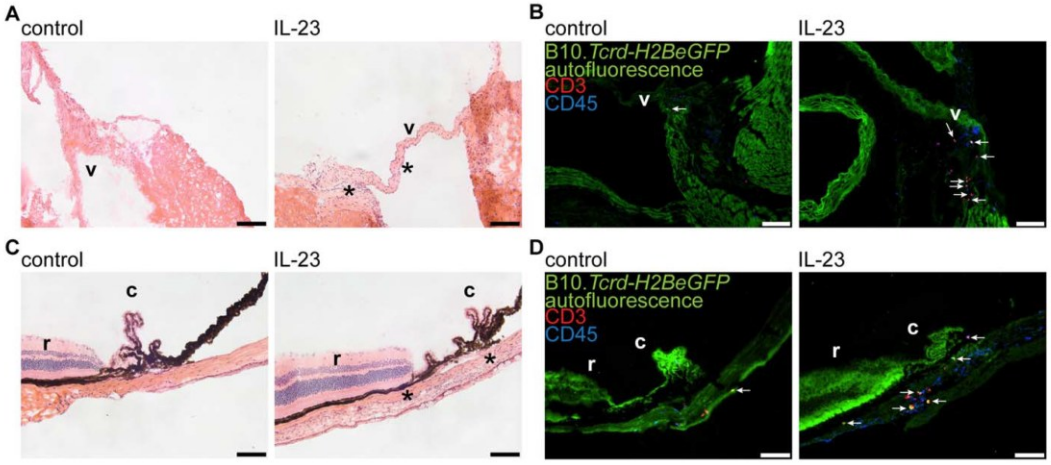
Sherlock et al Nature medicine

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
Vol. 68, No. 10, October 2016, pp 2476–2486
DOI 10.1002/art.39732
© 2016, American College of Rheumatology

Η επιβεβαίωση.....

Interleukin-23–Dependent γ/δ T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Enthesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice





- Στις ενθέσεις βρίσκεται ένας «μόνιμος» πληθυσμός γδ-Τ λεμφοκυττάρων με ικανότητα παραγωγής IL-17
- Πολλά από αυτά τα κύτταρα είναι RORγt+ IL-23R+

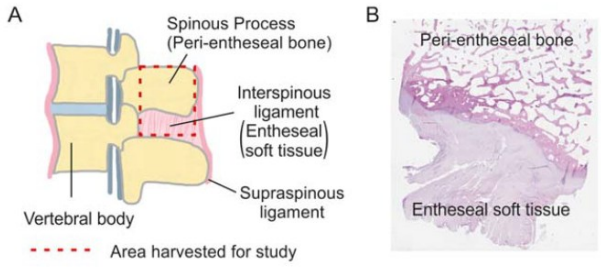
ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
Vol. 69, No. 9, September 2017, pp 1816–1822
DOI 10.1002/art.40150
© 2017, American College of Rheumatology

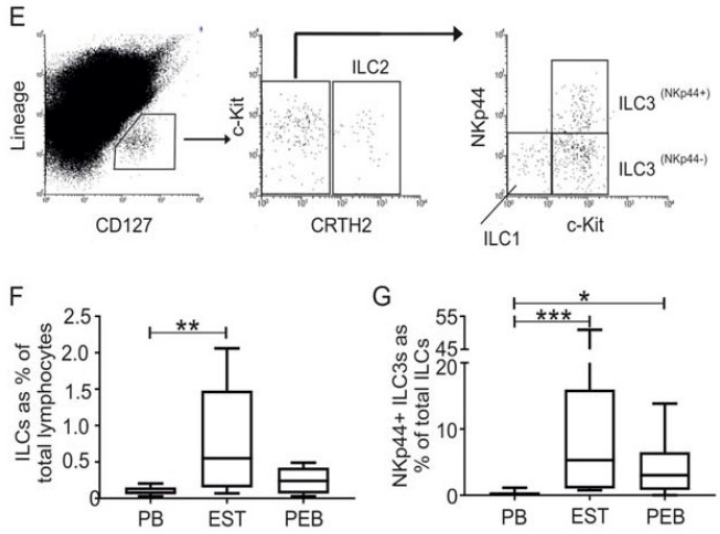
BRIEF REPORT

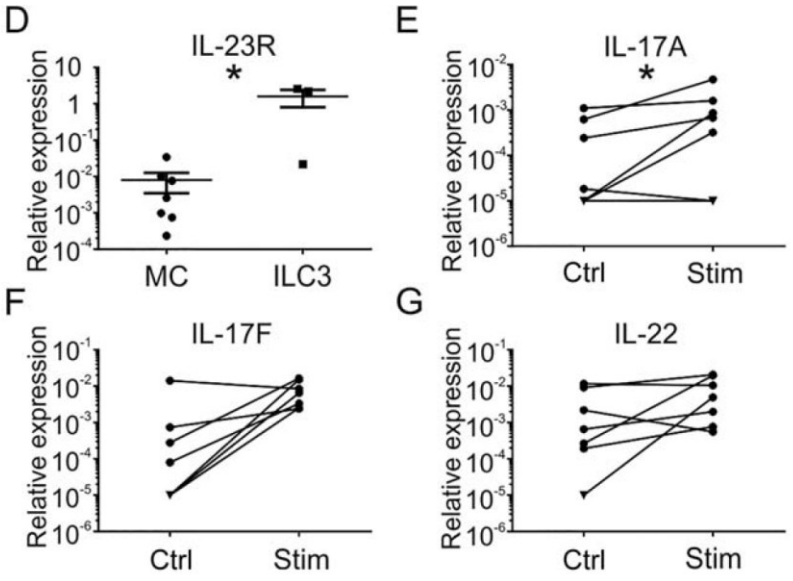
Group 3 Innate Lymphoid Cells in Human Enthesis

Richard J. Cuthbert,[1] Evangelos M. Fragkakis,[2] Robert Dunsmuir,[3] Zhi Li,[4] Mark Coles,[4] Helena Marzo-Ortega,[5] Peter V. Giannoudis,[1] Elena Jones,[1] Yasser M. El-Sherbiny,[6] and Dennis McGonagle[5]

