



Εξελίξεις στην παθογένεια των Σπονδυλαρθριτίδων

Χάρης Παπαγόρας

Ρευματολόγος

Πανεπιστημιακός Υπότροφος, Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ



Ρόδος, 3 Ιουνίου 2017



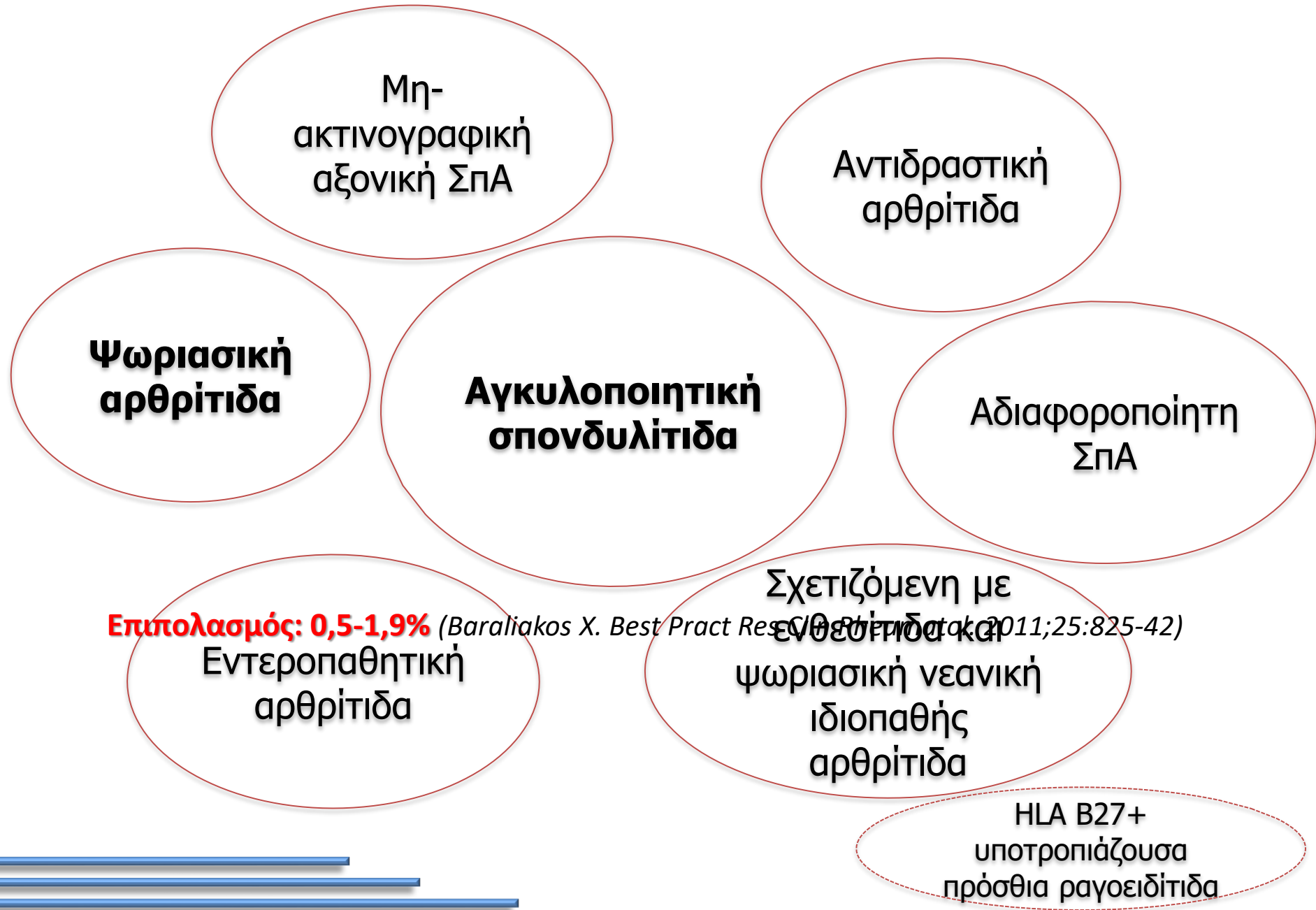
Δήλωση συμφερόντων

Δεν υπάρχει κάποια σύγκρουση συμφερόντων για αυτήν την ομιλία

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

- MSD, Roche, Abbvie, Novartis, Genesis, UCB
- 

Οι Σπονδυλαρθρίτιδες – «Φαινοτυπική» ταξινόμηση



REVIEW

Are Spondylarthritides Related but Distinct Conditions or a
Single Disease With a Heterogeneous Phenotype?

Dominique Baeten,¹ Maxime Breban,² Rik Lories,³ Georg Schett,⁴ and Joachim Sieper⁵



Γενετική πληροφορία

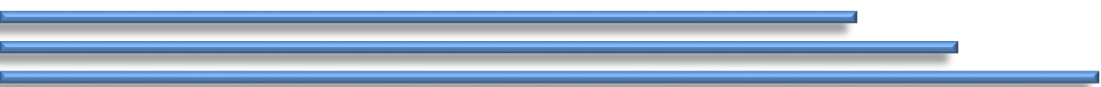
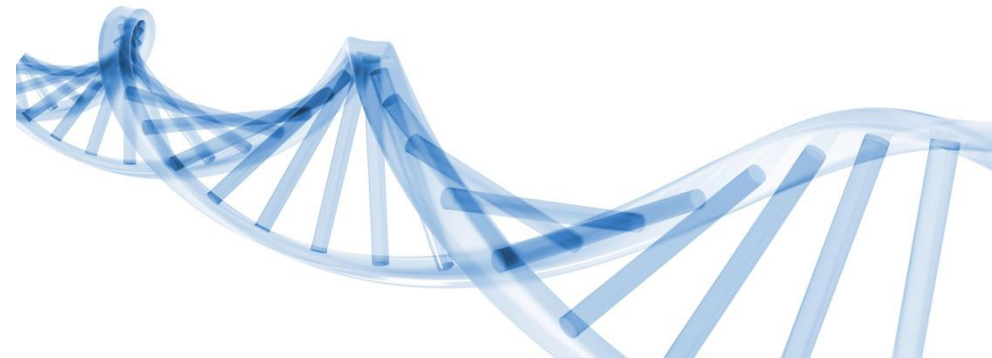


Table 1. Genetic risk factors associated with AS and PsA*

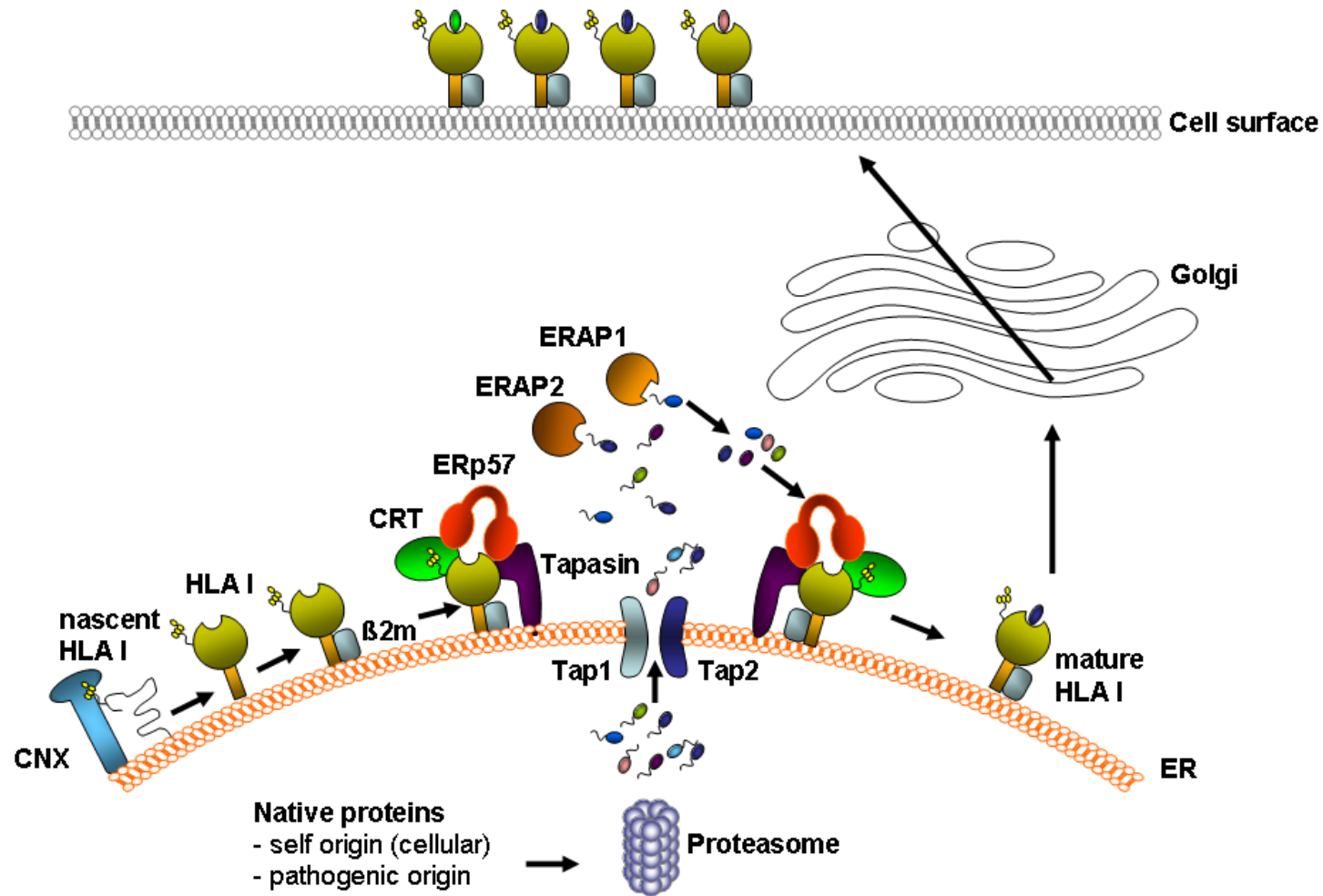
Locus	Genetic risk factor	AS	PsA	Psoriasis	IBD
1p31.3	IL23R	Present	Present	Present	Present
1p36	RUNX3	Present	Absent	Absent	Present
1q32.1	KIF21B	Present	Absent	Absent	Present
2q11.2	IL1R2	Present	Absent	Absent	Present
2q13	IL1A	Present	Present	Absent	Absent
4q21	ANTRX2	Present	Absent	Absent	Absent
5p13	PTGER4	Present	Absent	Absent	Present
5q15	ERAP1	Present	Absent	Present	Absent
5q31.1	IL13	Absent	Present	Present	Possible
5q33.1	TNIP1	Absent	Present	Present	Absent
5q33.3	IL12B	Present	Present	Present	Present
6p21.3	HLA-B	Present	Present	Absent	Absent
6p21.3	HLA-C	Absent	Present	Present	Absent
6p21.32	HLA-DRB1	Possible	Doubtful	Doubtful	Present
6q21	TRAF3IP2	Absent	Present	Present	Absent
9q34	CARD9	Present	Absent	Absent	Present
12p13	TNFRSF1A	Present	Absent	Absent	Present
12q13	IL23A	Absent	Present	Present	Absent
17q21.2	STAT3	Present	Absent	Absent	Present
17q21.32	TBKBP1	Present	Absent	Absent	Absent

* The genetic risk factors are ordered according to loci. Some of these factors are also associated with psoriasis and/or inflammatory bowel disease (IBD). AS = ankylosing spondylitis; PsA = psoriatic arthritis.

