

Νεότερα ανοσολογικά δεδομένα στην αιτιοπαθογένεια της ψωριασικής αρθρίτιδας

Α' Μερσ

Α. ΓΟΥΛΕΣ

Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο «Λαϊκόν»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης αρθρίτιδα που σχετίζεται με την ψωρίαση. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν το δυναμικό ρόλο που παίζει το ανοσολογικό σύστημα στην παθογένεια της νόσου. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν σε ανοσολογικούς μηχανισμούς, ενώ παράλληλα μόρια προσκόλλησης, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, αγγειογενετικοί παράγοντες καθώς και μεταλλοπρωτεϊνάσες φαίνεται να ενορχηστρώνουν την ανοσολογική απόκριση στην ΨΑ. Η μελέτη αυτών των παραγόντων οδήγησαν στη δοκιμή και χρήση στοχευμένων θεραπειών στην ΨΑ, κατά τη τελευταία δεκαετία. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα τρέχοντα ανοσολογικά ευρήματα που μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσουν σε νέες στοχευμένες θεραπείες της ΨΑ.

Όροι ευρετηρίου: ανοσολογία, κυτταροκίνη, μεταλλοπρωτεϊνάση, μόρια προσκόλλησης, ψωριασική αρθρίτιδα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι μια χρόνια, συστηματική φλεγμονώδης αρθρίτιδα που προσβάλλει τις περιφερικές αρθρώσεις, τη σπονδυλική στήλη (Σ.Σ) και τα σημεία ένθεσης των περιαρθρικών δομών (ενθεσίτιδα) και έχει συνήθως αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα¹. Η ψωρίαση εμφανίζεται περίπου στο 2% του γενικού πλη-

θυσμού², ενώ ο επιπολασμός της ΨΑ στους ασθενείς με ψωρίαση ποικίλλει ευρέως και κυμαίνεται μεταξύ 7-24%³. Στο 70% περίπου των ασθενών με ΨΑ, οι δερματικές αλλοιώσεις προηγούνται των αρθρικών εκδηλώσεων, ενώ περίπου στο 15% οι δύο οντότητες εμφανί-

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν σε ανοσολογικούς μηχανισμούς, ενώ παράλληλα μόρια προσκόλλησης, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, αγγειογενετικοί παράγοντες καθώς και μεταλλοπρωτεϊνάσες φαίνεται να ενορχηστρώνουν την ανοσολογική απόκριση στην ΨΑ.

ζονται με χρονική διαφορά ενός έτους μεταξύ τους^{4,5}. Τέλος το 15% των ασθενών αναπτύσσουν αρθρίτιδα, ένα έτος πριν την έναρξη της ψωρίασης^{4,5}.

Το κλινικό φάσμα της ΨΑ είναι σημαντικά ετερογενές. Οι Moll and Wright¹ αναγνώρισαν 5 υποκατηγορίες της ΨΑ με βάση το πρότυπο προσβολής των αρθρώσεων:

- συμμετρική πολυαρθρίτιδα,
- ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα,
- σπονδυλίτιδα,
- αρθρίτιδα των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων και
- ακρωτηριαστική αρθρίτιδα.

Ωστόσο όμως, οι μισοί περίπου ασθενείς που στα πρώιμα στάδια ταξινομήθηκαν ως πάσχοντες από την πολυαρθρική μορφή, μετά από 2 χρόνια επαναταξινομήθηκαν ως πάσχοντες από ολιγοαρθρική μορφή⁶. Για το λόγο αυτό, προτάθηκαν νέα κριτήρια για την ταξινόμηση της ΨΑ από την ομάδα μελέτης CASPAR⁷.

Η ακριβής αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη, αν και φαίνεται πως γενετικοί, περιβαλλοντικοί και ανοσολογικοί παράγοντες συμβάλλουν στην παθογένειά της. Περίπου 40% των ασθενών με ΨΑ έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με δερματικές ή αρθρικές εκδηλώσεις^{4,8}. Πολλά γονίδια που κωδικοποιούνται από μόρια του Μείζονος Συστήματος Ισοσυμβατότητας I και II (MCH-I, MCH-II) καθώς και γονιδιακοί πολυμορφισμοί του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) έχουν προταθεί ότι προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της νόσου^{8-11,13}.

