



# Παθογένεια σπονδυλοαρθροπαθειών

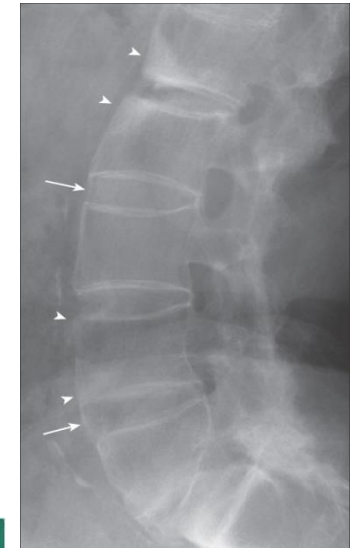
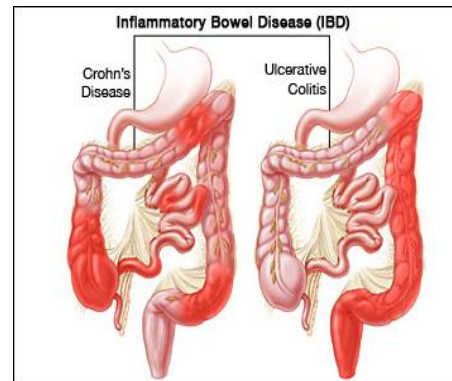
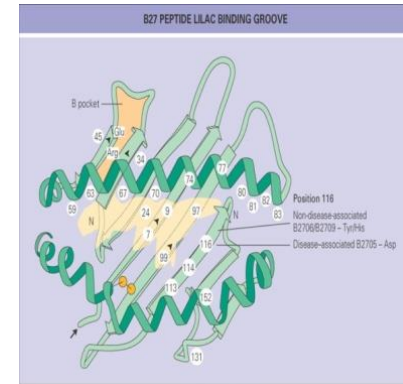
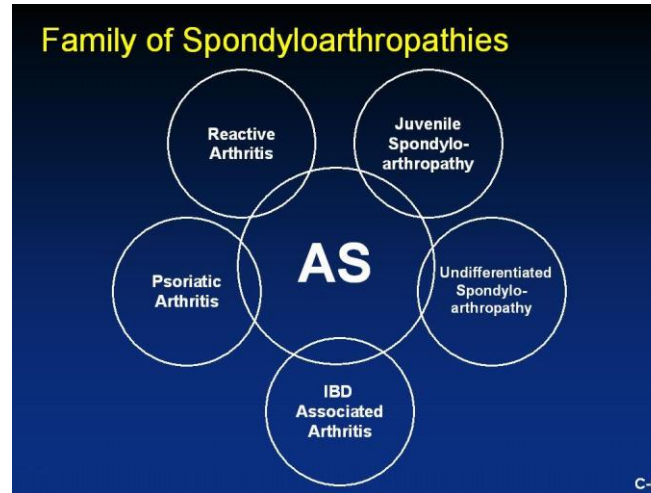


Διαπανεπιστημιακά Μαθήματα Ρευματολογίας  
Οκτ 2022

Δαούσης Δημήτρης  
Αναπλ Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

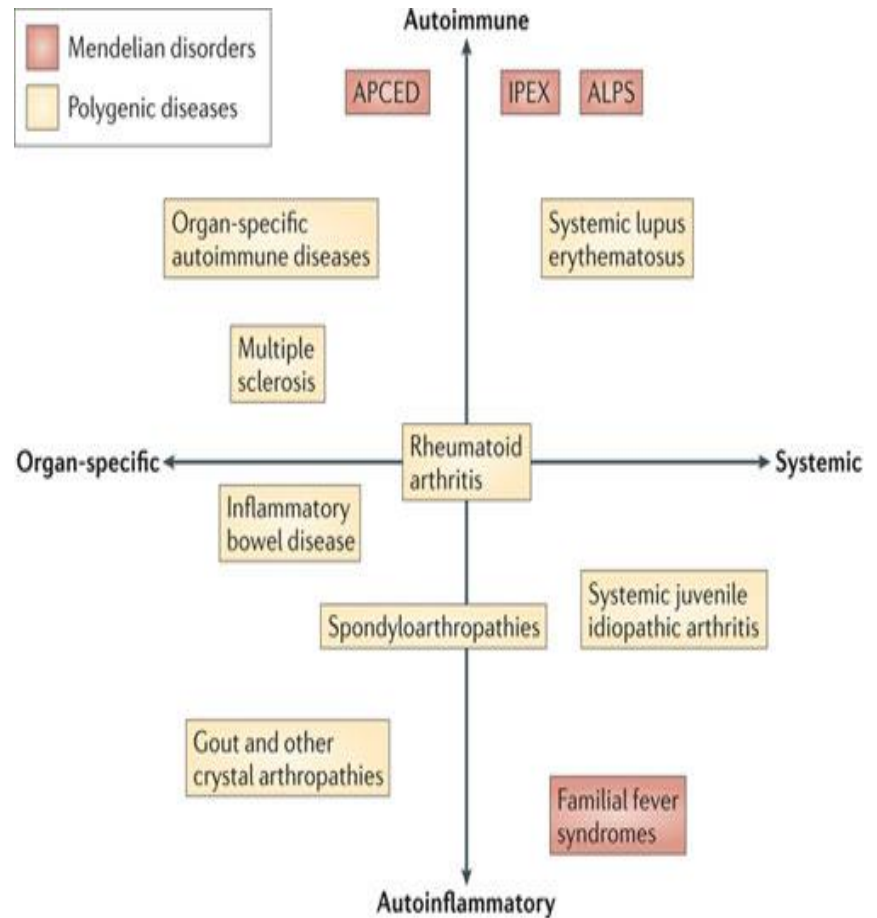
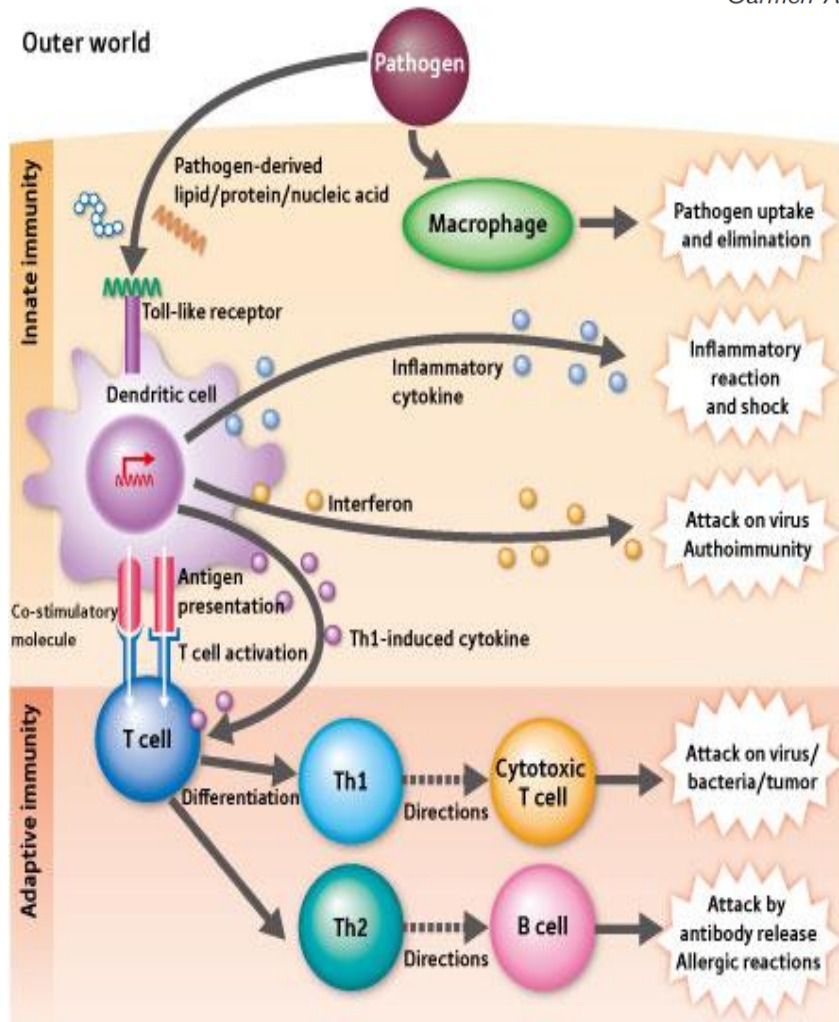
# Σπονδυλαρθροπάθειες

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



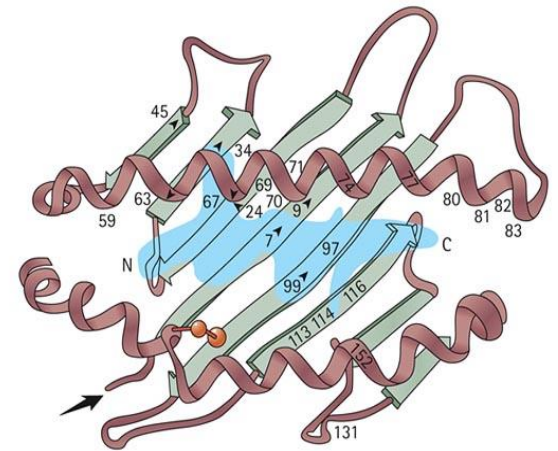
# Pathogenesis of spondyloarthritis: autoimmune or autoinflammatory?

Carmen Ambarus, Nataliya Yermenko, 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



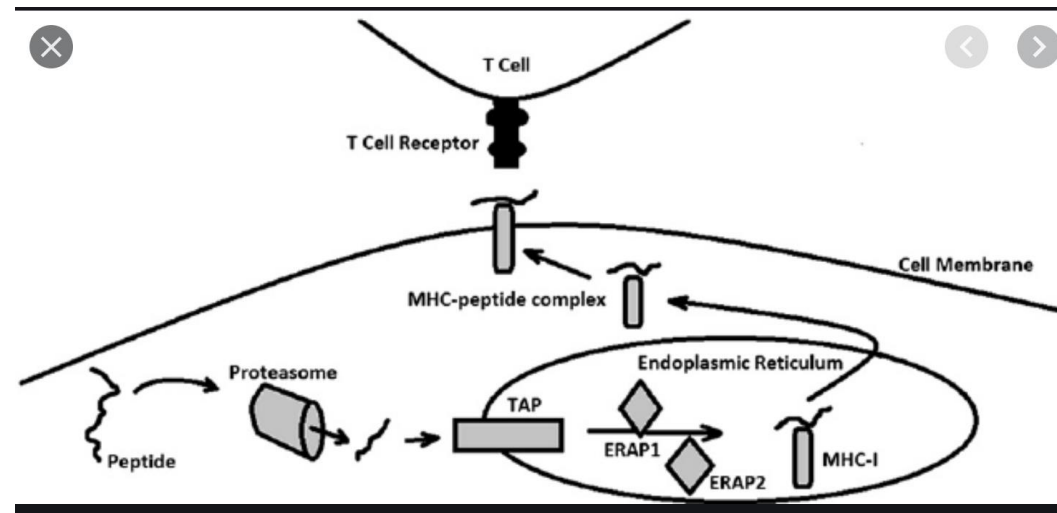
# Ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις..

- Η παρουσία συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού με ΣΠΑ πολλαπλασιάζει 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

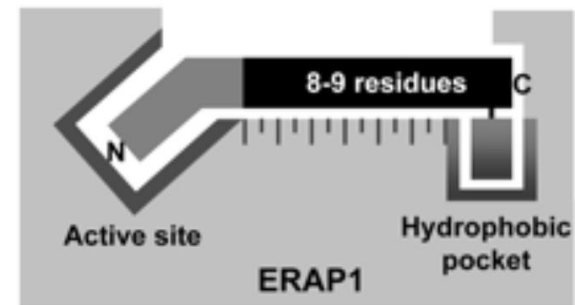


# Τι είναι το HLAB27??

- Μέλος του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξης I
- Παρουσίαση «ενδογενών» αντιγόνων σε T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα

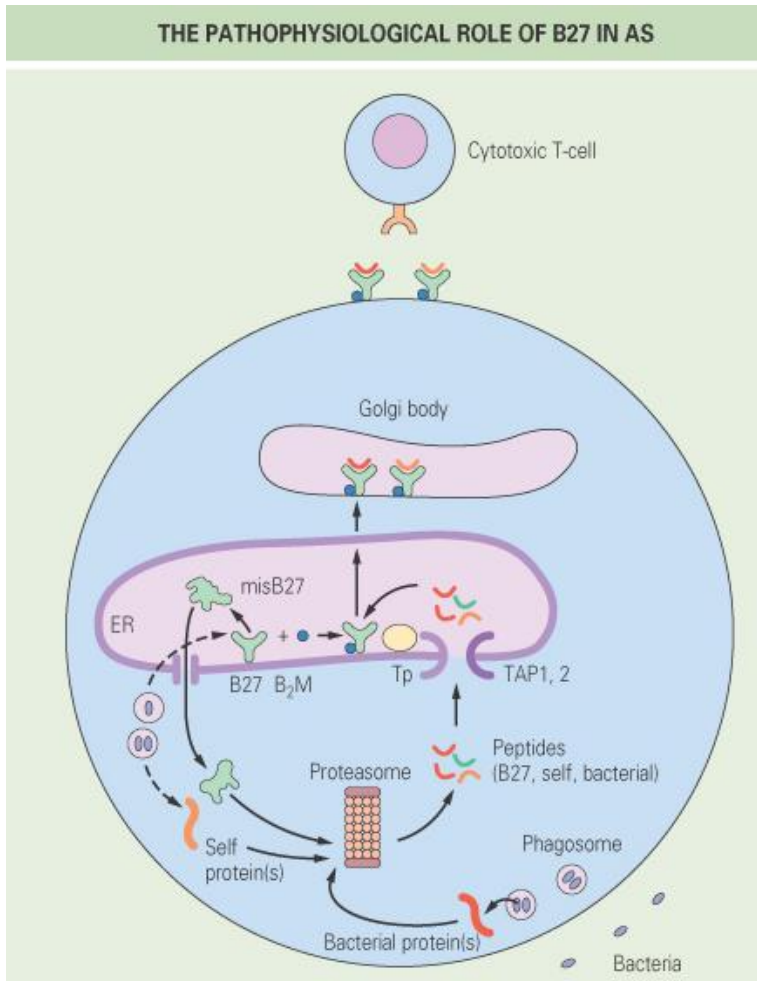


A Optimal substrates (9-16 residues)  
(bind to two sites)



# Η παλαιά άποψη για το B27

## Η θεωρία του αρθριτογόνου πεπτιδίου..

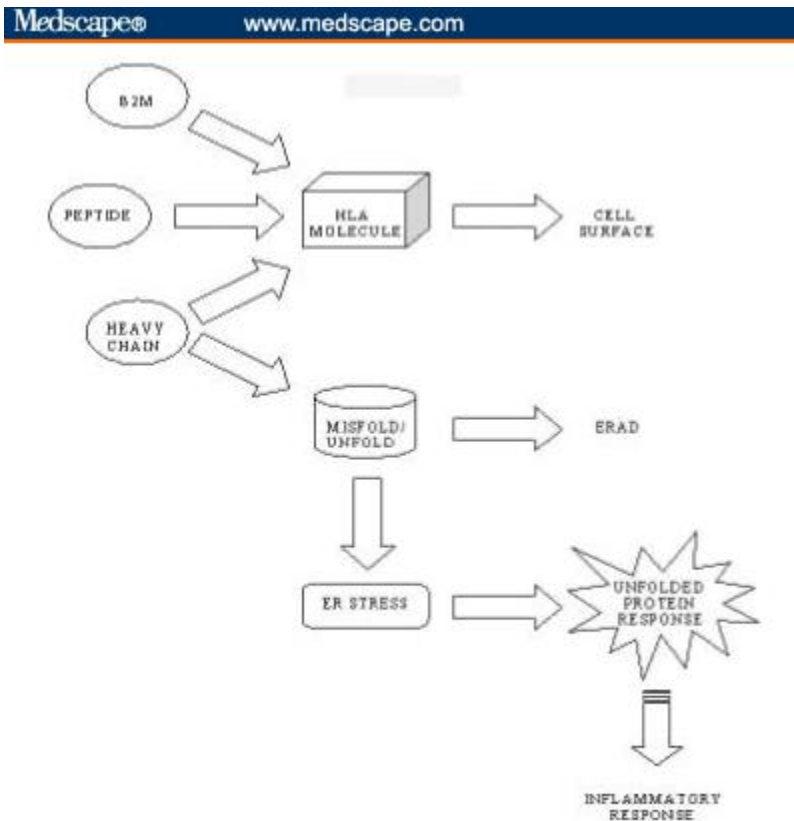


- Το HLAB27 παρουσιάζει κάποιο «αρθριτογόνο» πεπτίδιο.