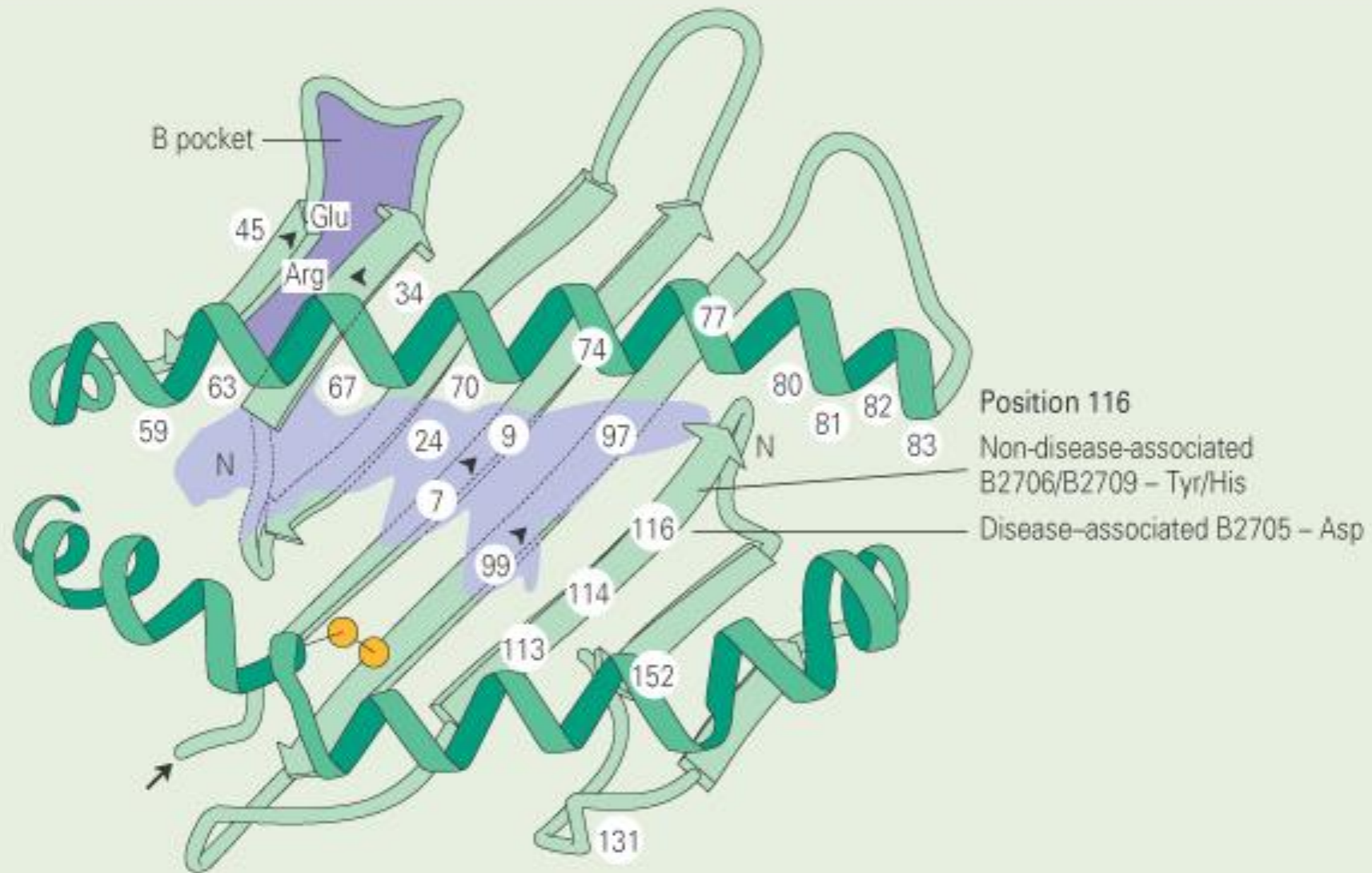
Γονίδια στις ΣπΑ

- **Αντιγονοπαρουσίαση**
 - HLA B, HLA C
 - ERAP-1
- **Κυτταροκίνες**
 - IL-1α, IL-1R2
 - CARD9, PTGE4, STAT3, IL-23R, IL-23A, IL-12B
- **Οστεοπαραγωγή**
 - PTGER4

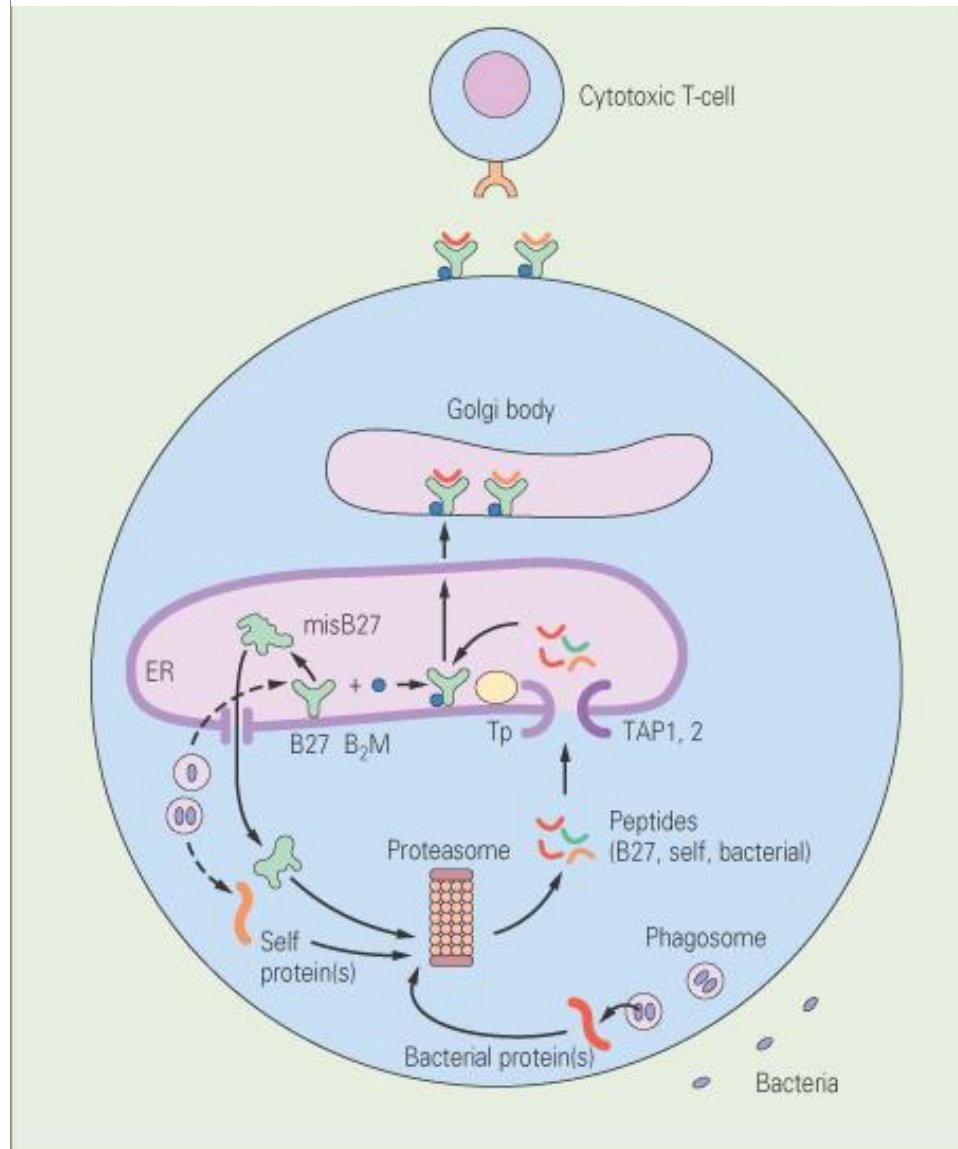
Φυσιολογική συναρμολόγηση του τριμερούς συμπλέγματος MHC I-β₂ μικροσφαιρίνη-πεπτίδιο



B27 PEPTIDE LILAC BINDING GROOVE



Αρθριτογόνο πεπτίδιο-Μοριακή μίμηση (I)

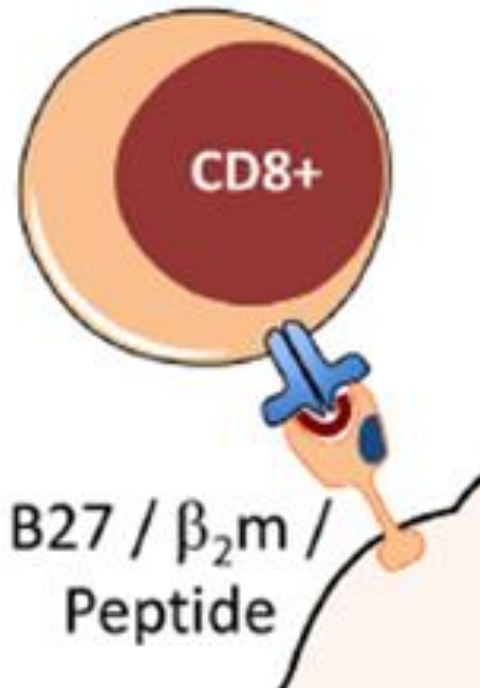


© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

1. Ομολογία τμήματος HLA B27 και πρωτεΐνης C. Trachomatis
2. Το HLA B27 παρουσιάζει τόσο το χλαμυδιακό Ag όσο και τμήμα του εαυτού του (μοριακή μίμηση)
3. 20-30% των ασθενών με ReA εξελίσσονται σε ΑΣ, ιδίως παρουσία HLA B27

Αρθριτογόνο πεπτίδιο-Μοριακή μίμηση (II)

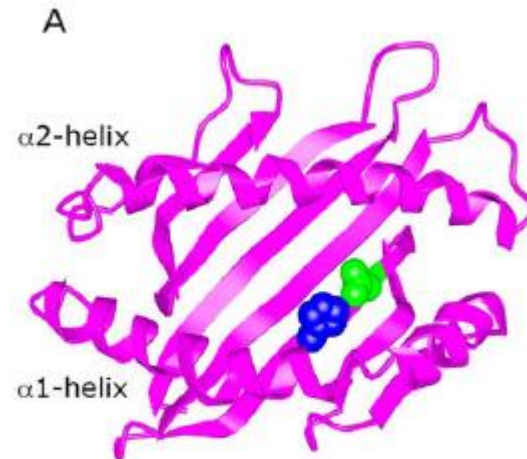
Arthritogenic
Peptides



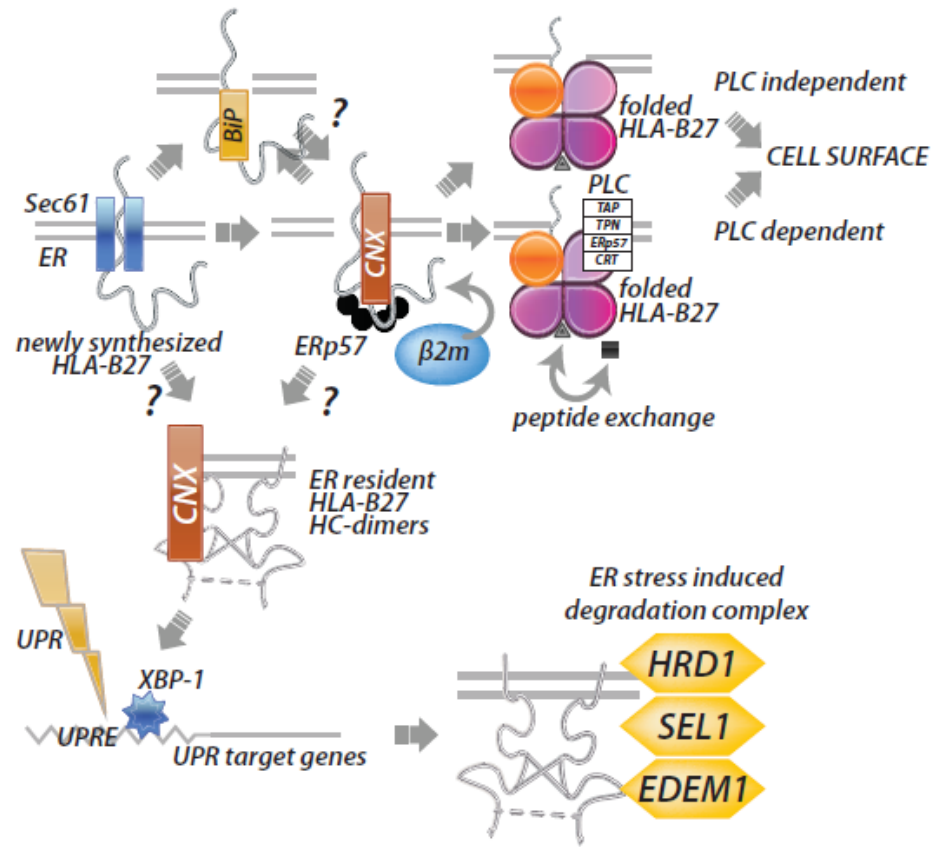
1. Κατά την οντογένεση των CD8+ T κυττάρων στο θύμο, το HLA B27 συνδέει ασταθώς το (ίδιο) πεπτίδιο
2. Επιβίωση αυτοαντιδραστικών CD8+ T κυττάρων και έξοδος στην περιφέρεια
3. Συνάντηση των κυττάρων αυτών με αλλότριο πεπτίδιο που παρουσιάζει ομολογία με ίδιο πεπτίδιο
4. Ενεργοποίηση ανοσίας έναντι και αλλοτρίου και ιδίου πεπτιδίου