Ιοί και βακτήρια έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες έκλυσης της νόσου. Στο πλάσμα ασθενών με ΨΑ, βρέθηκαν υψηλά επίπεδα αντισωμάτων έναντι της στρεπτοκοκκικής εξωτοξίνης, ενώ υπάρχουν και έμμεσες ενδείξεις ενεργοποιημένης χυμικής και κυτταρικής ανοσίας¹⁴. Τα δεδο-

▶ μένα αυτά υποδηλώνουν μια πιθανή σχέση μεταξύ βακτηριακών λοιμώξεων και ψωρίασης ή ΨΑ¹⁰. Παρομοίως, παρότι κάτι τέτοιο δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί, ιογενείς λοιμώξεις έχουν προταθεί ότι επάγουν ΨΑ^{15,16}. Το φυσικό τραύμα είναι ένας ακόμη περιβαλλοντικός παράγοντας που θα μπορούσε να οδηγήσει στην εμφάνιση ψωρίασης και ΨΑ^{17,18}.

ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

1. Αγγειογενετικοί Παράγοντες

Ιστολογικά, η αυξημένη αγγειοβρίθεια του ψωριασικού αρθρικού υμένα θεωρείται ένα πρώιμο εύρημα ΨΑ^{19,20}. Η παρουσία διεσταλμένων και σπειροειδών αγγείων υποδηλώνει διαταραγμένους αγγειογενετικούς μηχανισμούς ως πιθανά υπεύθυνους για τη δημιουργία του παθολογικού αγγειακού δικτύου.

Πολλοί αγγειογενετικοί παράγοντες όπως ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor, VEGF), ο μεταρρυθμιστικός αυξητικός παράγοντας-β (transforming growth factor, TGF-β) και οι αγγειοπιπίνες (Ang-1, Ang-2) εμπλέκονται. Συγκεκριμένα, η Ang-2 φαίνεται πως διαταράσσει *in vivo* την αγγειογένεση και συμβάλλει στην ανακατασκευή των αγγείων, ενώ η Ang1 είναι υπεύθυνη για την ωρίμανση των αγγείων²¹.

Τα επίπεδα των VEGF και TGF-β έχουν βρεθεί αυξημένα στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΨΑ²². Επιπλέον, τα επίπεδα του VEGF και της Ang-2 καθώς και της έκφρασης του mRNA της είναι σημαντικά υψηλότερα στον αρθρικό υμένα των ασθενών με ΨΑ, σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)²³. Αντίθετα, τα επίπεδα της Ang-1 και η έκφραση του mRNA της ήταν σημαντικά μειωμένα σε σχέση με αυτά της Ang-2.

Αυτά τα δεδομένα συμβαδίζουν με τις ιστολογικές αγγειακές ανωμαλίες που παρατηρούνται στο ψωριασικό αρθρικό υμένα και μπορεί να ερμηνεύσουν τη μοριακή βάση του φαινομένου αυτού. Ωστόσο, η αυξημένη αγγειοβρίθεια του αρθρικού υμένα σε σχέση με τη ΡΑ, δεν επιβεβαιώνε-

ται από όλες τις μελέτες²⁴.

2. Φλεγμονώδη Κύτταρα και Αντιγόνα έναντι των Λευκών Αιμοσφαιρίων

Το φλεγμονώδες διήθημα του ψωριασικού αρθρικού υμένα κατανέμεται περιαιγγειακά και εντοπίζεται κυρίως στις βαθύτερες στοιβάδες του^{25,26}. Αποτελείται κυρίως από ενεργοποιημένα CD4+ λεμφοκύτταρα, CD8+ λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Σε μικρότερο αριθμό, είναι παρόντα Β-λεμφοκύτταρα που δημιουργούν βλαστικά κέντρα, αλλά ο ρόλος τους στην ψωριασική αρθρίτιδα δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως, καθώς ούτε η ψωρίαση ούτε η ΨΑ σχετίζονται με υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων όπως ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) ή τα αντικυτταρική αντισώματα (anti-CCPs)^{25,27}. Η αναλογία CD4+:CD8+ είναι 2:1 στους ιστούς και 1:2 στο αρθρικό υγρό^{27,28}.

