

Csontvesztés, átépülés és anyagcsere változások spondylarthritisekben

Gaál János dr.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kenézy Gyula Campus Reumatológiai Osztály

Összefoglalás: A spondylarthritisekben kialakuló csontvesztés alapvetően az immunrendszer működése által mediált folyamat. Az osteoclastok differenciálódását, érését és aktivitását befolyásoló fő citokinek a makrofág kolonia stimuláló faktor (M-CSF) és az NF-KB receptor aktiváló ligand (RANKL), ez utóbbit számos sejt termeli és fejezi ki a felületén. A RANKL expressziót legfőképpen a számos immunsejt által termelt TNF- α és IL-17 indukálja, de ezen két citokin direkt módon is hozzájárul az osteoclastok aktiválásához. Az utóbbi évek felfedezései közé tartozik, hogy a spondylarthritisekben kialakuló szisztémás csontvesztés mellett a jellegzetes lokális eróziókkal együttjáró durva reparatív elváltozások és a lokális meszesedések kialakulásában az IL-23/IL-17/IL-22 tengelynek van jelentős szerepe. A szerző részletezi a T sejtek Th17 sejté váló differenciálódásában szerepet játszó IL-23, a Th22 és Th17 sejtek által termelt IL-22 pathogenetikai szerepét, leírja a spondylarthritisek különféle formáiban kialakuló lokális csontvesztések jellegzetességeit. Ennek során kitér az enthesalis felszíneken zajló immunfolyamatokra, az angiogenezis kérdéseire, az abban részt vevő immunsejtek működésére, a mechanikus stressz és a belfali immunfolyamatok pathogenetikai szerepére is.

AZ IMMUNRENDSZER ÉS A CSONTVESZTÉS.

KORAI MEGFIGYELÉSEK

A csontvesztés folyamatának molekuláris háttere évtizedek óta intenzíven kutatott terület, melyben immunrendszer részvételét számos korai megfigyelés támasztotta alá. Genetikus immunreguláció zavarokban gyakran figyelhető meg csontfejlődési zavar és genetikus csontosodási zavarok gyakran társulnak immundefektusokkal. Reumatoid arthritisen (RA) szenvedő betegek tumor necrosis faktor (TNF) α gátló kezelése csökkenti a csontvesztés mértékét. Involúciós osteoporosisban szenvedők perifériás vérében a CD4+/CD8+ arány, illetve a CD8/CD56+ (aktivált) T sejt száma nagyobb, a szérum interleukin (IL)1, IL-2, TNF- α , makrofág kolonia stimuláló faktor (M-CSF) szintje magasabb, transforming growth faktor (TGF)- β szintje pedig alacsonyabb a kontrollokénál. Ezen megfigyeléseket céltoltan ezt a kérdéskört vizsgáló kísérletes adatok követték. Ezek szerint a TNF- α /IL-1R/migráció gátló faktor (MIF)/IL-6 knock-out egerek ovariectomia után nem vesztenek csontot, T sejt hiányos nude egerekben ovariectomia után nem fejlődik ki osteoporosis, de ha ezekben az állatokba T-sejteket transzplantáltak akkor fokozott csontvesztés indult, mely arányos volt a T sejtek TNF termelésével (1).

CSONTVESZTÉS GYULLADÁSOS IMMUNOLÓGIAI KÓRKÉPEKBE

A kórokozók elleni protektív és az ettől független patogén gyulladással válaszban egyaránt részt vesznek az innate és adaptív immunitás sejtjei és citokinjei. Az ezen résztvevők által közvetített immunmediált és autoimmun, sőt autoinflammatorikus kórképek egyéb szervek, szervrendszerek, köztük a csont állapotát is befolyásolni képesek. A gyulladással csontvesztés az immunrendszer és a csont közötti kölcsönhatások egyik kedvezőtlen eredménye, mely jelenleg is intenzív kutatások tárgyát képezi. Régóta tudjuk, hogy az RA-hoz szisztémás és lokális osteoporosis társul, ezzel kapcsolatban gyűlt össze messze a legtöbb kutatási eredmény, így az osteoporosis ezen formája lényegében a gyulladással csontvesztés modelljének tekinthető. A gyulladással betegségekhez társuló osteoporosis a fokozott csontrezorpció és az ehhez képest elégtelen formáció következménye, melyben az immunsejtek és citokinjeik játszik a főszerepet. Az osteoclastoknak a myeloid sejtekből történő differenciálódásához elengedhetetlen a makrofág kolonia stimuláló faktor (M-CSF), osztódásukhoz és érésükhöz pedig a tumor necrosis faktor (TNF)- α családba tartozó NF-KB receptor aktiváló ligand (RANKL) hatása, a proinflammatorikus citokinek hatásai is döntően ezen keresztül érvényesülnek (2,3). A kulcs citokinek egyike a döntően az aktivált T sejtek és a macrophagok által