Polymorphisms in the F Pocket of HLA–B27 Subtypes Strongly Affect Assembly, Chaperone Interactions, and Heavy-Chain Misfolding

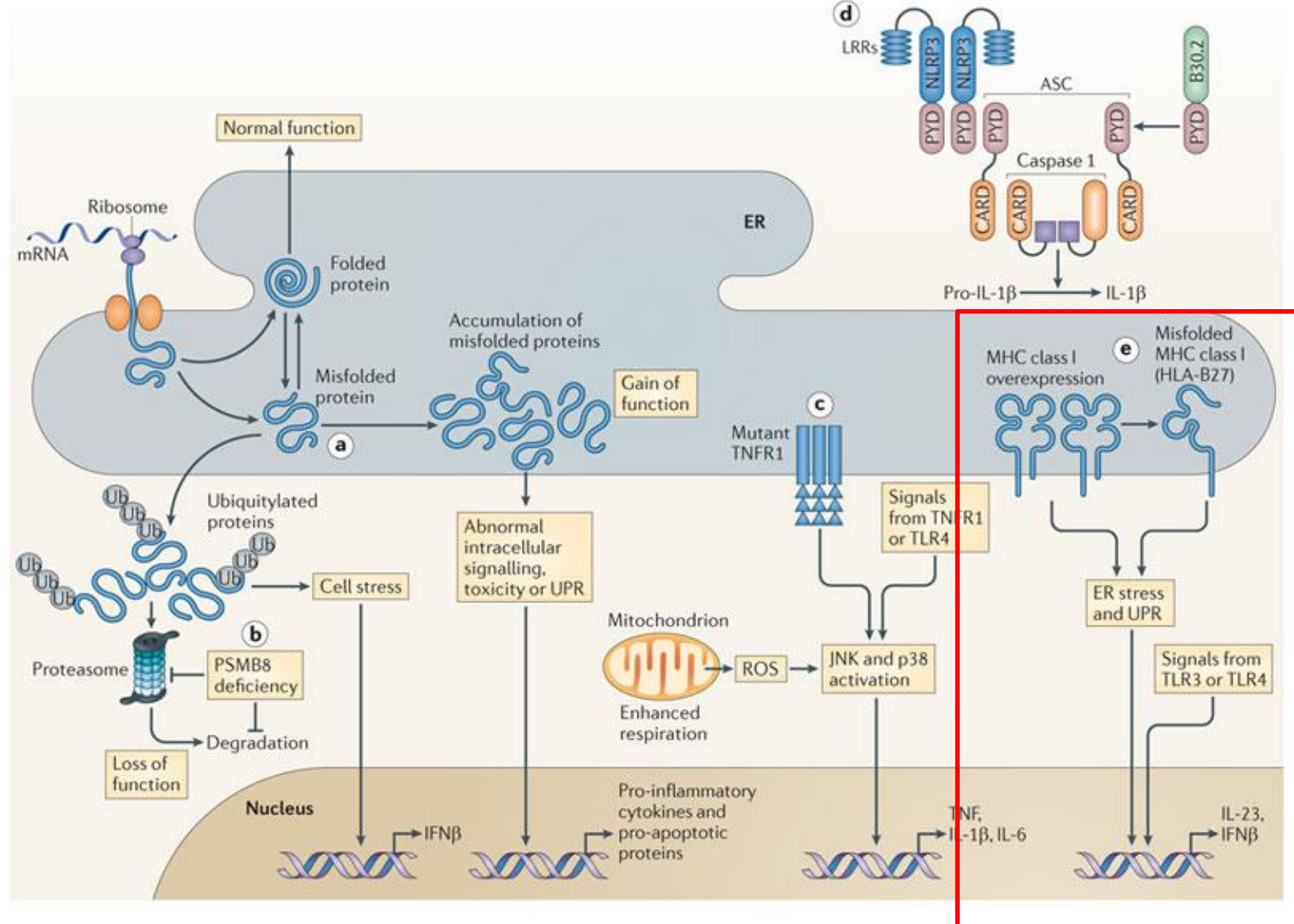
David B. Guiliano,¹ Helen North,² Eleni Panayoitou,³ Elaine C. Campbell,⁴
Kirsty McHugh,⁵ Fiona G. M. Cooke,⁴ Marine Silvestre,⁴ Paul Bowness,⁵
Simon J. Powis,⁴ and Antony N. Antoniou¹



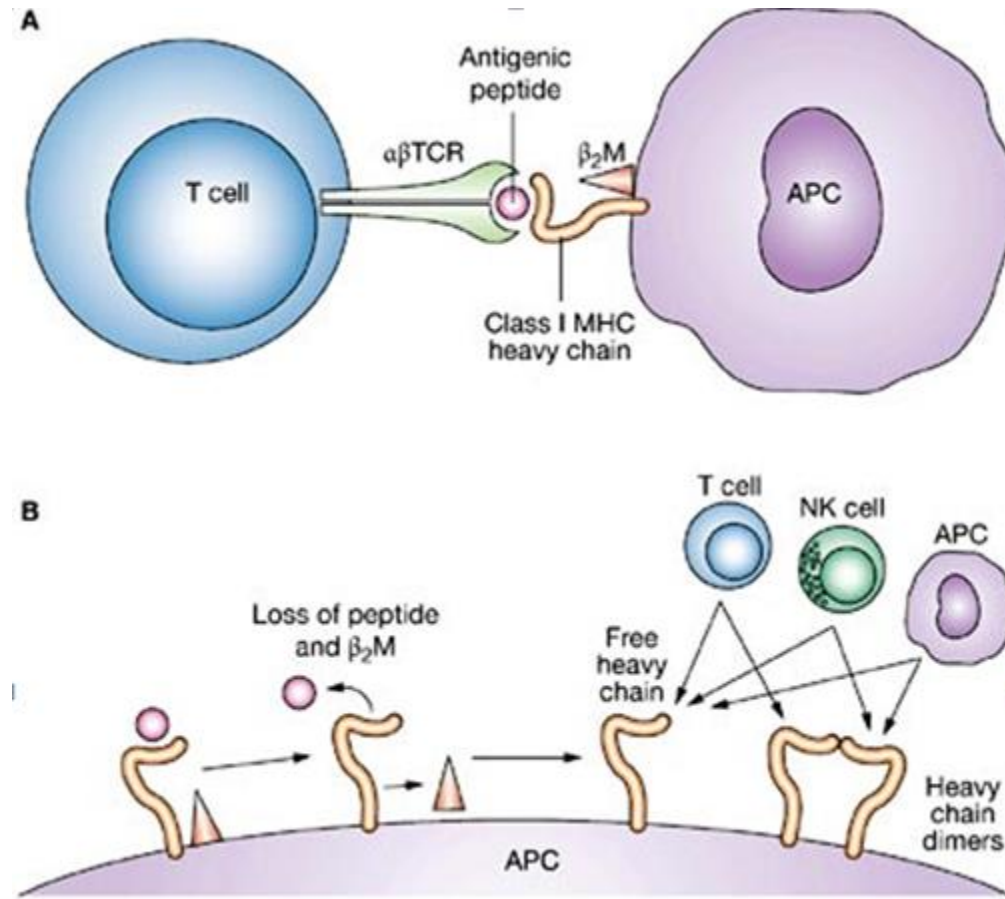
A



Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases



Ανώμαλες διαμορφώσεις του HLA B27 στην επιφάνεια του κυττάρου



Expansion and Enhanced Survival of Natural Killer Cells Expressing the Killer Immunoglobulin-Like Receptor KIR3DL2 in Spondylarthritis

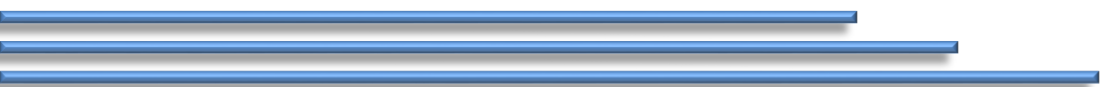
A. T. Chan,¹ S. D. Kollnberger,¹ L. R. Wedderburn,² and P. Bowness³

The Journal of Immunology

KIR3DL2 Binds to HLA-B27 Dimers and Free H Chains More Strongly than Other HLA Class I and Promotes the Expansion of T Cells in Ankylosing Spondylitis

Isabel Wong-Baeza,^{*,1} Anna Ridley,^{*,1} Jackie Shaw,^{*,1} Hiroko Hatano,^{*} Oliwia Rysnik,^{*}
Kirsty McHugh,^{*} Christopher Piper,^{*} Simon Brackenbridge,[†] Ricardo Fernandes,[†]
Anthoni Chan,[‡] Paul Bowness,[§] and Simon Kollnberger^{*}

The Journal of Immunology, 2013, 190: 3216–3224.

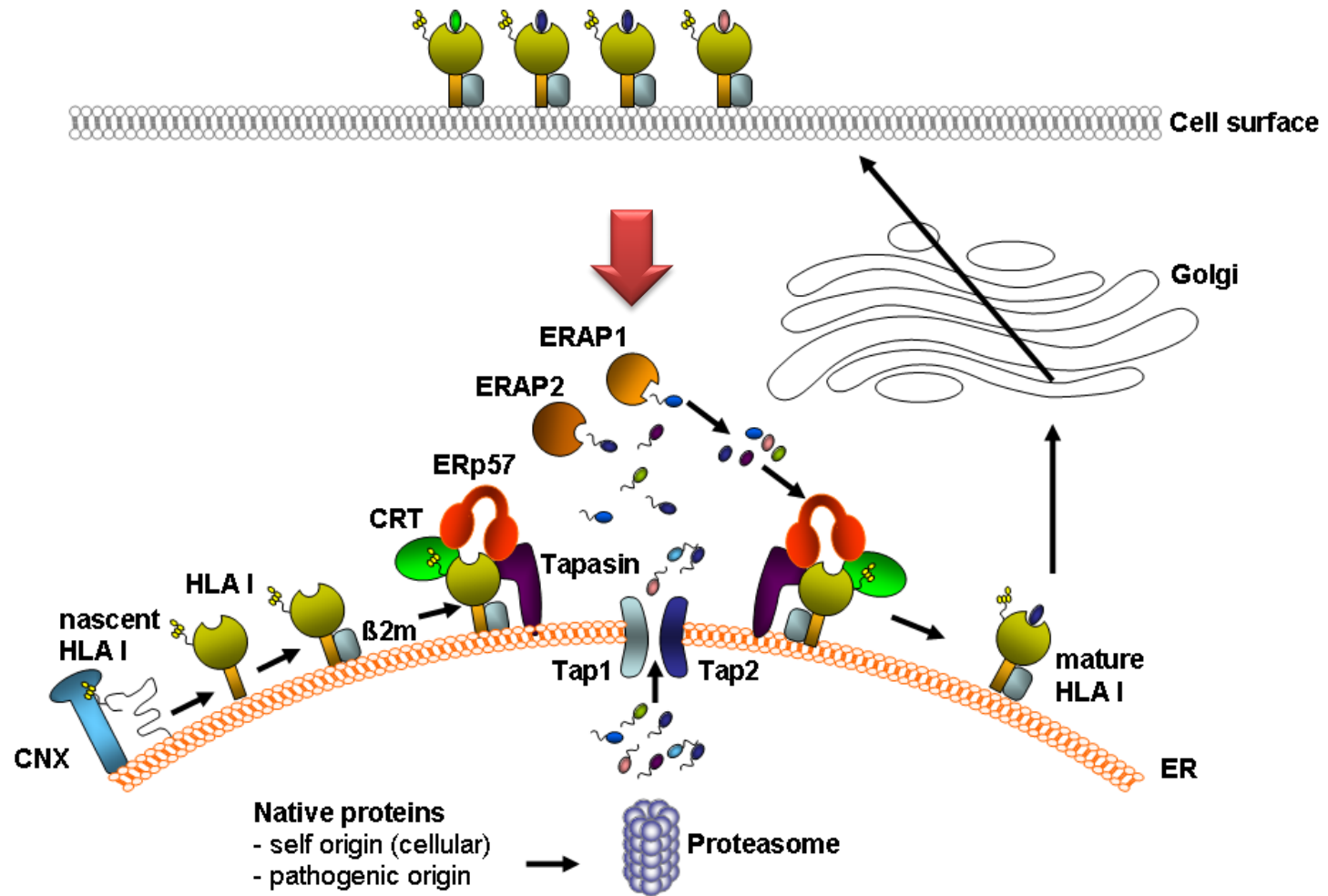


Th17 Cells Expressing KIR3DL2⁺ and Responsive to HLA-B27 Homodimers Are Increased in Ankylosing Spondylitis