- Η πρώτη ισχυρή ένδειξη ότι τα κύτταρα αυτά υπάρχουν και στον άνθρωπο





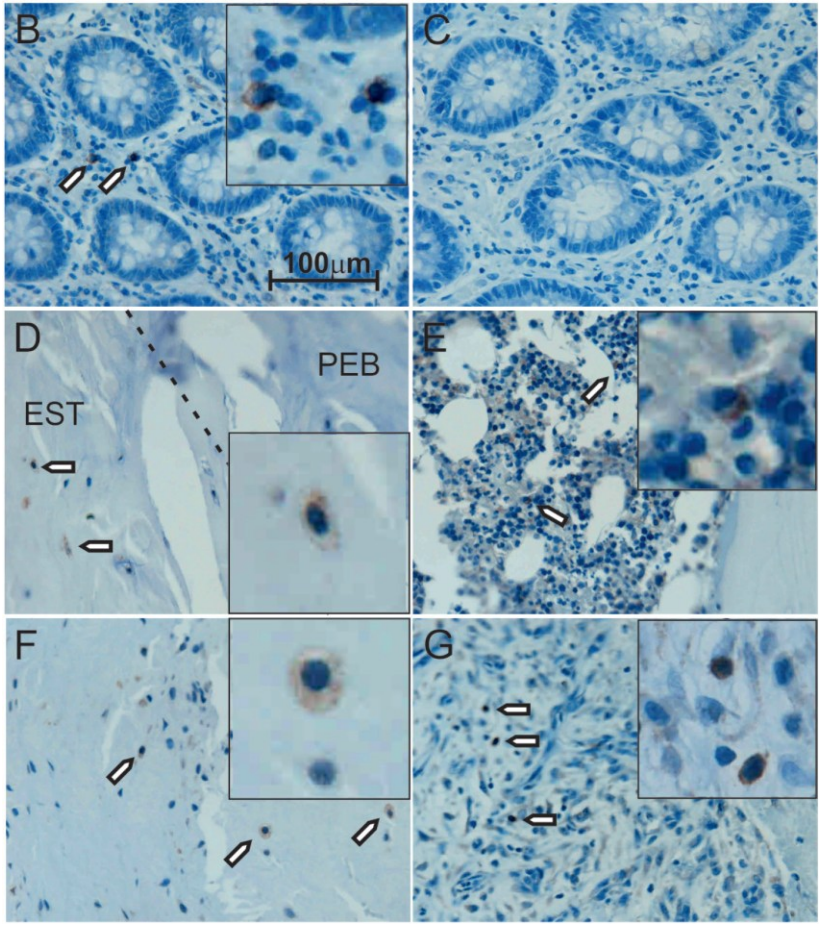


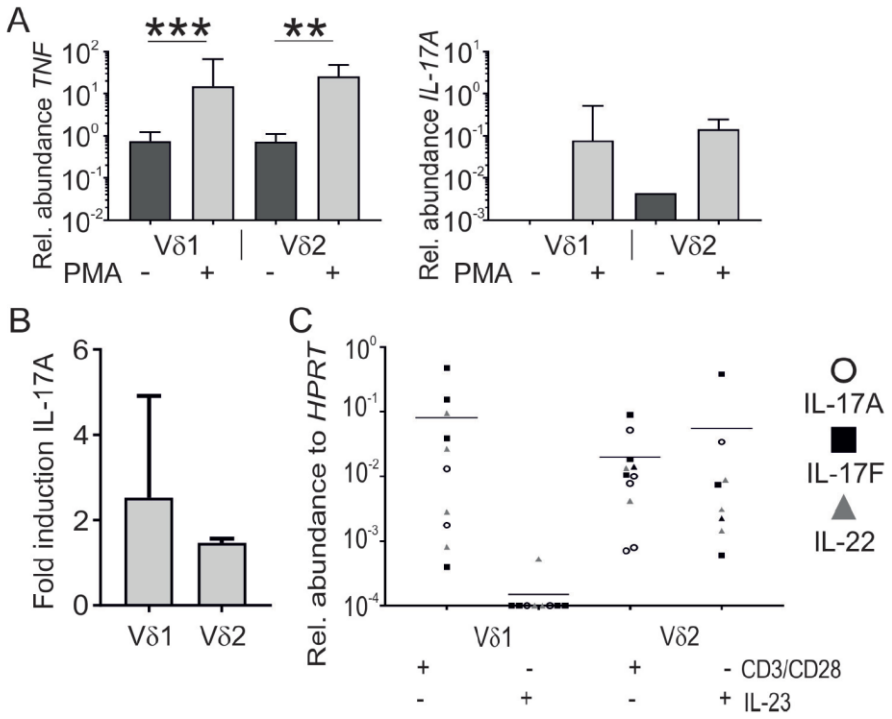
OPEN ACCESS

TRANSLATIONAL SCIENCE

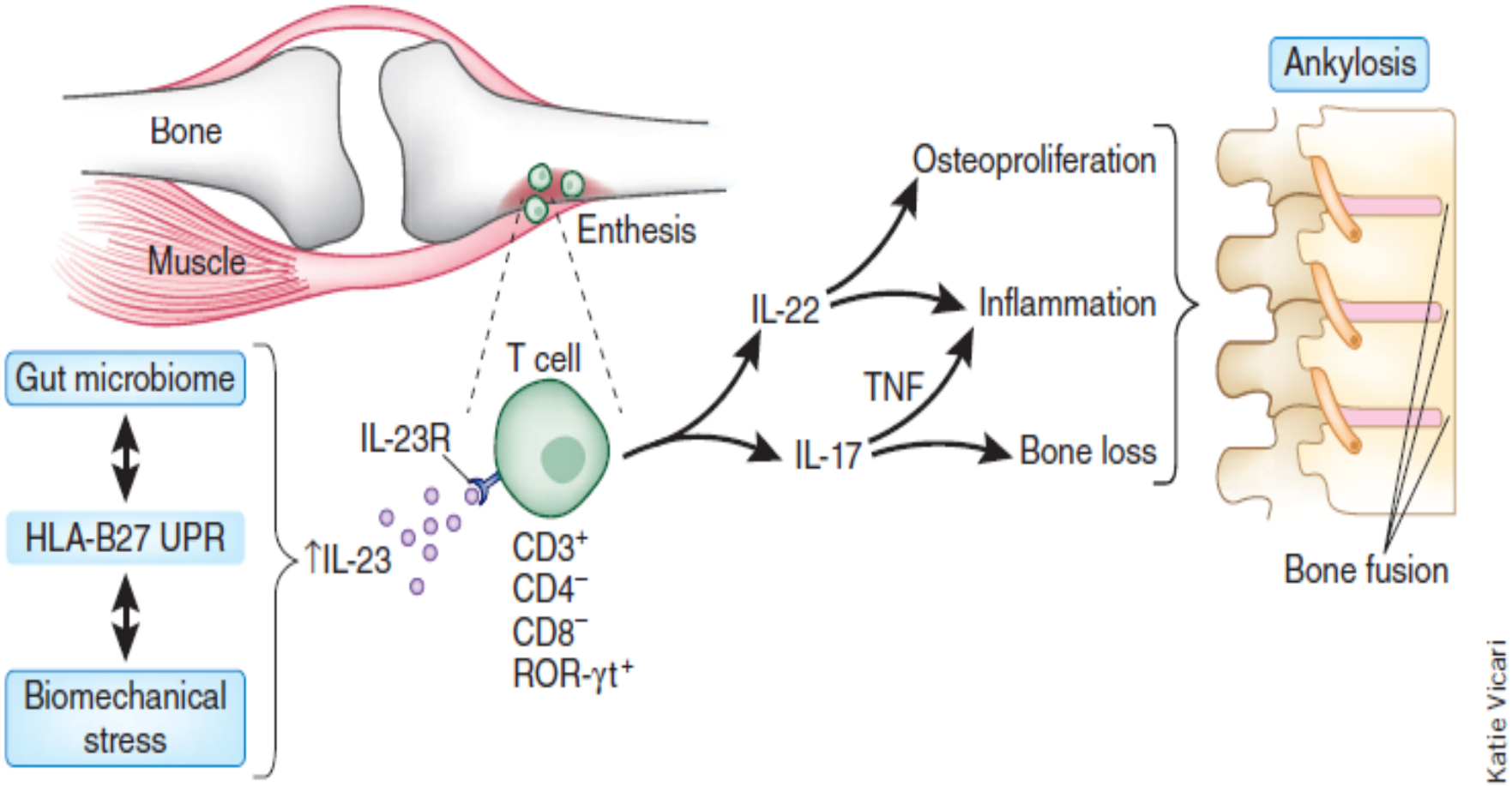
Evidence that tissue resident human enthesis γδT-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression

Richard James Cuthbert ,[1] Abdulla Watad,[1,2,3] Evangelos M Fragkakis,[4] Robert Dunsmuir,[4] Peter Loughenbury,[4] Almas Khan,[4] Peter A Millner,[4] Adam Davison,[1] Helena Marzo-Ortega,[1,5] Darren Newton,[6] Charlie Bridgewood ,[1] Dennis G McGonagle[1,5]

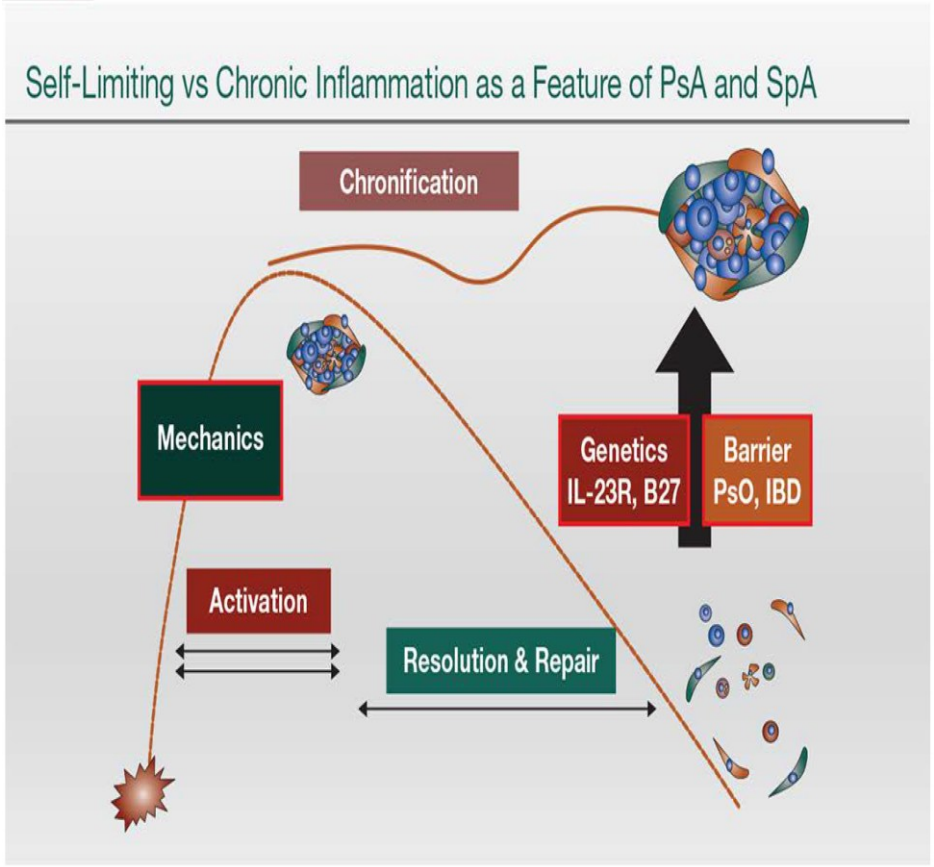


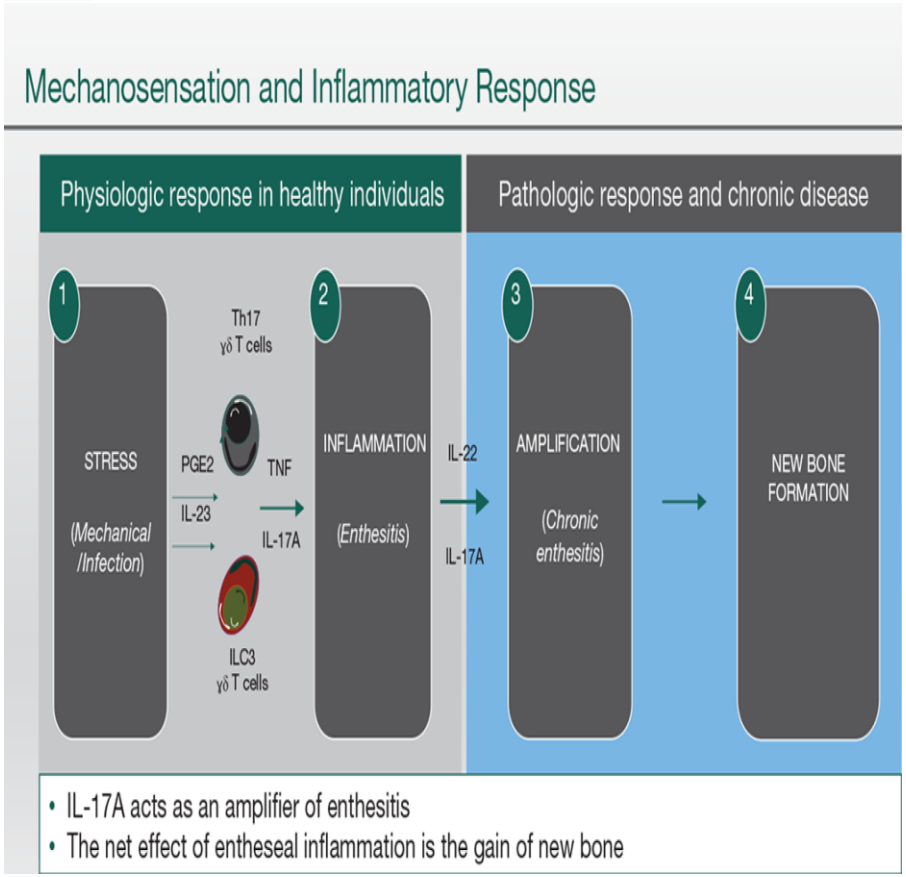


Η συνολική εικόνα



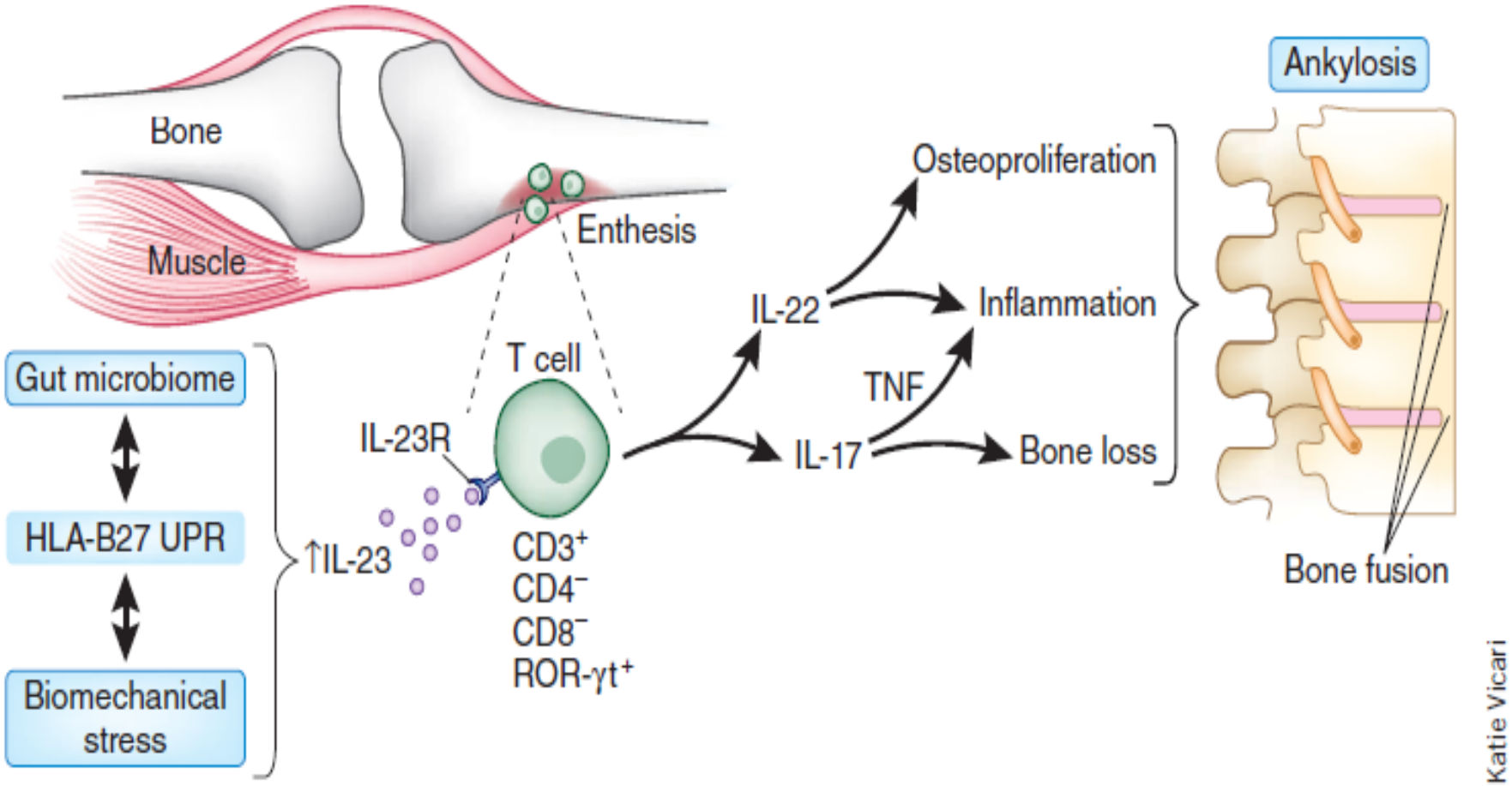
Τα λεμφοκύτταρα αυτά δεν βρίσκονται στις ενθέσεις για να δημιουργούν προβλήματα... Λειτουργούν ως αισθητήρες stress....