Όμως.....

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

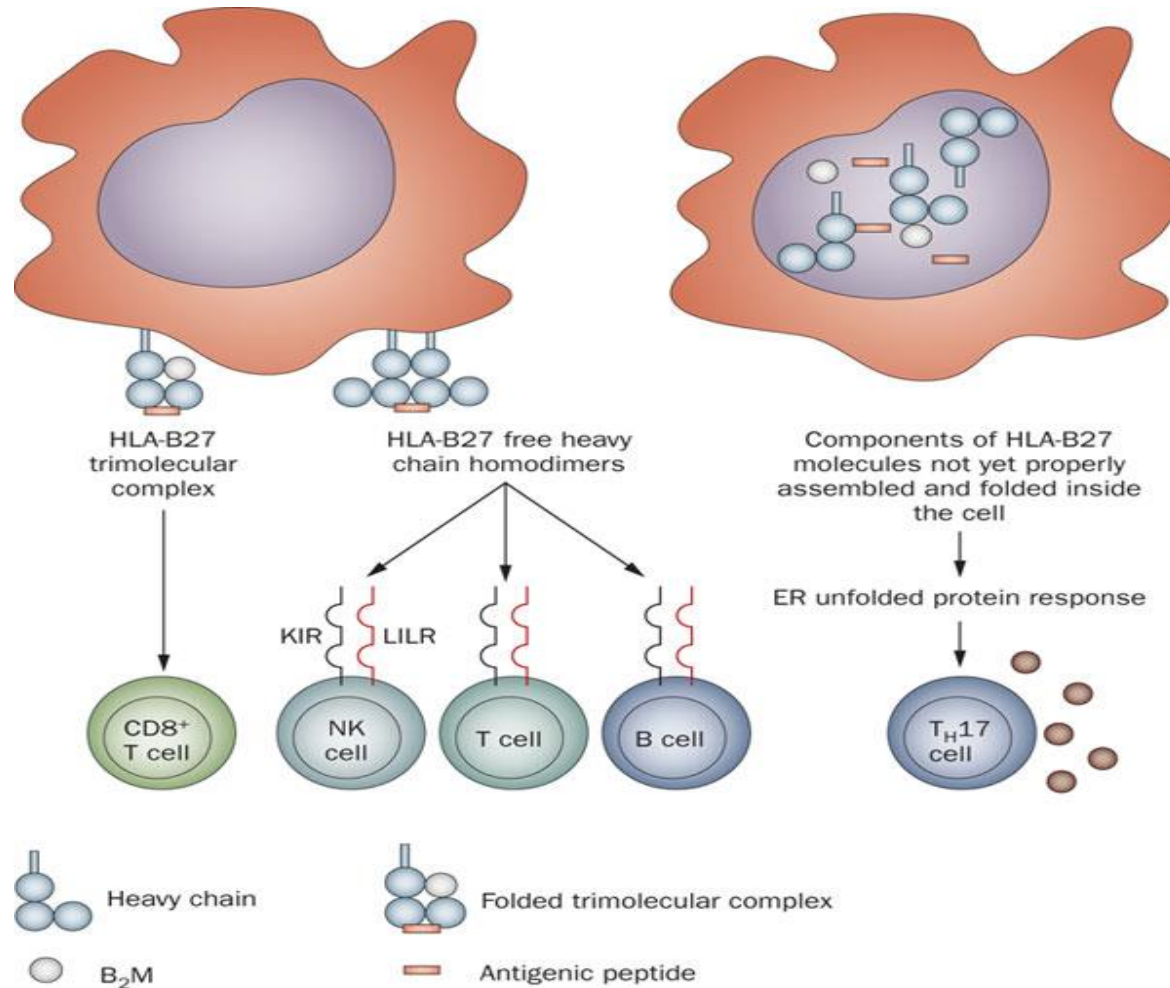
# Unfolded protein response..



- 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!!!!

**Human HLA-B27 Transfected Lewis Rats**



**a** Swelling and erythema

**b** Nail dystrophy and digit alopecia

- Lewis rats transfected with human HLA-B27 and  $\beta_2$ -microglobulin
- Developed diarrhea, colitis, peripheral arthritis, spondylitis, orchitis, nail disease (a,b)
- HLA-B27 manifestations not seen when rats maintained in a sterile environment

Hammer RE, et al. *Cell*. 1990;63:1099-1112.  
Taurog JD, et al. *J Exp Med*. 1994;180:2359-2364.