Paul Bowness,^{*,†} Anna Ridley,^{*} Jacqueline Shaw,^{*} Antoni T. Chan,^{*,‡} Isabel Wong-Baeza,^{*} Myles Fleming,[§] Fraser Cummings,[¶] Andrew McMichael,^{*} and Simon Kollnberger^{*}

CD4 Th cells producing the proinflammatory cytokine IL-17 (Th17) have been implicated in a number of inflammatory arthritides including the spondyloarthritides. Th17 development is promoted by IL-23. Ankylosing spondylitis, the most common spondyloarthritis (SpA), is genetically associated with both HLA-B27 (B27) and IL-23R polymorphisms; however, the link remains unexplained. We have previously shown that B27 can form H chain dimers (termed B27₂), which, unlike classical HLA-B27, bind the killer-cell Ig-like receptor KIR3DL2. In this article, we show that B27₂-expressing APCs stimulate the survival, proliferation, and IL-17 production of KIR3DL2⁺ CD4 T cells. KIR3DL2⁺ CD4 T cells are expanded and enriched for IL-17 production in the blood and synovial fluid of patients with SpA. Despite KIR3DL2⁺ cells comprising a mean of just 15% of CD4 T in the peripheral blood of SpA patients, this subset accounted for 70% of the observed increase in Th17 numbers in SpA patients compared with control subjects. TCR-stimulated peripheral blood KIR3DL2⁺ CD4 T cell lines from SpA patients secreted 4-fold more IL-17 than KIR3DL2⁺ lines from controls or KIR3DL2⁻ CD4 T cells. Strikingly, KIR3DL2⁺ CD4 T cells account for the majority of peripheral blood CD4 T cell IL-23R expression and produce more IL-17 in the presence of IL-23. Our findings link HLA-B27 with IL-17 production and suggest new therapeutic strategies in ankylosing spondylitis/SpA. *The Journal of Immunology*, 2011, 186: 2672–2680.

SNP στην *ERAP1* συνδέονται με ΑΣ παρουσία HLA B27



SNP στην *ERAP1* συνδέονται με ΑΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑ HLA B27

Autoimmunity

<http://informahealthcare.com/aut>
ISSN: 0891-6934 (print), 1607-842X (electronic)

Autoimmunity, 2013; 46(8): 497–508
© 2013 Informa UK Ltd. DOI: 10.3109/08916934.2013.819855

informa
healthcare

RESEARCH ARTICLE

Endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 alleles associated with increased risk of ankylosing spondylitis reduce HLA-B27 mediated presentation of multiple antigens

Sergey S. Seregin^{1*}, David P. W. Rastall^{1*}, Irini Evnouchidou², Charles F. Aylsworth¹, Dionisia Quiroga¹, Ram P. Kamal¹, Sarah Godbehere-Roosa¹, Christopher F. Blum¹, Ian A. York¹, Efstratios Stratikos², and Andrea Amalfitano¹

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
Vol. 66, No. 2, February 2014, pp 284–294
DOI 10.1002/art.38249
© 2014, American College of Rheumatology

Critical Role of Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 in Determining the Length and Sequence of Peptides Bound and Presented by HLA–B27

ARD Online First, published on June 30, 2015 as 10.1136/annrheumdis-2014-206996

Basic and translational research



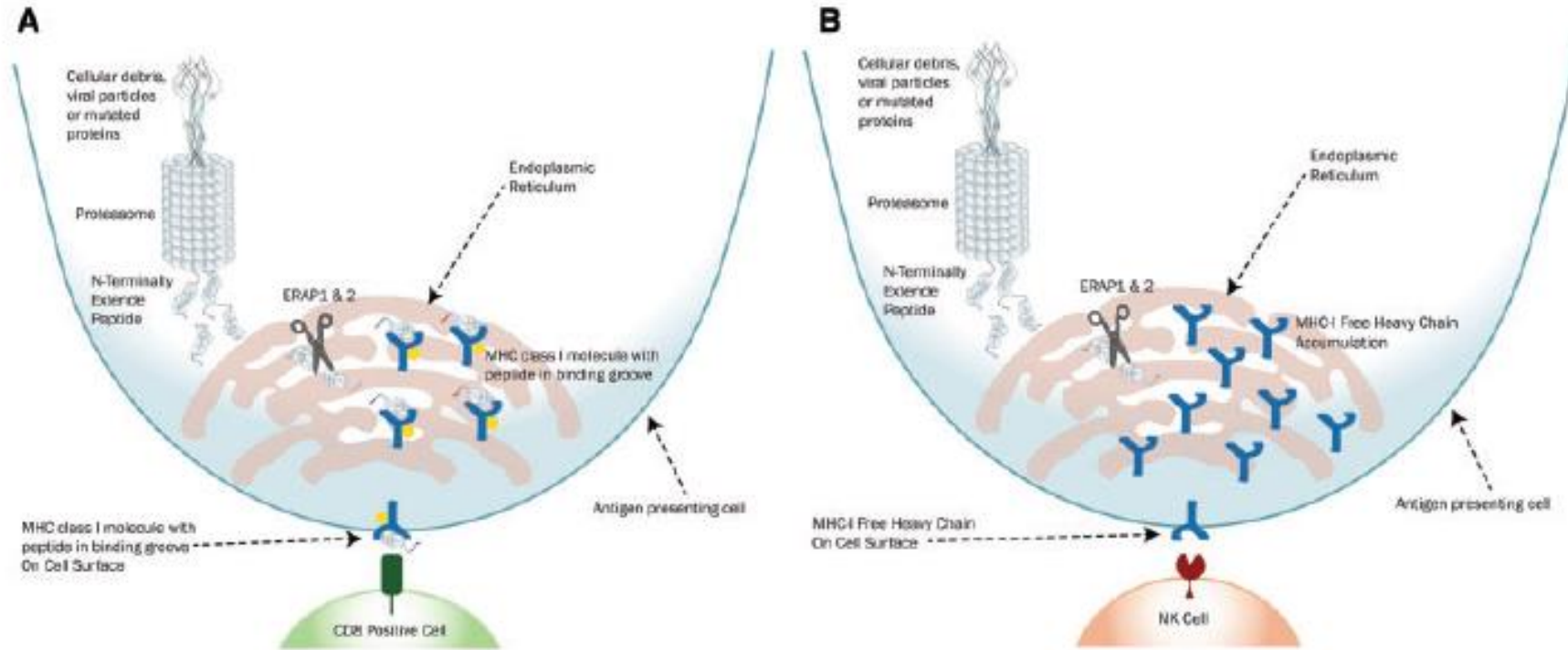
OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

Silencing or inhibition of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) suppresses free heavy chain expression and Th17 responses in ankylosing spondylitis

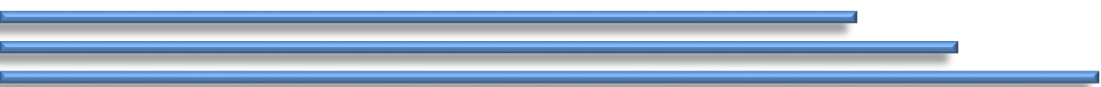
Liye Chen,¹ Anna Ridley,¹ Ariane Hammitzsch,¹ Mohammad Hussein Al-Mossawi,¹ Helen Bunting,¹ Dimitris Georgiadis,² Antoni Chan,³ Simon Kollnberger,¹ Paul Bowness¹