Έχει προταθεί ότι τα CD8+ λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διεργασία του ψωριασικού αρθρικού υμένα²⁹. Δεδομένα που υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση προέρχονται από μια μελέτη ψωριασικών ασθενών που έδειξε αυξημένη συχνότητα των HLA τάξεως I αντιγόνων B13, B17, B27, B38, B39 και Cw6⁸. Σε μία άλλη μελέτη, οι Gonzales και συν.⁹ υποστήριξαν ότι τα MHC class I chain-related A (MICA) A9 και Cw6, είναι οι ισχυρότεροι γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες στην ΨΑ.

Η σχέση μεταξύ βαριάς ΨΑ και λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV) έχει αναφερθεί από πολλούς μελετητές³⁰⁻³². Εάν λάβουμε υπόψη μας ότι η HIV λοίμωξη μειώνει επιλεκτικά τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων και ορισμένα νοσήματα, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ) ή η ΡΑ, βελτιώνονται με τη συνύπαρξη HIV λοίμωξης, φαίνεται πιθανό ότι τα CD8 λεμφοκύτταρα αλληλεπιδρούν με τα HLA- I μόρια λειτουργώντας ως διαμεσολαβητές της ανοσολογικής εξεργασίας που παρατηρείται στην ΨΑ^{33,34}. Τέλος, μελέτες με αναλύσεις του υποδοχέα αντιγόνου των Τ-λεμφοκυττάρων (TCR) των CD8+ λεμφοκυττάρων, αποκάλυψαν μια συγκεκριμένη ολιγοκλωνικότητά του, υποδηλώ-

νουν την ύπαρξη αντιγόνο-εξαρτώμενης ανοσολογικής απόκρισης στους ασθενείς με ΨΑ³⁵.

Εμπλοκή και των HLA II μορίων έχει επίσης περιγραφεί στην παθογένεια της ΨΑ^{36,37}, ενώ ο ρόλος των μακροφάγων δεν έχει ακόμη πλήρως αποσαφηνισθεί. Σε μια πρόσφατη μελέτη με βιοψίες αρθρικού υμένα ασθενών με οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες συμπεριλαμβανομένης και της ΨΑ, παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός μακροφάγων (CD68+) σε σχέση με αυτές σε πάσχοντες από ΡΑ³⁸.

Επιπλέον, τα μακροφάγα αυτά είναι πιο δραστικά αφού εκφράζουν αυξημένα επίπεδα του CD163 υποδοχέα και απελευθερώνουν υψηλά ποσά φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α και η IL-1 μετά από διέγερση με λιποπολυσακχαρίδη (LPS)³⁹. Αντίθετα, μια άλλη μελέτη υποστηρίζει ότι, το φλεγμονώδες διήθημα των ασθενών με ΨΑ και ΡΑ είναι συγκρίσιμο όσον αφορά τα υμενικά κύτταρα που προσομοιάζουν με ινοβλάστες και μακροφάγα⁴⁰.

Τελευταία, έχει προταθεί ότι τα κύτταρα φυσικοί-φονιάδες (NK) παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια της ψωρίασης. Τα NK κύτταρα εκφράζουν διεγερτικούς και ανασταλτικούς υποδοχείς που προσομοιάζουν με τις ανοσοσφαιρίνες. Η ισορροπία μεταξύ αυτών των υποδοχέων και των σχετικών ενδοκυττάρων σημάτων τους καθορίζει τη λειτουργικότητα του κυττάρου. Είναι γνωστό ότι τα HLA-I μόρια αλληλεπιδρούν με ανασταλτικούς υποδοχείς, ενώ δεν έχουν βρεθεί ακόμη τα συνδυετικά μόρια για τους διεγερτικούς υποδοχείς. Σε μία πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε γενετική συσχέτιση μεταξύ της ΨΑ και συγκεκριμένων υποδοχέων που εκφράζονται από τα NK κύτταρα⁴¹.