# Aging male DBA/1 mice

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



A



D



B



E



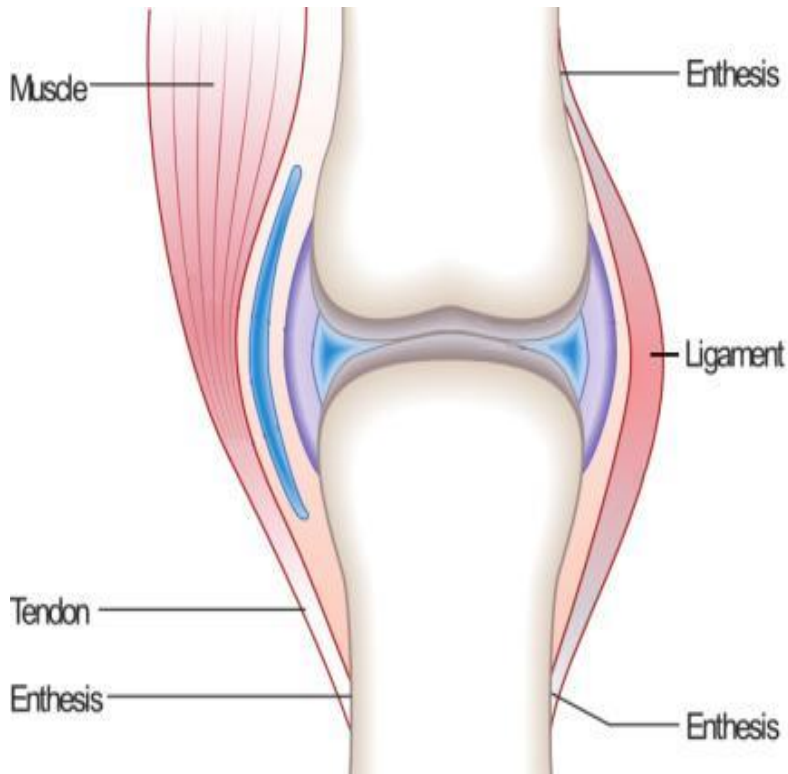
C



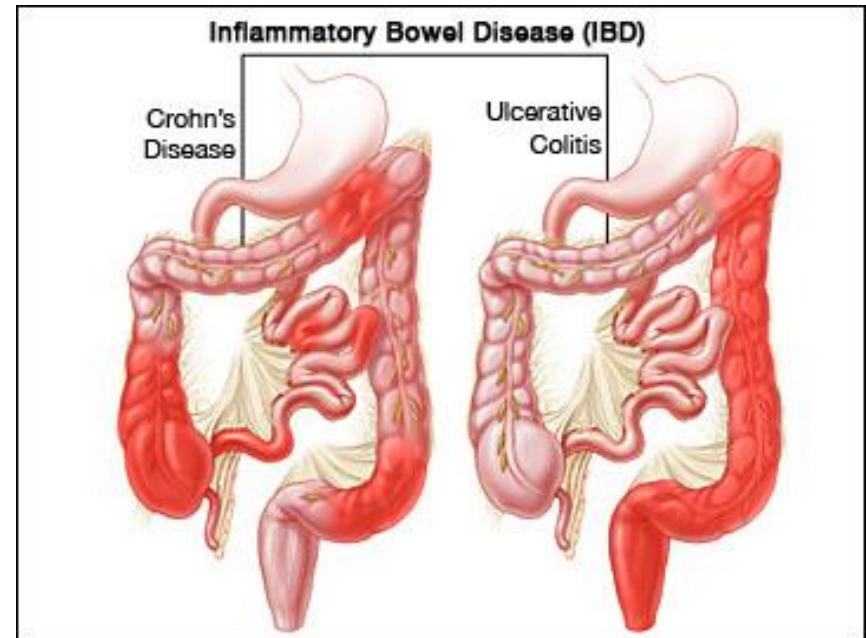
F

# Ποιά όργανα έχουν ιδιαίτερη βαρύτητα απο παθογενετική άποψη στις ΣΠΑ?

• Ένθεση



Έντερο



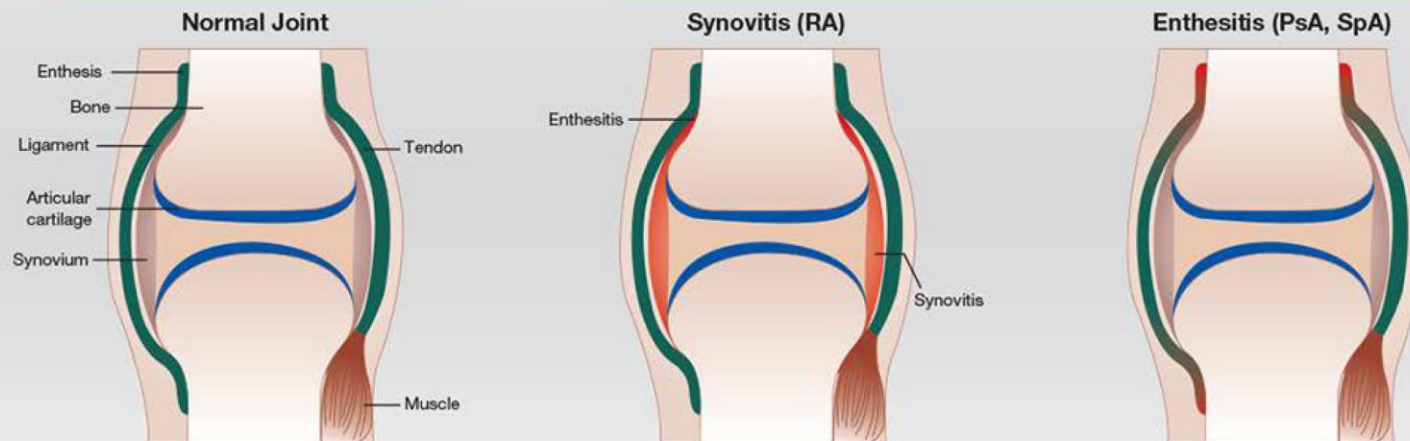


## Classification of inflammatory arthritis by enthesitis

Dennis McGonagle, Wayne Gibbon, Paul Emery

## Enthesitis Is the Anchoring Pathologic Lesion in PsA and SpA

Enthesitis differentiates PsA and SpA from RA



- Στις ΣΠΑ είναι κυρίαρχη η ενθεσοπάθεια

# Τα πειραματικά μοντέλα επιβεβαίωσαν την θεωρία...



- Η ενθεσοπάθεια προηγείται της αρθρίτιδας

#### EXTENDED REPORT

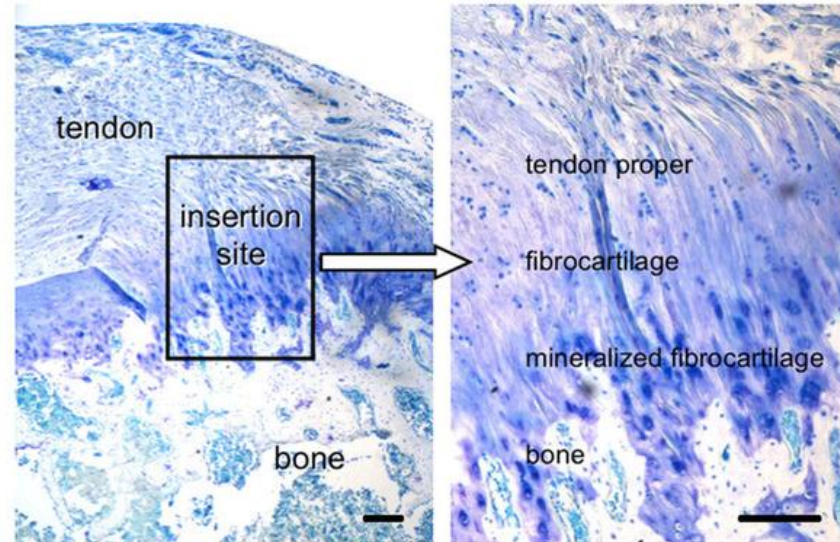
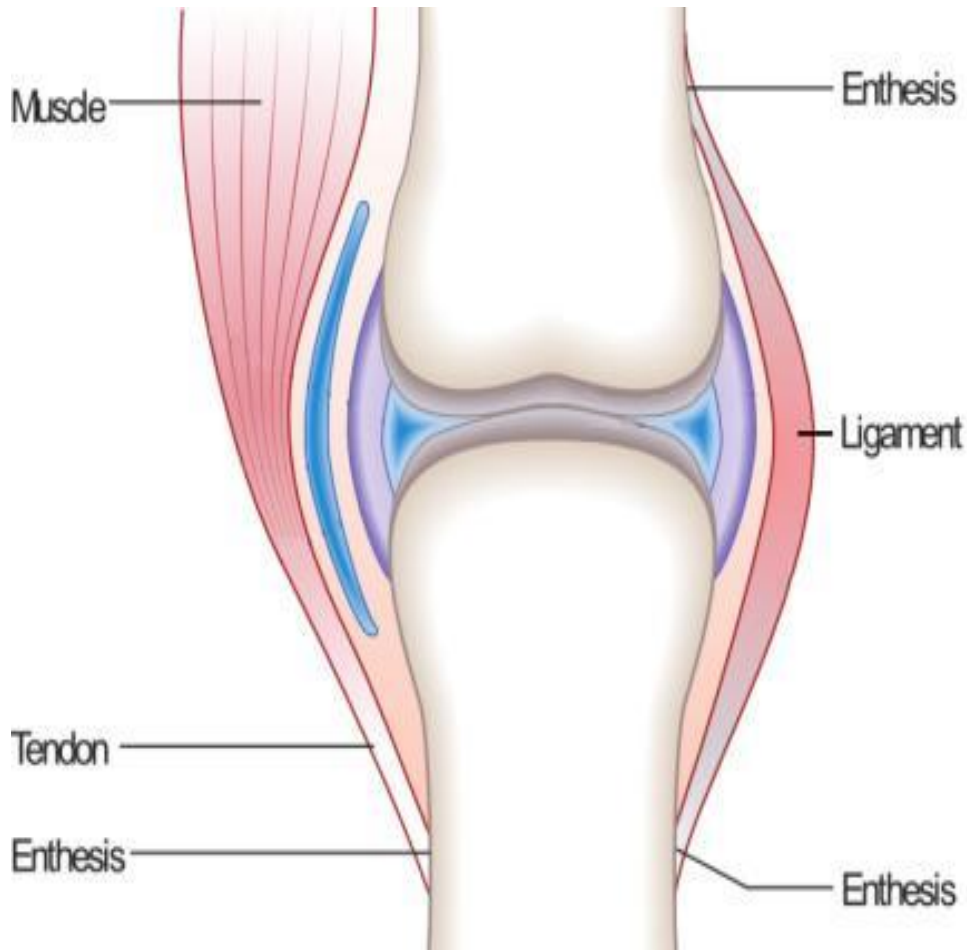
Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells

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

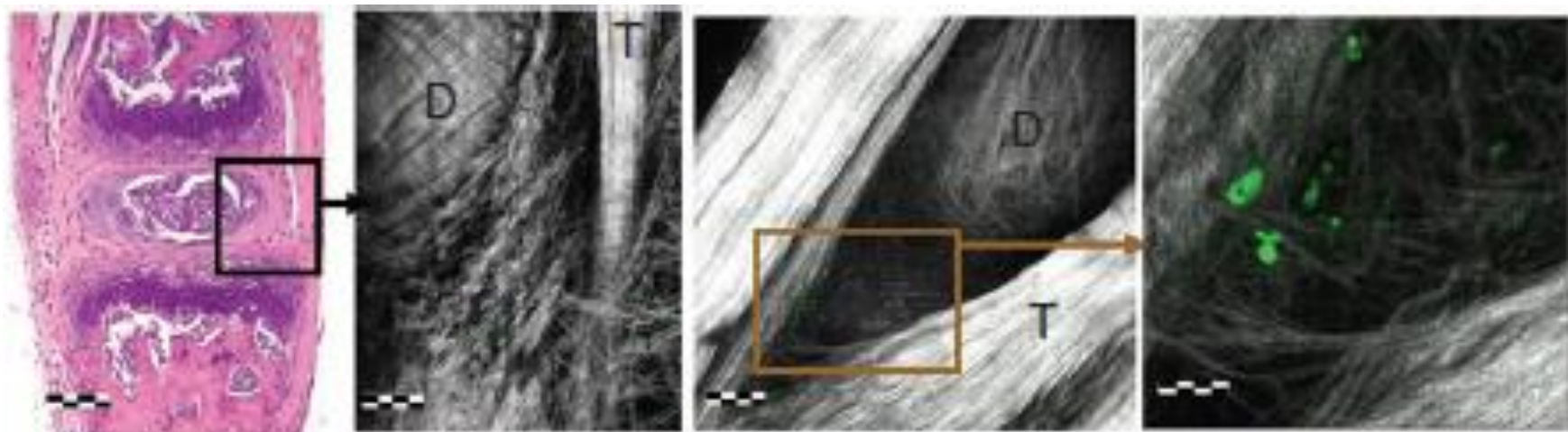


# Η ένθεση

Ένα πιο πολύπλοκο όργανο από ότι φαίνεται....

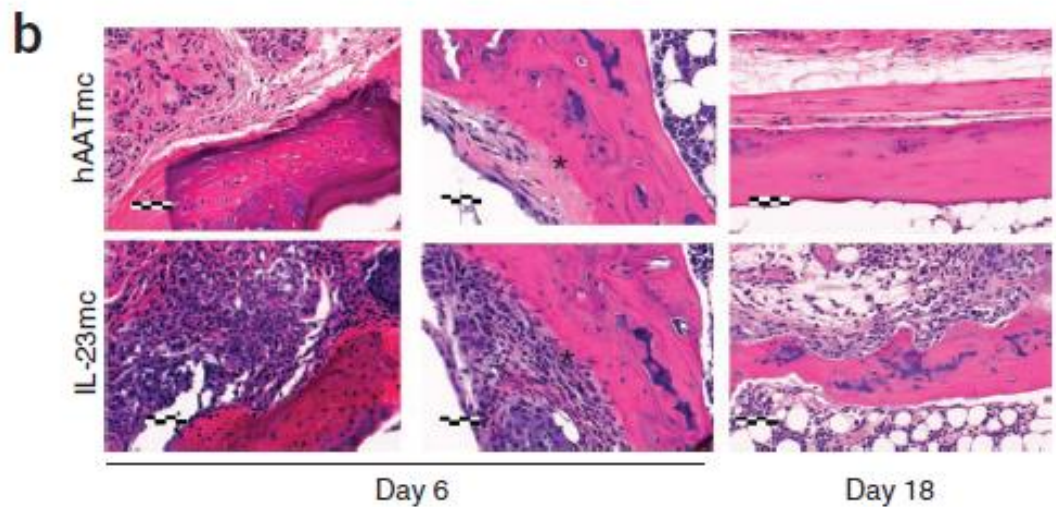
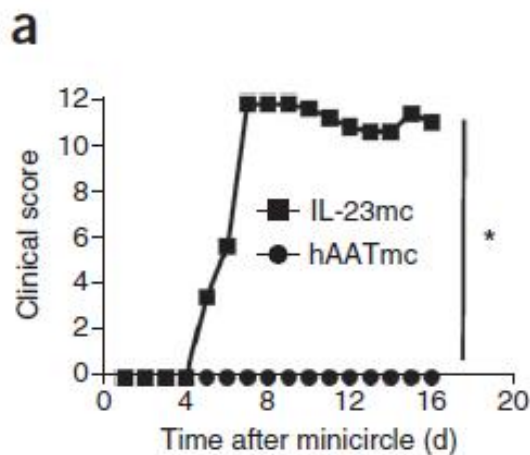


# Η ένθεση διαθέτει ανοσολογικά κύτταρα....



- Innate lymphoid cells (ILC) type 3/  $\gamma\delta$  T cells
- Τα κύτταρα αυτά απαντούν στην IL-23....
- Παράγουν μεγάλες ποσότητες IL-17

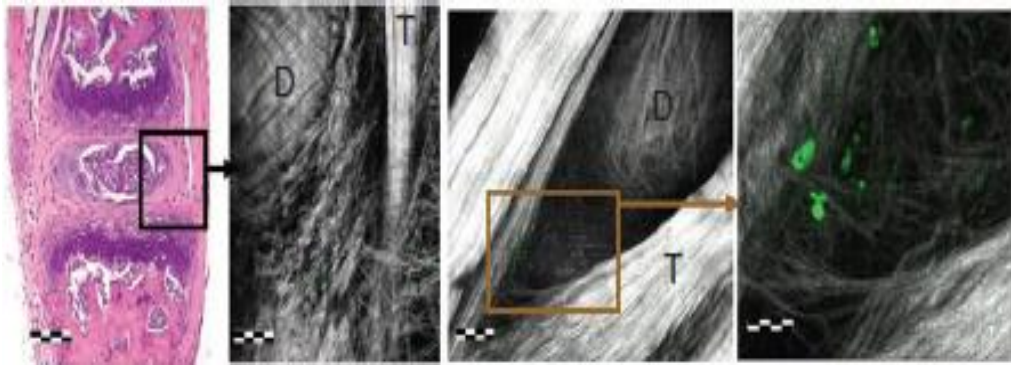




- Η υπερέφραση IL-23 προκαλεί φαινότυπο σπονδυλοαρθροπάθειας σε ποντίκια
  - Ενθεσοπάθεια
  - Αορτίτιδα
  - Ψωρίαση
  - Οστεοπαραγωγή



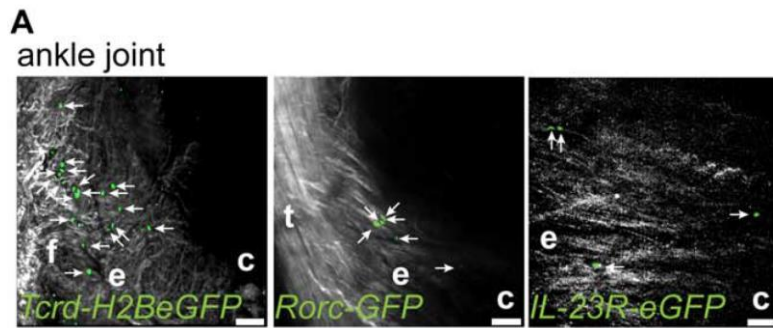
# Η IL-23 δρα σε innate-like lymphocytes στις ενθέσεις



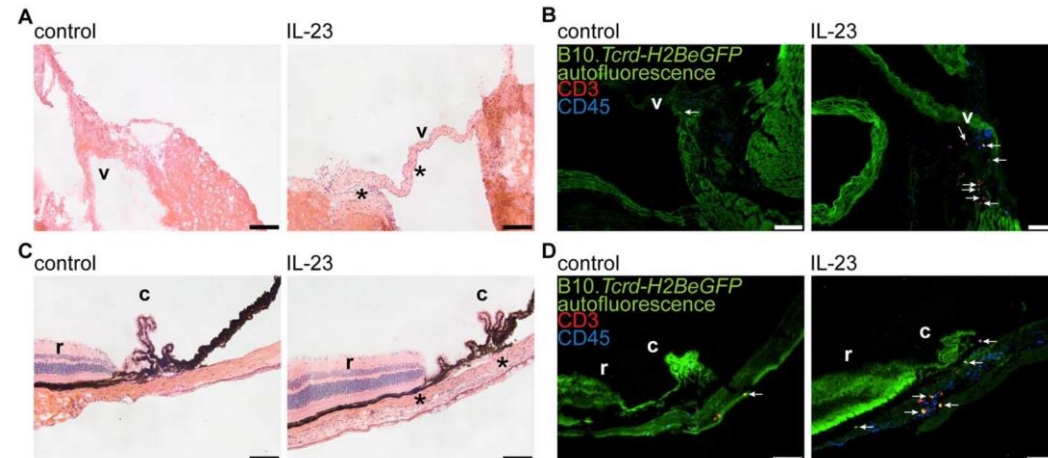
- Τα κύτταρα αυτά
  - Είναι λίγα
  - Απαντούν ταχύτατα στην IL-23 και παράγουν IL-22 και IL-17
  - Η IL-22 είναι υπεύθυνη για την οστεοπαραγωγή και IL-17 για τις φλεγμονώδεις εκδηλώσεις

## Η επιβεβαίωση.....

### Interleukin-23–Dependent $\gamma/\delta$ T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Enthesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice



- Στις ενθέσεις βρίσκεται ένας «μόνιμος» πληθυσμός  $\gamma\delta$ -T λεμφοκυττάρων με ικανότητα παραγωγής IL-17
- Πολλά από αυτά τα κύτταρα είναι ROR $\gamma$ t+ IL-23R+



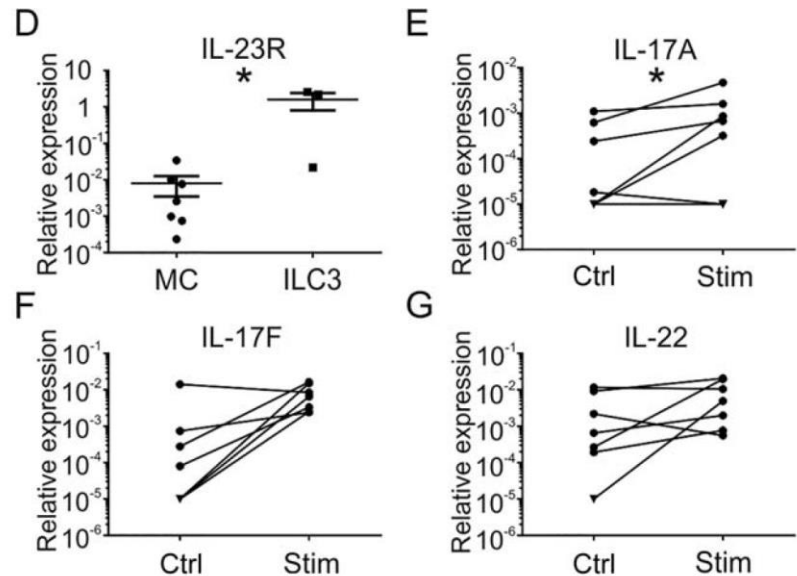
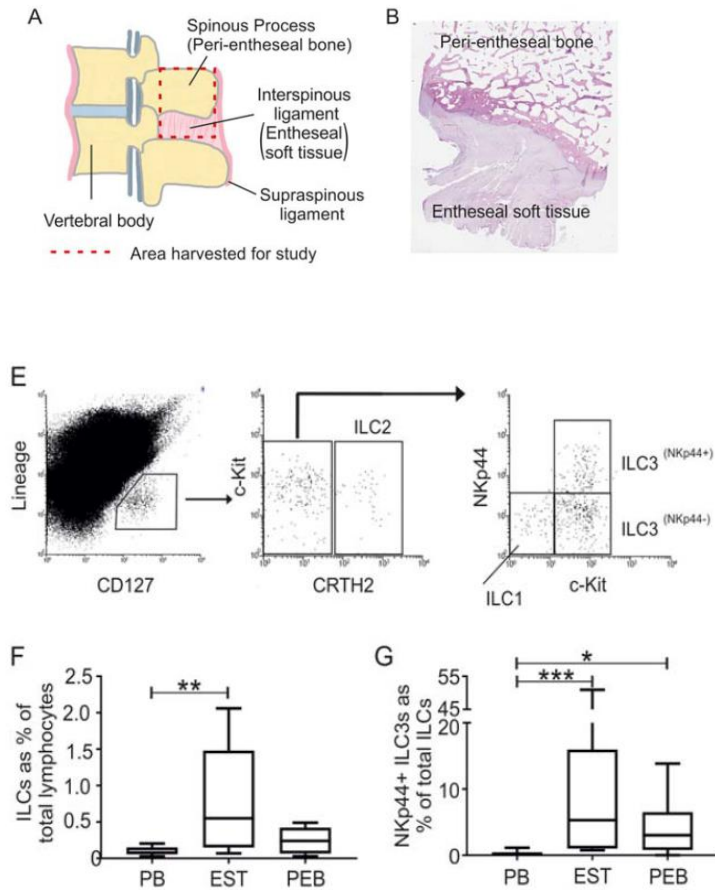