termelt TNF- α , mely a proinflammatorikus kaszkád korai szereplője. Hatását részben a különböző, a gyulladásban részvevő sejtek által expresszált és termelt RANKL-on keresztül, részben az egyéb sejtek (aktivált T sejtek, osteoblastok) interleukin (IL-1, IL-6) termelésének indukciója révén fejti ki (4). A másik fontos osteoclastogén citokin az IL-17, mely az osteoblastok, osteocyták RANKL termelésének fokozása mellett ezen sejtek PTH iránti érzékenységet is fokozza (5). Ezen túlmenően a TNF- α és az IL-17 a RANK-RANKL rendszertől függetlenül is képes az osteoclastogenezis mononukleáris osteoclast precursorokból való aktiválására (6,7).

A gyulladással kapcsolatos folyamatokban a csont remodelling lebontás koordinálásában és lebonyolításában számos sejt vesz részt. Az effektor mechanizmust az osteoclastok és osteoblastok biztosítják, de a myeloid prekursorok, a synoviális membrán makrofág típusú sejtjei, az antigén prezentáló sejtek (monocyta, makrofág, dendritikus sejt), a Th1, Th2, Th17, Treg sejtek is részt vesznek a folyamat szabályozásában részben az kóros immunválasz megindítása (antigén prezentálás), részben citokin termelésük, részben pedig sejt-sejt kontaktussal megvalósuló szabályzás révén (8).

Az utóbbi évek felfedezései közé tartozik a B sejtek szerepének felismerése, melyek szerepe pozitív RA-s betegekben aktivált állapotban RANKL-ot expresszálnak a felszínükön és az citrullinált fehérjék elleni antitesteket (ACPA) termelnek. Ez utóbbiak képesek az osteoclastok felszínén lévő citrullinált vimentinhez kötődni, ezzel az osteoclastokat aktiválni, TNF α termelésre bírni, mely további osztódáshoz és differenciálódáshoz vezet. Az ACPA-k osteoclastogén szerepét támasztják alá, hogy azok a megfigyelések is, melyek az egyébként tünetmentes, de ACPA pozitív egyéneknél fokozott csontbontást és csökkent kortikális vastagságot észleltek (9,10).

A myeloid őssejtből származó monocyta-macrophag-dendritikus sejt vonal résztvevői nemcsak az antigén prezentálásával és a patogén autoimmunás elindításával vesznek részt a csontvesztésben, hanem maguk is képesek osteoclasttá differenciálódni. Kimutatták, hogy RA-ban a myeloid vonal sejtjeinek felszínén TNF- α hatására nagymértékben expresszáldik az osteoclast aktiváló receptor (OSCAR), mely ligandot kötve ezen sejtek osteoclast irányú differenciálódását indítja el (11).

Bizonyos proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1, IL-6) csontfelszívódás fokozása mellett a csontot építő sejtek (osteoblastok), mesenchymális őssejtből való differenciálódását, proliferációját és funkcióját is gátolják. Ezen citokinek (elsősorban a TNF- α ,) az osteoblast irányú differenciálódásnak és osztódásnak a gátlását az insulin-like growth factor-1 (IGF-1) hatásának antagonizálása, a Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) illetve ennek downstream molekulájának az osterix (OSX)-nek a gátlása révén érik el. Az osteoblastok anabolikus funkcióját az azok felszínén lévő D3 vitamin receptorok sűrűségének csökkentése, az osteocyták sclerostin valamint Dickkopf WNT signaling pathway

inhibitor 1 (Dkk1) fehérje termelésének fokozásával indirekt módon gátolják (12-15).

A gyulladással kapcsolatos csontvesztés természetesen fokozott törékenységgel is jár, melynek a gyulladással kapcsolatos csontvesztésen kívül számos rizikófaktora is van (1. táblázat) (8).

