

Η αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα

Axial spondyloarthritis

Κρύσα Κρέσπα
Προπτυχιακή Φοιτήτρια
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών/
Κατεύθυνση Ιατρικών
Εργαστηρίων, ΠαΔΑ
kreshpach01@gmail.com

Πέτρος Καρκαλούσος
Αναπληρωτής Καθηγητής
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών/
Κατεύθυνση Ιατρικών
Εργαστηρίων, ΠαΔΑ
petef@uniwa.gr

Εγκρίθηκε τον Δεκέμβριο του 2024

Περίληψη – Η παρούσα εργασία εστιάζει στη μελέτη εδραιωμένων βιοδεικτών και στις μεθόδους ανακάλυψης νέων για την αυτοάνοση ασθένεια της αξονικής σπονδυλοαρθρίτιδας. Η αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα διακρίνεται σε δυο κλινικές μορφές: την ακτινογραφική σπονδυλοαρθρίτιδα και τη μη ακτινογραφική και ο μηχανισμός παθογένειάς της περιλαμβάνει υποθέσεις σχετικά με την μη λειτουργική αναδίπλωση του HLA-B27 και τις ERAP ενδοπεπτιδάσες. Έως σήμερα στην κλινική πράξη, η TKE, η CRP και το HLA-b27 αποτελούν βασικούς βιοδείκτες για την διάγνωση της νόσου. Οι σύγχρονες τεχνολογίες στο πεδίο της πρωτεομικής και της μεταβολομικής έχουν οδηγήσει στην ανακάλυψη νέων βιοδεικτών, καθώς οι ήδη υπάρχοντες βιοδείκτες εμφανίζουν χαμηλή ειδικότητα. Στους πρωτεομικούς βιοδείκτες ανήκουν οι κυτταροκίνες και η καλπροτεκτίνη, ενώ στους μεταβολομικούς περιλαμβάνονται τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, τα μειωμένα επίπεδα λιπιδίων, τα αυξημένα επίπεδα αραχιδονικού οξέος και μειωμένα επίπεδα φωσfolιπιδίων.

Λέξεις κλειδιά: Αυτοάνοσα νοσήματα, Βιοδείκτες, Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα, Πρωτεομική, Μεταβολομική

Summary – The following scientific article is focusing at the established biomarkers and the new approaches for discovering new biomarkers of the autoimmune disease, axial spondyloarthritis. Axial spondyloarthritis is divided in two clinical forms: radial spondyloarthritis and non-radial and the mechanism of pathogenesis includes hypothesis for the dysfunctional folding of HLA-B27 and ERAP endopeptidases. In the clinical practice, erythrocyte sedimentation rate, CRP and HLA-B27 are the fundamental biomarkers for diagnosing the disease. The new technologies at the field of proteomics and metabolomics are leading in the discovery of new biomarkers, due to lack of specificity of the established biomarkers. In proteomic biomarkers are included cytokines and calprotectin and in the metabolomic biomarkers are included high levels of glucose, low levels of lipids, elevated levels of arachidonic acid and low levels of phospholipids.

Keywords: Autoimmune diseases, Biomarkers, Axial Spondyloarthritis, Proteomics, Metabolomics

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα εργασία έχει ως βασικό στόχο την παρουσίαση των υπαρχόντων βιοδεικτών για την Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα. Η ασθένεια αυτή ανήκει στην οικογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων διαταραχών που χαρακτηρίζονται από επιβλαβείς ιδιοπαθείς ανοσολογικές αποκρίσεις του ίδιου του οργανισμού(1). Ειδικότερα, η Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα αποτελεί μια φλεγμονώδη νόσο που περιλαμβάνει την ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και τη μη επιβεβαιωμένη ακτινογραφικά σπονδυλοαρθρίτιδα, η οποία ονομάζεται Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα. Οι βιοδείκτες με την καλύτερη διαγνωστική και προγνωστική αξία έως σήμερα για την Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα είναι το HLA-B27, η CRP και η Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθροκυττάρων (TKE). Ωστόσο, υπάρχει η ανάγκη εύρεσης νέων βιοδεικτών που μπορούν να αναπτυχθούν μέσω τεχνολογιών - omics και στατιστικών προσεγγίσεων. Το πεδίο της γονιδιωματικής, το μικροβίωμα, η μεταγραφωμική, η πρωτεομική και το μεταβολομικό προφίλ πιθανά να οδηγήσουν στην εύρεση καινοτόμων και πιο πληροφοριακών βιοδεικτών, με κλινικές εφαρμογές (2).

II. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή στην ιερολαγόνια άρθρωση και τη σπονδυλική στήλη, την επαναπορρόφηση οστού και την εναπόθεση οστού που μπορεί να οδηγήσει στην αγκύλωση. Μέχρι πρότινος, ο όρος σπονδυλοαρθρίτιδα μπορούσε να περικλείει τις εξής καταστάσεις: ψωριασική αρθρίτιδα, σπονδυλοαρθρίτιδα που σχετίζεται με τη νόσο του ευερέθιστου εντέρου, δραστική αρθρίτιδα και μη διαφοροποιημένη αρθρίτιδα. Σήμερα, η Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα περιλαμβάνει δυο κλινικές εικόνες, τη μη ακτινογραφική σπονδυλοαρθρίτιδα, η οποία ονομάζεται Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και την ακτινογραφική σπονδυλοαρθρίτιδα, η οποία καλείται Αγκυλωτική Σπονδυλίτιδα. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν πόνο στην πλάτη πριν από τα 45 έτη και στις δύο κλινικές μορφές. Ο πόνος διαρκεί για περισσότερο από 3 μήνες και χειροτερεύει τη νύχτα και μετά την ξεκούραση, ενώ βελτιώνεται με τη σωματική άσκηση (3).

Η Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα αναφέρθηκε για πρώτη φορά από αρχαιολόγους, οι οποίοι μελετούσαν μούμιες. Η κλασική περιγραφή της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας συνέβη στα τέλη του 18ου αιώνα από τους Wladimir von Bechterew στη Ρωσία, τον Adolph Strumpell στη Γερμανία και τον Pierre Marie στη Γαλλία. Η νόσος εκδηλώνεται κυρίως σε νεαρά άτομα, 12 έως 45 ετών και πλήττει εννέα φορές περισσότερο το ανδρικό φύλο συγκριτικά με το γυναικείο (4).

III. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Το 85-90% των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα φέρουν το αλληλόμορφο του αντιγόνου HLA-B27, το οποίο είναι πολυμορφικό και έχουν βρεθεί 392 παραλλαγές του. Το γονίδιο HLA-B27 κωδικοποιεί το αντίστοιχο μόριο του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης I, το οποίο είναι ένα περίπλοκο μόριο με μια βαριά αλυσίδα που περιέχει τρεις επικράτειες (domains) και μια αλυσίδα β2-μικροσφαιρίνης. Διαθέτει μια επικράτεια πρόσδεσης πεπτιδίων τα οποία έχουν προκύψει ύστερα από πρωτεόλυση. Το μόριο που κωδικοποιείται από το HLA-B27 αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα των T λεμφοκυττάρων (3).

Μια πιθανή εξήγηση για τον παθολογικό ρόλο του HLA-B27 είναι η υπόθεση της κακής αναδίπλωσης του μορίου και της συσσώρευσης του στο ενδοπλασματικό δίκτυο, λόγω των χημικών ιδιοτήτων του. Συνήθως, μόλις συντίθεται το μόριο σχηματίζεται ένα ετεροτριμερές, το οποίο μεταφέρεται ενδοκυτταρικά και εκτίθεται στη κυτταρική μεμβράνη. Τα HLA-B27 ωριμάζουν μέσα σε 90 λεπτά. Αυτός ο χρόνος επιτρέπει την έκθεση καταλοίπων κυστεΐνης προς οξειδωση στο ενδοπλασματικό δίκτυο, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό δυσουλφιδικών δεσμών. Η συσσώρευση της μη ορθά πτυχωμένης μορφής του HLA-B27 έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μονοπατιών αποικοδόμησης πρωτεϊνών, για την αποφυγή δημιουργίας στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο (3).