**BRIEF REPORT**

**Group 3 Innate Lymphoid Cells in Human Enthesis**

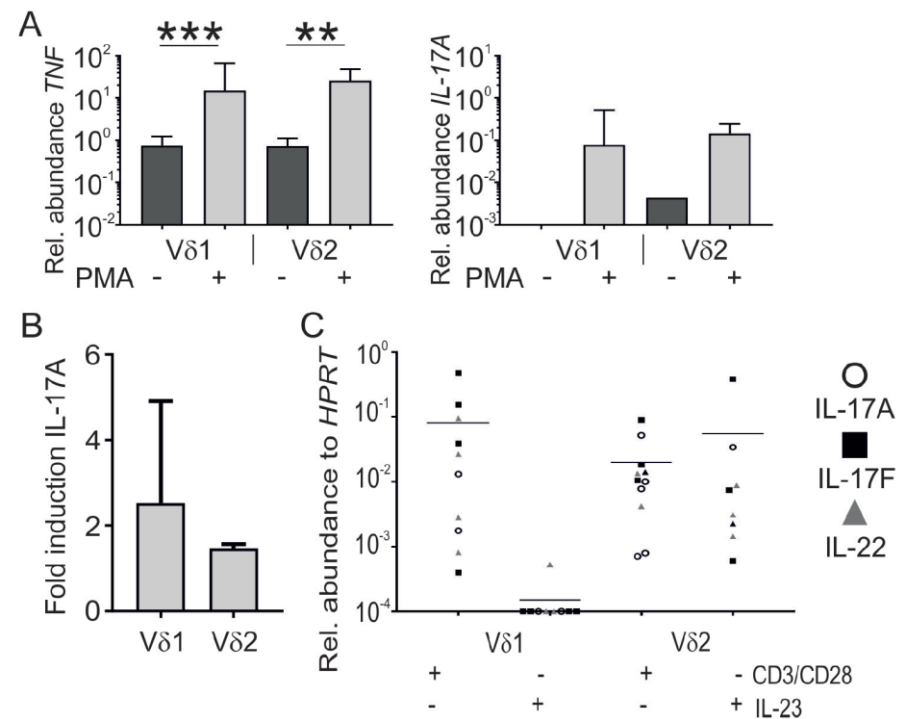
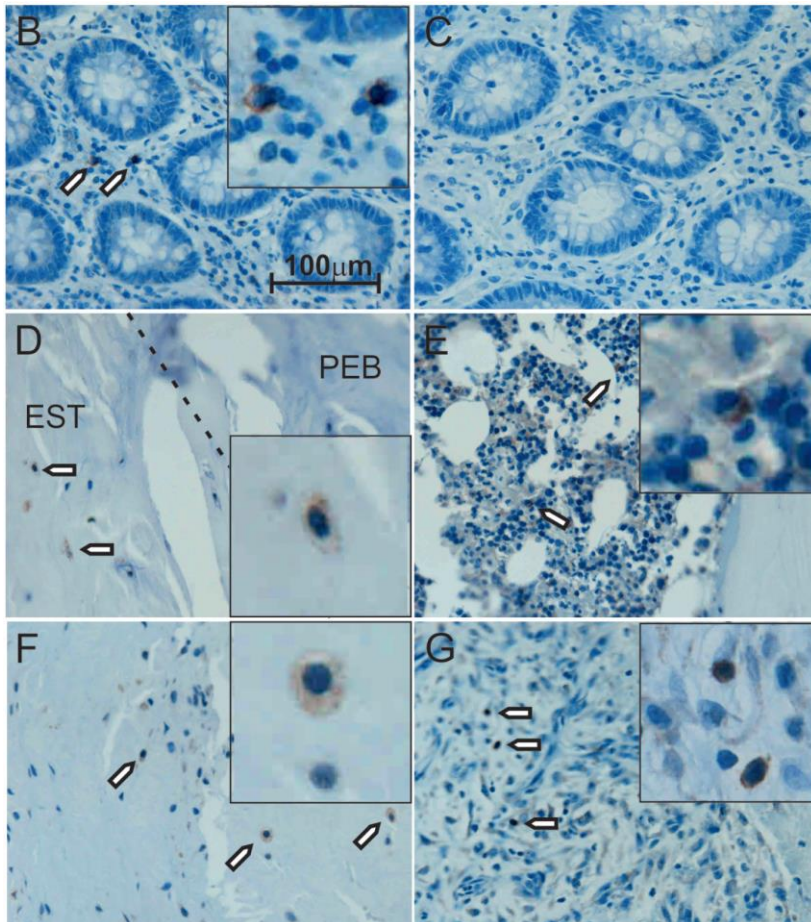
Richard J. Cuthbert,<sup>1</sup> Evangelos M. Fragkakis,<sup>2</sup> Robert Dunsmuir,<sup>3</sup> Zhi Li,<sup>4</sup> Mark Coles,<sup>4</sup> Helena Marzo-Ortega,<sup>5</sup> Peter V. Giannoudis,<sup>1</sup> Elena Jones,<sup>1</sup> Yasser M. El-Sherbiny,<sup>6</sup> and Dennis McGonagle<sup>5</sup>

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

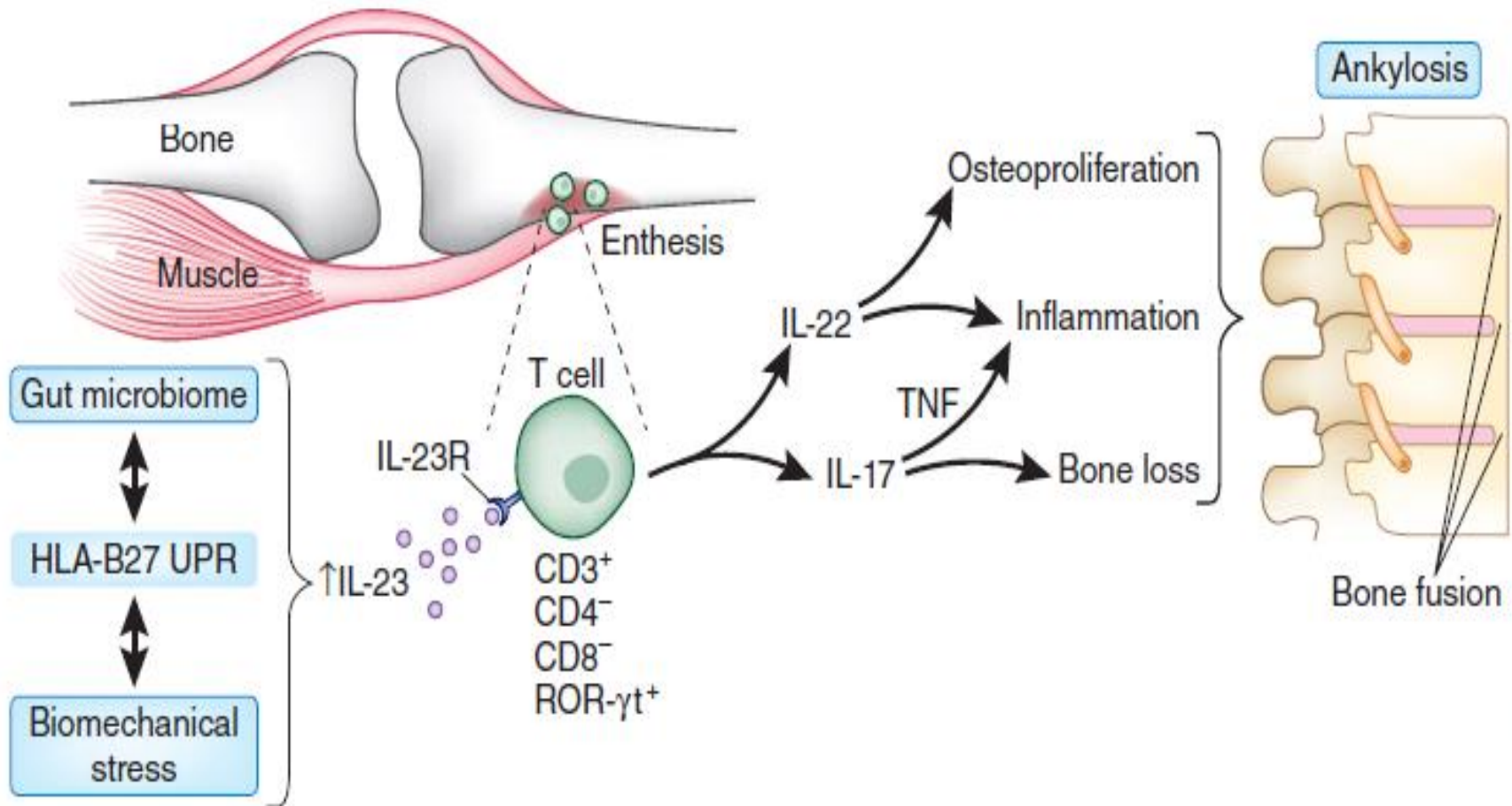


# Evidence that tissue resident human enthesis $\gamma\delta$ T-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression

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

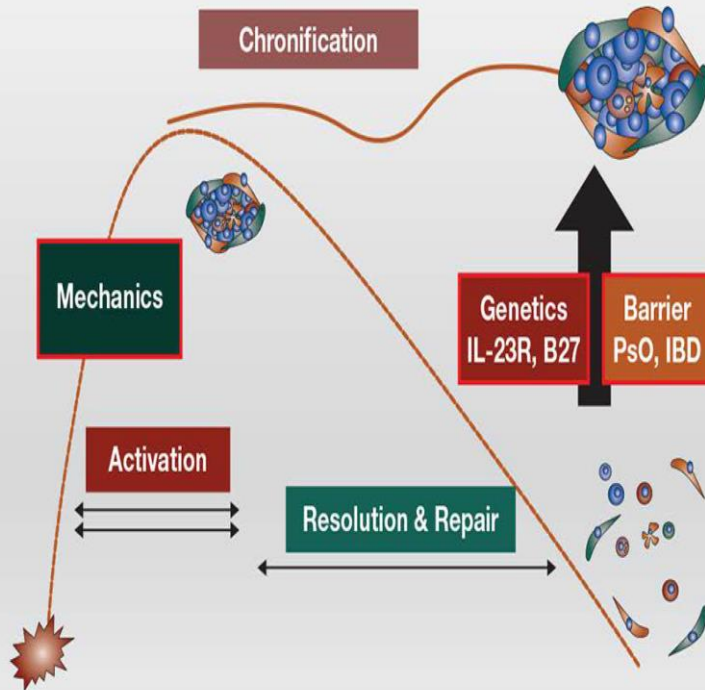


# Η συνολική εικόνα

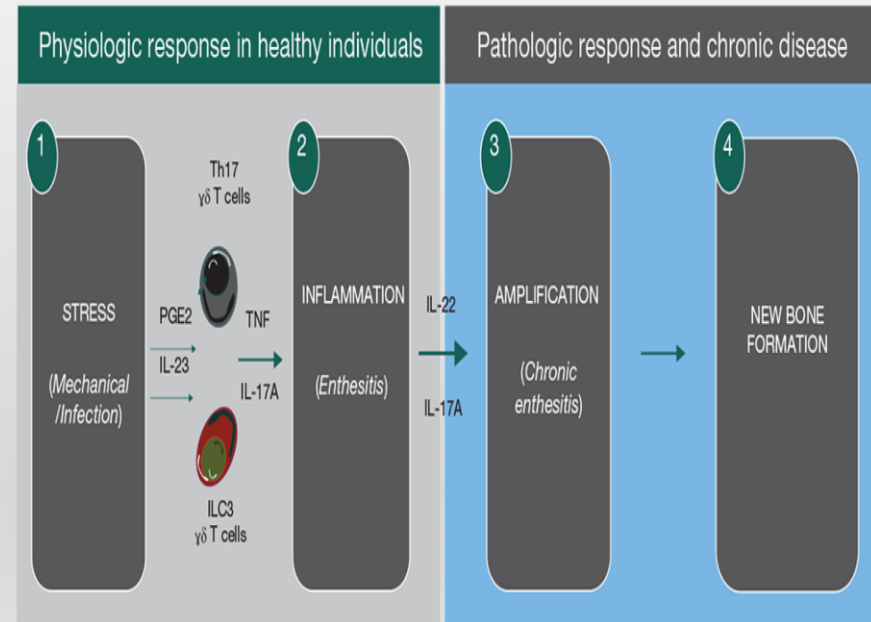


# Τα λεμφοκύτταρα αυτά δεν βρίσκονται στις ενθέσεις για να δημιουργούν προβλήματα... Λειτουργούν ως αισθητήρες stress....