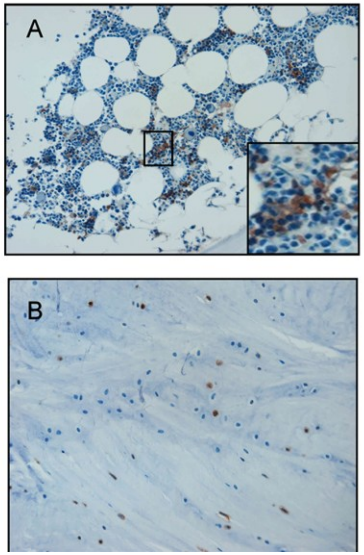


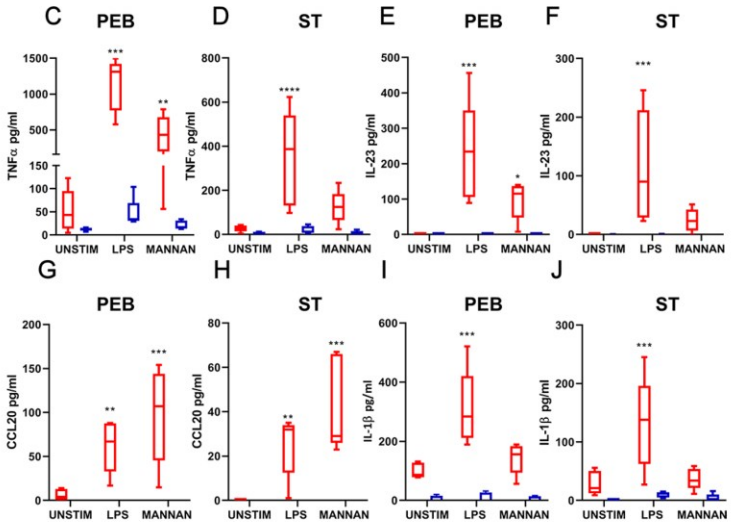
1. McGonagle D et al. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2482-2491.
2. Benjamin M et al. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3306-3313.
3. Huber LC et al. *Arthritis Rheum*. 2007;56:4-8.
4. Lories RJ, McInnes IB. *Nat Med*. 2012;18:1018-1019.

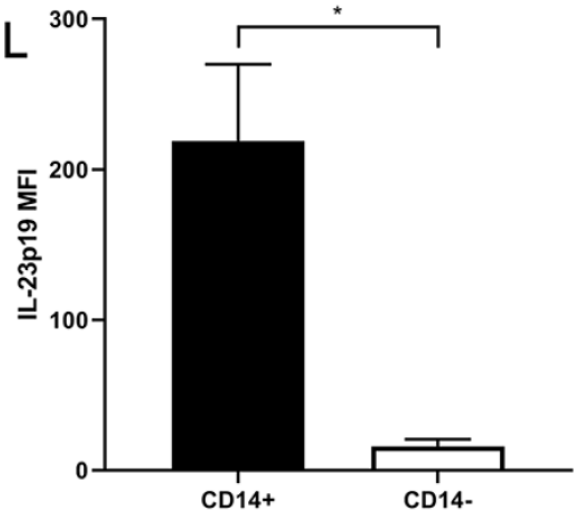
Η συνολική εικόνα



Που παράγεται η IL-23?
Έρχεται από μακριά (πχ έντερο) ή παράγεται τοπικά?







TRANSLATIONAL SCIENCE

Identification of myeloid cells in the human enthesis as the main source of local IL-23 production

Charlie Bridgewood,[1] Abdulla Watad,[1,2,3] Tobias Russell,[1] Timothy M Palmer,[4] Helena Marzo-Ortega,[1,5] Almas Khan,[6] Peter A Millner,[6] Robert Dunsmuir,[6] Abhay Rao,[6] Peter Loughenbury,[6] Miriam Wittmann,[1,5] Richard J Cuthbert,[1] Dennis G McGonagle[1,5]

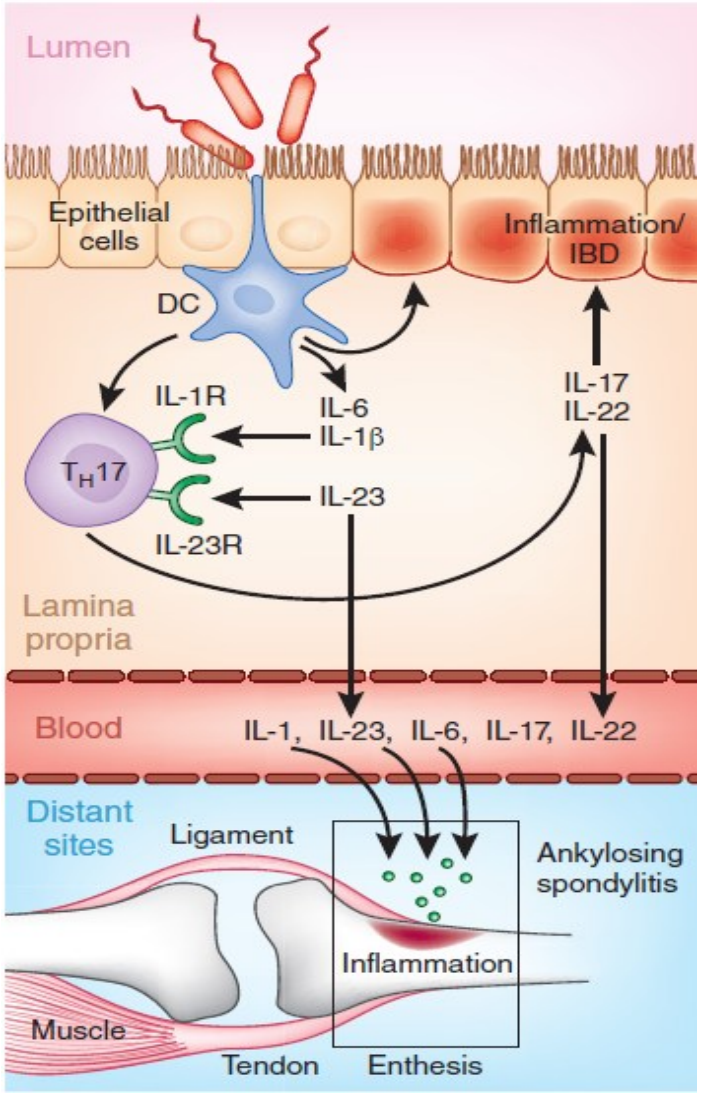
Πιθανά η βασική πηγή IL23 να είναι το έντερο

■ BENCH TO BEDSIDE

Gut microbiota strikes 'back'

Daniel J Cua & Jonathan P Sherlock

- Κομβικός ο ρόλος της εντερικής φλεγμονής…
- Το 50-60% των ασθενών με ΑΣ έχουν υποκλινική εντερική φλεγμονή



Μπορεί η υπερπαραγωγή IL23 από το έντερο να οδηγήσει σε φαινότυπο ΣΠΑ?

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 64, No. 7, July 2012, pp 2211–2222
DOI 10.1002/art.34423
© 2012, American College of Rheumatology

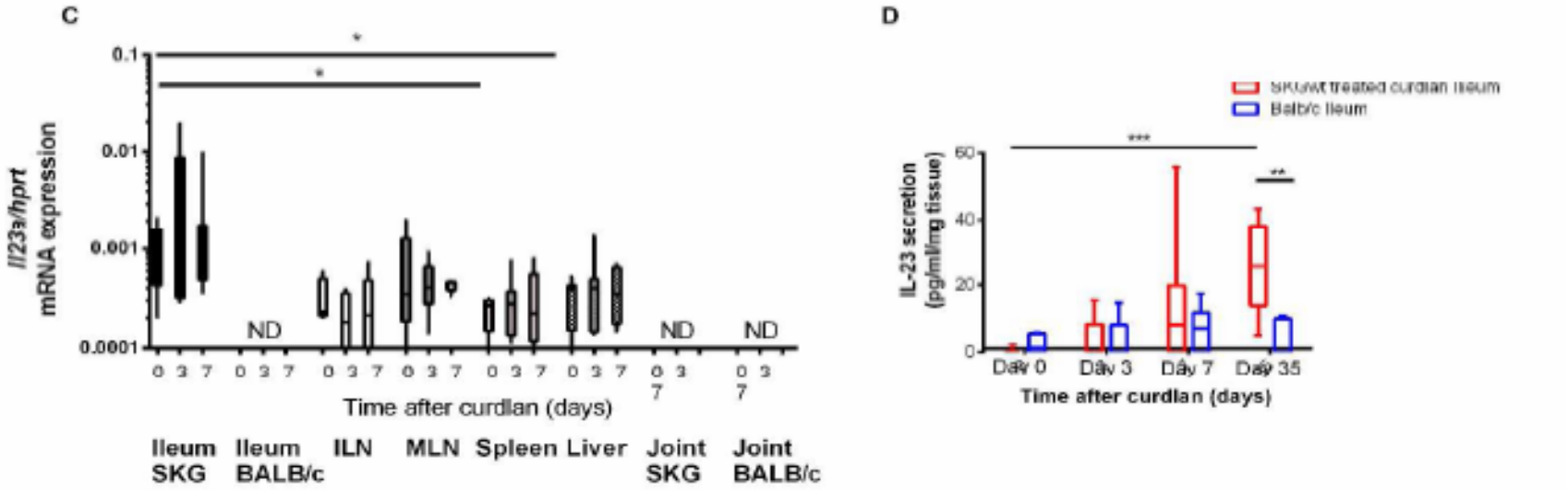
β-Glucan Triggers Spondylarthritis and Crohn's Disease–like Ileitis in SKG Mice