Ορισμένοι διεγερτικοί Ig-υποδοχείς, εάν συνδυαστούν με την απουσία HLA μορίων ενισχύουν την προδιάθεση για ανάπτυξη ΨΑ⁴¹. Οι Nelson και συν.⁴² πρότειναν ότι οι προστατευτικοί κι «ευάλωτοι» φαινότυποι της ΨΑ βασίζονται στην ισορροπία μεταξύ διεγερτικών υποδοχέων και αλληλεπιδράσεων των ανασταλτικών υποδοχέων-HLA μορίων των NK κυττάρων. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι Spadaro και συν.⁴³ βρήκαν

ελαττωμένους αριθμούς NK κυττάρων στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΨΑ, χωρίς ωστόσο να μελετήσουν το ρόλο των NK κυττάρων στον φλεγμονώδη αρθρικό υμένα.

3. Κυτταροκίνες

Μια ποικιλία κυτταροκινών έχει μελετηθεί ώστε να διευκρινισθεί ο ρόλος τους στην ανάπτυξη της ΨΑ. Υψηλά επίπεδα ιντερλευκίνης-18 (IL-18) έχουν ανιχνευθεί στο πλάσμα και στον αρθρικό υμένα ασθενών με ΨΑ⁴⁴. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNF-α και η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), επάγουν την έκφραση της IL-18 από τα μακροφάγα, η οποία προάγει τη διαφοροποίηση των προ-φλεγμονωδών Th1 κυττάρων, διεγείρει την έκφραση των χημειοκινών και ενισχύει την προσέλκυση των στρογγυλοκυττάρων⁴⁵. Οι Ritchlin κι οι συν.⁴⁶ έχουν βρει υψηλά επίπεδα IL-1β, ιντερλευκίνης-2 (IL-2), ιντερφερόνης-γ (INF-γ), TNF-α και ιντερλευκίνης-10 (IL-10) αλλά όχι των ιντερλευκινών -4 και -5 (IL-4, IL-5) σε καλλιέργειες αρθρικού υμένα. Παρόμοιο πρότυπο γονιδιακής έκφρασης κυτταροκινών παρατηρήθηκε σε ολόκληρο τον αρθρικό ιστό⁴⁶. Η υπεροχή των Th1 κυτταροκινών και τα υψηλά επίπεδα της IL-10 στην ΨΑ συγκριτικά με την ΡΑ υποδηλώνουν έναν διαφορετικό υποκείμενο μηχανισμό⁴⁶.

Στο αρθρικό υγρό ασθενών με αρχόμενη ΨΑ, έχουν ανιχνευτεί υψηλά επίπεδα TNF-α, IL-10 καθώς και μεταλλοπρωτεϊνών -1 και -3 (MMP-1, MMP-3), και τα επίπεδα αυτά των MMP-1 και της MMP-3, σε αντίθεση με το TNF-α και την IL-10, έχουν συσχετιστεί με το βαθμό φλεγμονώδους διήθησης της αρθρικής μεμβράνης⁴⁷. Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η έκφραση των TNF-α, IL-1β, ιντερλευκίνης-6 (IL-6), IL-18 και των MMPs (συμπεριλαμβανομένων των MMP-1 και MMP-3) ήταν συγκρίσιμη μεταξύ ΨΑ και ΡΑ⁴⁰. Πιο συγκεκριμένα, ο TNF-α είναι μια ισχυρή φλεγμονώδης κυτταροκίνη που φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια της ΨΑ με πολλούς τρόπους, καθώς:

α. ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα τα οποία εκφράζουν μία ποικιλία προσκο-

λτικών μορίων όπως των ICAM και των E-selectins,

β. εμπλέκεται στην αποδόμηση του χόνδρου και στην οστική διάβρωση μέσω της αυξημένης παραγωγής MMPs που προκαλεί.

Για να εξακριβωθεί ο ρόλος του TNF-α μελετήθηκαν οι γενετικοί πολυμορφισμοί του σε ασθενείς με ΨΑ. Σε μια προηγούμενη μελέτη, είχε αναφερθεί ότι πολυμορφισμοί του επαγωγέα του TNF-α ή γονιδίου με ασταθή σύνδεση με τον TNF-α, μπορούν να προδιαθέσουν ή να αυξήσουν την ευπάθεια στην ανάπτυξη ψωρίασης και ΨΑ¹².