Πολυμορφισμοί *ERAP1* και ΑΣ

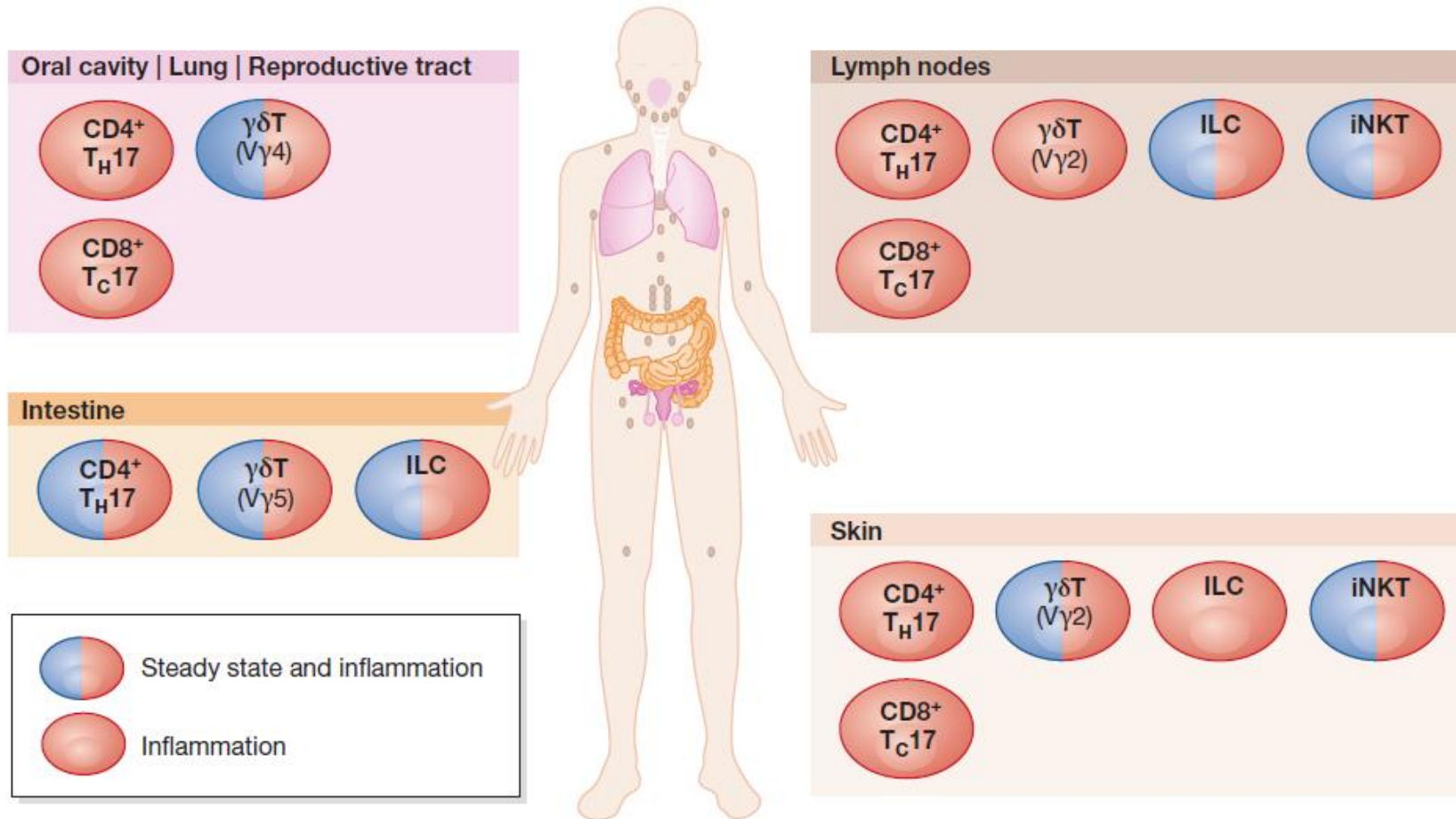




Ο άξονας IL-23 → IL17

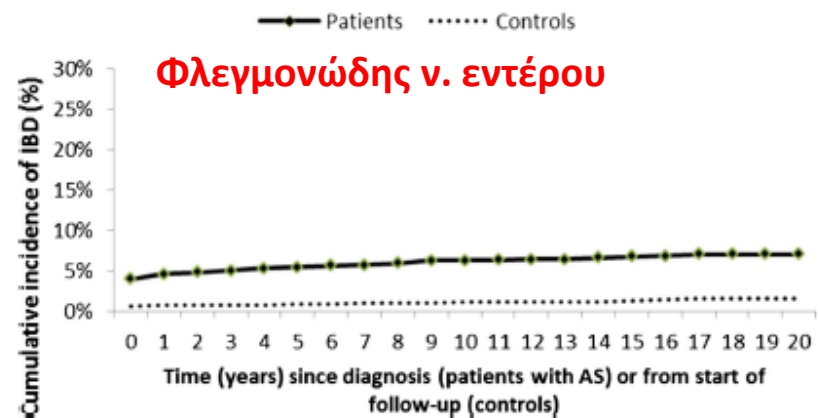
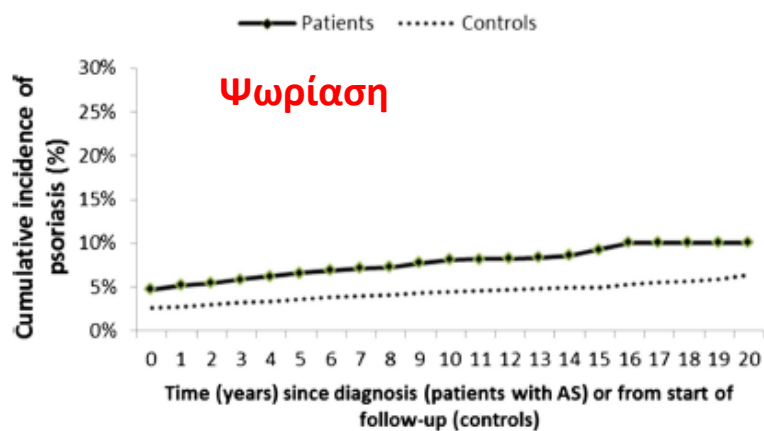
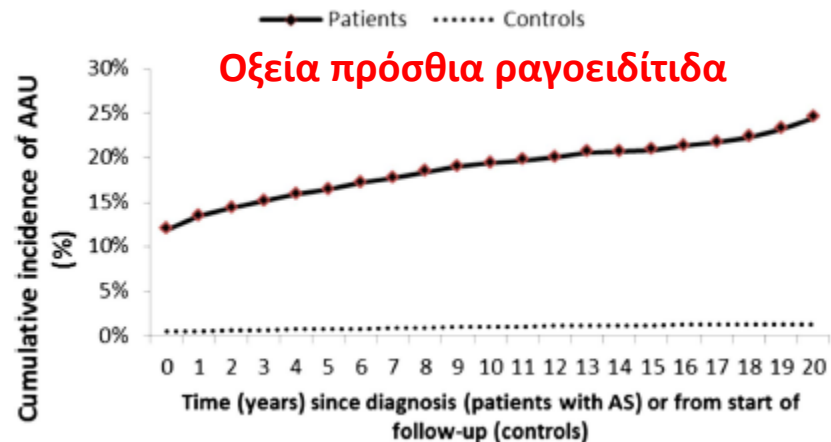


Κύτταρα που παράγουν IL-17: Στα σύνορα με το περιβάλλον



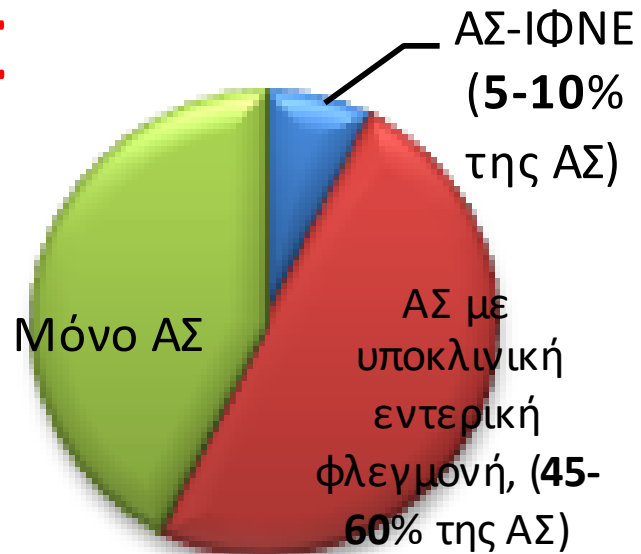
The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study

Carmen Stolwijk,^{1,2,3} Ivette Essers,^{1,2,3} Astrid van Tubergen,^{2,3} Annelies Boonen,^{2,3}
 Marloes T Bazelier,¹ Marie L De Bruin,¹ Frank de Vries^{1,3,4,5}

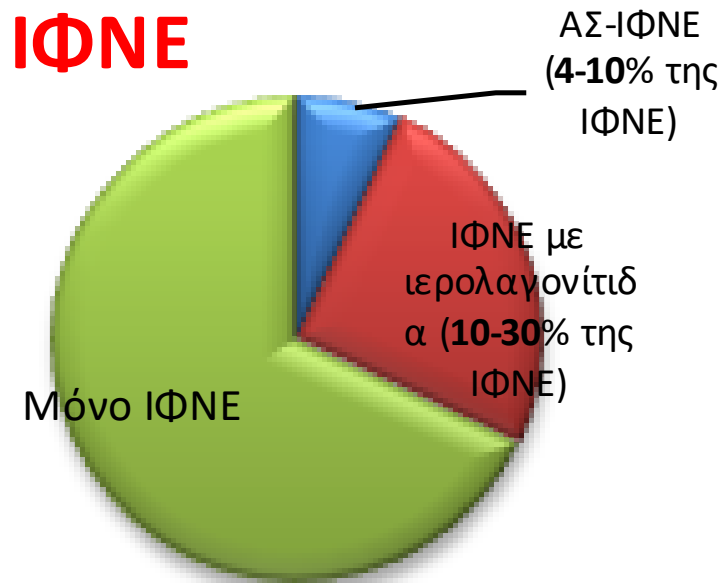


ΑΣ & Φλεγμονώδης Νόσος Εντέρου

ΑΣ



ΙΦΝΕ



Εντερική χλωρίδα στις ΣΠΑ: Μια δύσκολη σχέση

- Σε διαγονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν το ανθρώπινο HLA-B27 υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην ποσοτική έκφραση του HLA-B27 και την εκδήλωση αρθρίτιδας και ΦΝΕ
- Όταν τα πειραματόζωα εκτρέφονται σε **συνθήκες στείρες** μικροβίων δεν αναπτύσσουν νόσο
- Όταν **αποικισθεί** ο εντερικός βλεννογόνος από φυσιολογική χλωρίδα, ιδίως από *Bacteroides* spp αναπτύσσεται κολίτιδα, γαστρίτιδα, αρθρίτιδα

J Exp Med. 1994; 180: 2359–2364

J Clin Investig. 1996; 98:945–953

Το γενετικό υπόστρωμα συσχετίζεται με τη σύνθεση της εντερικής χλωρίδας

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

HLA-B27 and Human β 2-Microglobulin Affect the Gut Microbiota of Transgenic Rats

PLoS One. 2014 Aug
20;9(8):e105684

Phoebe Lin^{1*1}, Mary Bach³¹, Mark Asquith², Aaron Y. Lee⁴, Lakshmi Akileswaran⁵, Patrick Stauffer¹, Sean Davin¹, Yuzhen Pan¹, Eric D. Cambronne⁹, Martha Dorris⁶, Justine W. Debelius⁷, Christian L. Lauber⁷, Gail Ackermann⁷, Yoshiki V. Baeza⁷, Tejpal Gill¹⁰, Rob Knight^{7,11}, Robert A. Colbert¹⁰, Joel D. Taurog⁶, Russell N. Van Gelder⁵, James T. Rosenbaum^{1,2,8}



ARTICLE

Received 9 Jun 2015 | Accepted 15 Sep 2015 | Published 23 Oct 2015

DOI: 10.1038/ncomms9642

OPEN

MHC variation sculpts individualized microbial communities that control susceptibility to enteric infection

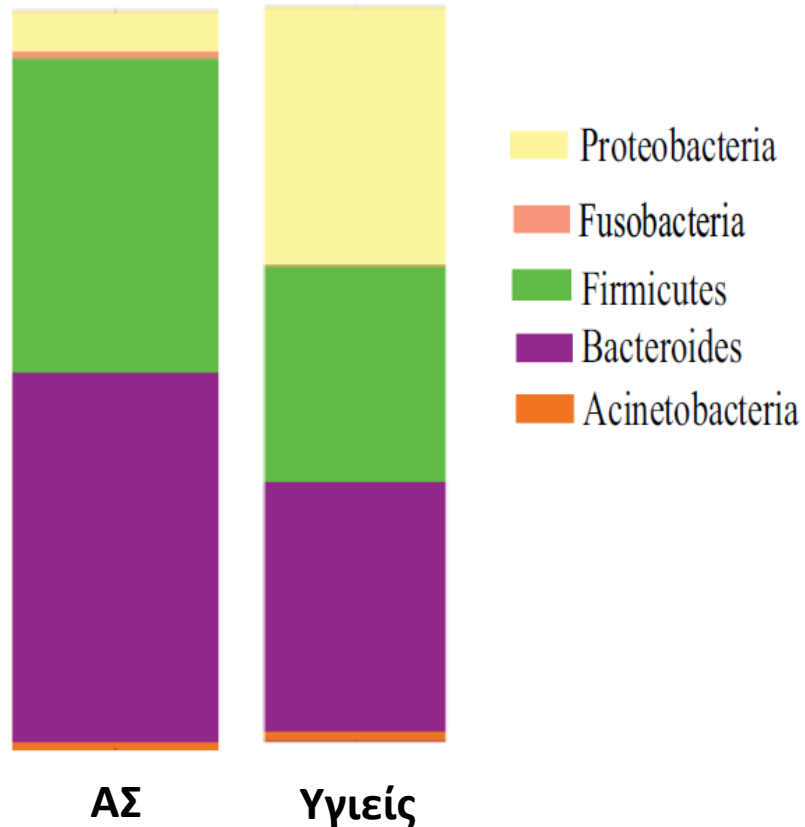
Nat Commun.
2015 Oct
23;6:8642

Το MHC είναι ο πρωταρχικός ανοσογενετικός παράγων που ευθύνεται για τη μεγάλη ποικιλία στη σύνθεση του μικροβιώματος μεταξύ των ανθρώπων

Ανοσολογικά φαινόμενα στο έντερο διαφορετικών στελεχών ποντικών που εκφράζουν HLA B27/ β_2m

- Το HLA B27 σε συσχέτιση με το υπόλοιπο γενετικό υπόστρωμα **διαμορφώνει τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος**
- Παρά τη διαφορετική σύσταση του μικροβιώματος, ορισμένα στελέχη ποντικών επέδειξαν **υψηλή ενεργοποίηση του άξονα IL-23/IL-17 έντερο**, καθώς και των οδών IFN γ & TNF α
 - *Gill T et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10)*
- Το HLA-B27 συσχετίσθηκε με **μια μεγάλη τροποποίηση (αύξηση) στην IgA απάντηση** εναντίον ορισμένων ομάδων εντερικών μικροβίων και αντίστοιχη επέκταση IgA⁺ B κυττάρων στο έντερο
- Στις αρθρώσεις ανιχνεύθηκε πολυμικροβιακό DNA από μικρόβια που έχουν πιθανή εντερική προέλευση
 - *Asquith M et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10)*

Εντερική δυσβίωση & ΑΣ



Δε διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ ΑΣ και υγιών αναφορικά με τα βακτήρια που πυροδοτούν ReA ή με είδη *Klebsiella* που έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεση της ΑΣ

Arthritis Rheumatol.2015;67(3):686–691

HLA-B27 and Ankylosing Spondylitis Have Shared Effects on the Gut Microbiome

Costello ME et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10).