Merja Ruutu,[1] Gethin Thomas,[1] Roland Steck,[2] Mariapia A. Degli-Esposti,[3] Martin S. Zinkernagel,[3] Kylie Alexander,[4] Jared Velasco,[1] Geoffrey Strutton,[5] Ai Tran,[1] Helen Benham,[1] Linda Rehaume,[1] Robert J. Wilson,[6] Kristine Kikly,[7] Julian Davies,[8] Allison R. Pettit,[4] Matthew A. Brown,[1] Michael A. McGuckin,[9] and Ranjeny Thomas[1]



- SKG ποντίκια
- Φαινότυπος ΣΠΑ
  - Αρθρίτιδα/ενθεσίτιδα /αξονική προσβολή
  - Ραγοειδίτιδα
  - Εντερίτιδα
  - Ψωρίαση

Με την χορήγηση του μικροβιακού trigger αυξάνεται η παραγωγή IL-23 από το έντερο…

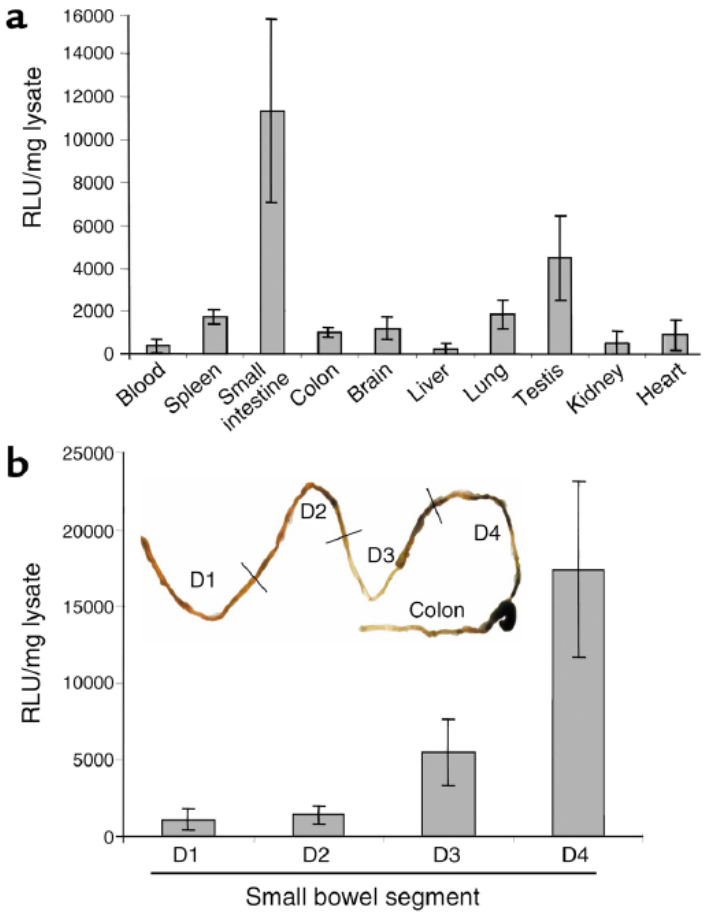


Full Length

Arthritis & Rheumatism
DOI 10.1002/art.38638

IL-23-mediates the intestinal response to microbial beta-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice

IL-23 και εντερική φλεγμονή… Μια στενή σχέση?



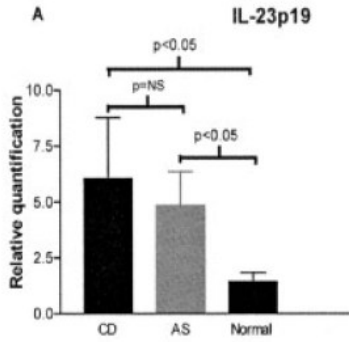
Constitutive *p40* promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells

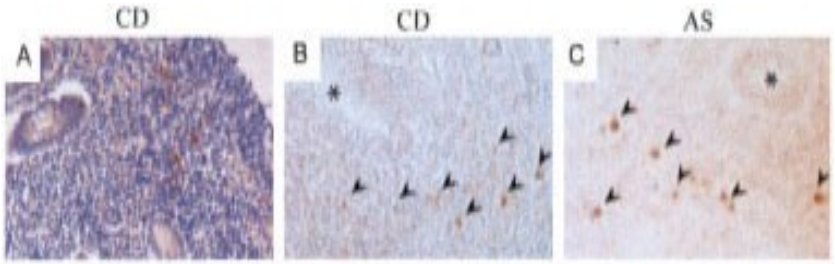
See the related Commentary beginning on page 648.

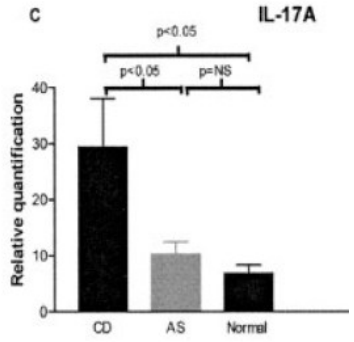
Christoph Becker,[1] Stefan Wirtz,[1] Manfred Blessing,[1] Jaana Pirhonen,[2] Dennis Strand,[1] Oliver Bechthold,[3] Julia Frick,[3] Peter R. Galle,[1] Ingo Autenrieth,[3] and Markus F. Neurath[1]

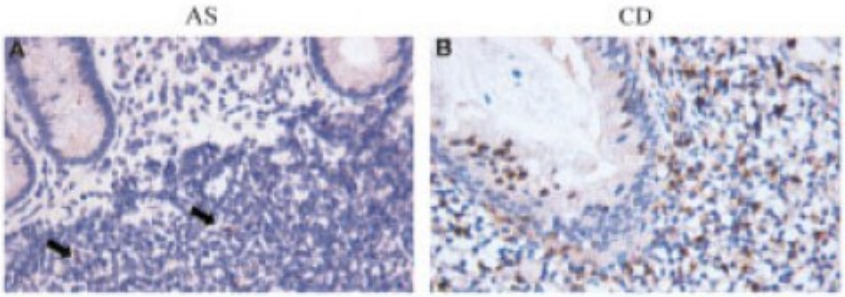
- Η IL-23 υπερεκφράζεται στον τελικό ειλεό σε φυσιολογικά ποντίκια

Υπάρχει αυξημένη έκφραση της IL-23 στο έντερο ασθενών με ΣΠΑ?









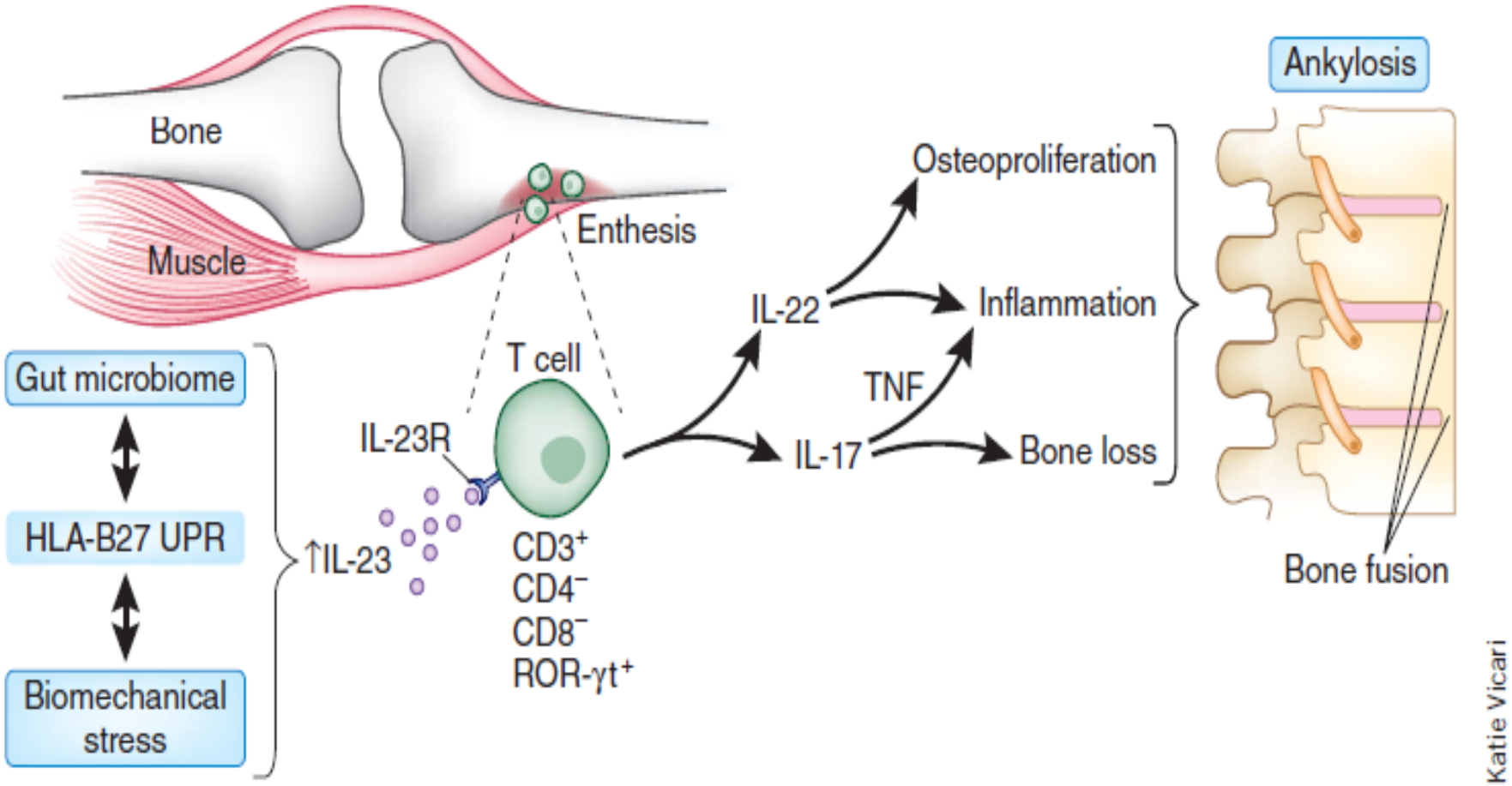
ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 60, No. 4, April 2009, pp 955–965
DOI 10.1002/art.24389
© 2009, American College of Rheumatology

Overexpression of Interleukin-23, but Not Interleukin-17, as an Immunologic Signature of Subclinical Intestinal Inflammation in Ankylosing Spondylitis

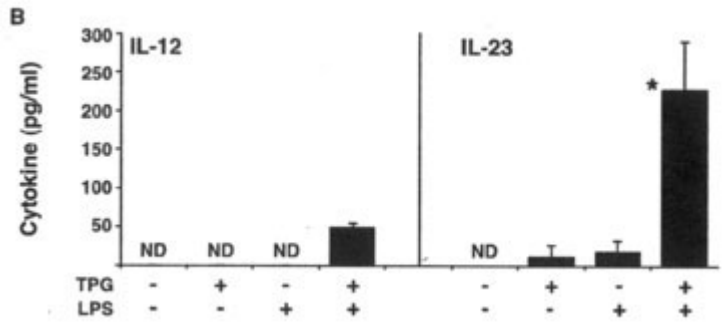
Francesco Ciccia,[1] Michele Bombardieri,[2] Alfonso Principato,[1] AnnaRita Giardina,[1] Claudio Tripodo,[1] Rossana Porcasi,[1] Sergio Peralta,[1] Vito Franco,[1] Ennio Giardina,[1] Antonio Craxi,[1] Costantino Pitzalis,[2] and Giovanni Triolo[1]

- NAI!
- Μονοκύτταρα και Paneth cells

Η συνολική εικόνα



Καμία θεωρία για την παθογένεια των σπονδυλοαρθροπαθειών δεν στέκει αν δεν εξηγεί το B27….