## Self-Limiting vs Chronic Inflammation as a Feature of PsA and SpA



## Mechanosensation and Inflammatory Response

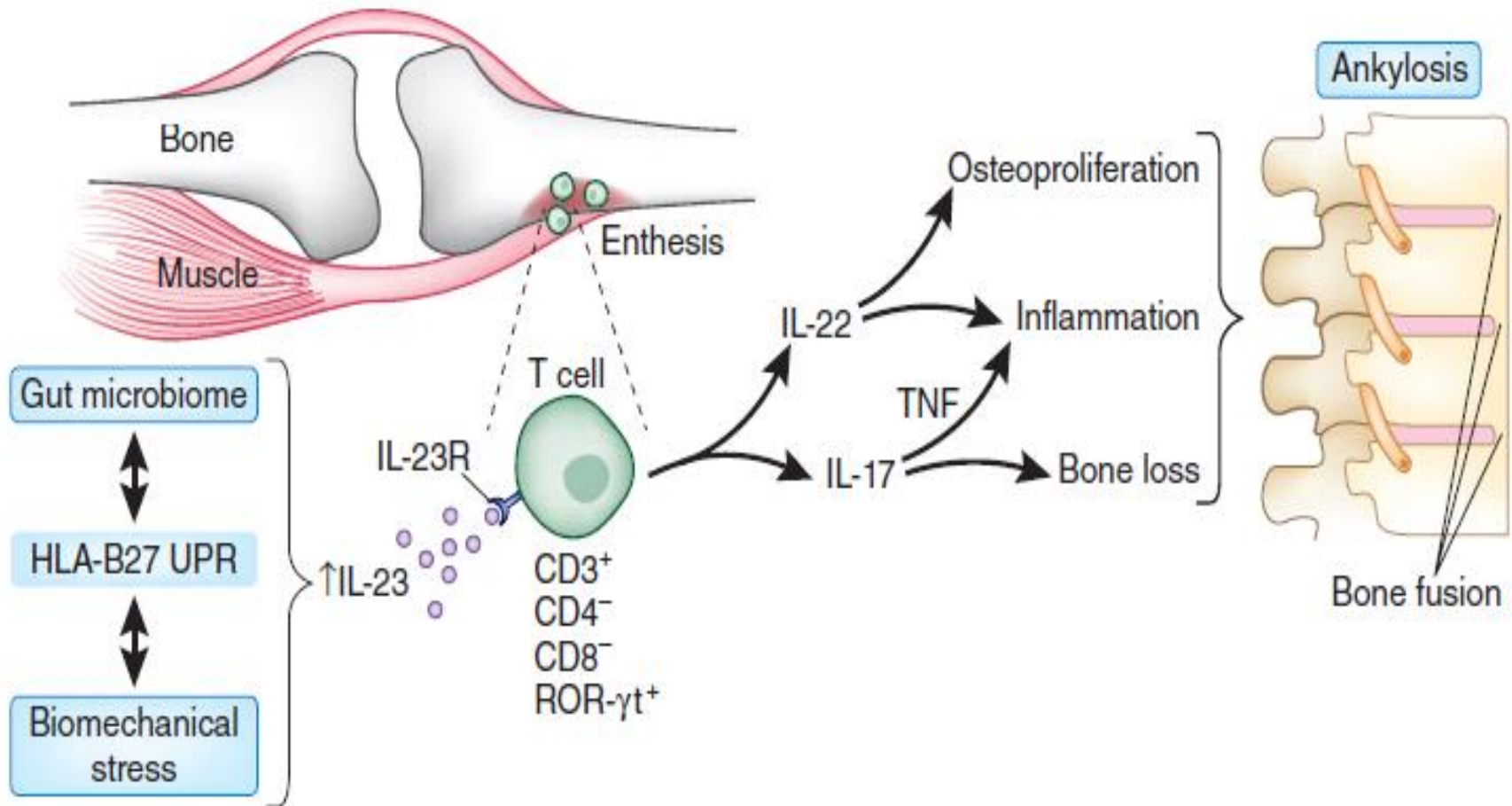


- IL-17A acts as an amplifier of enthesitis
- The net effect of enthesial inflammation is the gain of new bone

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.

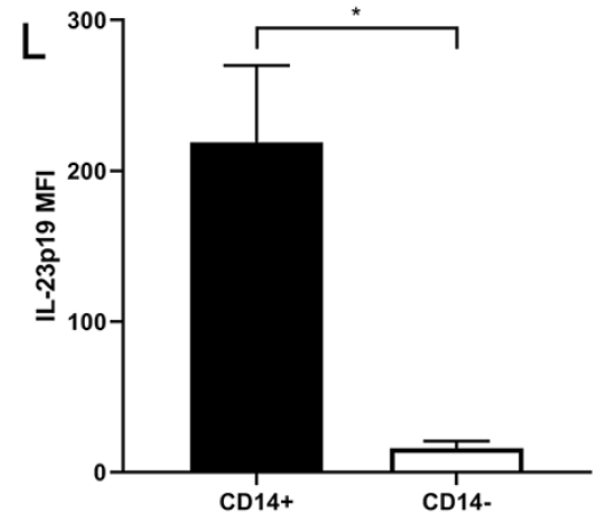
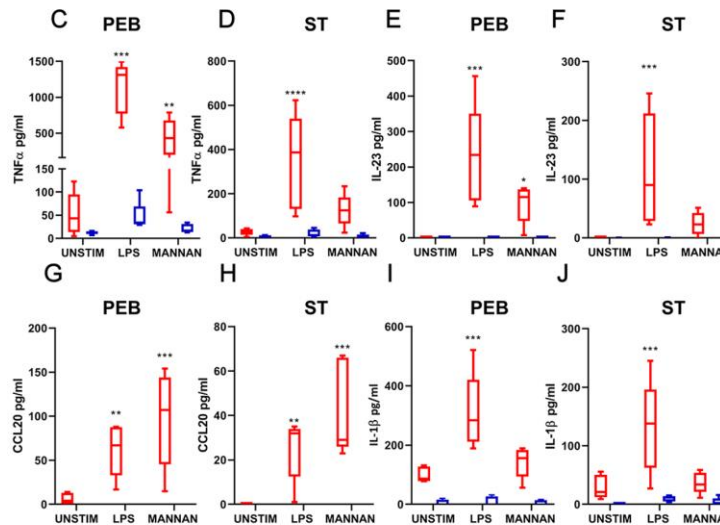
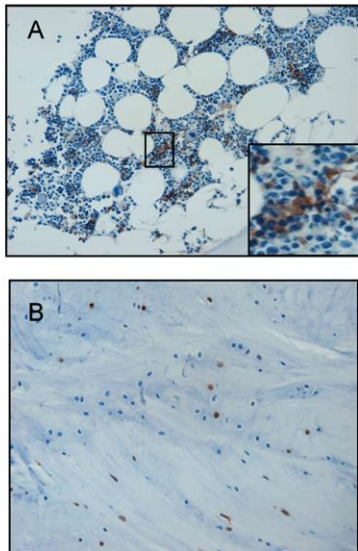


# Η συνολική εικόνα



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





# 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

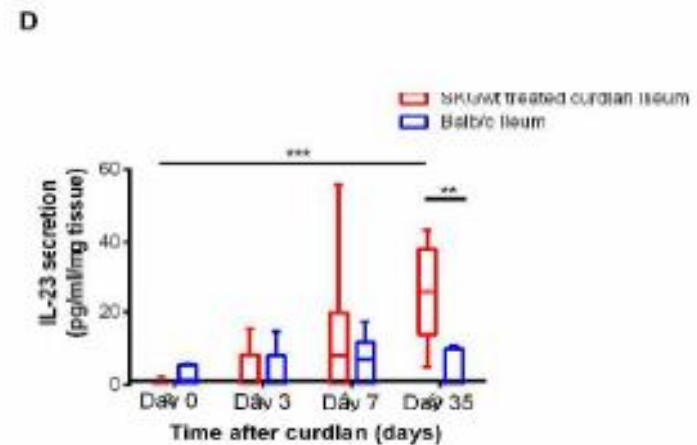
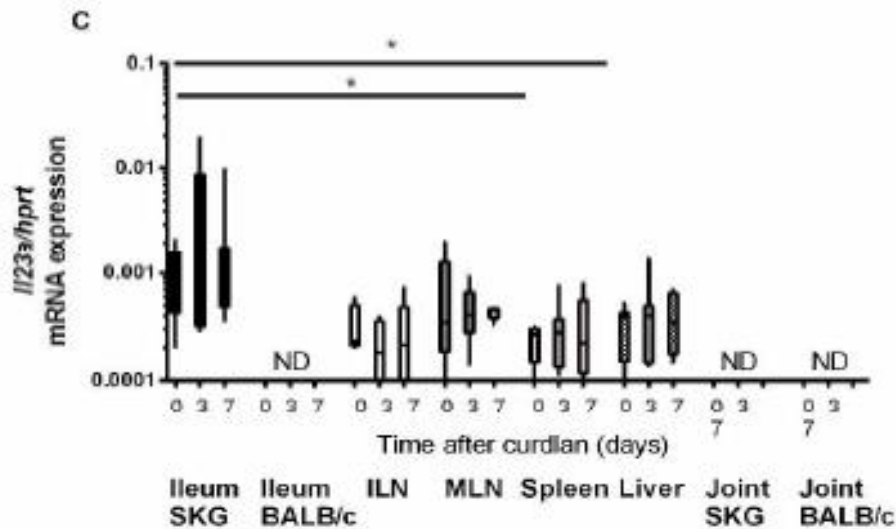
## $\beta$ -Glucan Triggers Spondylarthritis and Crohn's Disease–like Ileitis in SKG Mice

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



- 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...



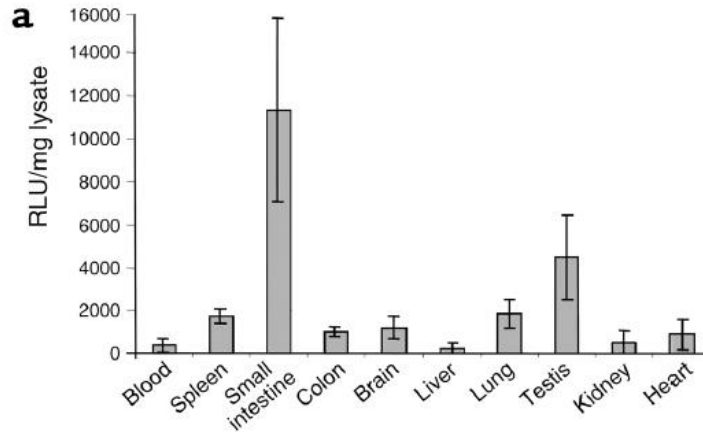
Full Length

Arthritis & Rheumatism  
DOI 10.1002/art.38638

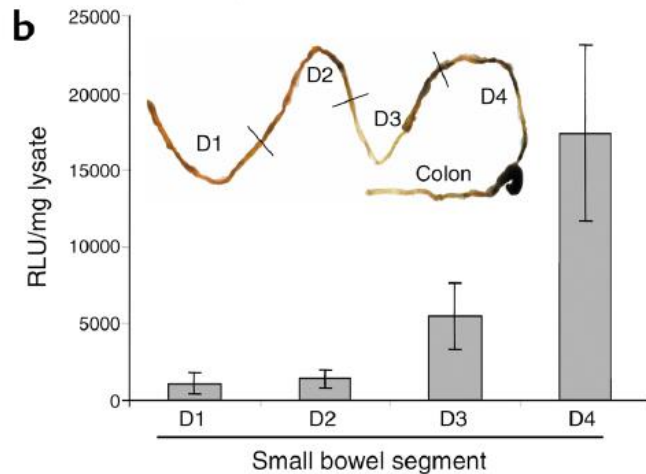
IL-23 mediates the intestinal response to microbial beta-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice

# IL-23 και εντερική φλεγμονή...

## Μια στενή σχέση?



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



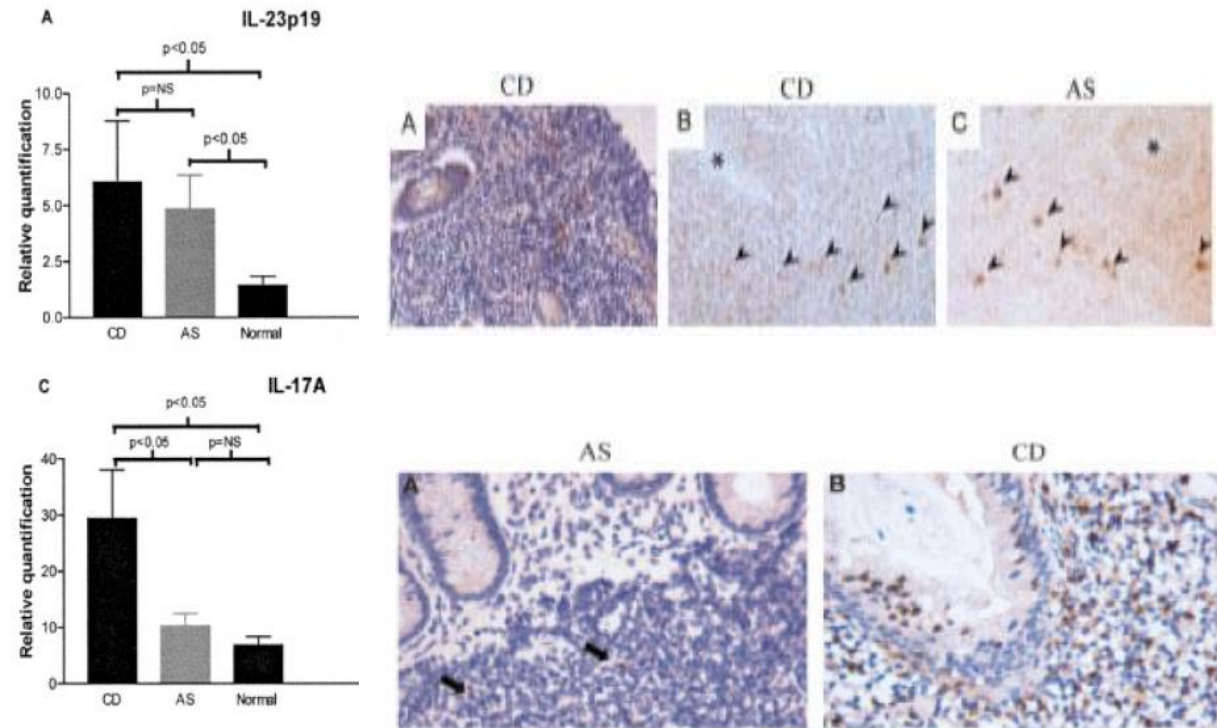
**Constitutive *p40* promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells**

See the related Commentary beginning on page 648.