Το HLA-B27 μαζί με τις ERAP ερμηνεύουν το 70% του γενετικού κινδύνου ανάπτυξης της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας (ΠΙΝΑΚΑΣ I). Οι ERAP διακρίνονται σε ERAP1 (Endoplasmatic Reticulum Aminopeptidase 1) και ERAP2 (Endoplasmatic Reticulum Aminopeptidase 2), τα οποία είναι γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα, υπεύθυνα για την τροποποίηση και την επεξεργασία αντιγονικών πεπτιδίων στο ενδοπλασματικό δίκτυο.

Οι αμινοπεπτιδάσες ERAP1 και ERAP2 αποτελούν μέλη των μεταλλοπεπτιδασών που εντοπίζονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και τροποποιούν πεπτίδια προκειμένου να φορτωθούν και να παρουσιαστούν από τα MHC τάξης I μόρια (5). Πολυμορφισμοί στις αμινοπεπτιδάσες ERAP1 και ERAP2 έχουν συσχετιστεί με την Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και συνεισφέρουν σε ποσοστό 15-25% στον κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας στο γενικό πληθυσμό.

Η ERAP1 είναι το βασικό ένζυμο του ενδοπλασματικού δικτύου που αναλαμβάνει την τροποποίηση των πεπτιδίων, ενώ η ERAP2 έχει λιγότερο σημαντικό ρόλο. Ο ρό-

λος της ERAP1 είναι διπλός. Αρχικά, θα πέψει το αμινοτελικό άκρο των πεπτιδίων για να προκύψει το κατάλληλο μέγεθος προκειμένου αυτά να συνδεθούν με τα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας και να παρουσιαστούν στην επιφάνεια των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων ή των NK κυττάρων (5).

Παρά το γεγονός ότι οι πολυμορφισμοί στο ERAP1 έχουν συσχετιστεί με την Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα, μέσω αύξησης της διάσπασης του υποδοχέα TNF, δε φαίνεται να είναι βασικός αυτός ο ρόλος τους για την ανάπτυξη της νόσου. Η ERAP2 διαφέρει στο ότι προτιμά μικρότερα πεπτίδια (7-8 αμινοξέων) και παράγεται σε χαμηλότερα επίπεδα από την ERAP1. Διαφέρουν ακόμη και στην ενεργότητά τους, καθώς η ERAP1 προτιμά υποστρώματα με υδρόφοβα αμινοξικά κατάλοιπα στο αμινοτελικό άκρο και καρβοξυτελικό άκρο ενώ η ERAP2 προτιμά υποστρώματα με βασικά κατάλοιπα στο αμινοτελικό άκρο και δεν έχει προτίμηση στο καρβοξυτελικό άκρο (5).

Ο μηχανισμός της γενετικής συσχέτισης της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας με την ERAP1 είναι αδιευκρίνιστος, αλλά φαίνεται ότι συμμετέχει στην παθογένεια είτε μέσω της δημιουργίας ποικιλίας πεπτιδίων που προσδένονται στο HLA-B27, είτε μέσω της δημιουργίας διαφόρων ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων μορφών HLA-B27. Οι μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας του γονιδίου ERAP1 επηρεάζουν την έκφραση της βαριάς αλυσίδας του μορίου HLA-B27, το διμερισμό και την αναδίπλωσή του και μειώνουν τα επίπεδα των ομοδιμερών του στην κυτταρική επιφάνεια (5).

Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της κυτταροκίνης IL-23, παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης και στην ενεργοποίηση των Th17 κυττάρων. Η συσχέτιση του IL23R με τις φλεγμονώδεις παθήσεις υπογραμμίζει το ρόλο της διαταραχής του άξονα IL-23/Th17 στις νόσους αυτές (ΠΙΝΑΚΑΣ I).