1. táblázat

Törési rizikó tényezők spondylarthropathiákban

Háttér rizikó	Alapbetegséggel kapcsolatos egyéb rizikótényezők
megelőző kis energiájú törés	glükokortikoid kezelés
idős kor (65 év felett)	sarcopenia
osteoporotikus csípőtáji törés a családi anamnézisben	neuropathia
alacsony csonttömeg/BMD	látászavar
immobilizáció	rigiditás, gerinc immobilitás
magas reszorptív marker szint	alsó végtagi deformitások
gyakori elesések/esési hajlam	funkcionális D3 hypovitaminózis
geometriai tényezők (hosszú combnyak)	

CSONTANYAGCSERE, OSTEOPOROSIS

SPONDYLARTHITISEKBEN

A spondylarthritis (SpA) betegségcsoport heterogén klinikai kategória, olyan reumatológiai betegségeket foglal magába, melyek elsősorban az axiális ízületeket és csak másodsorban a perifériás ízületeket érintik. Ezen betegségek közötti határ gyakran elmosódik, a tünetek átfednek, egyidőben akár több betegség klasszifikációs kritériumait is teljesítheti egy beteg. Időben követve a betegek egy részén sorra megjelenhetnek több, az SpA csoportba tartozó kórkép klinikai tünetei. Minősített esetnek alapvetően az arthritis psoriatica (PsA) és a spondylitis ankylopoetica (SPA) mondható, melyeknek jól definiált kritériumai vannak. A reaktív arthritis, a gyulladással kapcsolatos bélbetegségekhez társuló arthritis és a nem differenciált spondylarthritis diagnosztikus kritériumai viszont korántsem egyértelműek, ezért ezen betegségeket manapság már csak axiális vagy perifériás típusú SpA-ként kategorizáljuk. Minden SpA csoportba tartozó betegség közös jellegzetessége a családi halmozódás, hogy a betegek szérumban nem mutatható ki a reumatoid faktor és a citrullinált proteinek elleni antitest, gyakori a HLA-B27 hisztokompatibilitási antigén hordozása és a betegségre alapvetően nem az ízületek, hanem a tapadási helyek (enthesisek) gyulladása jellemző (16). Míg RA-ban a szisztémás és lokális csontvesztés uralja a klinikai képet, az SpA-t a lokális excesszív csontújdonképződés és a szisztémás csontvesztés kettőssége jellemzi. A SpA-ben

bekövetkező csontvesztés sokkal nyilvánvalóbban magának a betegségnek és sokkal kevésbé a gyógyszeres kezelésnek a következménye, mint az RA-ban vagy autoimmun kórképekben, ahol az osteoporogén kortikoszteroidok hosszabb-rövidebb ideig tartó adása az esetek jelentős részében elkerülhetetlen. A SpA-k modelljének számító HLA B27 transzgen patkányokban a kortikális és a trabekuláris csontvesztés mellett emelkedett RANKL/osteoprotegerin hánydotst találtak, de SpA-s betegek szérum RANKL szintje és a T sejtek RANKL expressziója is konzekvensen magasabb a kontrolloknál (17). A TNF α -nak a SpA-ben szenvedő betegek csontvesztésére gyakorolt hatásának indirekt bizonyítéka, hogy a TNF gátló biológiai terápiás készítmények tartós alkalmazásakor jelentős csontnyereség mutatható ki még akkor is, ha a syndesmophyták denzitást növelő hatását kizárták (18). SpA-ben szenvedő 30-40 év közötti betegekben az osteoporosis a gerinc területén 14-27%-ban, a csípőtájon 4-14%-ban fordul elő, és a csontvesztés mértéke a betegség aktivitásával arányosan fokozódik (19,20). Nagy beteganyagban végzett vizsgálatok szerint amennyiben a beteg axiális SpA jellegzetes tüneteit mutatja, akkor az alacsony csontdenzitás pozitív valószínűségi arányát a gerinc esetében 2,6-nak, a csípő esetében 3,12-nek találták (21).