Σε άλλη μελέτη, αν και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα των γονότυπων μεταξύ ασθενών

Το γεγονός ότι οι αντί-TNF-α παράγοντες δρουν και στη ψωρίαση και στη ΨΑ, υποδηλώνει ότι οι δύο αυτές οντότητες μοιράζονται κοινούς ανοσολογικούς μηχανισμούς.

με ΨΑ και υγιών ατόμων, η παρουσία των οστικών διαβρώσεων της ΨΑ συσχετίστηκε θετικά με τους πολυμορφισμούς TNF-α-308 και TNF-β+252¹¹. Τα δύο αυτά πολυμορφικά γονίδια συσχετίζονται με την ηλικία εμφάνισης της ψωρίασης και με την πρόοδο των αρθρικών διαβρώσεων¹¹. Τέλος, μια μετα-ανάλυση ασθενών με ΨΑ, έδειξε ότι ο πολυμορφισμός TNF-α-238 αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΨΑ¹³.

Η πιο πειστική απόδειξη του σημαντικού ρόλου του TNF-α, προέρχεται από τις κλινικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν αντί-TNF-α θεραπείες για τη ΨΑ. Οι Turkiewicz και συν.⁴⁸ ανασκόπησαν τις σημαντικότερες από αυτές με τους διαθέσιμους ανταγωνιστές του TNF-α

(etanercept, infliximab, adalimumab, onercept), υποδηλώνοντας το ρόλο των αντι-TNF παραγόντων ως τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων, καθώς η θεραπευτική χορήγησή τους βελτίωσε την κλινική βελτίωση και ανάσπει τις ακτινολογικές διαβρώσεις της ΨΑ. Παράλληλα, το etanercept και το infliximab έχουν ήδη εγκριθεί για τη θεραπεία της ψωρίασης ενώ το adalimumab είναι υπό μελέτη⁴⁹. Το γεγονός ότι οι αντί-TNF-α παράγοντες δρουν και στη ψωρίαση και στη ΨΑ, υποδηλώνει ότι οι δύο αυτές οντότητες μοιράζονται κοινούς ανοσολογικούς μηχανισμούς.

4. Μόρια Προσκόλλησης και Myeloid-Related Proteins (MRPs)

Πολλές μελέτες καταδεικνύουν το ρόλο των μορίων προσκόλλησης στη ΨΑ. Τα μόρια αυτά εκφράζονται από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο και παίζουν σημαντικό ρόλο στην καθήλωση ή στη μετανάστευση των κυττάρων μέσω του αγγειακού τοιχώματος. Τα αγγεία του ψωριασικού αρθρικού υμένα εκφράζουν μια ποικιλία προσκολλητικών μορίων όπως τα ICAM-1, VCAM-1 και E-selectin^{25, 50}.

Οι Carson και συν.⁵¹ έχουν βρει υψηλά επίπεδα διαλυτής E-selectin στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ΨΑ και ΡΑ, σε σύγκριση με πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα και ουρική αρθρίτιδα. Ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις της αρθρικής μεμβράνης ασθενών με ΨΑ και ΡΑ δεν έδειξαν καμία διαφορά μεταξύ τους αναφορικά με τα ICAM-1, VCAM-1 και E-selectin⁴⁰. Επιπρόσθετα, η χορήγηση αντί-TNF παραγόντων σε ασθενείς με ΨΑ, είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση αυτών των προσκολλητικών μορίων στον αρθρικό υμένα^{52,53}.

Αντίθετα, έχει βρεθεί ότι το δερματικό λεμφοκυτταρικό αντιγόνο (cutaneous lymphocyte associated antigen, CLA) είναι αυξημένο στα λεμφοκύτταρα του ψωριασικού δέρματος, όχι όμως και στο ψωριασικό αρθρικό υμένα⁵⁴. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ψωρίαση και η ΨΑ μπορεί να μοιράζονται κοινούς ανοσολογικούς μηχανισμούς, αλλά αποτελούν διαφορετικές οντότητες.