Το γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί την κυτταροκίνη IL-1α, συμμετέχει στη ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Αν και η πιθανή συσχέτισή του με φλεγμονώδεις νόσους παραμένει υπό διερεύνηση, οι μεταλλάξεις στο IL1A ενδέχεται να επηρεάζουν τη φλεγμονώδη απόκριση (ΠΙΝΑΚΑΣ I).

ΠΙΝΑΚΑΣ I

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΤΟΠΟΙ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΞΟΝΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Γονίδια	Λειτουργία	Συσχέτιση
HLA - B	Αντιγονοπαρουσίαση	Συσχέτιση
ERAP 1	Αμινοπεπτιδάση	Συσχέτιση
IL23R	Υποδοχέας Κυτταροκίνης	Συσχέτιση
IL1A	Φλεγμονώδης Κυτταροκίνη	Πιθανή Συσχέτιση

Kreshpa K. Karkalousos P, Axial spondyloarthritis. J Med Sci, 2025; July(3):10-14

IV. ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

CRP και TKE

Η C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (CRP) και η Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) χρησιμοποιούνται εκτεταμένα στη διάγνωση της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας και παρουσιάζουν σημαντική αξία ως προγνωστικοί βιοδείκτες για την έκβαση της θεραπείας. Ως διαγνωστικός βιοδείκτης η CRP στον ορό εμφανίζει μόλις 50% ευαισθησία και 80% ειδικότητα, τιμές μικρότερες από εκείνες της MRI ή του HLA-B27 (6).

Τα βασικά επίπεδα της συγκέντρωσης της CRP είναι χρήσιμα και για την εκτίμηση της απόκρισης στη θεραπεία με διάφορους βιολογικούς παράγοντες. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και φυσιολογικά επίπεδα CRP αποκρίνονται σε θεραπείες με TNF αναστολείς και IL-17 αναστολείς, όχι με μεγάλη διαφορά από τους ασθενείς που δέχτηκαν placebo αγωγές (6)(7)(8). Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) και η Ιντερλευκίνη-17 (IL-17) είναι κυτταροκίνες, οι οποίες παράγονται από το σώμα μας και εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις και ανοσολογικές διαδικασίες. Οι αναστολείς TNF και IL-17 χρησιμοποιούνται στη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων, με σκοπό να αναστείλουν τη δράση των κυτταροκινών αυτών, εμποδίζοντάς τες να προσκολληθούν στους αντίστοιχους υποδοχείς.

Στους ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα τα υψηλά επίπεδα CRP και TKE συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης οστεοποίησης στους συνδέσμους της σπονδυλικής στήλης, όπως στα συνδεσμοφύτα. Το φάρμακο που χορηγείται για την αντιμετώπιση της νόσου είναι το golimumab. Η δραστική ουσία αυτού του φαρμάκου είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει στη δράση του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α). Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με golimumab παρουσιάζουν χαμηλές εβδομαδιαίες συγκεντρώσεις CRP και μικρό σχηματισμό συνδεσμοφύτων. Παραδόξως η μείωση στα επίπεδα της CRP με τη θεραπεία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας συνδεσμοφύτων, πιθανώς διότι ασθενείς με υψηλότερες τιμές CRP είναι πιο πιθανό να αποκριθούν στη θεραπεία (6).

HLA-B27

Στον πληθυσμό της Ευρώπης, το 85% των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα είναι HLA-B27 θετικοί, συγκριτικά με το 8% των υγιών ατόμων. Η ειδικότητα του HLA-B27 για τη νόσο είναι μικρή, καθώς μόνο το 6% των φορέων του γονιδίου αναπτύσσει Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα. Τα ομοζυγωτικά άτομα για το HLA-B27 παρουσιάζουν κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου 3,3 φορές μεγαλύτερο από τα ετεροζυγωτικά, αλλά στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό οι ομόζυγοι αποτελούν το 4%. Οι HLA-B27 θετικοί ασθενείς παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά απόκρισης στη θεραπεία με TNF αναστολείς συγκριτικά με τους HLA-B27 αρνητικούς ασθενείς. Συνεπώς ο HLA-B27 ως βιοδείκτης δεν μπορεί να αξιολογηθεί ευρέως (6).

V. ΠΡΩΤΕΟΜΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Οι συγκεντρώσεις ορισμένων κυτταροκινών αυξάνονται στους ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα και συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου, όπως επίσης και με την απόκριση σε θεραπείες. Η ιντερλευκίνη 6 (IL6) έχει μελετηθεί για πιθανή σχέση της με τη MRI φλεγμονή σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα που λαμβάνουν τον παράγοντα anti-TNF golimumab (9). Η συσχέτιση αυτή δεν διευκρινίστηκε αν επηρεαζόταν και από τα επίπεδα της CRP (2). Η MRI φλεγμονή αναφέρεται σε χαρακτηριστικά ευρήματα που απεικονίζουν φλεγμονή στις αρθρώσεις, τους ιστούς της σπονδυλικής στήλης και των ιερολαγόνιων αρθρώσεων.

ΚΑΛΠΡΟΤΕΚΤΙΝΗ

Η καλπροτεκτίνη αποτελεί μια ετεροδιμερή πρωτεΐνη που προσδένει ασβέστιο και εντοπίζεται στο ερειστικό σύστημα των ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα. Η προφλεγμονώδης δράση της καλπροτεκτίνης εκδηλώνεται μέσω του υποδοχέα TLR4. Σε μια μελέτη 262 ασθενών και 260 υγιών ατόμων, τα επίπεδα της καλπροτεκτίνης βρέθηκαν υψηλότερα στους ασθενείς και η ευαισθησία του βιοδείκτη ήταν 80,2% και η ειδικότητα 92,7%, με οριακή τιμή (cut-off value) 151 ng/mL, η τιμή αυτή έχει οριστεί για να διαχωρίσει τα θετικά από τα αρνητικά αποτελέσματα. Η οριακή τιμή αυτή είναι το σημείο, στο οποίο θα αποφασιστεί αν η τιμή είναι αρκετά υψηλή για να θεωρηθεί παθολογική. Τα επίπεδα της καλπροτεκτίνης στον ορό και στα κόπρανα και της CRP συσχετίζονται ανεξάρτητα με ενδείξεις φλεγμονής του εντέρου σε ασθενείς με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα σε πρώιμο στάδιο (2)(10).

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ANTI-CD74

Μια κατηγορία αυτοαντισωμάτων που παράγονται στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα είναι τα αυτοαντισώματα έναντι του μορίου CD74, το οποίο ανήκει στο μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας τάξης II (11). Μπορεί να επηρεάσει τη διαφοροποίηση των Β κυττάρων και προσδένεται στον ανασταλτικό παράγοντα των μακροφάγων, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα NF-Kb (Nuclear Factor) και κατ'επέκταση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών (2). Ο πυρηνικός παράγοντας NF-Kb είναι μία πρωτεΐνη-μεταγραφικός παράγοντας. Αυτός ο παράγοντας ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στη φλεγμονή, την ανοσολογική απόκριση και τη κυτταρική επιβίωση

VI. ΜΕΤΑΒΟΛΟΜΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Οι μεταβολομικοί βιοδείκτες της Αξονικής Σπονδυλοαρθρίτιδας βασίζονται κυρίως στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των παραγώγων της. Λόγω της ευαισθησίας της ανλυτική μεθόδων της μεταβολομικής, μπορούν να ανιχνευθούν ανεπαίσθητες μεταβολές στα βιολογικά μονοπάτια και να εξαχθούν πληροφορίες για τους μηχανισμούς παθογένεσης που προκαλούν τη νόσο. Μετά από συγκρίσεις αυτών με