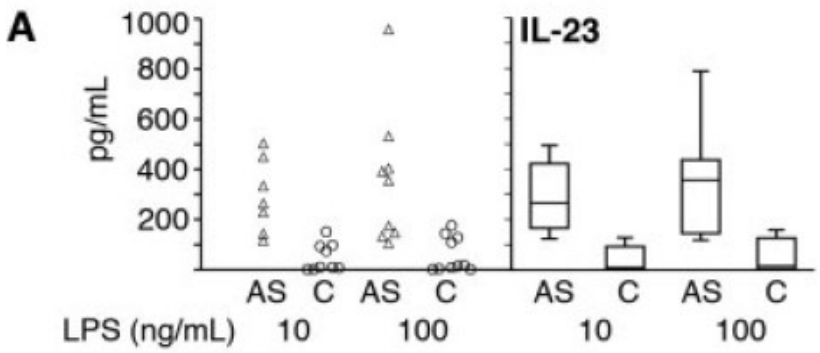
ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 60, No. 9, September 2009, pp 2633–2643
DOI 10.1002/art.24763
© 2009, American College of Rheumatology

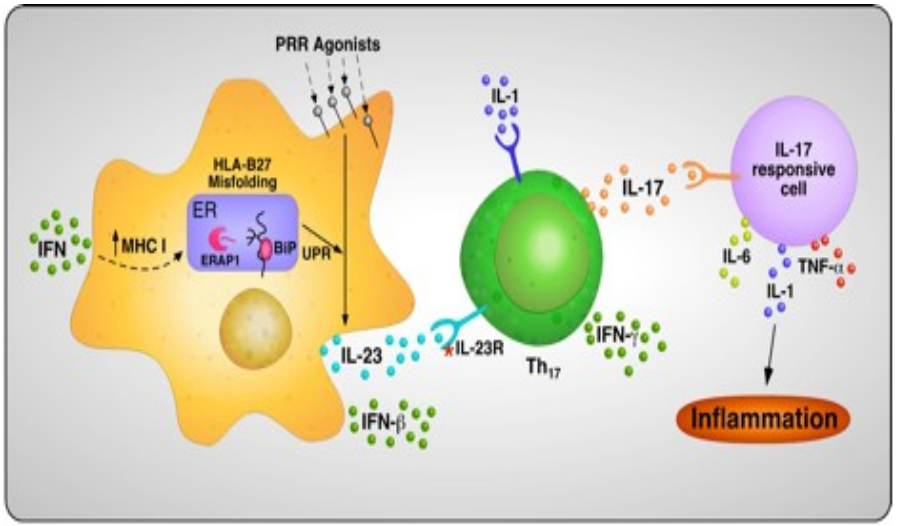
HLA–B27 Misfolding and the Unfolded Protein Response Augment Interleukin-23 Production and Are Associated With Th17 Activation in Transgenic Rats

Monica L. DeLay, Matthew J. Turner, Erin I. Klenk, Judith A. Smith, Dawn P. Sowders, and Robert A. Colbert

- Το stress του ενδοπλασματικού δικτύου οδηγεί σε υπερπαραγωγή IL-23
- Μφ από HLA B27 tg ποντίκια υπερεκφράζουν IL-23 μετά από διέγερση

Τι γίνεται στην ΑΣ?





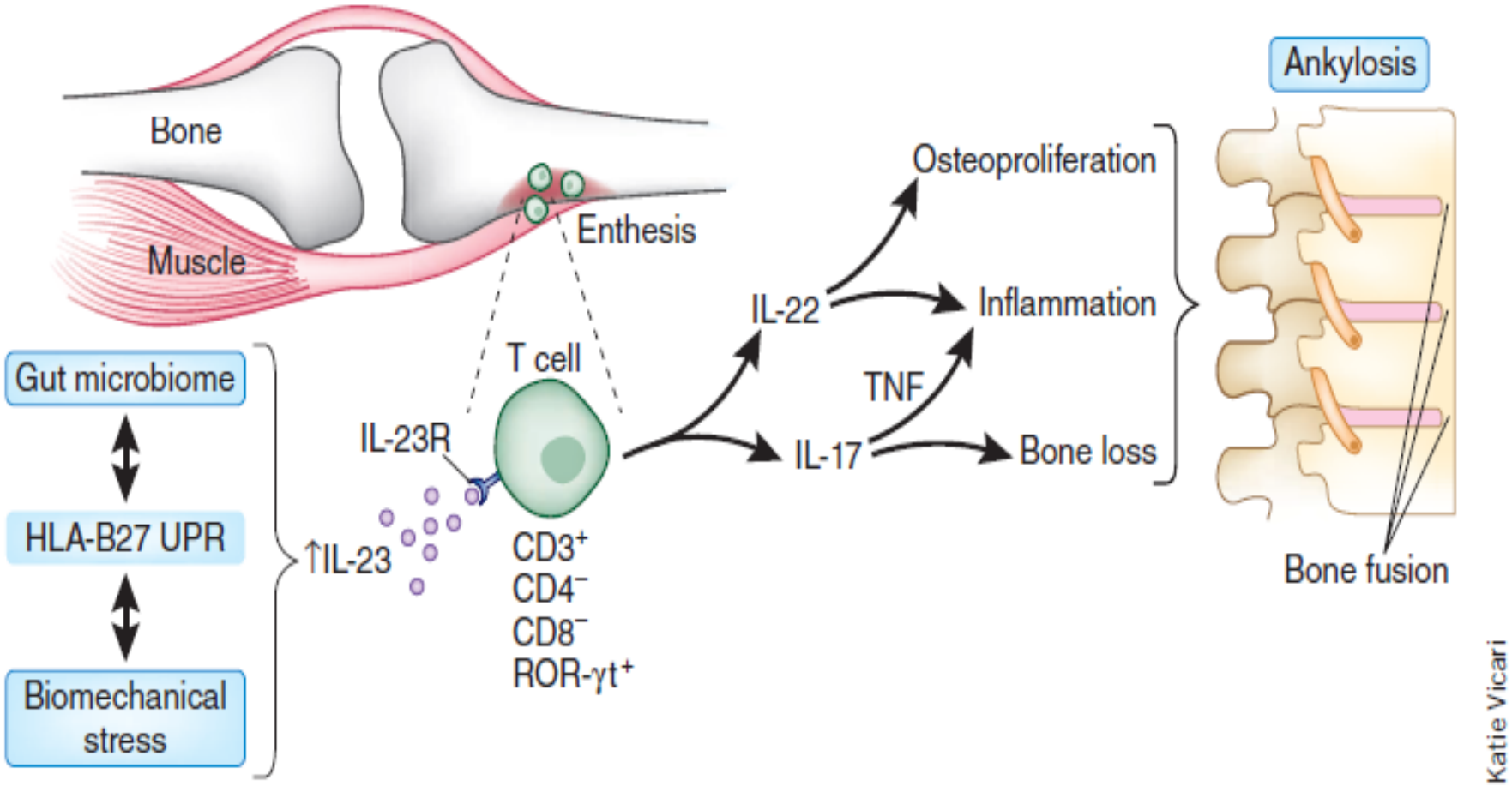
ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 63, No. 12, December 2011, pp 3807–3817
DOI 10.1002/art.30593
© 2011, American College of Rheumatology

Ankylosing Spondylitis Macrophage Production of Higher Levels of Interleukin-23 in Response to Lipopolysaccharide Without Induction of a Significant Unfolded Protein Response

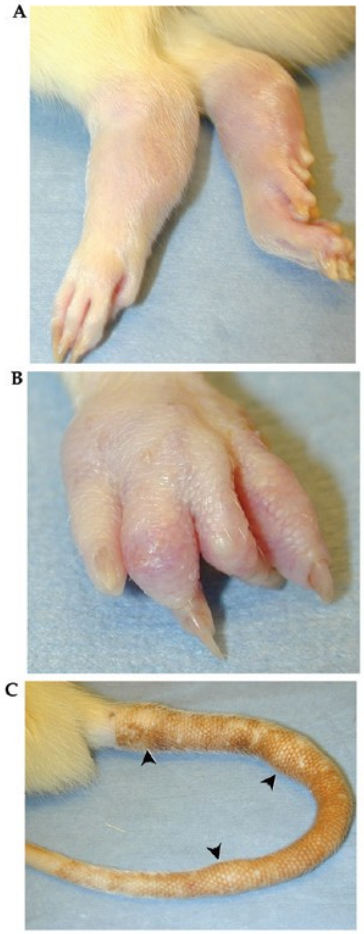
Ling Zeng, Mary J. Lindstrom, and Judith A. Smith

- Το ίδιο μόνο που δεν υπάρχουν ενδείξεις UPR

Η συνολική εικόνα



Πως γίνεται η έκτοπη οστεοποίηση Ο ρόλος του μηχανικού stress..



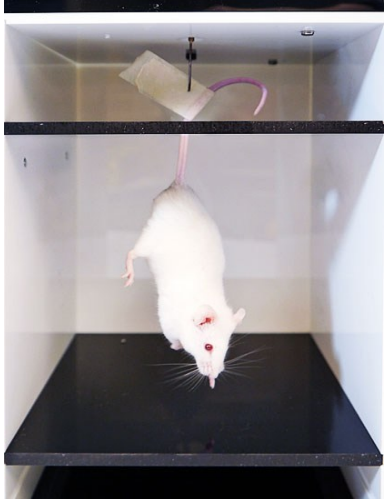
- Σε κανένα πειραματικό μοντέλο σπονδυλοαρθροπάθειας δεν αγκυλώνεται η σπονδυλική στήλη
- Γιατί?