Πρόσφατα, υπάρχουν ενδείξεις για ▶

► εμπλοκή των σχετιζόμενων με μυελοειδή κύτταρα πρωτεϊνών (MRPs, Myeloid Related Proteins) στην παθογένεια της ΨΑ. Οι MRPs -8 και -14 είναι πρωτεΐνες που δεσμεύουν το ασβέστιο, εκφράζονται σε υψηλό ποσοστό από τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα και δημιουργούν το μη ομοιοπολικό ετεροδιμερές MRP-8/MRP-14⁵⁵. Στα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, το ετεροδιμερές αυτό μετατοπίζεται από το κυτοσόλιο προς την κυτταρική μεμβράνη, αυξάνοντας τη μεταναστευτική ικανότητα των μονοκυττάρων με μηχανισμό στον οποίο εμπλέκονται τα μόρια προσκόλλησης^{56,57}.

Επιπρόσθετα οι MRPs -8 και -14 μπορούν να εκκριθούν και σε διαλυτή μορφή και να παίξουν ρόλο στην κυτταρική προσκόλληση καθώς και στη διήθηση και στην ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων στις φλεγμονώδεις περιοχές^{58,59}.

Η έκφραση των MRPs -8 και -14 είναι μηδαιμική στους υγιείς ιστούς. Οι Kane και συν.⁶⁰ βρήκαν ότι τα επίπεδα MRPs στον ορό και στο αρθρικό υγρό είναι εξίσου αυξημένα στη ΨΑ και στη ΡΑ και συσχετίζονται με την τοπική και τη συστηματική φλεγμονή. Αντίθετα, η έκφραση των MRPs -8 και -14 και του ετεροδιμερούς MRP-8/MRP-14 στον περιαγγειακό αρθρικό υμένα και στο ενδοθήλιο ήταν αυξημένα μόνο στους ασθενείς με ΨΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΡΑ⁶⁰.

Τα παραπάνω δεδομένα, υποδηλώνουν ένα πιθανό ρόλο για τις MRPs στην μετανάστευση των λευκοκυττάρων διαμέσου των αγγείων. Τα αυξημένα επίπεδα των MRPs, παρόλο το μειωμένο αριθμό των μακροφάγων στο ψωριασικό υμένα, μπορεί να αποδοθούν σύμφωνα με τους συγγραφείς σε άλλες αιτίες όπως στη πρόσδεση των MRP αντιγόνων από το ενδοθήλιο, στην έκκρισή τους κατά τη διάρκεια της μετανάστευσης ή στην αυξημένη διήθηση των βαθύτερων στοιβάδων του αρθρικού υμένα από τα ουδετερόφιλα.

5. Μεταλλοπρωτεϊνάσες

Οι οστικές διαβρώσεις κι η αποδόμηση του χόνδρου στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες φαίνεται να σχετίζεται με

τη δράση των κυτταροκινών και των MMPs. Η οδός RANK-RANKL φαίνεται ότι διαμεσολαβεί στην παραγωγή, διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των υπευθύνων οστεοκλαστών που οδηγούν στην οστική απορρόφηση⁶¹. Το μόριο RANK ανήκει στην οικογένεια των TNF-υποδοχέων και εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των οστεοκλαστών, ενώ το RANKL αποτελεί το φυσικό συνδότη του και εκφράζεται από τους οστεοβλάστες και από τα κύτταρα του αρθρικού υμένα. Αντίθετα, η οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin, OPG) είναι ένας «υποδοχέας-παγίδα» (decoy receptor) ο οποίος μπορεί να συνδεθεί με το RANKL οδηγώντας σε αποκλεισμό της ενεργοποίησης της οδού RANK-RANKL, και κατά συνέπεια θεωρείται ρυθμιστικό μόριο που εξασφαλίζει την ισορροπία μεταξύ οστεογένεσης και οστικής απορρόφησης.

