

Πρόλογος

Από τότε που εμφανίστηκε η «επιστημονική σκέψη», με την έννοια της «παρατήρησης» και της «δοκιμής» ακόμα, η κίνηση του ανθρώπινου σώματος τέθηκε στο επίκεντρο των θεωρητικών αναζητήσεων και των πρακτικών εφαρμογών. Στη σύγχρονη ιατρική, η κίνηση είναι το αντικείμενο των περισσότερων ιατρικών εξειδικεύσεων. Ορθοπεδική, Ρευματολογία, Νευρολογία, Φυσιολογία και πιο έμμεσα Νευροχειρουργική, Καρδιολογία, Αγγειοχειρουργική είναι ειδικότητες που ασχολούνται με τη δυνατότητα του ανθρώπινου οργανισμού να μετακινείται, να αλληλεπιδρά με τους άλλους ανθρώπους και το περιβάλλον του. Η έννοια της «αναπηρίας» ήταν μέχρι τα πρόσφατα χρόνια στενά συνδεδεμένη, αν όχι ταυτόσημη, με την αδυναμία του ανθρώπου να μετακινηθεί και να αυτοεξυπηρετηθεί ορίζοντας και χρησιμοποιώντας τα μέλη του σώματός του. Και όχι άδικα, καθώς ολόκληρος ο ανθρώπινος πολιτισμός είναι αποτέλεσμα συνδυασμού της επεξεργασίας (Κεντρικό νευρικό σύστημα) και ενέργειας (Μυοσκελετικό σύστημα) επί των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων. Όλα τα υπόλοιπα συστήματα οργάνων υπάρχουν για να υποστηρίξουν αυτά τα δύο.

Το κινητικό (μυοσκελετικό) σύστημα αποτελείται από τα οστά, τις συνδέσεις τους (αρθρώσεις+σύνδεσμοι) και τους μύες, που κινούν τα οστά, υπό την εννοχήστρωση του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Και ενώ όλα τα επιμέρους «κομμάτια του παζλ» επωφελούνται κατά τη διάρκεια της κίνησης, καθώς με τη φόρτισή τους διατηρούνται-συντηρούνται σε «φόρμα», οι συνδέσεις τους και κυρίως οι αρθρώσεις φθείρονται, «κουράζονται» και εκφυλίζονται συνεχώς. Ακόμα, όμως, και όταν οι αρθρώσεις «ξεκουράζονται» η έκπτωση της λειτουργίας τους είναι κάτι αναπόφευκτο με την πάροδο του χρόνου. Και η ιατρική κοινότητα συνεχώς «ασχολείται» με την διατήρηση της απρόσκοπτης λειτουργίας τους, άλλες φορές με σημαντική επιτυχία και άλλες επι ματαίω...

Οι ανθρώπινες αρθρώσεις δέχονται σημαντική καταπόνηση κατά τη διάρκεια της κίνησης, ενώ λόγω της ιδιαιτερότητας του μεταβολισμού τους, είναι δύσκολο να ανταπεξέλθουν σε ραγδαίες διαταραχές της ομοιοστασίας των συνθηκών λειτουργίας τους. Η συνεχής ανάγκη τους να προσαρμόζονται σε νέες θέσεις, συνεχώς μεταβαλλόμενες δυνάμεις φόρτισης και στις αλλαγές της σύστασης των οργανικών και ανόργανων συστατικών που τις δομούν ή τις λιπαίνουν, κάνουν τις αρθρώσεις ευάλωτες σε φλεγμονώδεις διαδικασίες, μηχανική εκ-

φύλιση, τροφικές αλλοιώσεις, χημική αποδόμηση. Όλα τα παραπάνω μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές στη δομή τους και άρα να επηρεάσουν την λειτουργικότητά τους σε επίπεδο εύρους κίνησης, πλαστικότητας και συνοχής, με φυσικό επακόλουθο το άλγος και την δυσκαμψία της άρθρωσης.

Τρεις ξεχωριστές κατηγορίες παθολογίας της άρθρωσης, που αντιπροσωπεύουν διαφορετικούς μηχανισμούς προσβολής των αρθρικών δομών θα τεθούν ακολούθως σε σύγκριση: οι διαβρώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), τα συνδεσμοφυτα-οστεόφυτα των οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών -με κύριο εκπρόσωπο την αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ)- και η σκλήρυνση και τα οστεόφυτα της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ). Στην περίπτωση της ΡΑ η προσβολή των αρθρώσεων γίνεται στα πλαίσια ενός αυτοάνοσου μηχανισμού, και με τη συμμετοχή αυτοαντισωμάτων, ενώ στην ΑΣ η φλεγμονή στις αρθρώσεις οδηγεί όχι σε διάβρωση, αλλά σε τοπική υπερτροφία των αρθρικών επιφανειών, χωρίς τη μεσολάβηση αυτοαντισωμάτων. Τέλος, στην περίπτωση της ΟΑ, η σκλήρυνση και οστεοφύτωση των αρθρικών επιφανειών, με συνοδό διάβρωση του επιφανειακού χόνδρου, επέρχεται χωρίς σημαντική προηγηθείσα φλεγμονώδη διεργασία στην περιοχή της άρθρωσης.

Και ενώ σε όλες τις ανωτέρω παθήσεις έχουν ήδη επέλθει σημαντικές κατακτήσεις, τόσο στη γνώση των μηχανισμών πρόκλησής τους, όσο και στη θεραπεία τους, η ιατρική επιστήμη αδυνατεί να κάνει το βήμα παραπάνω για να μεταβεί από την ανακούφιση του άλγους στην εξάλειψή του, από την ύφεση της νόσου στην ίαση...

Στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος έχει βρεθεί την τελευταία πενταετία κυρίως, η συμμετοχή του μοριακού μονοπατιού Wnt στον οστικό μεταβολισμό, καθώς φαίνεται ότι η ενεργοποίησή του έχει αναβολική δράση στον οστικό ανασχηματισμό (remodeling). Αντίθετα, αναστολή του σε εξωκυττάριο ή ενδοκυττάριο επίπεδο φαίνεται να οδηγεί σε απώλεια οστίτη ιστού. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση χειραγώγησης του μονοπατιού Wnt, μέσω των εξωκυττάρων ανασταλτών του, τόσο για θεραπευτικούς όσο και για διαγνωστικούς σκοπούς.

Στη συνέχεια θα γίνει προσπάθεια να αποσαφηνιστεί ο ρόλος ενός από τους εξωκυττάρους ανταγωνιστές του Wnt μονοπατιού, του Dickkopf-1 (Dkk-1) στην παθοφυσιολογία της βλάβης που υπάρχει σε κάθε μία από τις νοσολογικές οντότητες που αναφέρθηκαν ανωτέρω. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καθώς και η συγκριτική μελέτη των δημοσιευμένων αποτελεσμάτων σε κλινικές δοκιμές ή σε ζωικά μοντέλα εργαστηρίου, έχει σκοπό την ανάδειξη του παράγο-

ντα Dkk-1 ως πιθανό βιοδείκτη ή ακόμα και θεραπευτικό στόχο. Με ποιόν τρόπο, σε ποιά μορφή, με ποιές δυνατότητες και σε ποιά (ή ποιές) από τις τρεις παραπάνω παθήσεις που προσβάλλουν τις αρθρώσεις, PA-AΣ-OA, θα μπορούσε να γίνει η χρήση του Dkk-1 απομένει να αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες.