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 Triolo¹

Κύτταρα που παράγουν IL-23

στο χρονίως φλεγμαίνον

έντερο σε ΑΣ:

- **Μακροφάγα**
- **Κύτταρα Paneth**

ARD Online First, published on June 5, 2013 as 10.1136/annrheumdis-2012-202925

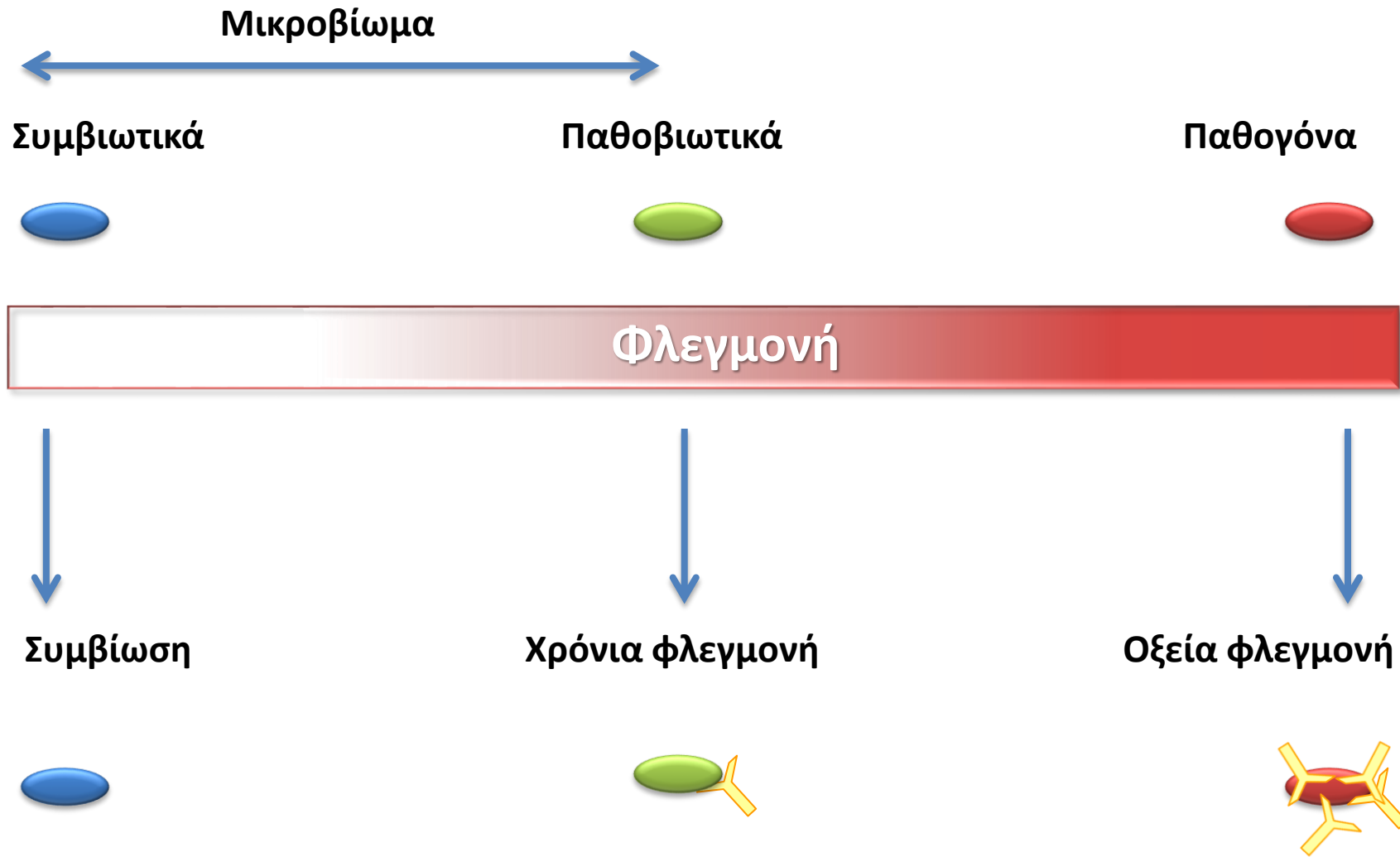
Basic and translational research

EXTENDED REPORT

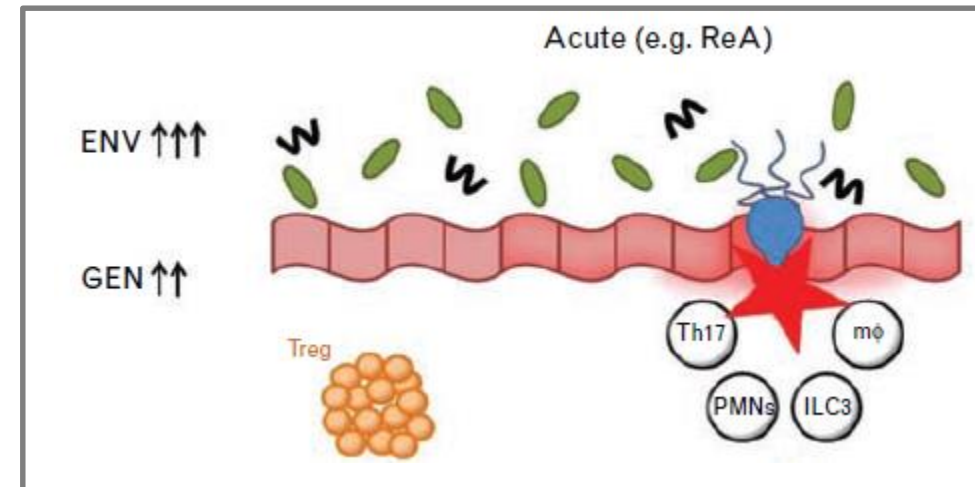
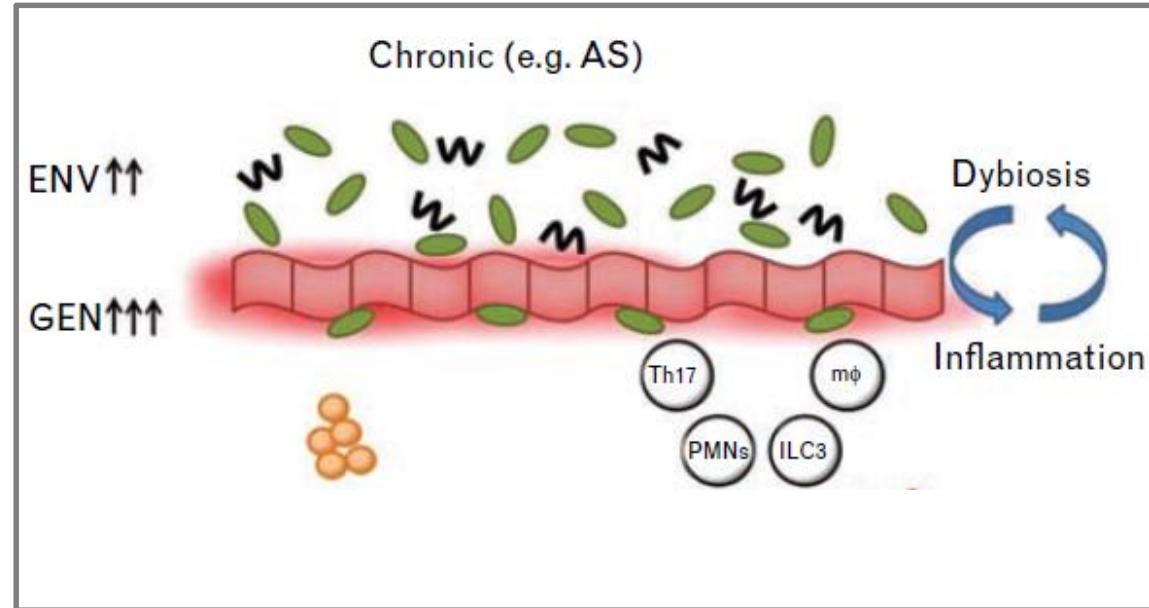
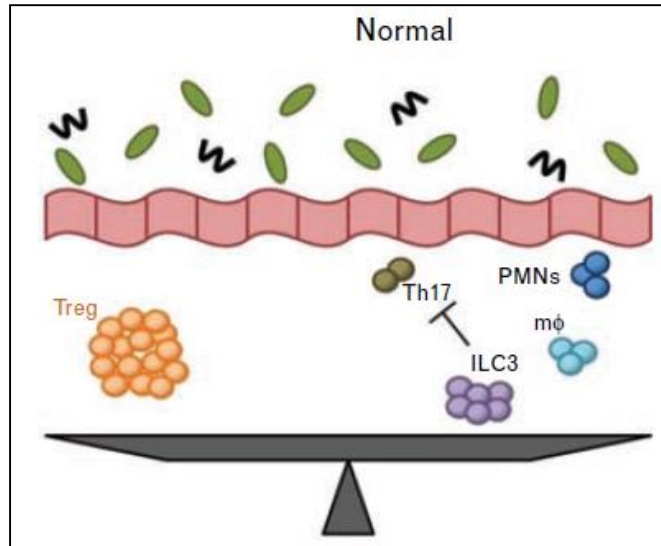
Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation

Francesco Ciccia,¹ Antonina Accardo-Palumbo,² Aroldo Rizzo,² Giuliana Guggino,¹ Stefania Raimondo,³ AnnaRita Giardina,¹ Alessandra Cannizzaro,² Robert A Colbert,⁴ Riccardo Alessandro,³ Giovanni Triolo¹

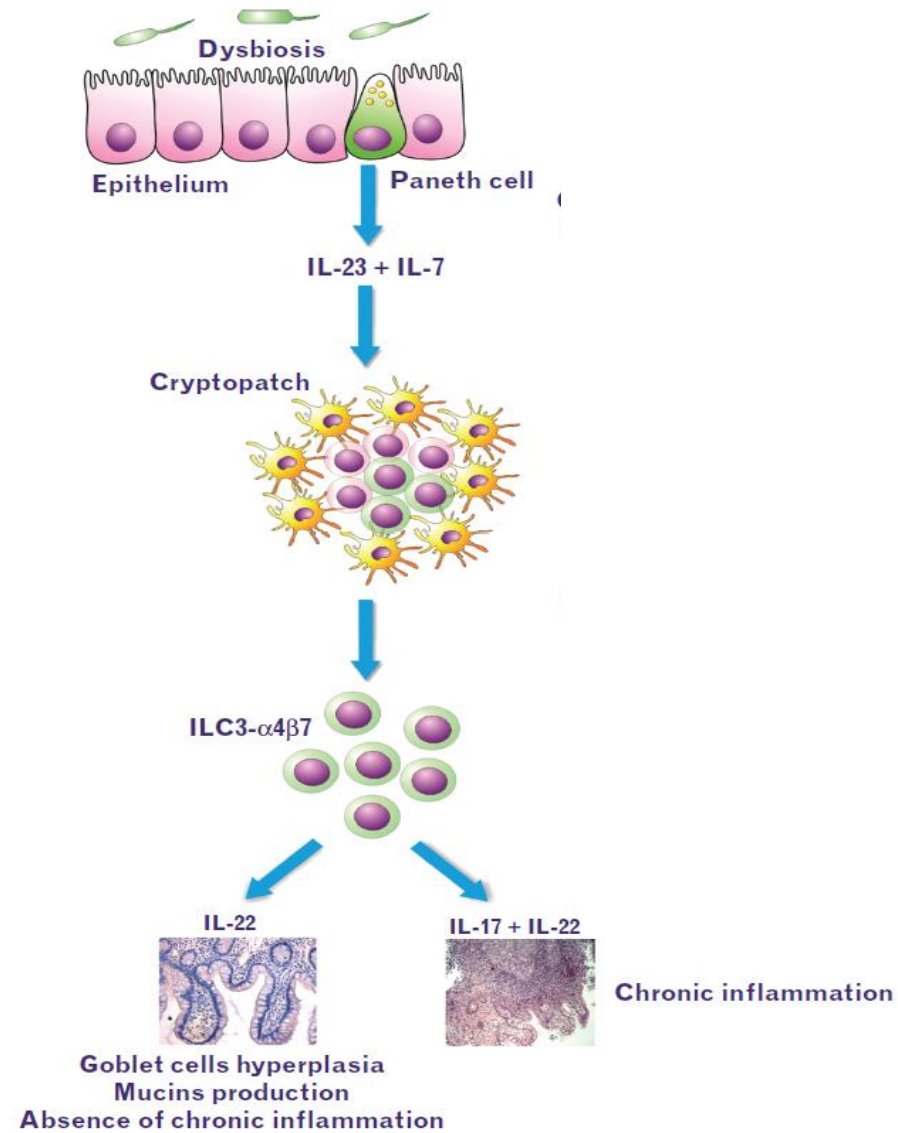
Η συνύπαρξή μας με το περιβάλλον είναι δύσκολη υπόθεση...