αντίστοιχα υγιών μαρτύρων, ορισμένα παθολογικά μεταβολικά πρότυπα ασθενών με Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα είναι παρόμοια με αυτά ασθενών με άλλες ρευματικές παθήσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Τέτοια παθολογικά μεταβολικά πρότυπα είναι τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, τα μειωμένα επίπεδα λιπιδίων, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτές και η αρθρίτιδα μοιράζονται τους ίδιους μηχανισμούς της ανοσοφλεγμονώδους δυσρύθμισης, ενώ οι συγκεκριμένοι μεταβολίτες που βρέθηκαν να αλλοιώνονται μόνο στη σπονδυλοαρθρίτιδα υποδηλώνουν ένα νέο μηχανισμό παθογένεσης (7). Αλλαγές παρατηρούνται και στα επίπεδα των μεταβολιτών της μεμβράνης, συγκεκριμένα το αραχιδονικό οξύ αυξάνεται λόγω της ενεργοποίησης των ενζύμων φωσφολιπάσης και λιποξυγενάσης, ενώ τα επίπεδα των φωσφολιπιδίων μειώνονται λόγω της υπερβολικής διάσπασης της φωσφολιπάσης.

Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, ηλεκτρικού οξέος, μηλικού οξέος και γαλακτικού έχουν υποστηριχθεί από άφθονα στοιχεία, που υποδεικνύουν, τον αυξημένο αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης. Η αλλαγή του μεταβολισμού των υδατανθράκων μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) (7).

Τα μειωμένα επίπεδα λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα των ακόρεστων λιπαρών οξέων, υποδηλώνουν την αυξημένη χρήση τους υπό φλεγμονώδεις συνθήκες. Τα λιπαρά οξέα μεταβολίζονται με β-οξειδωση για να καλύψουν την ενεργειακή ζήτηση, η οποία αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα κετονικών σωμάτων. Σχετική μελέτη in vitro βρήκε ανοδικές τάσεις στα επίπεδα των πρωτεϊνών που σχετίζονται με την β-οξειδωση λιπαρών οξέων στα συνδεδεμένα κύτταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες ασθενών με την νόσο (13).

VII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εξέλιξη στον τομέα της βιοχημείας πρόσφερε στους ερευνητές τη δυνατότητα να ερευνήσουν τους τομείς της πρωτεομικής και της μεταβολομικής για να αναζητήσουν νέους βιοδείκτες, οι οποίοι εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των αντίστοιχων νοσημάτων και μπορούν να προσφέρουν ασφαλή και γρήγορα συμπεράσματα. Για να γίνει αυτό χρειάστηκαν δεκαετίες ερευνών για τους μηχανισμούς και τις μεταβολές της κυτταρικής δραστηριότητας έως ότου αποκρυπτογραφήθηκαν τα βασικά μονοπάτια για την πρόκληση των αντίστοιχων νοσημάτων.

Στην Αξονική Σπονδυλοαρθρίτιδα οι πρωτεομικές μελέτες έχουν εντοπίσει αρκετές πρωτεΐνες που σχετίζονται με φλεγμονή και τις ανοσολογικές αποκρίσεις που την χαρακτηρίζουν. Αυτές οι ανακαλύψεις έχουν προσφέρει νέες πληροφορίες σχετικά με την παθοφυσιολογία της νόσου, βοηθώντας τους κλινικούς ιατρούς να στοχεύουν πιο εξειδικευμένα με τα κατάλληλα θεραπευτικά σχήματα. Από την άλλη, οι μεταβολομικές αναλύσεις έχουν επισημάνει αλλαγές στα μεταβολικά μονοπάτια, όπως αλλαγές στον μεταβολισμό των λιπιδίων, που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως νέοι βιοδείκτες για τη δραστηριότητα και την εξέλιξη της νόσου.