Εισαγωγή

1.1 Η ανθρώπινη άρθρωση [1,2]

Η σύνδεση μεταξύ δύο παρακείμενων οστών γίνεται με την παρεμβολή ενός τρίτου ιστού που επιτρέπει την κίνηση μεταξύ των δύο. Ανάλογα με το είδος, τη σύσταση και την ευενδετότητα του παρεμβαλλόμενου ιστού, η κίνηση μεταξύ των αρθρικών επιφανειών επιτρέπεται σε διαφορετικό εύρος και επίπεδο. Σε μία γενικότερη θεώρηση η δομή τους έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, με «παραλλαγές» ανάλογα με την κατηγορία της άρθρωσης, ενώ διαφορές παρατηρούνται και στις παθολογικές μεταβολές που παρουσιάζουν με την πάροδο του χρόνου και τη φθορά που υφίστανται.

1.1.1 Κατηγορίες των αρθρώσεων

Οι αρθρώσεις, με βάση την κινητικότητα που επιτρέπουν, χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις συναρθρώσεις, οι οποίες επιτρέπουν ελάχιστη έως ήπια κίνηση μεταξύ των συντασσόμενων οστών, και τις διαρθρώσεις, οι οποίες επιτρέπουν μέτρια ως πολύ ευρεία κίνηση σε ένα ή περισσότερα επίπεδα. Επιπλέον, οι συναρθρώσεις, ανάλογα με τον ιστό που παρεμβάλλεται μεταξύ των αρθρικών επιφανειών χωρίζονται σε τρεις υποκατηγορίες: συνοστεώσεις (οστίτης ιστός) με κυριότερο παράδειγμα τις ραφές του κρανίου, συγχονδρώσεις (χόνδρινος ιστός) με «γνωστότερο» αντιπρόσωπο τις αρθρώσεις της σπονδυλικής στήλης και συνδεσμώνσεις (ινώδης ιστός), όπως είναι π.χ. η κνημοπερωναϊκή συνάρθρωση. Σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο κατηγοριών είναι η ύπαρξη του αρθρικού υγρού, ενός υγρού με μεγάλο ιξώδες, που παρέχει την απαραίτητη λίπανση, αλλά και τον χώρο για να πραγματοποιηθεί κίνηση μεταξύ των αρθρικών επιφανειών. Το αρθρικό υγρό βρίσκεται μόνο στις διαρθρώσεις, εντός του περιβλήματος τους, του αρθρικού υμένα. Στο παρόν κείμενο θα αναφερθούμε μόνο στην περίπτωση των διαρθρώσεων, καθώς είναι αυτές οι αρθρώσεις που όταν προσβάλλονται έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο στην κινητικότητα του σώματος.

1.1.2 Δομή της (δι)άρθρωσης

Οι διαρθρώσεις αποτελούνται από τις αρθρικές επιφάνειες των συντασσόμενων οστών, οι οποίες καλύπτονται από ένα στρώμα υαλοειδούς χόνδρου, το μεσάρθριο διάστημα, δηλαδή την σχισμή που υπάρχει ανάμεσα στις αρθρικές επιφάνειες και τον αρθρικό υμένα, από συνδετικό ιστό που εναγκαλίζει τις συντασσόμενες αρθρικές επιφάνειες και περιλαμβάνει το μεσάρθριο διάστημα. Το μεσάρθριο δι-

άστημα είναι πλήρες ενός υγρού με μεγάλο ιξώδες και στενές δυνάμεις συνάφειας με τις χόνδρινες αρθρικές επιφάνειες που ονομάζεται αρθρικό υγρό. Επικουρικά στοιχεία των αρθρώσεων αποτελούν οι διάρθριοι ινώδεις χόνδροι, όπως είναι ο μηνίσκος στην άρθρωση του γόνατος, ρόλος των οποίων είναι κυρίως η «ευθυγράμμιση» και εξομάλυνση των απέναντι αρθρικών επιφανειών και οι σύνδεσμοι που βρίσκονται παρά αλλά και εντός των αρθρώσεων, με κύριο σκοπό την διατήρηση των αρθρικών επιφανειών εντός τροχιάς κατά την κίνησή τους και την ταυτόχρονη αποφυγή υπέρμετρης (και άρα πιθανώς επιβλαβούς) μετακίνησης.

1.1.2.1 Ο αρθρικός χόνδρος

Ο χόνδρινος ιστός που καλύπτει κάθε μία από τις αντιτασσόμενες αρθρικές επιφάνειες ονομάζεται και υαλοειδής. Μακροσκοπικά παρουσιάζεται σαν υπόλευκος, αδιαφανής ιστός, με στιλπνή, λεία και υγρή επιφάνεια και αυξημένη ελαστικότητα. Καλύπτει ολόκληρη την επιφάνεια του οστού που συμμετέχει στην άρθρωση και βρίσκεται εντός του αρθρικού θυλάκου. Από πλευράς σύστασης το 60-80% του όγκου του αποτελείται από νερό. Το υπόλοιπο 20-40% που καλύπτει το ξηρό βάρος του ισοκατανέμεται: 50% ίνες κολλαγόνου (τύπου II) και 50% χονδροκύτταρα και ενώσεις του διάμεσου χώρου (πρωτεογλυκάνες, όπως η αγκρεκάνη, ανόργανα άλατα, ιχνοστοιχεία, λιπίδια). Η διάμετρος (πάχος) του αρθρικού χόνδρου ποικίλλει ανάλογα με την αρθρική επιφάνεια που καλύπτει από 2 έως 4 mm και μεταβάλλεται συνεχώς με τις φορτίσεις που δέχεται. Ο αρθρικός χόνδρος δεν περιέχει αγγεία, αλλά ούτε και νευρικές ίνες. Η παραγωγή της θεμέλιας ουσίας του χόνδρου είναι αποκλειστική ευθύνη των χονδροκυττάρων.