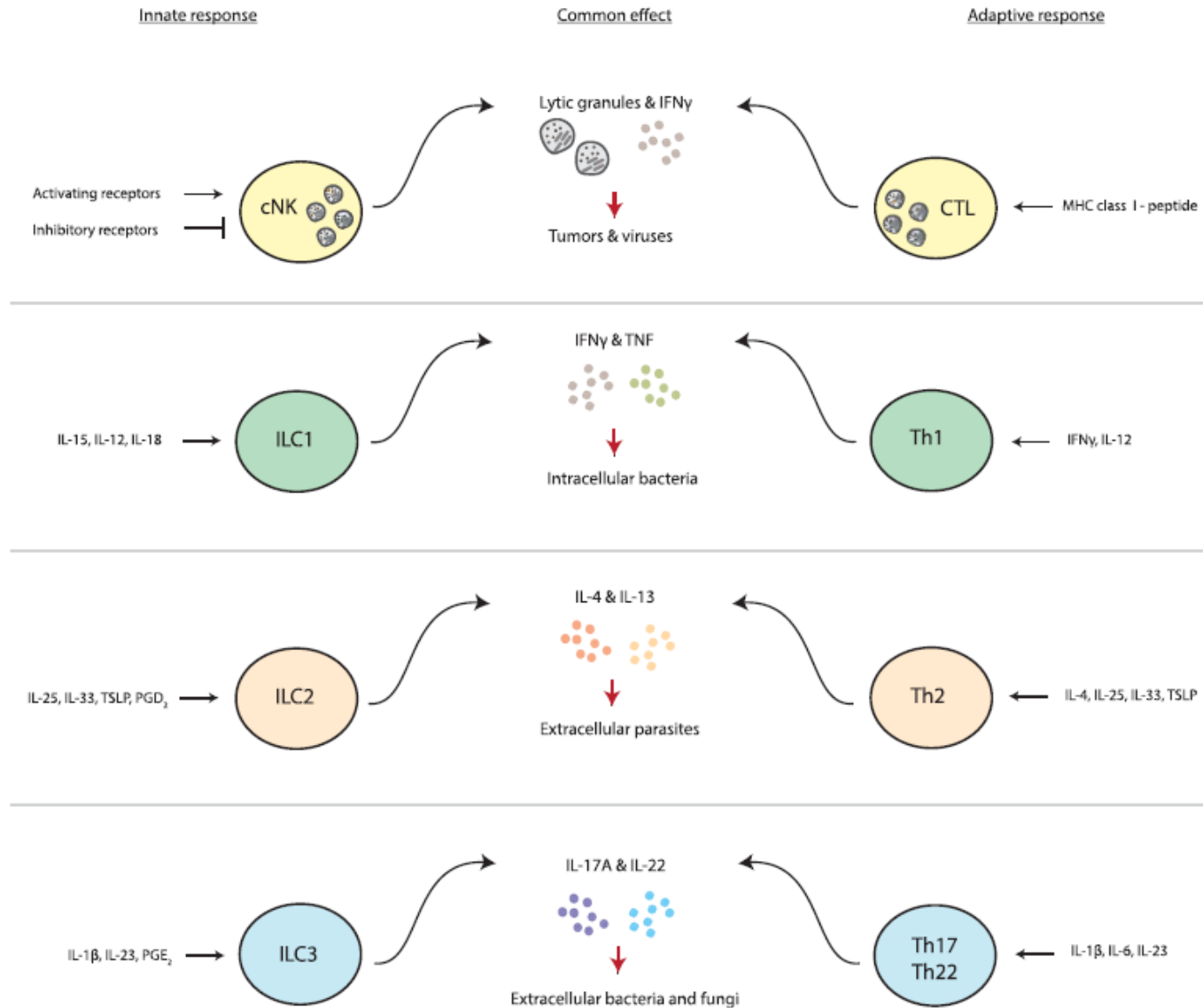
Συμβίωση vs Δυσβίωση vs Λοίμωξη



Τι συμβαίνει στο έντερο;



Τα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα (ILC)



EXTENDED REPORT

Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis

Francesco Ciccia,¹ Giuliana Guggino,¹ Aroldo Rizzo,² Laura Saieva,³ Sergio Peralta,⁴ AnnaRita Giardina,¹ Alessandra Cannizzaro,² Guido Sireci,³ Giacomo De Leo,³ Riccardo Alessandro,³ Giovanni Triolo¹

Ann Rheum Dis. 2015 Sep;74(9):1739-47

Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on July 21, 2015 - Publish
ARD Online First, published on July 21, 2015 as 10.1136

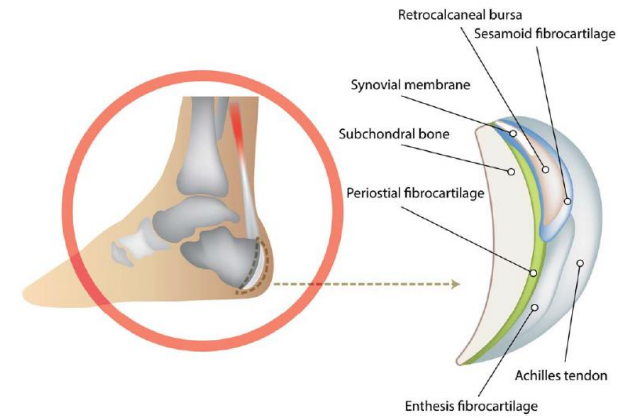
Spreading spondyloarthritis: are ILCs cytokine shuttles from base camp gut?

Barbara Neerinckx,^{1,2} Dirk Elewaut,^{3,4} Rik J Lories^{1,2}

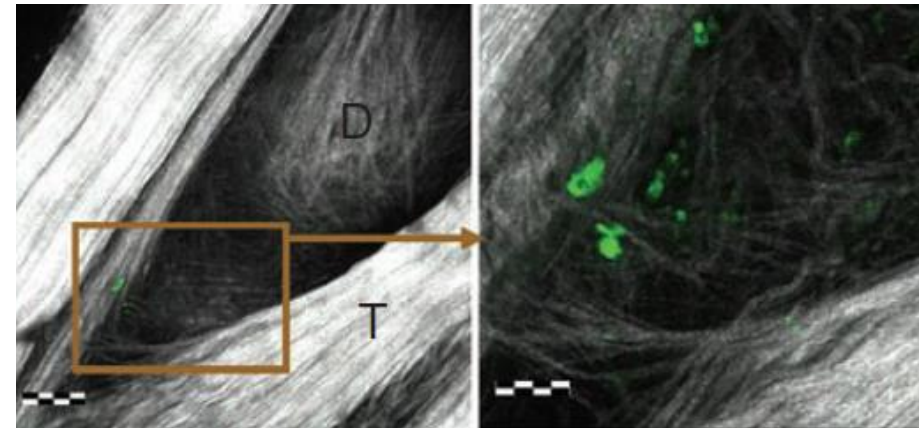
Η κυκλοφορία αυτών των
IL-23R+ κυττάρων μεταξύ
εντέρου και οστού γίνεται
χάρη στην παρουσία της
ιντεγρίνης **α4β7**

Vedolizumab

Η ένθεση

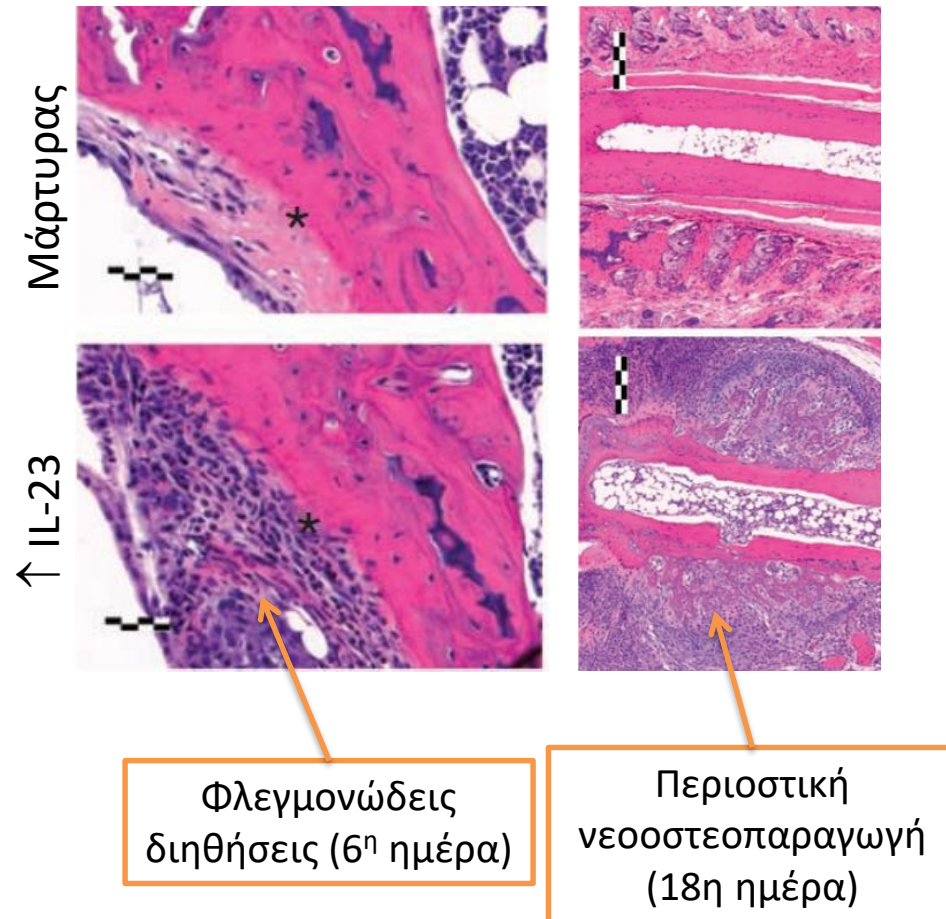


- Στις ενθέσεις ποντικών αναγνωρίστηκαν αυτόχθονα T-κύτταρα ευαίσθητα στην IL-23
- Σε συνθήκες *in vivo* υπερπαραγωγής IL-23 τα κύτταρα αυτά παράγουν
 - IL-17 (φλεγμονή)
 - IL-22 (φλεγμονή, νεοοστεοπαραγωγή)

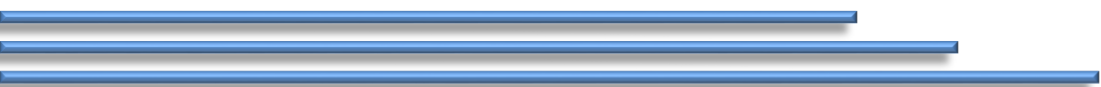


Κλινικός φαινότυπος

- Φλεγμονή των πελμάτων με ανάπτυξη ενθεσίτιδας πριν την εμφάνιση υμενίτιδας
 - Διάβρωση οστού
 - **Νεοοστεοπαραγωγή**
- Φλεγμονή της αορτικής ρίζας & βαλβίδας
- Ψωρίαση



Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

- **ILC3** υπάρχουν σε ανθρώπινες (μη-ΣπΑ) ενθέσεις τα οποία εκφράζουν **RORγt** (51 φορές περισσότερο από μονοπύρηνα κύτταρα του αίματος)
 - *Cuthbert R et al. Ann Rheum Dis 2016;75 Suppl 1:A11*
 - *Τι γίνεται στο παρακείμενο οστό;*
 - *Ποιες είναι οι ιδιότητές τους;*
- 