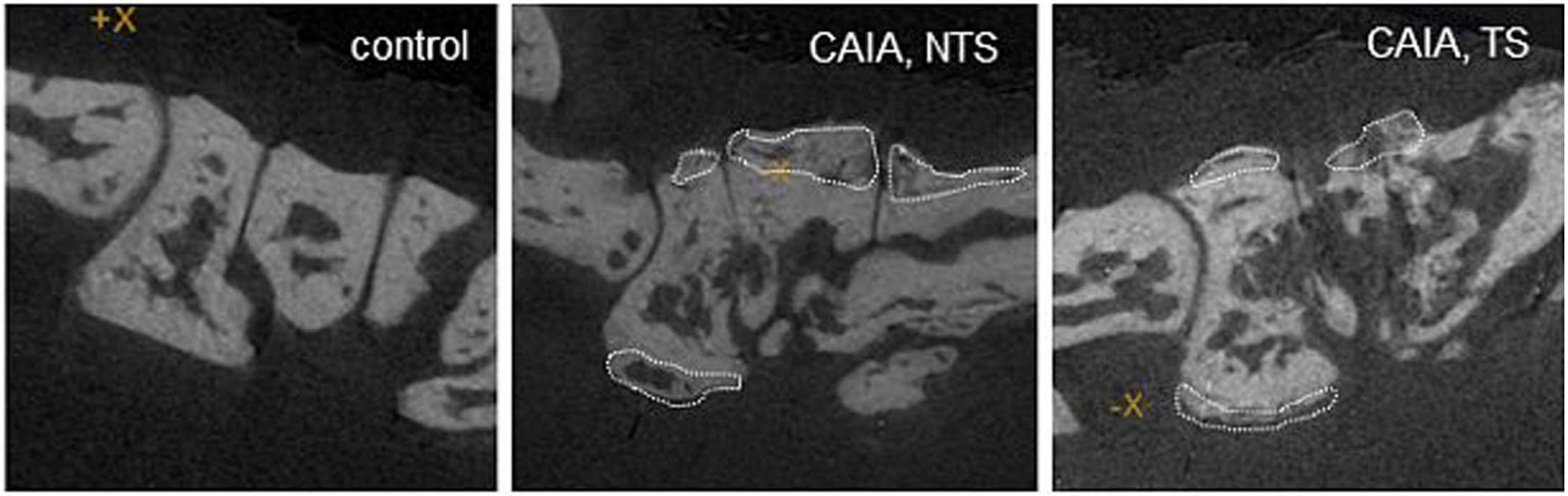


EXTENDED REPORT

Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells

Peggy Jacques,[1] Stijn Lambrecht,[1] Eveline Verheugen,[1] Elin Pauwels,[2] George Kollias,[3] Maria Armaka,[3] Marleen Verhoye,[4] Annemie Van der Linden,[4] Rik Achten,[5] Rik J Lories,[6] Dirk Elewaut[1]





- Τα ποντίκια που δεν δέχονται μηχανικό stress δεν αγκυλώνονται (χωρίς να επηρεάζεται η φλεγμονή…)

Κατά συνέπεια..
Μήπως οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την υπερβολική καταπόνηση?





Ο ρόλος των κυτταροκινών..

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs

Georg Schett, M.D., Iain B. McInnes, M.D., Ph.D., and Markus F. Neurath, M.D.

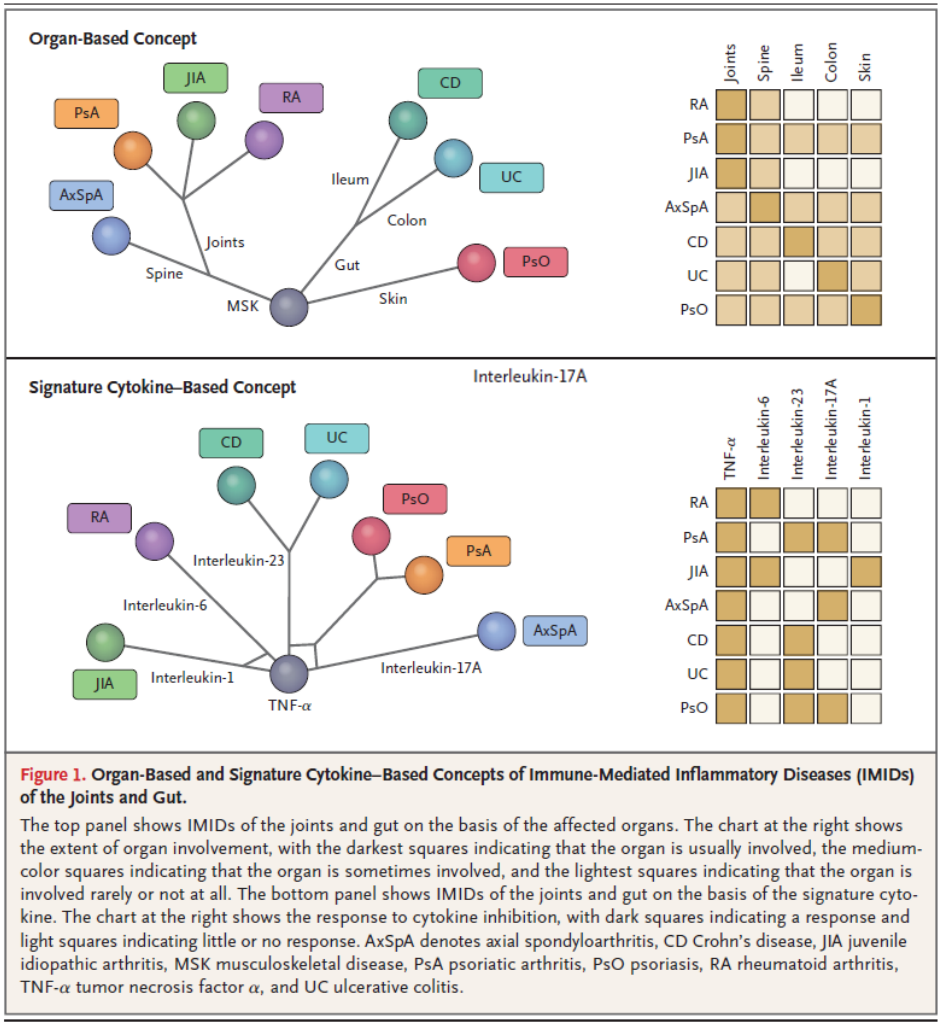
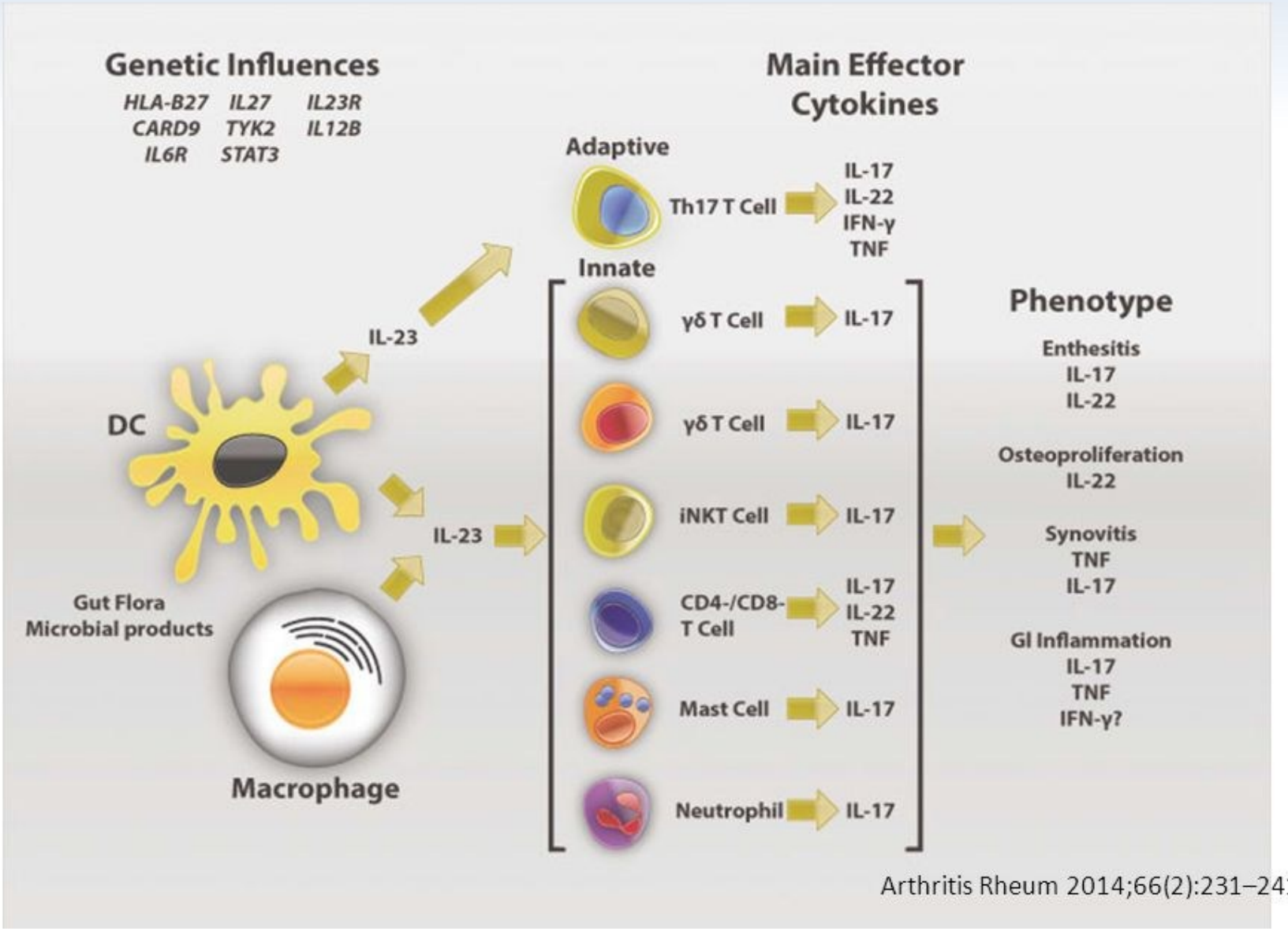


Figure 1. Organ-Based and Signature Cytokine–Based Concepts of Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMIDs) of the Joints and Gut.

The top panel shows IMIDs of the joints and gut on the basis of the affected organs. The chart at the right shows the extent of organ involvement, with the darkest squares indicating that the organ is usually involved, the medium-color squares indicating that the organ is sometimes involved, and the lightest squares indicating that the organ is involved rarely or not at all. The bottom panel shows IMIDs of the joints and gut on the basis of the signature cytokine. The chart at the right shows the response to cytokine inhibition, with dark squares indicating a response and light squares indicating little or no response. AxSpA denotes axial spondyloarthritis, CD Crohn's disease, JIA juvenile idiopathic arthritis, MSK musculoskeletal disease, PsA psoriatic arthritis, PsO psoriasis, RA rheumatoid arthritis, TNF-α tumor necrosis factor α, and UC ulcerative colitis.