Οι Ritclīn και συν.⁶² έχουν περιγράψει, σε ασθενείς με ΨΑ, την παρουσία οστεοκλαστών στα σημεία οστικής απορρόφησης, στο χαρακτηριστικό όριο μεταξύ αρθρικού υμένα και οστού. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι το RANKL εκφραζόταν από τα αρθρικά υμενικά κύτταρα, ο αριθμός των κυττάρων που εξέφραζαν το RANKL αυξανόταν από τα αγγεία προς το όριο αρθρικού υμένα-οστού, ενώ αντίθετα η έκφραση της OPG ήταν σχετικά περιορισμένη και εντοπιζόταν στο ενδοθήλιο. Τέλος, καταδείχθηκε ότι ο TNF-α και το RANKL διαμεσολαβούσαν στη γένεση των οστεοκλαστών και στην οστική απορρόφηση⁶².

Οι MMPs επίσης συμβάλλουν στην ανώμαλη οστική ανακατασκευή στη ΨΑ, καθώς όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα επίπεδα των MMP-1 και MMP-3 συσχετίζονται με τη φλεγμονώδη διήθηση της αρθρικής μεμβράνης⁴⁷. Σε μια άλλη μελέτη, η σήμανση των MMPs ανέδειξε κυτταρικό και διάμεσο πρότυπο στις αρθρικές υμενικές στοιβάδες παρόμοιο μεταξύ των ασθενών με ΡΑ και με ΨΑ⁶³. Βρέθηκε επίσης ότι τα επίπεδα στο πλάσμα των MMP-3 και MMP-9 είναι σημαντικότερα αυξημένα σε ασθενείς με ΡΑ ή ΨΑ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, αλλά και

ότι τα επίπεδα της MMP-3 αντικατόπτριζαν την παρουσία της περιφερικής υμενίτιδας και όχι της συστηματικής φλεγμονής⁶³. Τέλος, η χορήγηση αντί-TNF θεραπείας με infliximab είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκφρασης όλων των MMPs στον αρθρικό υμένα όπως και τη ραγδαία μείωση των επιπέδων της MMP-3 στο πλάσμα, υποδηλώνοντας το παθογενετικό ρόλο του TNF-α⁶³.

Επιπρόσθετα, οι Fraser και συν.⁴⁷ μελέτησαν τις βλάβες και τις αλλαγές στο μεταβολισμό (turnover) του αρθρικού χόνδρου και των πρωτεογλυκανών σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ, εγκατεστημένη ΡΑ, ΨΑ και οστεοαρθρίτιδα, προσδιορίζοντας τα επίπεδα του C2C-νεοπεπτιδίου, το οποίο αντανακλά τη διάσπαση του κολλαγόνου τύπου II από την κολλαγενάση, και τα επίπεδα του C-propeptide του προκολλαγόνου τύπου II, που χρησιμοποιείται ως δείκτης βιοσύνθεσης. Καμία σημαντική αλλαγή στο μεταβολισμό των πρωτεογλυκανών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ή του κολλαγόνου τύπου II δεν παρατηρήθηκε στα πρώιμα στάδια των φλεγμονωδών αρθρίτιδων, αλλά διαπιστώθηκε άμεση συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων του TNF-α και της MMP-1 στο αρθρικό υγρό και στην αποδόμηση του κολλαγόνου. Αυτά τα ευρήματα συνδέουν τις δράσεις του TNF-α και της MMP-1 με τη διάσπαση του κολλαγόνου του αρθρικού χόνδρου στην ΨΑ⁴⁷.

Τέλος, σε μια άλλη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι το αμυλοειδές Α ήταν αυξημένο και υπερεκφραζόταν στο φλεγμονώδη αρθρικό υμένα. Το αμυλοειδές Α μπορεί να συνδεθεί με τους υποδοχείς ως πεπτιδο-φορμύλιο (formyl peptide receptor-like), γεγονός που ενισχύει περαιτέρω την φλεγμονώδη απόκριση στον αρθρικό υμένα⁶⁴.

Σε ασθενείς με ΨΑ το αμυλοειδές Α, εκτός από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, μπορούσε να διεγείρει ανεξάρτητα την απελευθέρωση των MMP-1 και MMP-3 από το ενδοθήλιο και από τα υμενικά κύτταρα που προσομοιάζουν με ινοβλάστες⁶⁴. ■