A CSONT REMODELLING SAJÁTÓSÁGAI ARTHRITIS PSORIATICABAN

Arthritis psoriaticában a generalizált csontvesztés mellett a lokálisan kialakuló dysregulált csont újdontképződés különféle klinikai megnyilvánulásai (enthesophyták, syndesmophyták és csontos ankylosis) láthatók a konvencionális röntgenfelvételeken. A trabekuláris állomány fogyása és szerkezetromlása mellett a kortikális volumetriás BMD csökkenése (kortikális porozitás) is konzekvensen kimutatható a PsA betegek jelentős részénél (22). A gyulladásszerű reumatológiai körlepekben kialakuló csontvesztés mechanizmusai és szereplői PsA-ban alapvetően ugyanazok, mint RA-ban és autoimmun kórképekben, ennek a témának kiterjedt irodalma gyűlt össze napjainkig. Egészen más a helyzet a lokális csontújdontképződéssel, melynek molekuláris mechanizmusait csak az utóbbi években kezdték el tanulmányozni.

A remodelling és a lokális csontújdontképződés genetikai meghatározottságát világosan alátámasztó adatok nincsenek, de a PsA sacroiliacalis ankylosissal járó formája HLA-B27:05, HLA-B8:01 és HLA-C7:01 haplotípusú betegekben szignifikánsan gyakoribb lelet (23).

Az utóbbi néhány év óta tudjuk, hogy az IL-23/IL-17/IL-22 tengelynek jelentős szerepe van nemcsak a PsA pathogenezisében, hanem az azzal kapcsolatos csont átépülésben is. Az IL-17 és a naiv T sejtek Th17 sejtje való differenciálódásában szerepet játszó IL-23 proinflammatorikus cytokinként hatva elsősorban a csontreszorpcióért felelősek. A Th17 és NKT sejtek által

termelt, IL-10 családba tartozó IL-22 csonthatásai merőben mások, erősen fokozza az osteoblast aktivitást és ilyen módon a csont újdontképződést (24). Az IL-23 és az általa a CD3⁺CD4⁻CD8⁻ enthesialis-residens lymphocytákban indukált IL-17 és IL-22 egymás hatását erősítve indukálják az enthesitisek kialakulását (25). Mindezzel együtt a Th17 és Th22 sejtek együtt modulálják a csont turnover-t, melynek eredményeként a szisztémás osteoporosis mellett lokális csontújdontképződés jelenik meg. A PsA-ban kialakuló eróziókat követő excesszív reparációval járó csontformációban újabban szerepet tulajdonítanak az enthesialis rezidens lymphocytákhoz hasonló innate lymphoid sejteknek (ILC3), melyek nem hordoznak T vagy B sejt markereket, IL17, IL22 és NKp44 (natural killer cell p44-related protein) termelésére képesek, ezek a sejtek a PsA-s betegek synoviális membránjában is nagy számban vannak jelen (26).

Időről időre felmerül a mechanikai stressz és a nociceptorok szerepe is PsA-ban a bőr és ízületi érintettség, valamint a remodelling induktoraként. Az idegvégkészülékek bizonyos ioncsatornáinak (TRPV1: Transient receptor potential cation channel, subfamily V, Nav 1.8: voltage-gated sodium channel subunit alpha) izgalma a bőrben lévő dendritikus sejteket IL23 termelésre serkenti. Az IL23 a mechanikai inger területén bőrtünetek, a mélyben pedig ízületi gyulladás kialakulásához (felületes és mély „Köbner” jel) és az IL-23 mediált dysregulált csontremodellinghez vezet (27). A mechanikus stressznek az enthesitisek és az enthesialis struktúrák osszifikációjának kialakulásában kifejtett patogén szerepét is az IL-23/IL-22 által mediált csontújdontképződéssel magyarázzuk (28).

A bőrben zajló immunmediált gyulladás fontosságára utal, hogy a bőr érintettségének mértéke (PASI score) korrelál a PsA betegek szérum RANKL szintjével (29)

A CSONT REMODELLING SAJÁTÓSÁGAI SPA-BAN

SPA-ban a csont átépülése három fázisban zajlik: az első a gyulladás, a második az eróziók fázisa, a harmadik az osszifikációs fázis, melynek legtipusosabb megnyilvánulásai a syndesmophyta képződés és az enthesialis felszín meszesedései. Ezzel összhangban van az a megfigyelés, hogy a betegség korai fázisában adott TNF α gátlók csökkentik (de nem előzik meg) a lokális csontképződést, de ugyanez a kezelés késői fázisban már nincs hatással az enthesialis felszínre és az ízület peremek osszifikációjára (30). Ennek alapján úgy tűnik, hogy az SPA-ban jellegzetes csontújdontképződést egyéb faktorok is befolyásolják.