The IL-23/IL-17 axis in SpA



Arthritis Rheum 2014;66(2):231–241

Διαφορές μεταξύ φαρμάκων που δρουν στον ίδιο άξονα

IL12/23 and IL-23 inhibitors

- Psoriasis ✓
- PsA-Peripheral SpA ✓
- AS, Axial SpA ✗
- IBD ✓

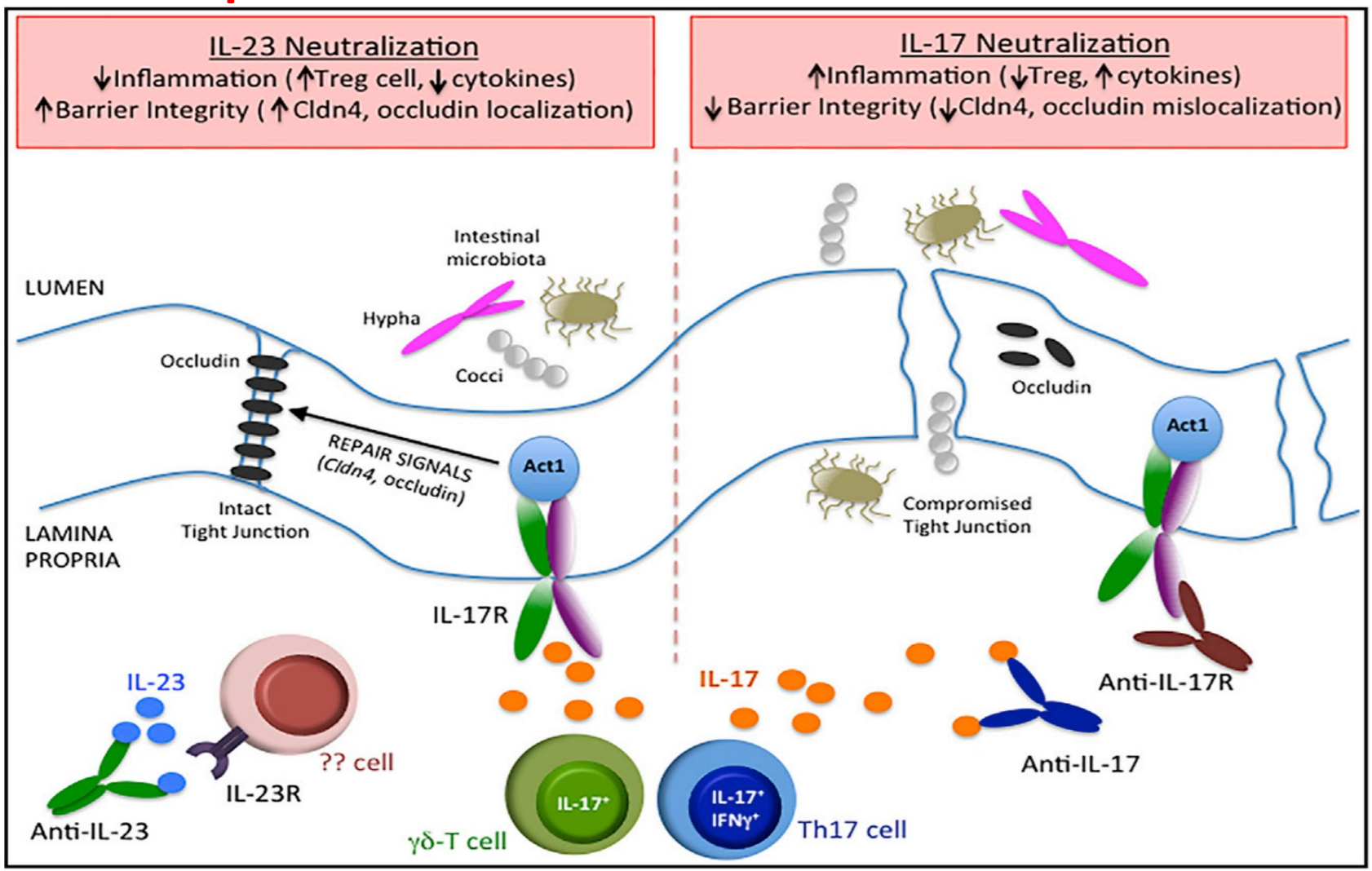
IL-17 inhibitors

- Psoriasis ✓
- PsA-Peripheral SpA ✓
- AS, Axial SpA ✓
- IBD ✗

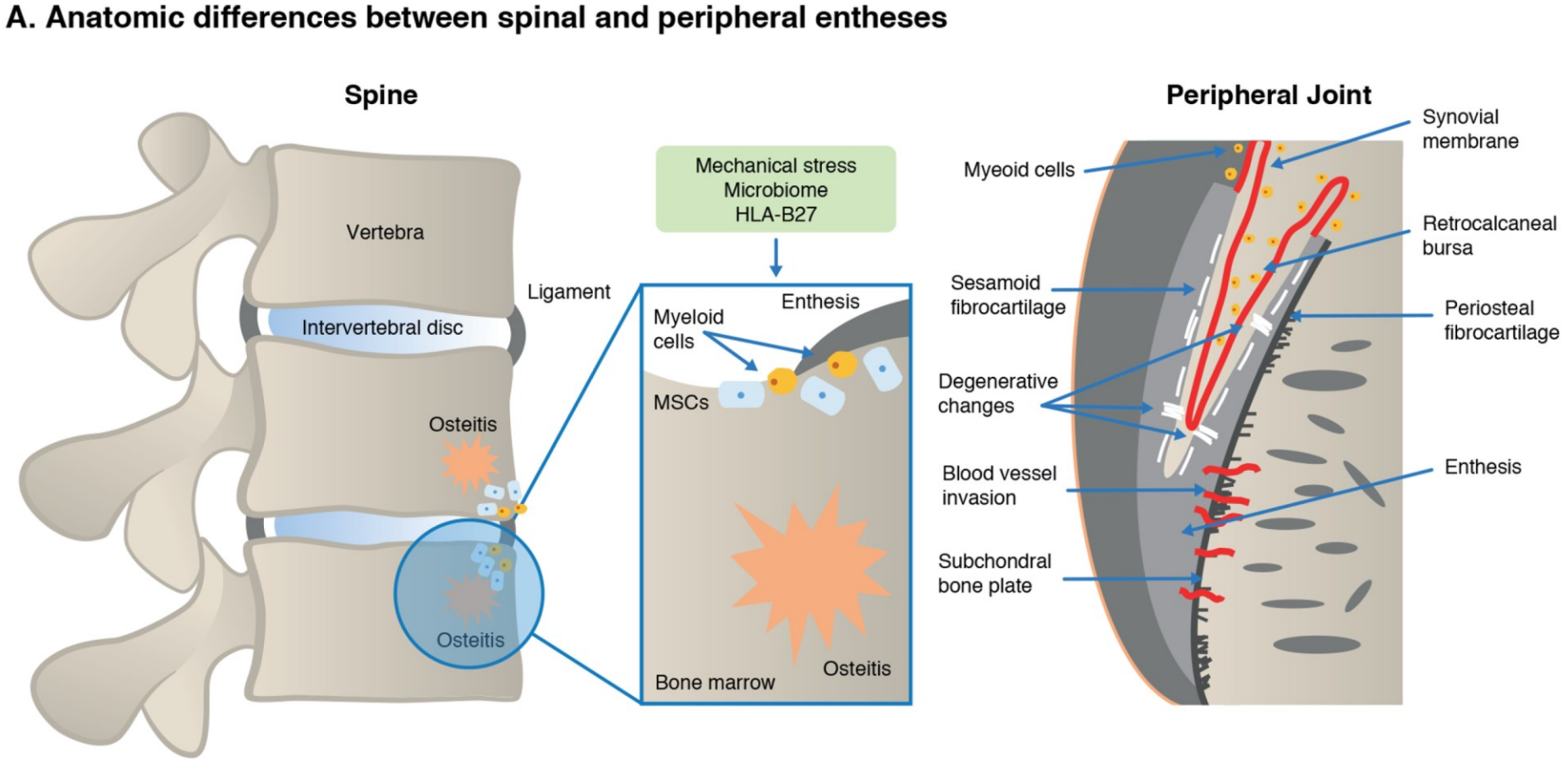
Η εξήγηση για το έντερο…

Gut-Busters: IL-17 Ain't Afraid of No IL-23

Natasha Whibley[1] and Sarah L. Gaffen[2,*]
[1]Kennedy Institute of Rheumatology, University of Oxford, Oxford, OX3 7FY, UK
[2]Division of Rheumatology & Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh PA 15261, USA
*Correspondence: sarah.gaffen@pitt.edu
http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.001



Τι συμβαίνει στην αξονική ΣΠΑ?
Γιατί δουλεύει η αναστολή της IL-17 και όχι της IL-23?



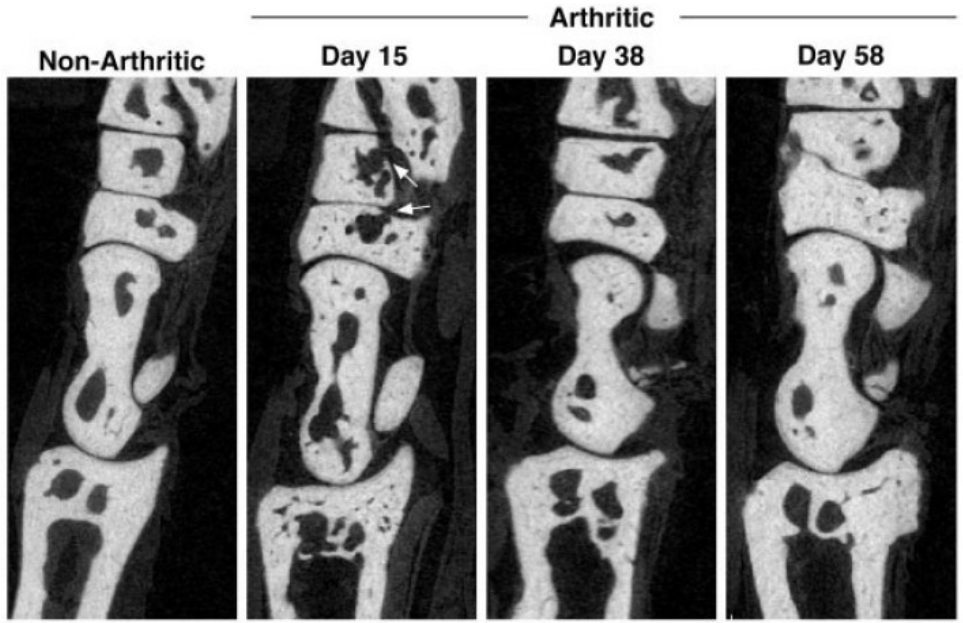
Πως γίνεται η παραγωγή νέου οστού στα πειραματικά μοντέλα?