Στον ενήλικα, ώριμο σκελετό ο υαλοειδής χόνδρος των διαρθρώσεων αποτελείται από τέσσερις ζώνες, που ξεκινώντας από το μεσάρθριο διάστημα και με κατεύθυνση το σπογγώδες οστό είναι: η επιφανειακή, η μεταβατική, η ακτινωτή και η αποτιτανωμένη. Η διάταξη και το σχήμα των χονδροκυττάρων, καθώς και η πυκνότητα, διάταξη και κατεύθυνση των ινών του κολλαγόνου τύπου II γίνεται με διαφορετικό τρόπο σε κάθε μία από τις παραπάνω στοιβάδες του υαλοειδούς χόνδρου. Στην επιφανειακή στοιβάδα οι κολλαγόνες ίνες είναι παράλληλες με την επιφάνεια, πολύ κοντά η μία στην άλλη, διατασσόμενες ανάμεσα σε αποπεπτατισμένα χονδροκύτταρα με την ίδια φορά. Αυτή η στοίχιση επιτρέπει στον χόνδρο να διατηρεί ακέραια την επιφάνεια του και να ανθίσταται σε διαφορικές δυνάμεις κατά τις κινήσεις, αποφεύγοντας τις ρήξεις. Στη μεταβατική ζώνη, η παράλληλη διάταξη χάνεται καθώς προχωρούμε προς το εσωτερικό του χόνδρου, με τα κύτταρα πιο ακανόνιστα και τις κολλαγόνες ίνες με σταδιακή αλλαγή προσανατολισμού και αύξηση του πάχους. Τα χονδροκύτταρα στην ακτινωτή ζώνη γίνονται πιο συμπαγή, μικρότερα σε μέγεθος και τοποθετούνται

σε στήλες, ανάμεσα σε κάθετες στη επιφάνεια του χόνδρου κολλαγόνες ίνες, οι οποίες προσαρμόζονται στη φορά των δυνάμεων φόρτισης που δέχεται ο χόνδρος. Η αποπιτανωμένη ζώνη περιέχει κύτταρα με πυκνή διάταξη ανάμεσα σε διάπλεκόμενες κολλαγόνες ίνες, ενώ η θεμέλια ουσία περιέχει περισσότερα ανόργανα στοιχεία και λιγότερο νερό, καθώς μεταβαίνουμε από χόνδρινο σε οστίτη ιστό.

Πολύ σημαντικό συστατικό της θεμέλιας ουσίας του χόνδρου αποτελούν σύνθετες πρωτεΐνες που παράγονται και εκκρίνονται από τα χονδροκύτταρα και ονομάζονται πρωτεογλυκάνες. Είναι πρωτεΐνες υδρόφιλες που έχουν την ικανότητα να συνδέονται με το υαλουρονικό οξύ από το αρθρικό υγρό και να δεσμεύουν μεγάλες ποσότητες νερού, δίνοντας ελαστικότητα και αντοχή στον υαλοειδή χόνδρο. Πρέπει τέλος να σημειωθεί ότι στις διαρθρώσεις ο υαλοειδής χόνδρος δεν καλύπτεται από περιχόνδριο.

1.1.2.2 Ο αρθρικός υμένας (θύλακος)

Ο αρθρικός υμένας περιβάλλει τις αρθρικές επιφάνειες που συντάσσονται στη (δι)άρθρωση, διαμορφώνοντας και ορίζοντας ουσιαστικά την αρθρική κοιλότητα. Εκτός των αρθρικών επιφανειών με τον υαλοειδή χόνδρο, περιέχει το αρθρικό υγρό που γεμίζει την αρθρική σχισμή (μεσάρθριο διάστημα), ενώ μερικές φορές μπορεί να εσωκλείει και επικουρικά στοιχεία, όπως οι μηνίσκοι. Ο αρθρικός υμένας αποτελείται από μόνο τρεις πολύ λεπτές στιβάδες: την ινώδη (ή επενδυματική), που βρίσκεται εξωτερικά και περιέχει άφθονα ινίδια κολλαγόνου, πρωτεογλυκάνες και τα επενδυματικά κύτταρα, την αγγειακή στιβάδα, που είναι η ενδιάμεση ζώνη, και εσωκλείει εκτεταμένο δίκτυο τριχοειδών και εσωτερικά την υμενική ζώνη. Η τελευταία αυτή εσωτερική ζώνη, έρχεται σε άμεση επαφή με τις χόνδρινες επιφάνειες και το αρθρικό υγρό. Αποτελείται μόνο από 1 έως 4 στιβάδες κυττάρων, δύο μόνο τύπων, Α και Β. Τα κύτταρα τύπου Α ανήκουν στην κατηγορία των μακροφάγων (μονοκύτταρα) και έχουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες. Τα κύτταρα τύπου Β προέρχονται από τις ινοβλάστες και κύριος ρόλος τους είναι η παραγωγή δομικών συστατικών (υαλουρονικό οξύ, προσταγλανδίνες) και ενζύμων (πρωτεάσες, κολλαγενάσες) του αρθρικού υγρού. Ο αρθρικός υμένας αναδιπλώνεται και επαλείφει τις αρθρικές επιφάνειες και τυχόν επικουρικά στοιχεία, έτσι ώστε να καταλαμβάνει όσο το δυνατό λιγότερο όγκο, αλλά και να δημιουργεί μεγαλύτερη επιφάνεια αλληλεπίδρασης-επαφής με το αρθρικό υγρό, ιδιότητα πολύ σπουδαία για τον σωστό μεταβολισμό των αρθρικών δομών.

1.1.2.3 Το αρθρικό υγρό

Το αρθρικό υγρό είναι ένα υπερδιήθημα του πλάσματος του αίματος που γεμίζει το μεσάρθριο διάστημα και έχει διττή λειτουργία. Αφενός λιπαίνει την άρθρωση, αφετέρου θρέφει τον αρθρικό χόνδρο. Παράγεται από τη διήθηση του αίματος μέσα από το δίκτυο τριχοειδών του αρθρικού υμένα. Έχει

μεγάλο ιξώδες και επαλείφει τις αρθρικές επιφάνειες που συνιστούν την άρθρωση, καθώς και την εσωτερική στιβάδα του αρθρικού υμένα. Η ποσότητά του εντός της φυσιολογικής υγιούς άρθρωσης είναι ελάχιστη και περιέχει γλυκόζη, πρωτεΐνες, λουμπρική και υαλουρονικό οξύ. Περιέχει ακόμα και μικρό αριθμό κυττάρων, λεμφοκύτταρα (20-25%) και μακροφάγα (65-70%), ενώ σε μικρό ποσοστό μπορεί να υπάρχουν ουδετερόφιλα (5-7%) καθώς και κύτταρα από τον αρθρικό υμένα. Το υγρό βρίσκεται συνεχώς σε μία κατάσταση δυναμικής ισορροπίας όσον αφορά τα συστατικά από τα οποία αποτελείται και την ποσότητά του. Παράγονται διαρκώς ποσότητες του μέσα από μια διαδικασία υπερδιήθησης του πλάσματος από τα τριχοειδή του αρθρικού υμένα, ενώ ταυτόχρονα παροχετεύεται ανάλογη ποσότητά του μέσα από τα λεμφαγγεία των παρακείμενων ιστών. Διατηρείται με αυτόν τον τρόπο η ομοιοστασία του περιβάλλοντος της άρθρωσης και κυρίως αναλλοίωτη η δομή του υαλοειδούς χόνδρου, με την χορηγία νέων θρεπτικών συστατικών και O₂ και την ταυτόχρονη απαλλαγή των «απορριμάτων» του μεταβολισμού του (π.χ. CO₂ και γαλακτικό οξύ).