A növekedési faktoroknak az osszifikációban betöltött szerepe évek óta ismert, hiszen a mesenchymalis őssejtek osteoblast irányú elkötelezettségének kialakításában egyebek mellett a transforming growth factor (TGF)- β és a fibroblast növekedési faktor (FGF)-2 is fontos szerepet játszik, elsősorban a RUNX2 transzkripciós faktor magba

való transzportjának elősegítése révén (31). Ezt követte az a megfigyelés, hogy a betegség progressziója és az osteoblast aktivitást fokozó vasculáris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szérumszintje szorosan összefügg egymással (32). A gyulladás, az osszifikáció és az angiogenezis összefüggését jól jellemzi, hogy a gyulladásos folyamat egyik alapvető szereplője a cyclooxygenáz (COX)-2 enzim és a VEGF egymás expresszióját is fokozva pozitív visszacsatolási kört tartanak fenn, stimulálva ezzel a reszorpciót és az osteoblast aktivitást is (33).

A mechanikai stressz szerepét az SPA-ban kialakuló resorptio-ossificatio folyamatában (hasonlóan a PsA-ban megfigyeltékhez) több tanulmány is hangsúlyozza. Az enthesisekre ható repetitív mechanikai behatások elsősorban a Toll-like receptorokra hatva az innate immunitás sejtjeit IL-23 termelésre serkentik, mely az enthesialis rezidens IL-23R+/CD3+/CD4-/CD8- (ILC) sejtekben IL-17 és IL-22 expressziót okoz. Ez utóbbinak kiemelt szerepet tulajdonítanak az enthesialis osszifikációban, hiszen számos, az osteoblast differenciálódásban és funkcióban szerepet játszó gén kifejeződését indukálja. Legfontosabbak ezek közül a Wingless-related integration site (Wnt) család, a csont morfogenetikus protein (BMP) és a csont specifikus alkalikus foszfatáz génjei. Emellett az IL-22 felelős a signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) transzkripciós faktor aktiválásáért is (34). Mindezen túlmenően, a mechanikai terhelés önmagában a csontújdonképződést elősegítő BMP7 fokozott expressziójához, az enthesialis struktúrákban normálisan is jelenlévő mesenchymális őssejtek osteoblast irányú differenciálódásához vezet (35).

Az osteoblast differenciálódást, osztódást és funkciót befolyásoló faktorok szerepe az utóbbi években vált egyre inkább nyilvánvalóvá. A Wnt/béta catenin rendszer alapvető szerepet játszik a mesenchymális sejtek osteoblast irányú differenciálódásában, azok apoptózisát gátolja és funkcióját fokozza. Ezen rendszert gátló két fő mediátor, a Dickkopf-related protein (DKK)1 és a sclerostin szérumszintje az SPA-s betegekben az egészséges és RA-s kontrollokkal összehasonlítva csökkent, ennek mértéke korrelál a syndesmophyta képződés és a sacroiliacalis ankylosis mértékével (36,37).

Az IBD-hez társuló SpA-k és az SPA között jelentős átfedés van, olyannyira, hogy az SPA-s betegek 60%-ánál tünetek nélkül is jelen vannak az IBD szövettani jelei, az IBD-s betegek csaknem 50%-ának radiológiailag kimutatható sacroileitise van (38,39). A dysregulált csontátépülés (eróziók melletti csontújdonképződés) alapvető mechanizmusai is lényegileg megegyeznek a két szubcsoportban. A bél pathogenetikai szerepét mutatja, hogy mind IBD-ben, mint SPA-ban szenvedők bélnyálkahártyájában szignifikánsan emelkedett az IL-23R+ ILC3-k száma, és a SPA-s betegekben az enthesialis felszíneken és a sacroiliacalis ízületekben nagy számban vannak jelen ezen bél eredetű ILC+ sejtek (40).