Παρατηρήσεις στον άνθρωπο

- **ILC3** κύτταρα βρέθηκαν στο υποκείμενο της ένθεσης οστό σε μη-ΣπΑ δείγματα
- Εκφράζουν **RORγt και IL-23R** σε υψηλότερα επίπεδα από μονοκύτταρα
- **IL-17 & IL-22** ανιχνεύθηκε σε ILC3 κύτταρα του μη-ΣπΑ περιενθεσικού οστού και του αρθρικού υγρού ασθενών με ενεργό ΣπΑ, αλλά όχι του μαλακού ιστού των μη-ΣπΑ ενθέσεων
- Τα ILC3 κύτταρα του μη-ΣπΑ περιενθεσικού οστού, όταν διεγερθούν με IL-1β & IL-23, παράγουν **IL-17A** (x47) & **IL-22** (x51)

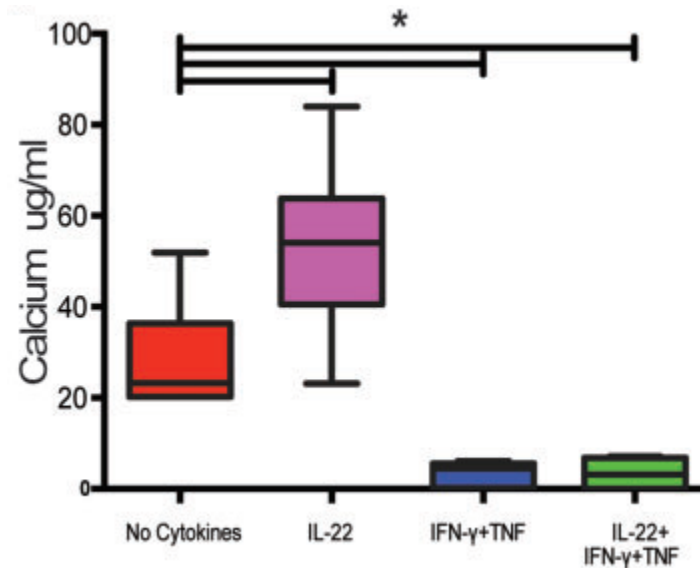
Cuthbert R et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10)

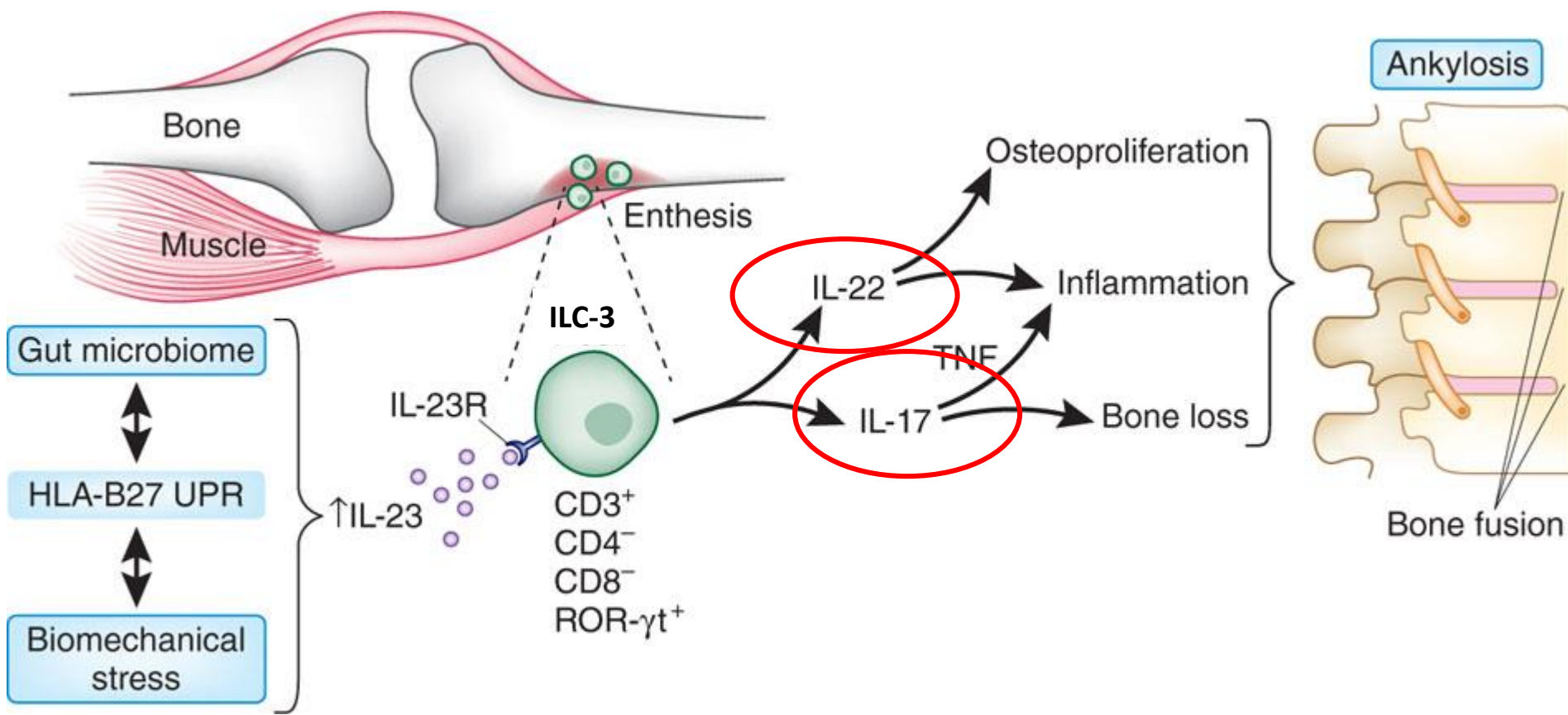


Concise report

Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies

Ahmed A. El-Zayadi^{1,2}, Elena A. Jones^{1,3}, Sarah M. Churchman^{1,3},
Thomas G. Baboolal¹, Richard J. Cuthbert¹, Jehan J. El-Jawhari^{1,4},
Ahmed M. Badawy², Adewonuola A. Alase¹, Yasser M. El-Sherbiny^{1,4,*} and
Dennis McGonagle^{1,3,*}





Μόνο το μικροβίωμα;

- Φυσικές δυνάμεις
- Κάπνισμα
- ...



Φυσική δύναμη → Ένθεση → Ενθεσίτιδα → Αρθροπάθεια;

- **Δερματικό φαινόμενο Köbner**
- **Σκελετικό φαινόμενο Köbner**
 - Οξύ τραύμα (*Ann Rheum Dis* 2008;67(5):672-6)
 - Χρόνια μηχανική επιβάρυνση (*Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1091-7)
- **Αρθροπάθεια (ενθεσοπάθεια;) της ΑΦΦ και ονυχοψωρίαση**
- **Δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα των Α1-3 τροχαλιών (pulleys)**
- **Παχυσαρκία και ΨΑ**
- **Ιριδοκυκλίτιδα**
- **Νόσος της αορτικής ρίζας**

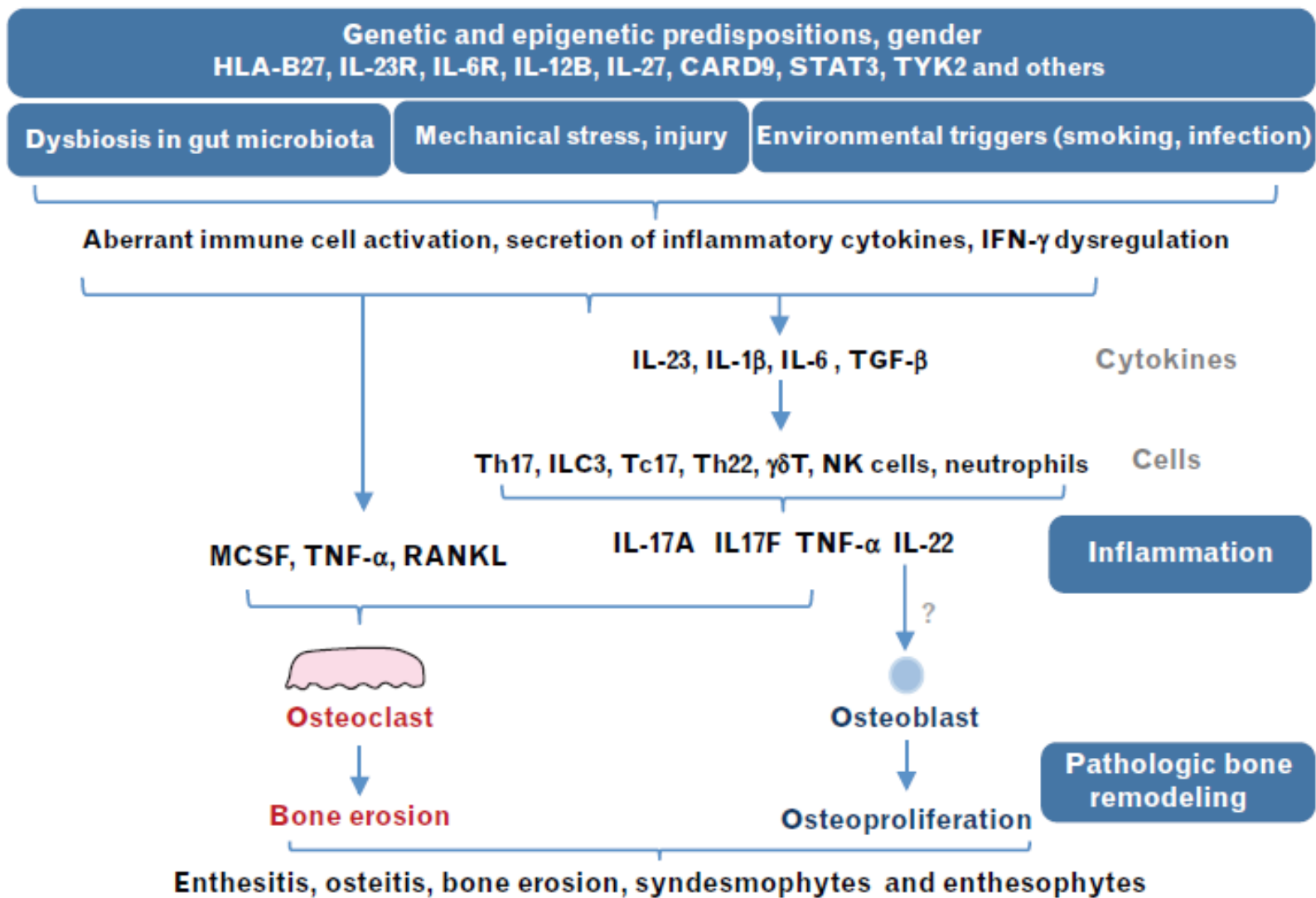
Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(5):703-10

Nat Rev Rheumatol. 2015 Nov 3

Clin Exp Rheumatol 2015; 33 (Suppl. 93): S36-S39

Κάπνισμα & ΑΣ/Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Ομάδα μελέτης	Εύρημα	Βιβλιογραφία
Καπνιστές με ΑΣ έχουν:	↑Ενεργότητα (BASDAI) ↓Λειτουργικότητα (BASFI)	<i>Rheumatol Int.</i> 2005;25:357-60
	Ταχύτερη ακτινολογική εξέλιξη (BASRI-s)	<i>Arthritis Rheum.</i> 2009;61:859-66
Καπνιστές με αξονική ΣπΑ έχουν:	Πρωιμότερη έναρξη νόσου ↑Ενεργότητα (BASDAI, ASDAS) ↓Λειτουργικότητα (BASFI) ↓Ποιότητα ζωής (EuroQoL), ↑Φλεγμονή στο MRI ιερολαγονίων και ΣΣ ↑ Ακτινολογική βλάβη (mSASSS)	<i>Ann Rheum Dis.</i> 2012;71:809-16
	Ταχύτερη ακτινολογική εξέλιξη (mSASSS)	<i>Arthritis Rheum.</i> 2012;64:1388-98 <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013;72(8):1430-2





Ευχαριστώ