1.1.2.4 Οι σύνδεσμοι

Πρόκειται για ταινίες από ισχυρό συνδετικό ιστό που προσφύονται πέριξ των συμβαλλόμενων αρθρικών επιφανειών, συνήθως εκτός της αρθρικής κοιλότητας, αλλά μερικές φορές και εντός (π.χ. γόνατο, ισχίο) και σκοπό έχουν την διατήρηση της τροχιάς της άρθρωσης στο επιτρεπτό και «φυσιολογικό» επίπεδο, έτσι ώστε να αποφευχθεί κυρίως η υπέρμετρη απομάκρυνση των αρθρικών επιφανειών, με κίνδυνο να υπάρξει διαταραχή των δομικών στοιχείων (χόνδρος, θύλακος, υγρό, οστό). Θα έλεγε κανείς ότι πρόκειται για τη «φρουρά» της άρθρωσης και τα «χαλινάρια» της κίνησης. Είναι τόσο ελαστικοί ώστε να μην υποστούν ρήξη σε μικρές αποκλίσεις, αλλά ταυτόχρονα τόσο ανένδοτοι, από ένα σημείο τάσης και μετά, ώστε να παραμένουν στη θέση τους ακλόνητοι, σταθεροποιώντας την άρθρωση κατά τις διάφορες κινήσεις.

1.1.3 Η φυσιολογία της άρθρωσης

Η κίνηση ανάμεσα σε δύο αρθρικές επιφάνειες γίνεται με ορισμένους «κανόνες». Η παράβαση των κανόνων αυτών έχει ως αποτέλεσμα την προσπάθεια της άρθρωσης να προσαρμοστεί σε νέα δεδομένα, σε μικρό χρονικό διάστημα και να επαναφέρει την ομοιοστασία της στην προηγούμενη «φυσιολογική» κατάσταση. Κατά τη φυσιολογική κίνηση της άρθρωσης, οι προσαρμογές είναι άμεσες, ταχύτατες και αποτελεσματικές, ώστε η άρθρωση να παραμένει έτοιμη και αναλλοίωτη για την επόμενη κίνηση.

Οι δυνάμεις φόρτισης που δέχονται οι αρθρικές επιφάνειες βρίσκουν ανάλογη «αντιμετώπιση» από την παρουσία του αρθρικού υγρού και την προσαρμογή της σύστασης και πάχους του υαλοειδούς χόνδρου.

Το αρθρικό υγρό αποτρέπει τις αρθρικές επιφάνειες να έρθουν σε επαφή, ενώ ταυτόχρονα τις λιπαίνει, μειώνοντας σημαντικά την δύναμη τριβής μεταξύ τους, η οποία θα μπορούσε να δράσει καταστροφικά. Ο συντελεστής τριβής κατά μέσο όρο στις διαρθρώσεις, βρίσκεται στα επίπεδα του 0,002. Επιπροσθέτως, το αρθρικό υγρό, αναπτύσσοντας μεγάλες δυνάμεις συνάφειας με τις χόνδρινες επιφάνειες, τις εμποδίζει να απομακρυνθούν μεταξύ τους κατά την εφαρμογή δυνάμεων έλξης.

Ο υαλοειδής χόνδρος προσαρμόζει το σχήμα και το πάχος του, ανάλογα με το σχήμα και το πάχος της αντιπαραβαλλόμενης αρθρικής επιφάνειας, δεχόμενος τις ανάλογες φορτίσεις. Αυτό διενεργείται ταχύτατα μέσω ανάλογης προσαρμογής της περιεκτικότητας της θεμέλιας ουσίας του σε νερό. Στη διαδικασία αυτή το σπουδαιότερο ρόλο διαδραματίζει η σύνδεση του κολλαγόνου τύπου II με το υδρόφιλο σύμπλοκο των πρωτεογλυκανών με το υαλουρονικό οξύ. Το σύμπλοκο αυτό έχει την ικανότητα να συγκρατεί νερό που μεταφέρεται από το αρθρικό υγρό, διογκώνοντας τον χόνδρο και τον καθιστά ισχυρό και ελαστικό ταυτόχρονα να δεχθεί δυνάμεις θλίψης. Με την αποφόρτιση των δυνάμεων η περίσσεια του ύδατος επιστρέφει στο αρθρικό υγρό. Η διακίνηση του ύδατος σε μια φόρτιση μπορεί να φτάσει μέχρι και το 1/3 της συνολικής ποσότητας που βρίσκεται μέσα στη θεμέλια ουσία του χόνδρου.

Κατά την διάρκεια της ανωτέρω λειτουργίας, λαμβάνει χώρα και ένα ακόμη σημαντικό γεγονός. Αυτό έχει να κάνει με τον μεταβολισμό του υαλοειδούς χόνδρου. Ποσότητες με θρεπτικά υλικά (γλυκόζη, πρωτεΐνες, οξυγόνο) περνούν κατά τη φόρτιση, με παθητική διάχυση, ακολουθώντας το νερό, από το αρθρικό υγρό στη θεμέλια ουσία για να «δώσουν ζωή» στα απομονωμένα χονδροκύτταρα. Στη συνέχεια, με την αποφόρτιση του χόνδρου, και καθώς το νερό «επιστρέφει» με τον ίδιο τρόπο στο αρθρικό υγρό, συμπαρασύρει τα «απόβλητά» τους (διοξειδίο άνθρακα, γαλακτικό οξύ), με τελικό αποδέκτη τους τα φλεβικά και λεμφικά αγγεία των πέριξ του αρθρικού υμένα ιστών.

1.1.4 Εμβρυολογία του χόνδρου[3][4]

1.1.4.1 Εμβρυϊκός χόνδρος και οστεο-χονδρογένεση

Τα πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα (stem cells) που προέρχονται από εμβρυικό μεσόδερμα έχουν την δυνατότητα να εξελιχθούν σε πολλούς τύπους κυττάρων: οστεοβλάστη, χονδροκύτταρο, αδιποκύτταρο (λιποκύτταρο), μυική ίνα και κύτταρο του μυελού (αιμοποιητικό). Η «απόφαση» για την εξέλιξη ενός stem cell λαμβάνεται από ένα κονκλάβιο παραγόντων που αφορά τη «θέση» του στο σώμα, το περιβάλλον, την ύπαρξη ή όχι ορισμένων κυτοκινών και την έκφραση συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων. Σε αυτή την πολύπλοκη ενορχήστρωση σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η αλληλεπίδραση και ισορροπία από «μονοπάτια σηματοδότησης», εκ των οποίων πιο καλά μελετημένα ως τώρα είναι: οι πρω-

τεΐνες hedgehogs (Hhs), οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMPs), ο παράγοντας αύξησης των ινοβλαστών (FGF), η οδός σηματοδότησης Notch/Delta και η αντίστοιχη του Wnt.