IRODALOM

1. Danks L., Takayanagi H.: Immunology and bone. *J. Biochem.* 2013, 154: 29–39.
2. Hofbauer L. C. et al.: The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J. Bone. Miner. Res.* 2000, 15: 2–12.
3. Lam J. et al.: TNF α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J. Clin. Invest.* 2000, 106:1481–1488.
4. Axmann R. et al.: Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Arthritis. Rheum.* 2009, 60: 2747–2756.
5. Pacifici R. et al.: The role of IL-17 and TH17 cells in the bone catabolic activity of PTH. *Front. Immunol.* 2016, 7:57.
6. Yago T. et al.: IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potentially inhibited by anti-TNF-alpha antibody: a novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. *J. Cell. Biochem.* 2009, 108: 947–955.
7. Lam, J. et al.: TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J. Clin. Invest.* 2000, 106: 1481–1488.
8. Briot K. et al.: Inflammatory diseases and bone fragility. *Osteop. Int.* 2017, 28(12): 3301-3314.
9. Harre U. et al.: Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J. Clin. Invest.* 2012, 122: 1791–1802.
10. Kleyer A. et al.: Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73: 854–860.
11. Herman S. et al.: OSCAR, a key co-stimulation molecule for osteoclasts, is induced in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 2008, 58: 3041–3050.
12. He X. J. et al.: Roles of 1,25(OH)2D3 and Vitamin D receptor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus by regulating the activation of CD4+ T cells and the p38/ERK signaling pathway. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016, 40(3-4):743-756.
13. Gilbert L. et al.: Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2(Cbfa1/AML3/Pepp2aA) is inhibited by tumor necrosis factor- α . *J. Biol. Chem.* 2002, 277: 2695–2701.
14. Heiland G. R. et al.: Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69:2152–2159.
15. Osta B., Benedetti G., Miossec P.: Classical and paradoxical effects of TNF α on bone homeostasis. *Front. Immunol.* 2014, 5:48.
16. López de Castro J. A.: HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunol. Lett.* 2007, 108:27–33.
17. Stupphann D. et al.: Intracellular and surface RANK L are differentially regulated in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* 2008, 28:987–993.
18. Haroon N. N. et al.: Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthr. Rheum.* 2014, 44:155–161.

19. *Maillefert J. F. et al.*: Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a 2 year follow-up study. *Osteop. Int.* 2001, 12:605–609.
20. *Gratacos J. et al.*: Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis. A follow-up study. *Arthr. Rheum.* 1999, 42: 2319–2324.
21. *Forien M. et al.*: Bone mineral density in patients with symptoms suggestive of spondyloarthritis. *Osteop. Int.* 2015, 26: 1647–1653.
22. *Kocijan R. et al.*: Quantitative and qualitative changes of bone in psoriasis and psoriatic arthritis patients. *J. Bone. Miner. Res.* 2015, 30: 1775–1783.
23. *Fitzgerald O. et al.*: Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthr. Res. Ther.* 2015, 17:115.
24. *Sherlock J. P. et al.*: IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat β CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat. Med.* 2012, 18:1069–1076.
25. *Benham H. et al.*: Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthri. Res. Ther.* 2013, 15:R136.
26. *Leijten E. F. et al.*: Activated group 3 innate lymphoid cells are selectively enriched in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthr. Rheumatol.* 2015, 67: 2673–2678.
27. *Riol-Blanco L. et al.*: Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasiform skin inflammation. *Nature.* 2014, 510:157–161.
28. *Jacques P. et al.*: Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73: 437–445.
29. *Ciacli C., Puschita M.*: RANKL/RANK/OPG molecular complex–control factors in bone remodeling in psoriatic arthritis. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2011, 115: 354–360.
30. *Haroon N. et al.*: The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthri. Rheum.* 2013, 65: 2645–2654.
31. *Ornitz D. M., Marie P. J.*: Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes. Dev.* 2015, 29(14): 1463–1486.
32. *Poddubnyy D. et al.*: Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73: 2137–2143.
33. *Lacout A. et al.*: VEGF inhibition as possible therapy in spondyloarthritis patients: Targeting bone remodelling. *Med. Hypotheses.* 2017, 101:52–54.
34. *Nicolaidou V. et al.*: Monocytes induce STAT3 activation in human mesenchymal stem cells to promote osteoblast formation. *PLoS. One.* 2012, 7: e39871.
35. *Santos A. et al.*: Mechanical loading stimulates BMP7, but not BMP2, production by osteocytes. *Calcif. Tissue Int.* 2011, 89: 318–326.
36. *Heiland G. R. et al.*: High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012, 71: 572–574.
37. *Appel H. et al.*: Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthr. Rheum.* 2009, 60:3257–3262.
38. *Mielants H. et al.*: Course of gut inflammation in spondyloarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres. Clin. Rheumatol.* 1996, 10: 147–164.
39. *Stolwijk C. et al.*: Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74(1): 65.
40. *Ciccia F. et al.*: 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. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74:1739–1747.