- Φλεγμονή
- Ύφεση φλεγμονής
- Παραγωγή νέου οστού

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 64, No. 5, May 2012, pp 1540–1550
DOI 10.1002/art.33504
© 2012, American College of Rheumatology

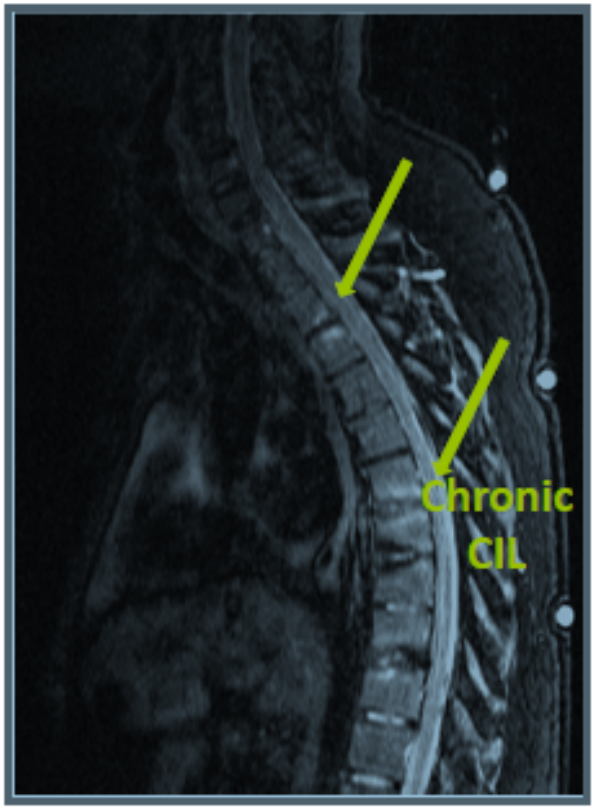
Resolution of Inflammation Induces Osteoblast Function and Regulates the Wnt Signaling Pathway

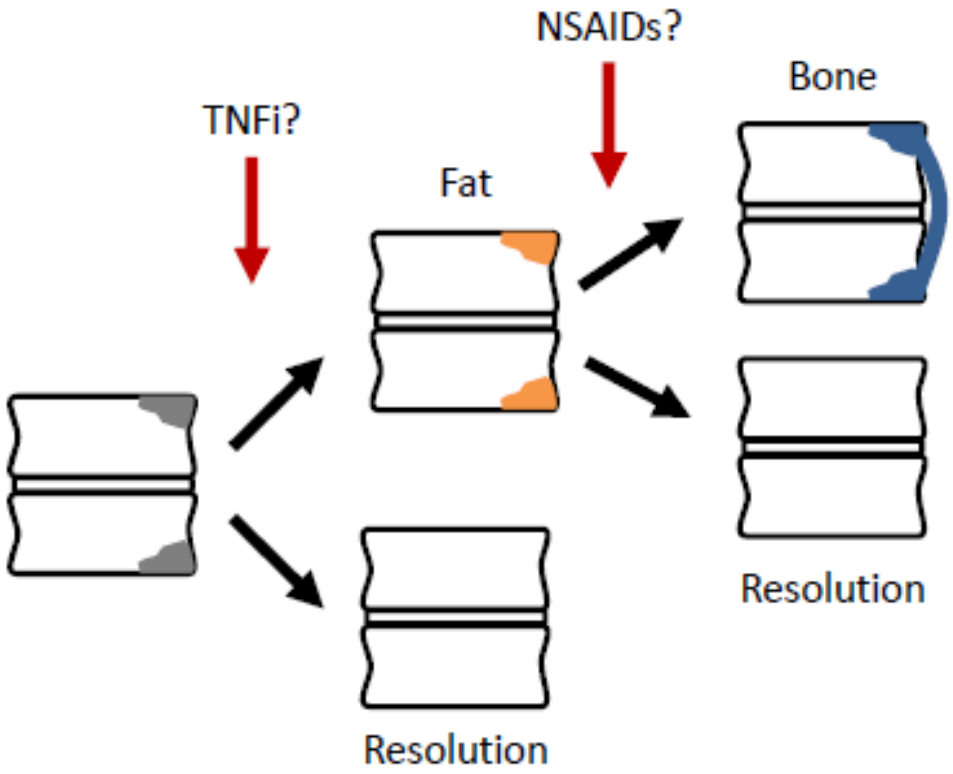
Melissa M. Matzelle,[1] Maxime A. Gallant,[2] Keith W. Condon,[2]
Nicole C. Walsh,[3] Catherine A. Manning,[1] Gary S. Stein,[1] Jane B. Lian,[1]
David B. Burr,[2] and Ellen M. Gravallese[1]



Τι γίνεται στον άνθρωπο?

Vertebral new bone formation in SpA





Τι είναι τα “fatty lesions”?

Spondyloarthritis

TRANSLATIONAL SCIENCE

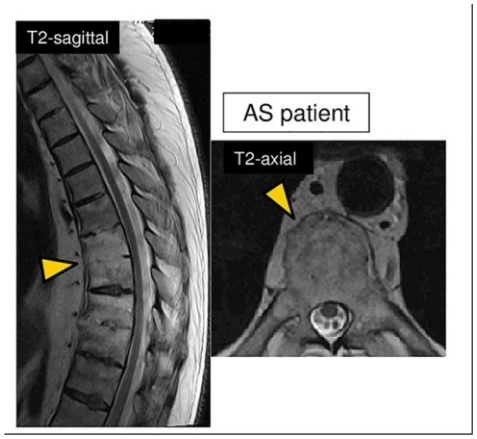
What constitutes the fat signal detected by MRI in the spine of patients with ankylosing spondylitis? A prospective study based on biopsies obtained during planned spinal osteotomy to correct hyperkyphosis or spinal stenosis

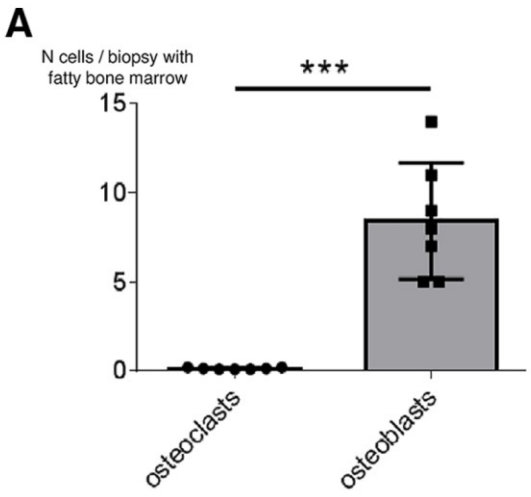
Xenofon Baraliakos,[1] Heinrich Boehm,[2] Reza Bahrami,[2] Ahmed Samir,[2,3] Georg Schett,[4] Markus Luber,[4] Andreas Ramming,[4] Juergen Braun[1]

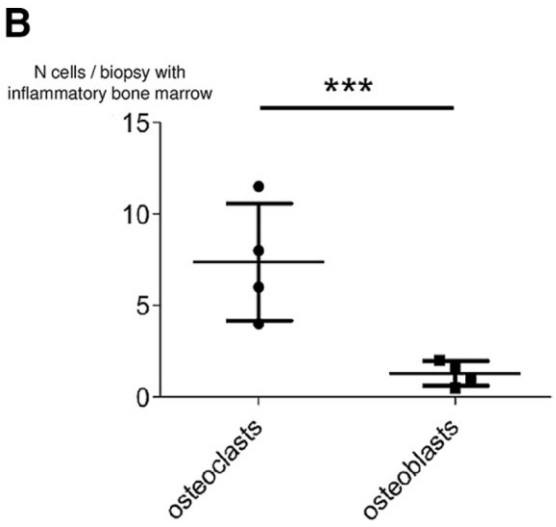
Table 1 Prevalence of each subtype of lesions (fat alone, fat with inflammatory findings, fat with sclerosis) as seen on MRI (A) and in the biopsies (B), separated by diagnosis subgroup (AS and DDD)

	AS (%)	DDD (%)	P value
MRI results			
FL alone	13 (61.9)	10 (55.6)	0.692
FL + BME	5 (23.8)	4 (22.2)	0.525
FL + fibrosis	3 (14.3)	4 (22.2)	0.908
Biopsy results			
FL alone	8 (38.1)	1 (5.6)	0.018
FL + inflammatory cells	6 (28.6)	3 (16.7)	0.385
FL + Fibrosis	3 (14.3)	0 (0)	0.099

AS, ankylosing spondylitis; BME, bone marrow oedema; DDD, degenerative disc disease; FL, fatty lesion.





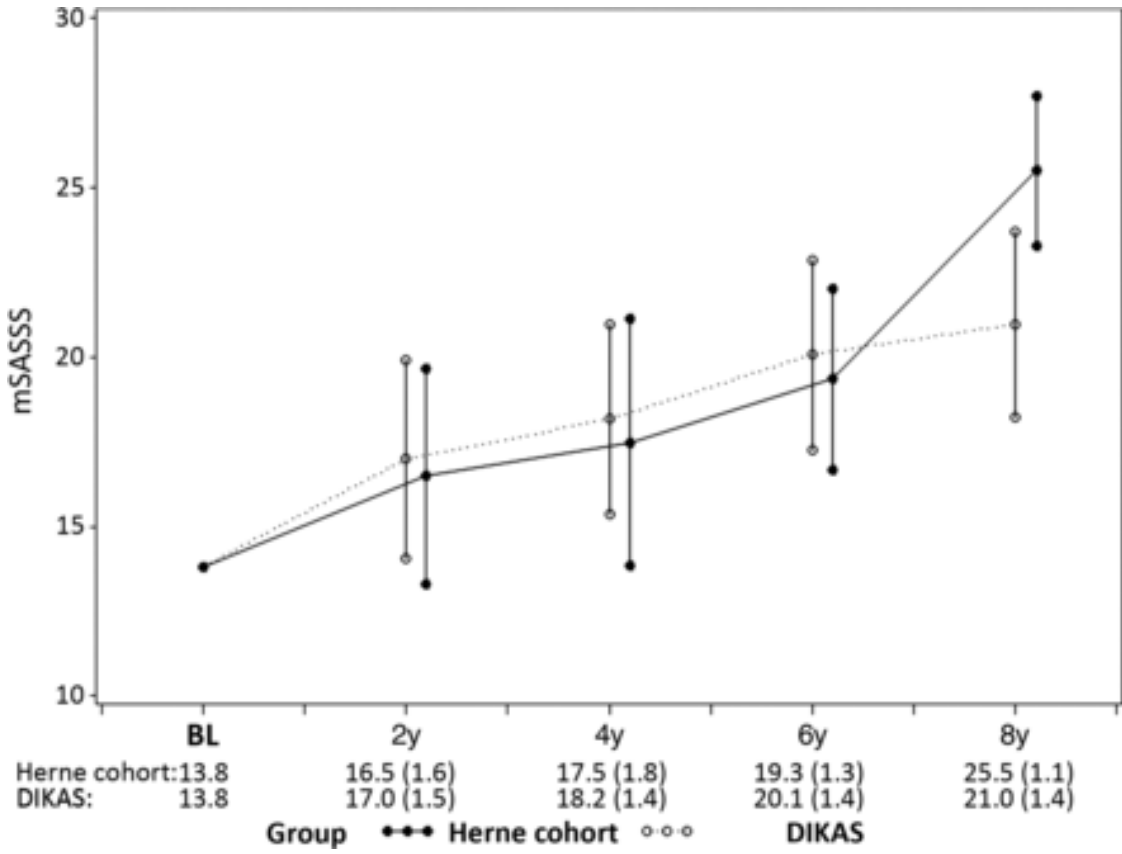


Clinical and epidemiological research
Extended report

Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis

Xenofon Baraliakos [1], Hildrun Haibel [2], Joachim Listing [3], Joachim Sieper [3], Jürgen Braun [1]
Correspondence to Dr Xenofon Baraliakos, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr-University Bochum, Landgrafenstr. 15, 44652 Herne,

- Η μακροχρόνια χορήγηση αντι-TNF πιθανα καθυστερεί την ακτινολογική εξέλιξη





Email: jimdaoussis@hotmail.com