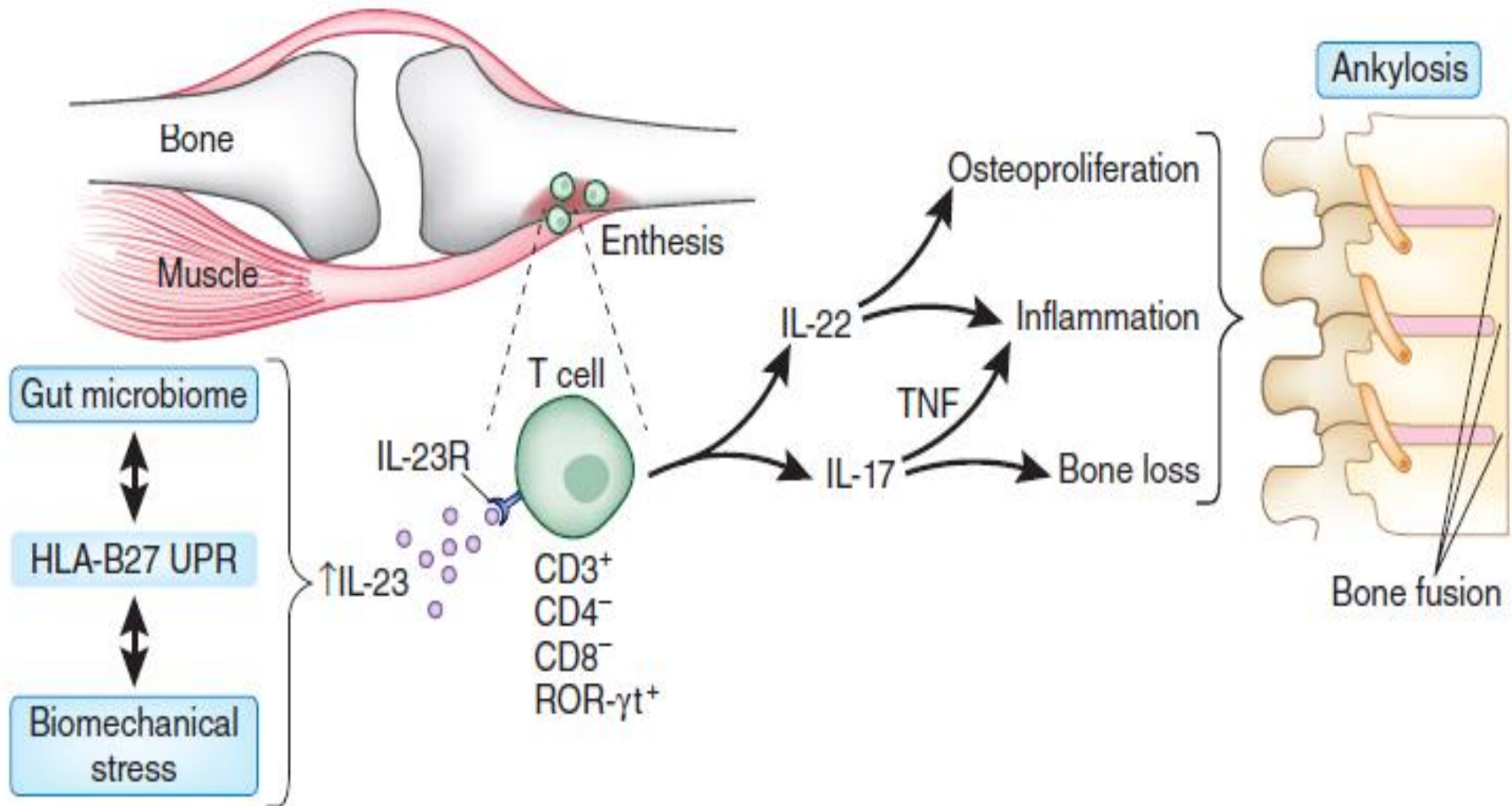


# Υπάρχει αυξημένη έκφραση της IL-23 στο έντερο ασθενών με ΣΠΑ?

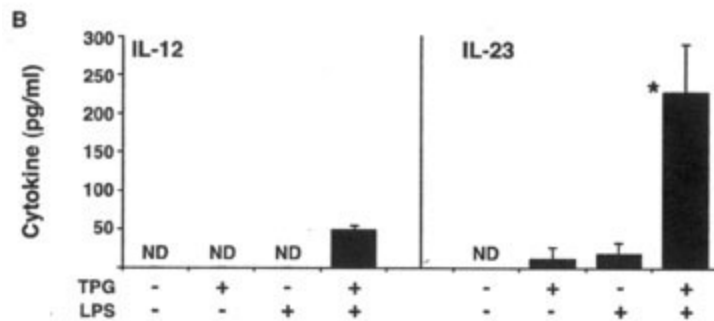
- **ΝΑΙ!**
- Μονοκύτταρα και Paneth cells



# Η συνολική εικόνα



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



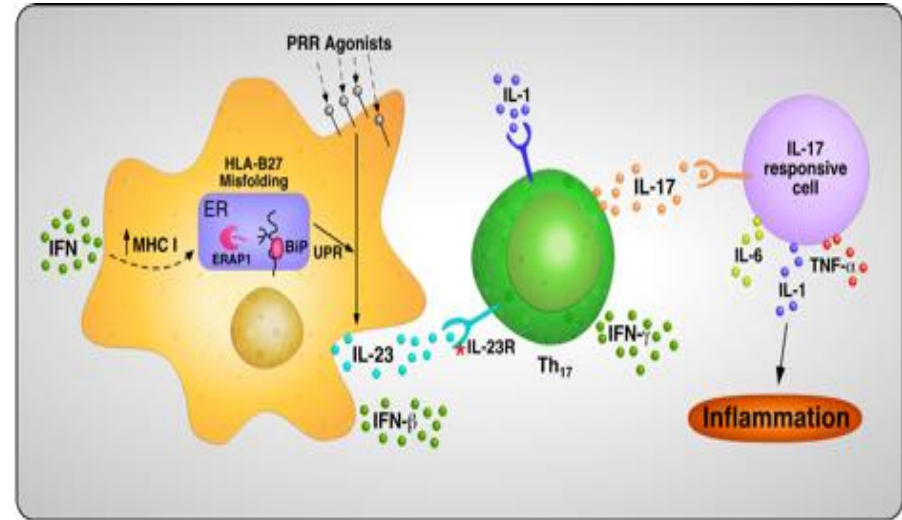
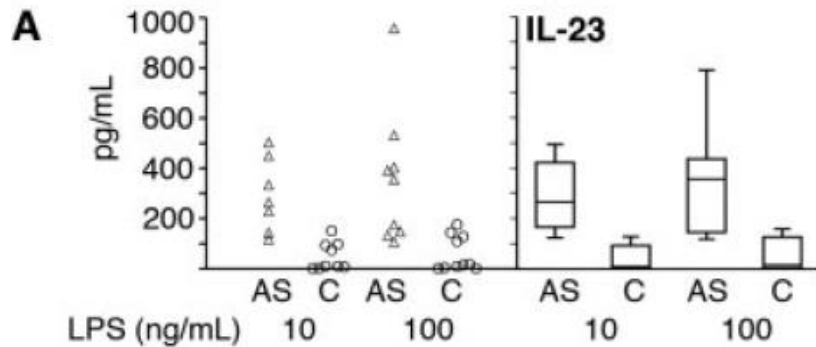
- Το stress του ενδοπλασματικού δικτύου οδηγεί σε υπερπαραγωγή IL-23
- Μφ από HLA B27 tg ποντίκια υπερεκφράζουν IL-23 μετά από διέγερση

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

# Τι γίνεται στην ΑΣ?

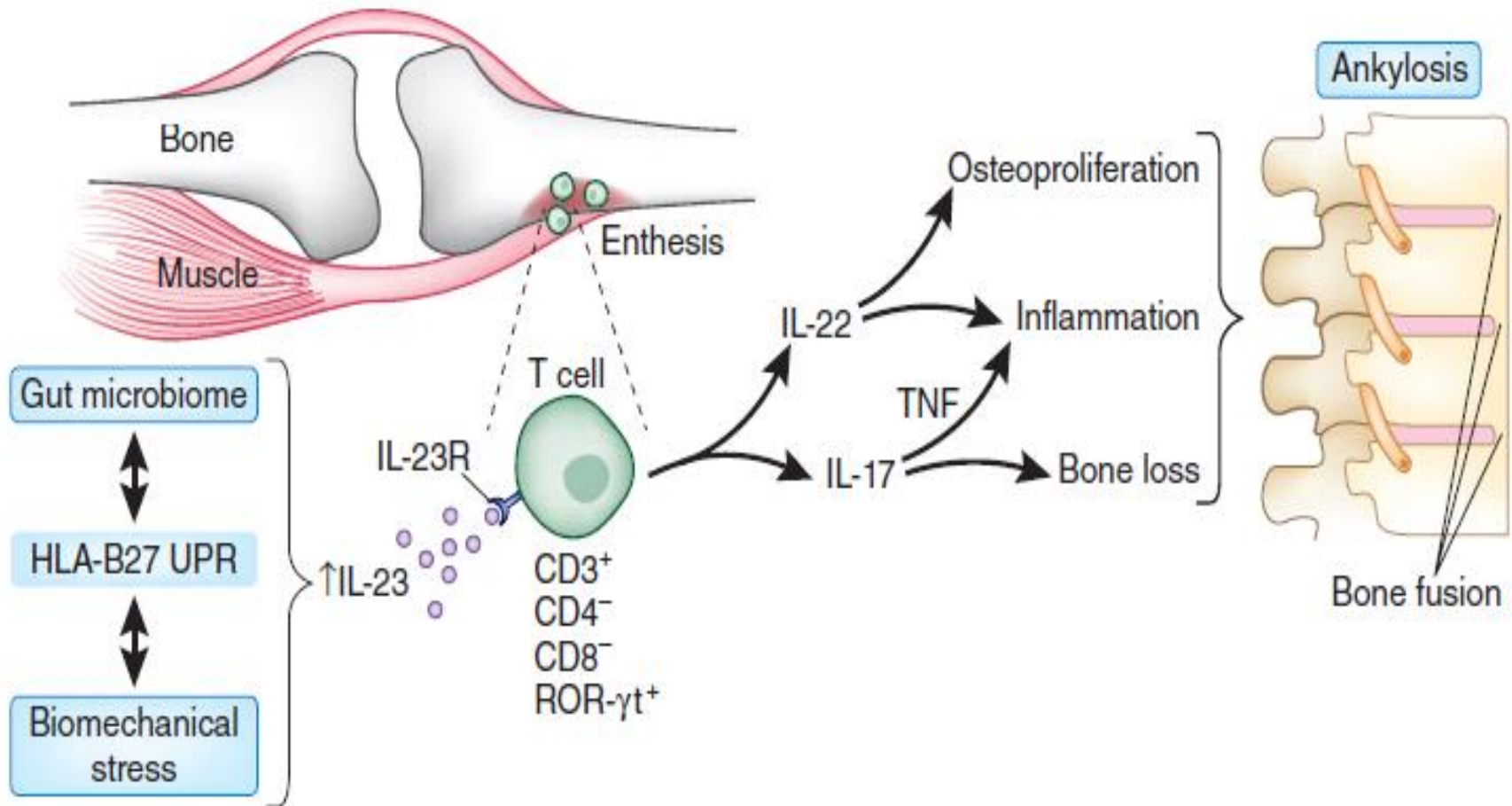


- Το ίδιο μόνο που δεν υπάρχουν ενδείξεις UPR

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



# Η συνολική εικόνα



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



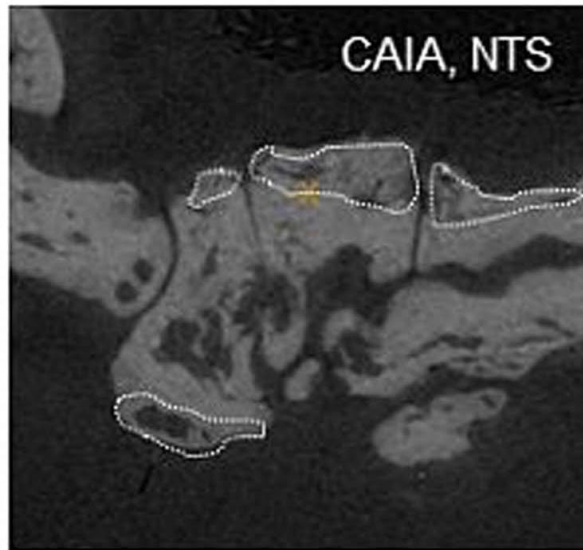
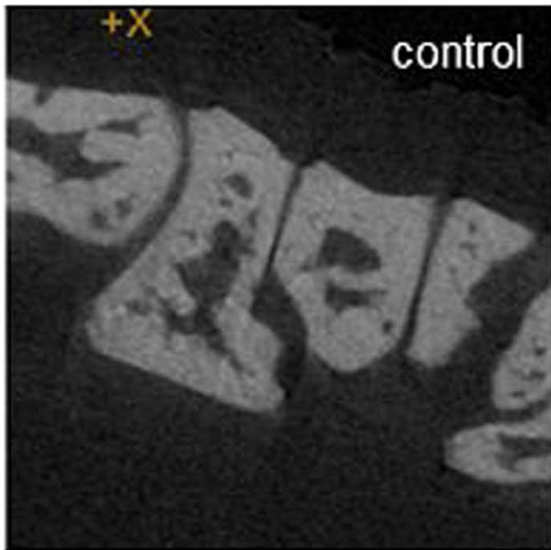
- Σε κανένα πειραματικό μοντέλο σπονδυλοαρθροπάθειας δεν αγκυλώνεται η σπονδυλική στήλη
- Γιατί?



EXTENDED REPORT

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

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



- 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 ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ..