Πρόγονος τόσο του χονδροκυττάρου, όσο και του οστεοβλάστη είναι ένα κοινό κύτταρο («οστεο-χονδροβλάστη»). Στο κύτταρο αυτό εκφράζονται οι κύριοι μεταγραφικοί παράγοντες Sox9 και Runx2. Η έκφραση του Sox9 οδηγεί τη διαφοροποίηση του κυττάρου σε χονδροκύτταρο, ενώ του Runx2 σε οστεοβλάστη. Κατά την χονδρογενή οστεοποίηση εκφράζεται νωρίτερα ο Sox9 και ακολουθεί ο Runx2, ενώ στην περίπτωση της υμενογενούς ο Runx2 εκφράζεται ταχύτερα και σε πολύ μεγαλύτερους αριθμούς. Αξίζει να σημειωθεί ότι και στις δύο περιπτώσεις οστεοποίησης απαραίτητη είναι η έκφραση και των δύο μεταγραφικών παραγόντων. Η ισορροπία αυτής της έκφρασης, άρα και της τελικής διαφοροποίησης, βρίσκεται υπό τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυττάρων που αναπτύσσονται σε συνάφεια, μέσω των μονοπατιών της σηματοδότησης Wnt (canonical pathway), των πρωτεϊνών (Indian) Hedgehogs (Ihh), των BMPs και των FGFs.

Η Wnt σηματοδότηση είναι κατεξοχήν υπεύθυνη για την διαφοροποίηση σε οστεοβλάστη. Παρουσία μόνο αυτής αναστέλλεται σημαντικά η χονδρογένεση. Αντιθέτως, απουσία αυτής, κυρίως μέσω αναστολής από εξωκυττάριους ανταγωνιστές της οδού, όπως είναι π.χ. ο Dickkopf-1 και η σκληροστίνη, η διαφοροποίηση εκτρέπεται προς την κατεύθυνση του χονδροκυττάρου.

Η Ihh σηματοδότηση παίζει σημαντικό ρόλο μόνο στην χονδρογενή οστεοποίηση, μέσω ενεργοποίησης του Runx2. Στην περίπτωση της ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης πιθανώς να «αντικαθίσταται» από ένα άλλο μέλος της οικογένειας των Hhs, την πρωτεΐνη (Sonic) Hhs (εν συντομία Shs). Αν ανασταλεί η σηματοδότηση Shs, τότε η ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση εκτρέπεται λανθασμένα σε χονδροκύτταρο.

Οι πρωτεΐνες BMPs, είναι διαλυτές πρωτεΐνες της υπεροικογένειας των TGFs (Tumor Growth Factors). Σε αντίθεση με τις Wnts και τις Ihs, οι πρωτεΐνες αυτές επάγουν την διαφοροποίηση, αλλά και την ωρίμανση, τόσο των οστεοβλαστών, όσο και των χονδροκυττάρων. Αναστολή της σηματοδότησης τους προκαλεί αδυναμία της ανάπτυξης του ώριμου σκελετού και των αρθρώσεων.

Οι πρωτεΐνες FGFs έχουν ενεργότερο ρόλο στην διαμόρφωση των υμενογενών οστών, καθώς επηρεάζουν κυρίως την διαφοροποίηση και ωρίμανση του οστεοβλάστη. Δεν έχει γίνει ακόμα σαφές σε μελέτες, αν η επιρροή τους είναι υπέρ τη δημιουργίας οστού, η αναστολής της. Πολλά σύνδρομα στον άνθρωπο που σχετίζονται με υπέρμετρη ή πρόωμη οστεοποίηση έχουν ταυτοποιηθεί ως γενετικές βλάβες σε γονίδια που εκφράζουν τις πρωτεΐνες αυτές. Επίσης, δεν έχει γίνει ακόμα ξεκάθαρο αν λειτουργούν αυτόνοτως ή μέσα από άλλα μονοπάτια, όπως αυτά των

Wnts και BMPs. Πρέπει να σημειωθεί πάντως ότι ένα μέλος αυτής της ομάδας πρωτεϊνών, η FGFR3 (υποδοχέας της FGF3) συμμετέχει ενεργά στην ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της υπερτροφίας των ήδη διαφοροποιημένων χονδροκυττάρων.

1.1.4.2 Πολλαπλασιασμός και ωρίμανση χονδροκυττάρων

Μετα τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων σε χονδροκύτταρα, οι ίδιοι «μηχανισμοί» και οδοί σηματοδότησης ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και την υπερτροφία (ωρίμανση) των χονδροκυττάρων. Τα χονδροκύτταρα υπό πολλαπλασιασμό εκφράζουν κολλαγόνο τύπου II (ColII), ενώ τα υπερτροφικά τύπου X (ColX). Τα προ-ώριμα χονδροκύτταρα, δηλαδή αυτά που έχουν ήδη υποστεί πολλαπλασιασμό, αλλά είναι στη φάση προ της υπερτροφίας τους, εκφράζουν Ihh. Η Ihh είναι η σηματοδότηση που ουσιαστικά ρυθμίζει τη σύνδεση και αρμονική συνύπαρξη των χονδροκυττάρων με τις οστεοβλάστες, καθώς παραγόμενες πρωτεΐνες Ihh δίνουν το σήμα για την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών του περιχόνδριου, δίνοντας σχήμα και ορίζοντας τη διαμόρφωση του αναπτυσσόμενου χόνδρινου ιστού. Συγκεκριμένα, η αύξηση της έκφρασης των Ihh οδηγεί στην παραγωγή, από τον αναπτυσσόμενο χόνδρο, ενός πεπτιδίου ανάλογου της παραθορμόνης (PTHrP). Το πεπτίδιο αυτό με τη σειρά του λειτουργεί ως αρνητικό feedback στην υπερτροφία των πολλαπλασιαζόμενων χονδροκυττάρων. Με τον τρόπο αυτό οργανώνεται ο ρυθμός υπερτροφίας του χόνδρου, τίθενται τα όρια του μεγέθους του και «σχηματοποιούνται» τα όρια της επιφάνειας που καταλαμβάνει. Ο μεταγραφικός παράγοντας Runx2 εκφράζεται και αυτός στα διαφοροποιημένα χονδροκύτταρα και δρα μέσω ρύθμισης των Ihh. Χωρίς τον Runx2 δεν είναι δυνατή η διαδικασία της υπερτροφίας των χονδροκυττάρων, ακόμα και με πλήρη λειτουργία της Ihh σηματοδότησης. Παρόλ' αυτά, ο Runx2 φαίνεται να δρα και με τρόπο ανεξάρτητο των Ihhs πρωτεϊνών, καθώς υπερέκφρασή του οδηγεί σε εξεσημασμένη υπερτροφία των χονδροκυττάρων, ενώ όπως ειπώθηκε νωρίτερα, αν υπερλειτουργεί η σηματοδότηση Ihh, πέφτει ο ρυθμός υπερτροφίας μέσω του αρνητικού feedback του PTHrP.

Οι πρωτεΐνες Wnt, στα ήδη διαφοροποιημένα χονδροκύτταρα, δρουν τόσο μέσω της canonical, όσο και της non-canonical σηματοδότησης. Η δράση τους είναι παραλληλη με της Ihh και πάνω-κυρίως-στον Sox9. Όμως, σε αντίθεση με την περίπτωση της διαφοροποίησης, στον πολλαπλασιασμό και υπερτροφία των χονδροκυττάρων δρουν ευοδωτικά και όχι ανασταλτικά.