Το μέλλον της έρευνας των βιοδεικτών στη μελετούμενη αυτοάνοση πάθηση έγκειται στην ενσωμάτωση της πρωτεϊνικής και της μεταβολομικής με παραδοσιακές προσεγγίσεις για την ανάπτυξη ολοκληρωμένων ομάδων βιοδεικτών. Οι ομάδες αυτές θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη διαγνωστική ακρίβεια, τη διαστρωμάτωση των ασθενών και τις εξατομικευμένες στρατηγικές θεραπείας. Στην Αξονική Απονδυλοαρθρίτιδα, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στην αναζήτηση πρωτεομικών και μεταβολομικών βιοδεικτών με μεγαλύτερη ειδικότητα για τη νόσο και στην ενσωμάτωσή τους με απεικονιστικά και κλινικά δεδομένα για την ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων για την πρόοδο της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

EΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου, την αδελφή μου Τζένη, τους γονείς μου και τον άνθρωπο μου Διονύση. Χωρίς την οικογένεια μου δεν θα μπορούσα να πραγματοποιήσω τα όνειρά μου. Με βοήθησαν σε όλους τους τομείς, τόσο ψυχολογικά όσο και στη συγγραφή αυτής της διπλωματικής. Ευχαριστώ πολύ και τους καθηγητές μου Πέτρο Καρκαλούσο, Μαρία Τράπαλη και Χριστίνα Φούντζουλα για τη πολύτιμη βοήθεια τους.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, et al. Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis & Rheumatology*. 2022 Dec 19;74(12):2032–41, DOI: 10.1002/art.41214
2. Maksymowych WP. Biomarkers for Diagnosis of Axial Spondyloarthritis, Disease Activity, Prognosis, and Prediction of Response to Therapy. *Front Immunol*. 2019 Mar 7;10. DOI:10.3389/fimmu.2019.00305
3. Del Vescovo S, Venerito V, Iannone C, Lopalco G. Uncovering the Underworld of Axial Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 30;24(7):6463, DOI: 10.3390/ijms24076463
4. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1511–21, DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221035
5. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules*. 2020 Oct 20;10(10):1461, DOI: 10.3390/biom10101461
6. Brown MA, Li Z, Cao KAL. Biomarker development for axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Aug 30;16(8):448–63. DOI: 10.1038/s41584-020-0450-0
7. Baraliakos X, Szumski A, Koenig AS, Jones H. The role of C-reactive protein as a predictor of treatment response in patients with ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun 1;48(6):997–1004. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.10.019
8. Siebuhr AS, Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Lories RJ, De Vlam K. CRP and a biomarker of type I collagen degradation, CIM, can differentiate anti-inflammatory treatment

Kreshpa K, Karkalousos P, Axial spondyloarthritis. *J Med Sci*, 2025; July(3):10-14

response in ankylosing spondylitis. *Biomark Med*. 2016 Feb 1;10(2):197–208, DOI:10.2217/bmm.15.119

9. Inman RD, Baraliakos X, Hermann KGA, Braun J, Deodhar A, van der Heijde D, et al. Serum biomarkers and changes in clinical/MRI evidence of golimumab-treated patients with ankylosing spondylitis: Results of the randomized, placebo-controlled GO-RAISE study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec 28;18(1). DOI: 10.1186/s13075-016-1200-1
10. Jarlborg M, Courvoisier DS, Lamacchia C, Martinez Prat L, Mahler M, Bentow C, et al. Serum calprotectin: A promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020 May 6;22(1), DOI:10.1186/s13075-020-02190-3
11. Ziade NR, Mallak I, Merheb G, Ghorra P, Baerlecken N, Witte T, et al. Added value of anti-CD74 autoantibodies in axial spondyloarthritis in a population with low HLA-B27 prevalence. *Front Immunol*. 2019;10(MAR). DOI: 10.3389/fimmu.2019.00574
12. Huang T, Pu Y, Wang X, Li Y, Yang H, Luo Y, et al. Metabolomic analysis in spondyloarthritis: A systematic review. *Front Microbiol*. 2022 Sep 2;13, DOI: 10.3389/fmicb.2022.9
13. Wang W, Yang G jin, Zhang J, Chen C, Jia Z yu, Li J, et al. Plasma, urine and ligament tissue metabolite profiling reveals potential biomarkers of ankylosing spondylitis using NMR-based metabolic profiles. *Arthritis Res Ther*. 2016 Oct 22;18(1), DOI: 10.1186/s13075-016-1139-2