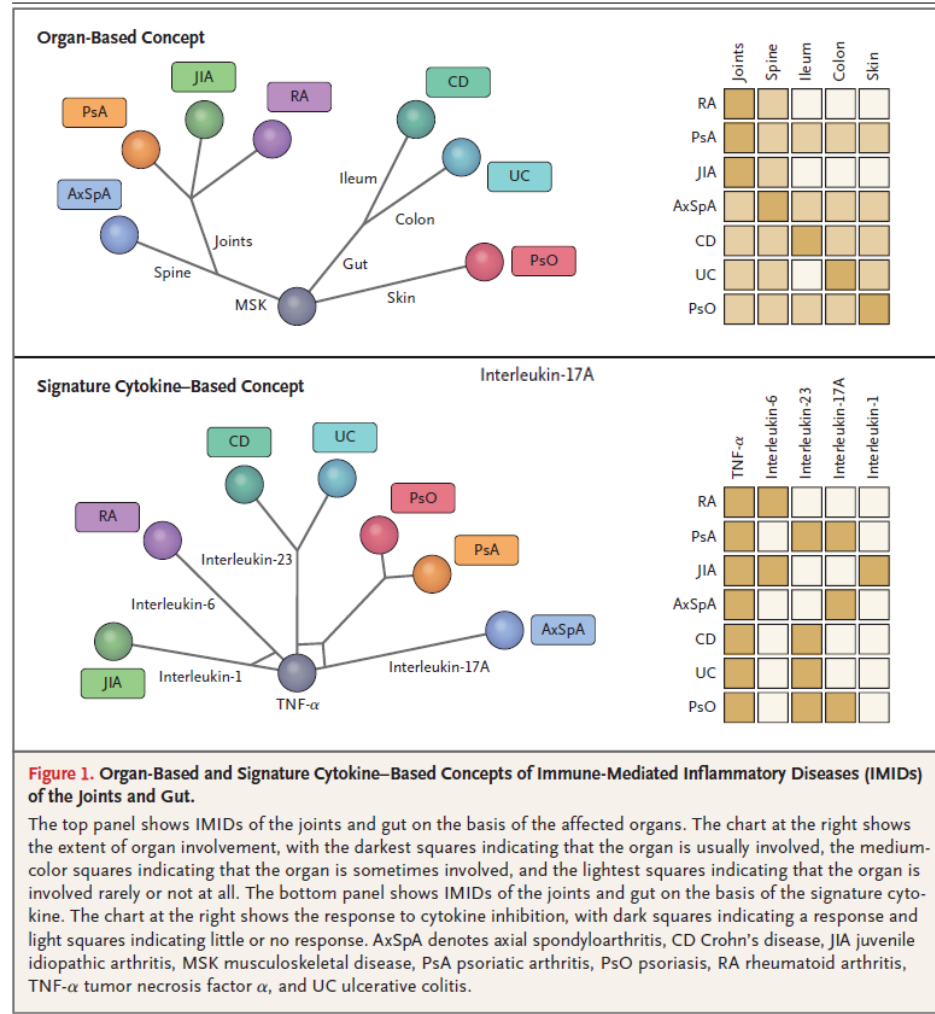
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

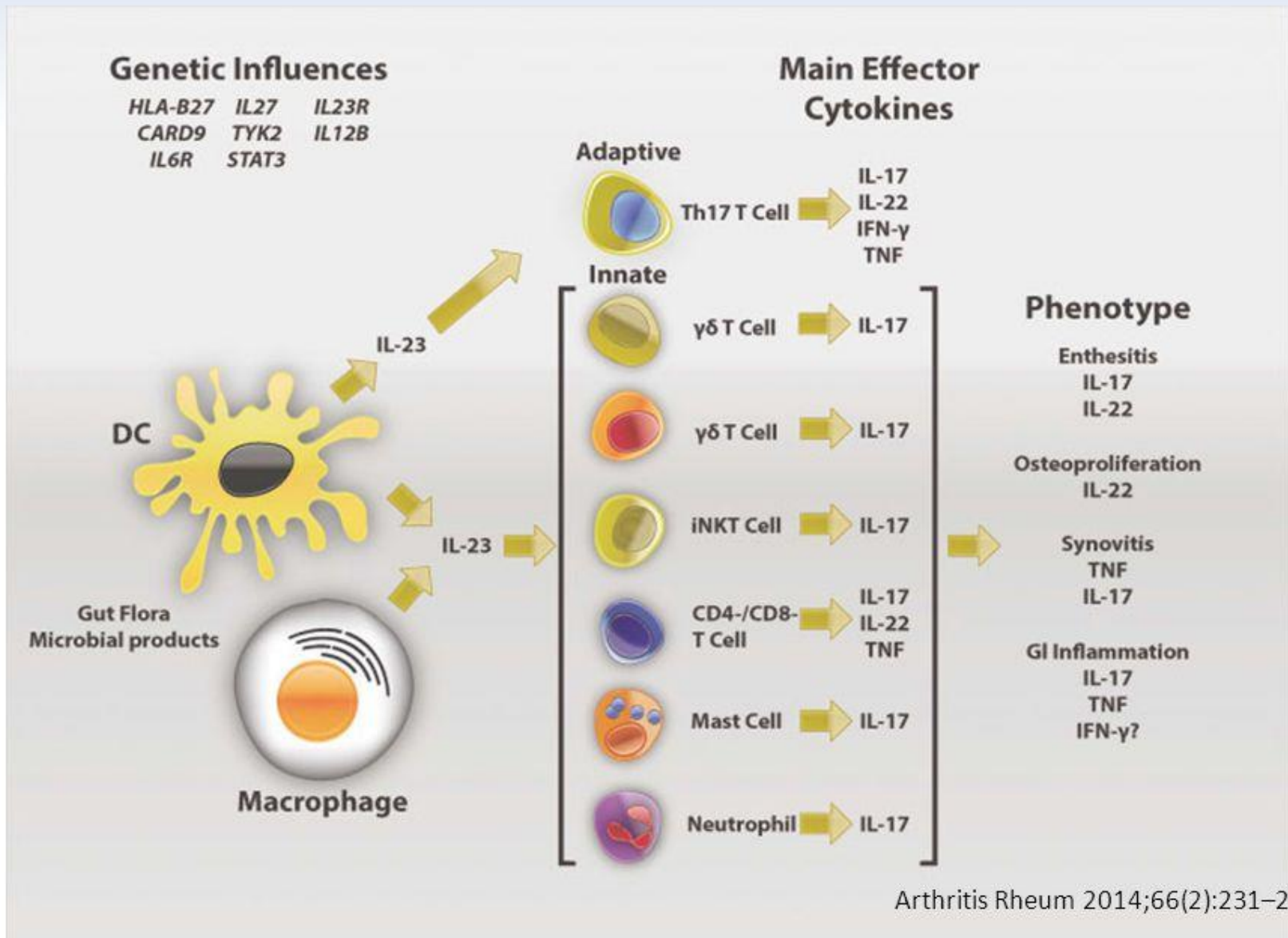
Dan L. Longo, M.D., *Editor*

## 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.



# The IL-23/IL-17 axis in SpA



# 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

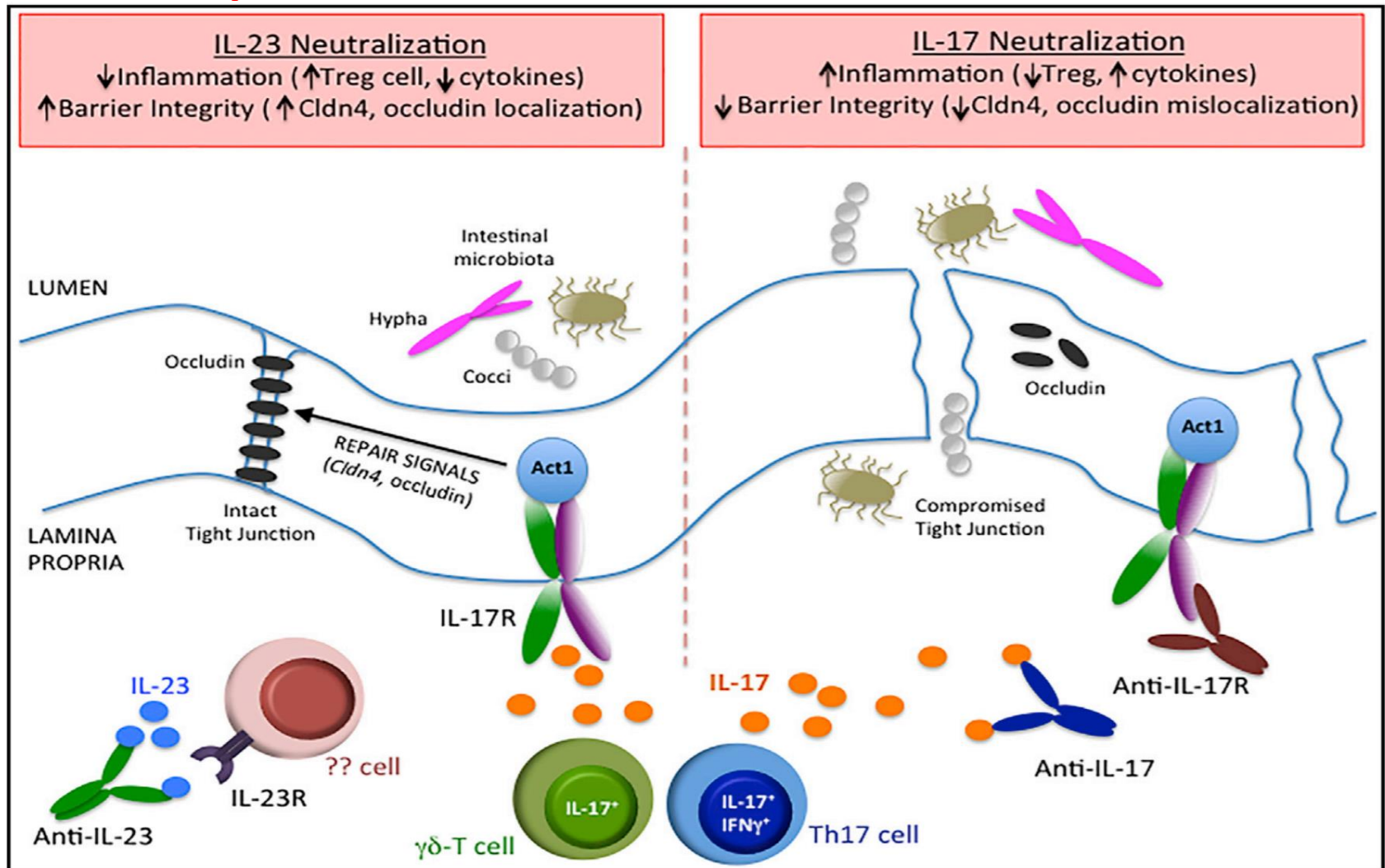
Natasha Whibley<sup>1</sup> and Sarah L. Gaffen<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Kennedy Institute of Rheumatology, University of Oxford, Oxford, OX3 7FY, UK

<sup>2</sup>Division of Rheumatology & Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh PA 15261, USA

\*Correspondence: sarah.gaffen@pitt.edu

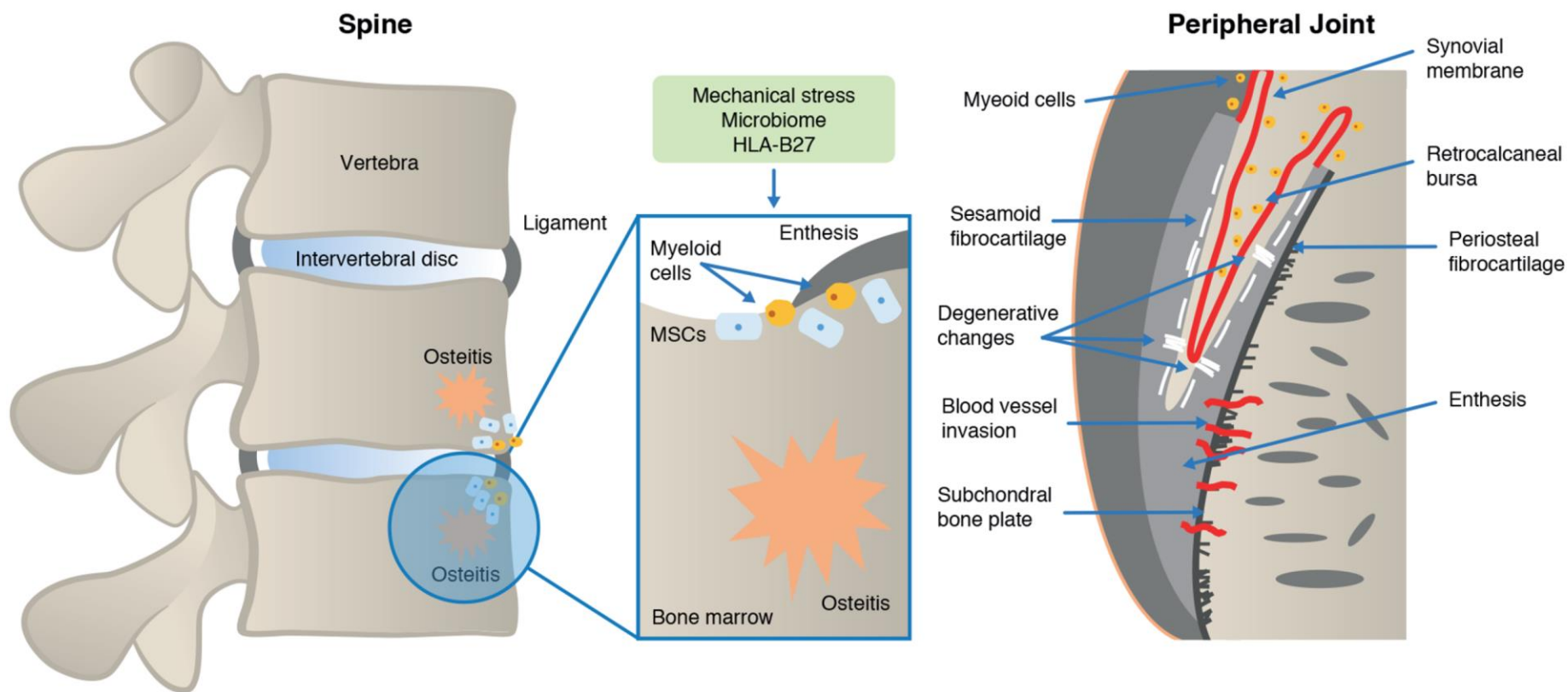
<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.001>





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

## A. Anatomic differences between spinal and peripheral entheses



# Πως γίνεται η παραγωγή νέου οστού στα πειραματικά μοντέλα?

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,<sup>1</sup> Maxime A. Gallant,<sup>2</sup> Keith W. Condon,<sup>2</sup>  
Nicole C. Walsh,<sup>3</sup> Catherine A. Manning,<sup>1</sup> Gary S. Stein,<sup>1</sup> Jane B. Lian,<sup>1</sup>  
David B. Burr,<sup>2</sup> and Ellen M. Gravallese<sup>1</sup>