Οι FGF πρωτεΐνες στο διαφοροποιημένο χονδροκύτταρο δρουν μέσω των Janus και MAP κινασών. Μπορούν ακόμα να επηρεάζουν και τη δραστηριότητα του δίπολου Ihh/PTHrP και τη δράση των BMPs. Η δράση τους γενικά κρίνεται ανασταλτική στον πολλαπλασιασμό και την υπερτροφία των χονδροκυττάρων.

Τέλος, οι BMPs ανταγωνίζονται τις FGFs σε επίπεδο σήματος στα ήδη διαφοροποιημένα χονδροκύτταρα. Η σχέση των δύο είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Φαίνεται ότι το δίπολο FGF/BMP ανταγωνίζεται περισσότερο στην περιοχή των πυρήνων οστεοποίησης (όριο χόνδρου-οστού), παρά στον αμιγώς χόνδρινο ιστό.

1.2 Η Wnt σηματοδότηση [5-7]

1.2.1 Τι είναι η Wnt σηματοδότηση

Η ονομασία του Wnt προέρχεται από τις λέξεις Wingless και Int1, που αφορούν πρωτεϊνικά μόρια-προϊόντα γονιδίων της *Drosophila* και των βατράχων αντίστοιχα, τα οποία ήταν και τα πρώτα μέλη της οικογένειας των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στο σηματοδοτικό μονοπάτι και «ανακαλύφθηκαν» πριν περίπου 30 χρόνια.

Οι Wnt συνδέτες (ligands) που συμμετέχουν στην έναρξη της σηματοδότησης αποτελούν μια οικογένεια πρωτεϊνών με 19 μέλη (στον άνθρωπο και τα θηλαστικά). Πρόκειται για εκκρινόμενες διαλυτές, πλούσιες σε κυστεΐνη γλυκοπρωτεΐνες, που έχουν υποστεί τροποποίηση από λιπίδια και παράγονται από γονίδια που εκφράζονται στα περισσότερα, αν όχι όλα, τα κύτταρα του οργανισμού με ξεχωριστή παρουσία στους οστεοβλάστες. Η δράση τους πάνω στο κύτταρο και η ευόδωση του σχετικού σήματος, εξαρτάται από: 1) το είδος του κυττάρου, 2) τη χρονική στιγμή της ενεργοποίησής τους, 3) τις πρωτεΐνες-υποδοχείς με τις οποίες αλληλεπιδρούν πάνω στο κύτταρο, αλλά και 4) το περιβάλλον στο οποίο συνδέονται, που αφορά κυρίως την παρουσία ανταγωνιστών ή συναγωνιστών τους.

Με βάση τα ανωτέρω κριτήρια, η σηματοδότηση μπορεί να διακριθεί σε «σύμφωνα με τον κανόνα» ή «κανονική» (canonical) και «αντίθετα» με τον κανόνα ή «μη κανονική» (non-canonical). Η «ταξινόμηση» των οδών στηρίχθηκε σε πειραματική παρατήρηση της ανάπτυξης ή όχι έκτοπου άξονα σε έμβρυα βατράχου *Xenopus* και στην μορφολογική μετατροπή (καρκινογένεση) μαστικών κυττάρων ποντικών με τη γονιδιακή μετάλλαξη C57MG(3). Η «αντίθετα με τον κανόνα σηματοδότηση» αφορά κυρίως δύο ξεχωριστές «παραλλαγές» του μονοπατιού: α) Αυτή που σχετίζεται με την ενεργοποίηση μόνο των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών και αφορά μηχανισμό εκπόλωσης ή τουλάχιστον εστιακής αλλαγής της πολικότητας της κυτταρικής μεμβράνης στην περιοχή σηματοδότησης (planar cell polarity-PCP) και β) Αυτή που σχετίζεται και χρησιμοποιεί ιόντα ασβεστίου για την αγωγή του σήματος ενδοκυτταρίως, μέσω ενεργοποίησης G πρωτεϊνών και cGMP (Ca⁺⁺ σχετιζόμενη Wnt σηματοδότηση).

Αξιοσημείωτο είναι ότι συνεχώς αναδεικνύονται νέοι «μοριακοί δρόμοι» που άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν την «σύμφωνα με τον κανόνα σηματοδότηση Wnt». Επί του παρόντος, δεν έχει αποσαφηνιστεί σε σημαντικό βαθμό η λειτουργία τους, ενώ σε ορισμέ-

νες περιπτώσεις φαίνεται ότι οι συνδέτες-ενεργοποιητές του μονοπατιού Wnt δεν διαδραματίζουν κανένα ρόλο σε αυτές τις «παραλλαγές». Το πιθανότερο είναι ότι η «αντίθετη με τον κανόνα σηματοδότηση» ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην «σύμφωνα με τον κανόνα» δημιουργώντας ικανές συνθήκες για τη σωστή λειτουργία της, ενώ ταυτόχρονα «προσπαθεί» να την επαναφέρει όταν αυτή εκτρέπεται σε υπερ- ή υπό-λειτουργία. Στο παρόν θα αναφερθούμε στην canonical σηματοδότηση, όπου άλλωστε συμμετέχει ενεργά ο παράγοντας Dickkopf-1 που βρίσκεται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος

1.2.2 Η σύμφωνα με τον κανόνα σηματοδότηση Wnt (canonical)

Η «κανονική» σηματοδότηση, η οποία έχει μελετηθεί εκτενέστερα, ακολουθεί ένα συγκεκριμένο μοτίβο που περιλαμβάνει: (α) συγκεκριμένο Wnt συνδέτη, που εξωκυτταρίως συνδέεται με διαμεμβρανικό υποδοχέα, ο οποίος με τη σειρά του δίνει (β) έναυσμα στο εσωτερικό του κυττάρου για τη μετάδοση δευτερογενούς σήματος με τη δημιουργία συμπλόκου και (γ) είσοδο του συμπλόκου αυτού στον πυρήνα με τελικό αποτέλεσμα την ευόδωση της έναρξης μεταγραφής συγκεκριμένου (-ων) γονιδίου (-ων). Εκτός από τους 19 διαφορετικούς συνδέτες Wnt, στους οποίους έγινε αναφορά προηγουμένως, πολλά διαφορετικά μόρια με διακριτές λειτουργίες διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στο «μονοπάτι» του σήματος. Τα κυριότερα μόρια θα αναφερθούν με συντομία παρακάτω.

1.2.2.1 Διαμεμβρανικοί υποδοχείς Frizzled (Fzd) και Dishevelled (Dshv)

Κύριος υποδοχέας των συνδετών Wnts είναι μια πρωτεΐνη με 7 διαμεμβρανικά τμήματα, ονόματι Frizzled (Fzd-«αναμαλλιασμένος»), της οποίας το εξωκυτταρίο N-αμινοτελικό άκρο είναι πλούσιο σε κυστεΐνη και αλληλεπιδρά με τα Wnts και άλλα μόρια, ενώ το C-καρβοξυτελικό άκρο της αλληλεπιδρά με έναν ενδοκυτταρίο συν-ενεργοποιητή/πρωτεΐνη που ονομάζεται Dishevelled (=κρεμάμενος - Dsh/Dvl) και η οποία ευοδώνει το δευτερογενές σήμα. Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν 10 διαφορετικά μέλη της οικογένειας Fzd.

1.2.2.2 β-κατενίνη

Στην «καρδιά» του δευτερογενούς σήματος βρίσκεται η β-κατενίνη (β-catenin), μία ενδοκυτταρία πρωτεΐνη που βρίσκεται σε κατάσταση ομοιόστασης μεταξύ φωσφορυλιωμένης και μη-μορφής.

Επί απουσίας της σηματοδότησης Wnt, η β-κατενίνη φωσφορυλιώνεται με τη βοήθεια κινάσων και στοχοποιείται για την αποδόμησή της από τα πρωτεασώματα. Οι πρωτεΐνες που ελέγχουν με τη δράση τους τα επίπεδα της β-κατενίνης ενδοκυτταρίως, είναι οι κινάσες GSK3 (Glycogen Synthase Kinase 3, κινάση σύνθεσης γλυκογόνου-3), axin (αξίνη), APC (Adenomatous Polyposis Coli, πρωτεΐνη παράγωγο του ογκογονιδίου σε μετάλλαξη του οποίου

αποδίδεται το σύνδρομο αδενωμάτωνώδους πολυποδίασης κόλου) και η Casein kinase 1 (κινάση της καζεΐνης-1). Η β-κατενίνη μετά τη φωσφορυλίωσή της αναδιαμορφώνεται και καθίσταται ευάλωτη για καταστροφή από πρωτεασώματα.

Παρουσία του Wnt σήματος η β-κατενίνη παραμένει ελεύθερη (δεν φωσφορυλιώνεται) και η καταστροφή της αποτρέπεται. Τα επίπεδα της στο κυτταρόπλασμα αυξάνουν και τελικώς εισέρχεται στο εσωτερικό του πυρήνα. Εκεί αλληλεπιδρά με το σύμπλοκο TCF/LEF (ειδικός μεταγραφικός παράγων των T-κυττάρων/Προσδέτης του λεμφικού ενισχυτή-1) και προάγει την μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων που ενεργοποιούνται από το Wnt σήμα. Η σύνδεση και έναρξη της μεταγραφής εξαρτάται από τον τύπο του αρχικού Wnt συνδέτη, το είδος του κυττάρου και την παρουσία κατάλληλης θέσης (αλληλουχίας) σύνδεσης στον υποκινητή (promoter) του προς μεταγραφή γονιδίου.

1.2.2.3 Υποδοχέας LRP (=υποδοχέας λιποπρωτεϊνών)

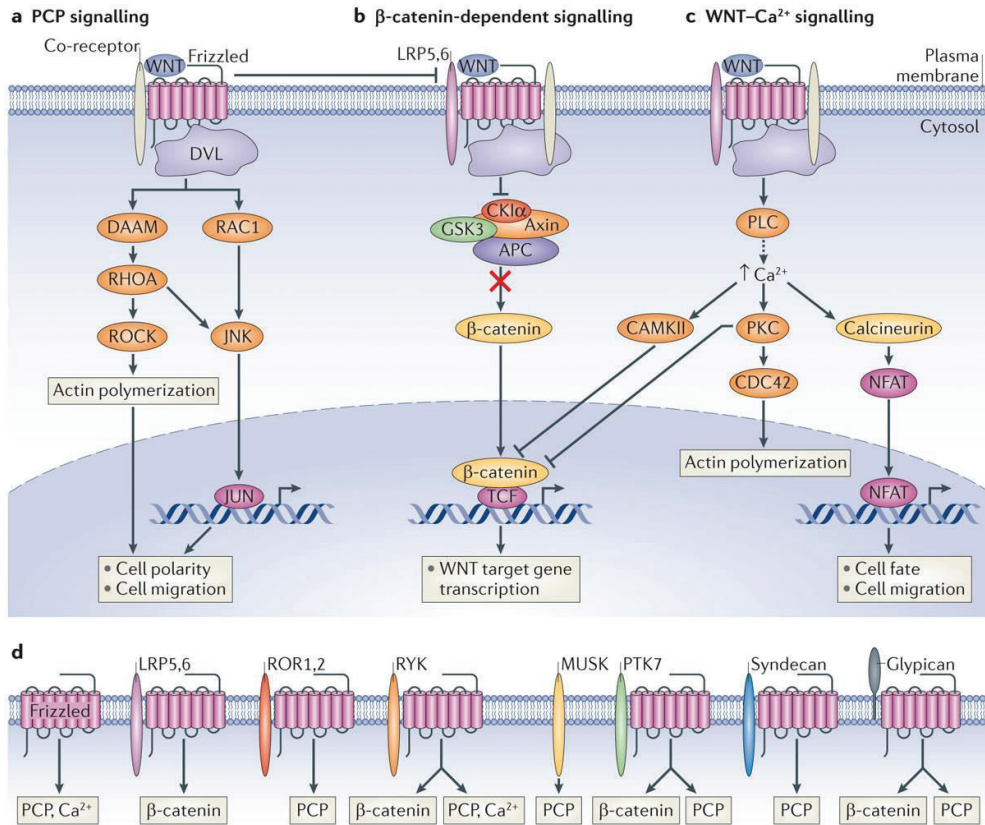
Ένα σημαντικό μέρος της διαδικασίας εισαγωγής του «κανονικού» σήματος Wnt ενδοκυτταρίως επιτελείται στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης. Το Fzd συνδέεται με το Dvl μόνο όταν στην εγγύς περιοχή βρίσκεται ο συν-υποδοχέας LRP5/6. Οι υποδοχείς LRP5 και LRP6 ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) και συγκεκριμένα στην ομάδα εκείνων που δεν συνδέονται με την απολιποπρωτεΐνη E. Στη Drosophila, όπου και έχουν γίνει οι περισσότερες πειραματικές μελέτες, ανάλογος υποδοχέας καλείται Arrow. Ο υποδοχέας αυτός αλληλεπιδρά με το «δίπολο» Wnt-Fzd και τελικά το σύμπλοκο που σχηματίζεται αποτρέπει την μεσολαβούμενη από την GSK3 και την αξίνη φωσφορυλίωση και την αποδόμηση της β-κατενίνης.

Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται η μεταγωγή της «κανονικής» σηματοδότησης Wnt στο κύτταρο με τις διαδοχικές του φάσεις, καθώς και η ρύθμιση των επιπέδων της β-κατενίνης με τη φωσφορυλίωση, απενεργοποίηση και τελικά διάσπασή της με τη βοήθεια του πρωτεασώματος.