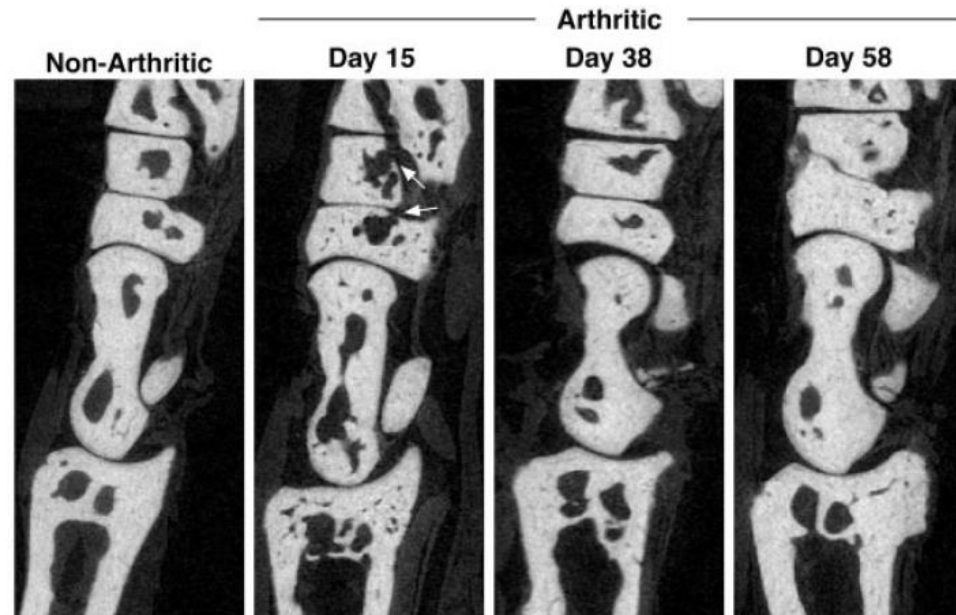
- Φλεγμονή



- Ύφεση φλεγμονής

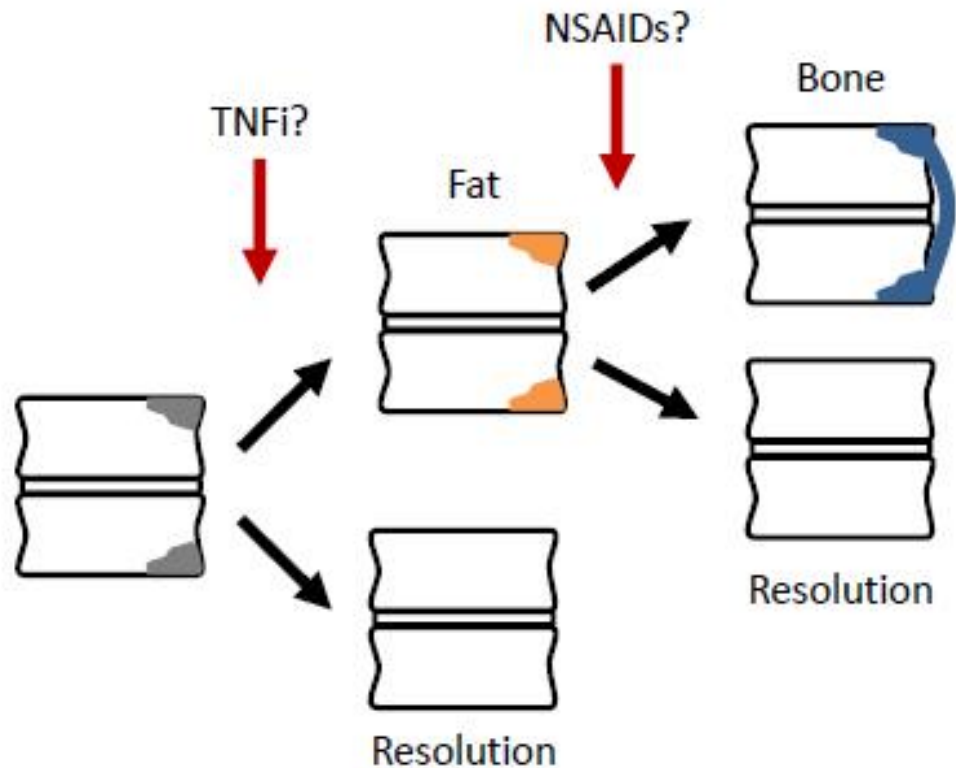


- Παραγωγή νέου οστού



# Τι γίνεται στον άνθρωπο?

Vertebral new bone formation in SpA



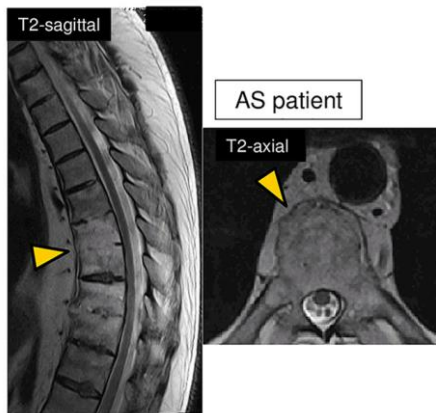
# Τι είναι τα “fatty lesions”?

## 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

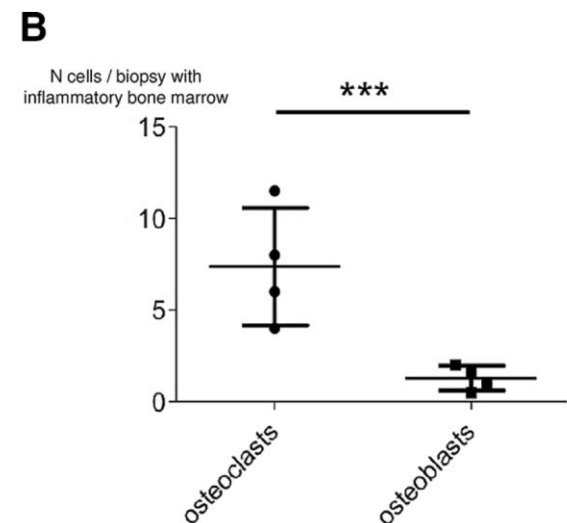
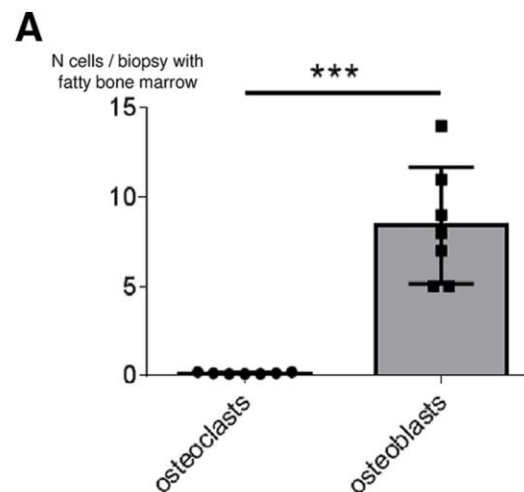
Xenofon Barallakos,<sup>1</sup> Heinrich Boehm,<sup>2</sup> Reza Bahrami,<sup>2</sup> Ahmed Samir,<sup>2,3</sup> Georg Schett,<sup>4</sup> Markus Lubert,<sup>4</sup> Andreas Ramming,<sup>4</sup> Juergen Braun<sup>1</sup>



**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
<b>MRI results</b>			
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
<b>Biopsy results</b>			
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.



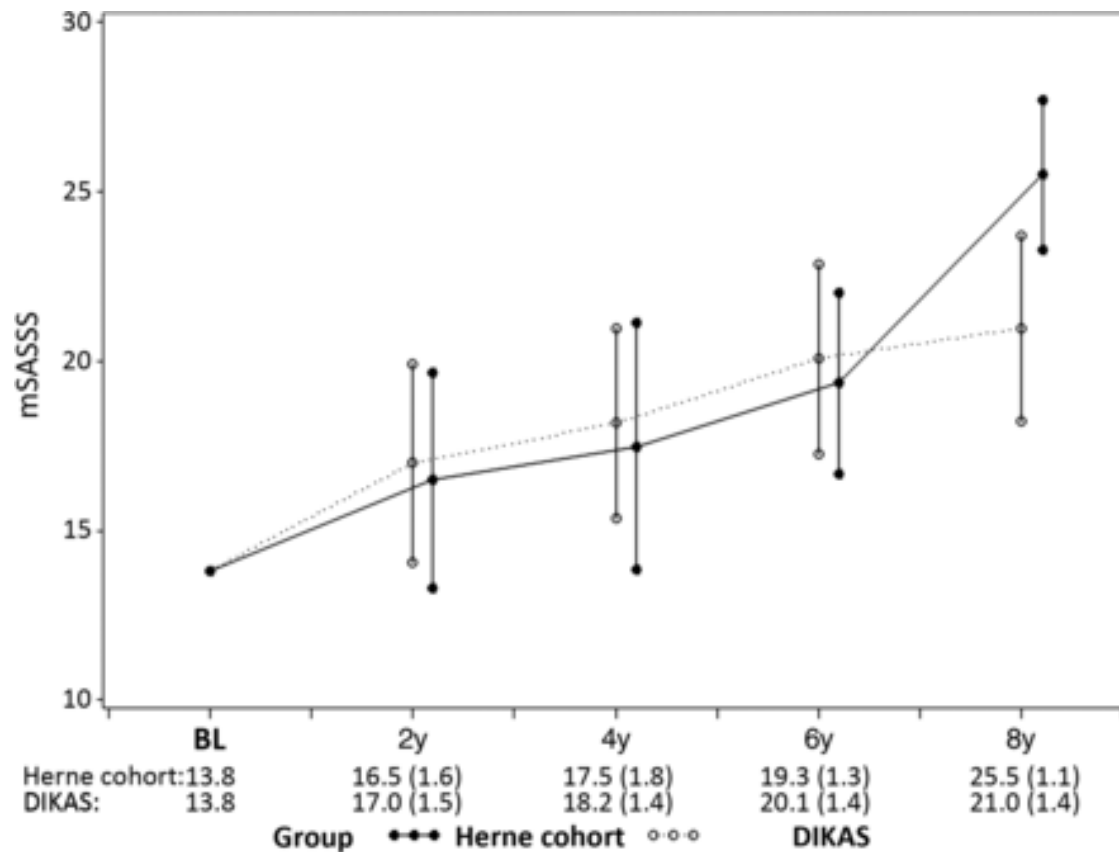


## Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis

Xenofon Baraliakos<sup>1</sup>, Hiltrun Haibel<sup>2</sup>, Joachim Listing<sup>3</sup>, Joachim Sieper<sup>3</sup>, Jürgen Braun<sup>1</sup>

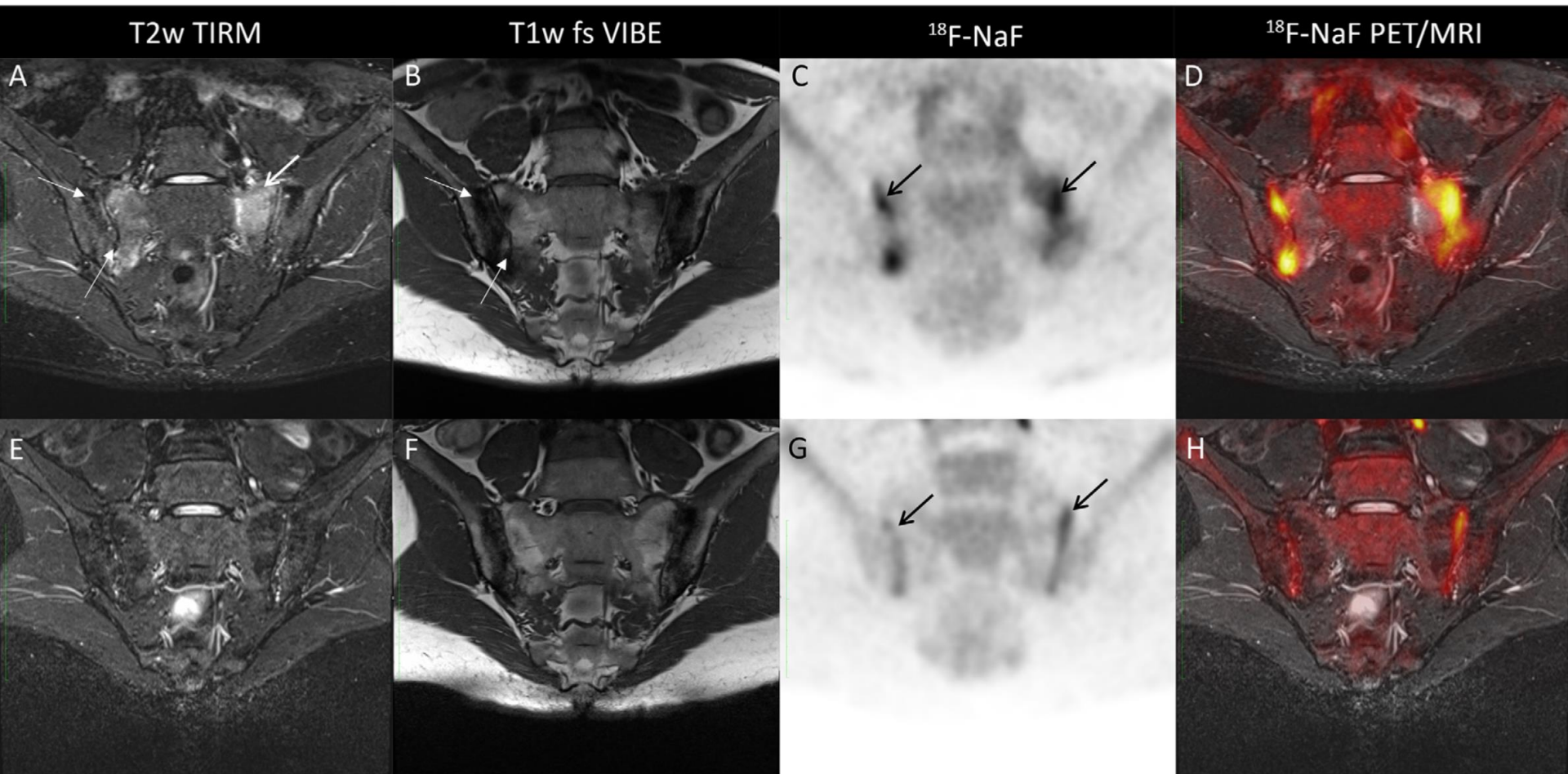
Correspondence to Dr Xenofon Baraliakos, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr-University Bochum, Landgrafenstr. 15, 44652 Herne,

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



# Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy on Osteoblastic Activity at Sites of Inflammatory and Structural Lesions in Radiographic Axial Spondyloarthritis: A Prospective Proof-of-Concept Study Using Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints and Spine

Nils Martin Bruckmann,<sup>1</sup> Christoph Rischpler,<sup>2</sup> Styliani Tsiami,<sup>3</sup> Julian Kirchner,<sup>1</sup> Daniel B. Abrar,<sup>1</sup> Timo Bartel,<sup>2</sup> Jens Theysohn,<sup>1</sup> Lale Umutlu,<sup>1</sup> Ken Herrmann,<sup>2</sup> Wolfgang P. Fendler,<sup>2</sup> Christian Buchbender,<sup>1</sup> Gerald Antoch,<sup>1</sup> Lino M. Sawicki,<sup>1</sup> Athanasios Tsobanelis,<sup>3</sup> Juergen Braun,<sup>3</sup> and Xenofon Baraliakos<sup>3</sup>





Ευχαριστώ!

Email: [jimdaoussis@hotmail.com](mailto:jimdaoussis@hotmail.com)