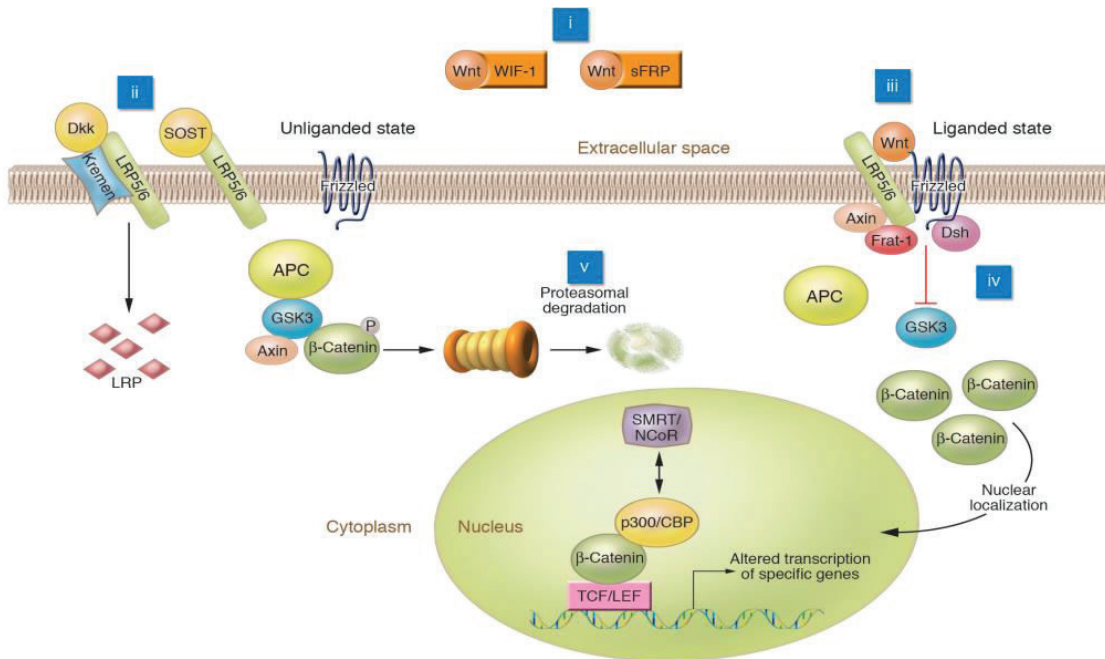
1.2.3 Ανταγωνιστές της canonical Wnt σηματοδότησης

Το μονοπάτι σηματοδότησης Wnt βρίσκεται σε συνεχή ρύθμιση από ένα δίκτυο εξωκυτταρίων ανταγωνιστών, διαμεμβρανικών τροποποιητών-υποδοχέων και ενδοκυτταρίων σημάτων.

Στον άνθρωπο, εξωκυτταρίοι ανταγωνιστές του «κανονικού» τρόπου σηματοδότησης είναι ο WIF-1 (Wnt Inhibitory Factor-1), οι διαλυτές σχετιζόμενες με το Fzd πρωτεΐνες (sFRPs), ο WISE (Wnt-modulator in surface ectoderm), η σκληροσίνη (παράγωγο του γονιδίου SOST), η πρωτεΐνη Norrin, οι πρωτεΐνες Cerberus/COCO και οι οικογένεια των πρωτεϊνών Dickkopf. Μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον, τουλάχιστον επί του παρόντος, παρουσιάζουν η σκληροσίνη και οι Dickkopfs, κυρίως επειδή φαίνεται να εκφράζονται με αυξημένη εκλεκτικότητα στις



Εικ. 1. Wnt σηματοδότηση. (Τροπ. από Niehrs, Nature Reviews 2012).



Εικ. 2. Canonical Wnt σηματοδότηση και αναστολείς. (Τροπ. από Krishnan, J Clin Invest 2006).

οστεοβλάστες και επειδή δρουν επί συγκεκριμένου σταδίου της σηματοδότησης, χωρίς να εμπλέκονται σε πολύπλοκες σχέσεις εντός του μονοπατιού. Σημαντικό είναι, επίσης, το γεγονός ότι πρόκειται για μόρια που δρουν στο εξωκυττάριο περιβάλλον και επιπλέον δρουν επάνω σε πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης (LRP5/6) και όχι σε διαλυτά μόρια αγωνιστών του Wnt.

Στην Εικόνα 2 παρουσιάζεται η λειτουργία της canonical wnt σηματοδότησης με τον πλήρη «καταρράκτη» του μονοπατιού και εντοπίζονται τα σημεία ρύθμισης-δράσης των ανταγωνιστών μορίων, όπως φαίνεται στην εικόνα. Οι τρεις που έχουν μελετηθεί περισσότερο αναφέρονται παρακάτω.

1.2.3.1 Ο εξωκυττάριος αναστολέας sFRP-1

Αυτό το διαλυτό μόριο ανταγωνίζεται τις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες Fzd για τη δέσμευση των Wnt συνδετών παρεμβαίνοντας ο ίδιος ως υποδοχέας τους και με αυτό τον τρόπο εμποδίζει από το πρώτο κιάλας στάδιο την Wnt σηματοδότηση. Επειδή η σημαντικότερη λειτουργία του φαίνεται να είναι η παρεμπόδιση της απόπτωσης των οστεοβλαστών και των προγονικών τους κυττάρων, ο «αποκλεισμός» του φαντάζει πολύ χρήσιμος στον «ηλικιωμένο» οστίτη ιστό, όπου ο αριθμός και η διατήρηση στη ζωή και λειτουργία όσο το δυνατό περισσότερων οστεοβλαστών παρεμποδίζει την οστική απορρόφηση. Σε μελέτες με κύτταρα θηλυκών ποντικών με τον ανταγωνιστή του sFrp-1 WAY-316606, παρατηρήθηκε αύξηση της ολικής οστικής επιφάνειας. Κλινικές μελέτες ή μελέτες in vivo σε μεγάλη κλίμακα δεν έχουν πραγματοποιηθεί ως τώρα.

1.2.3.2 Οι εξωκυττάριοι αναστολείς Dickkopf

Οι Dickkopfs (Dick=παχύ/μεγάλο-κορφ=κεφάλι, λόγω της αναγκαίας παρουσίας τους για την ολοκληρωμένη ανάπτυξη κεφαλής στο βάτραχο Xenopus) αποτελούν μία οικογένεια πρωτεϊνών που ανταγωνίζονται τη Wnt σηματοδότηση, με τρόπο μη αντιστρεπτό, στον εξωκυττάριο χώρο. Η οικογένεια αυτή έχει 4 μέλη. Από αυτά τα σημαντικότερα για την «κανονική» Wnt σηματοδότηση είναι τα Dkk-1 και Dkk2.

1.2.3.3 Οι εξωκυττάρια αναστολέας σκληροστίνη

Η σκληροστίνη είναι η πρωτεΐνη παράγωγο του γονιδίου SOST. Μετάλλαξη του γονιδίου αυτού ενοχοποιείται για μία σπάνια κληρονομούμενη - με αυτοσωματικό τρόπο - νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από οστά με υψηλή οστική μάζα, γεγονός που αποδεικνύει την ανταγωνιστική δράση της σκληροστίνης στην οστική αναβολική δραστηριότητα.

1.3 Ο εξωκυττάριος αναστολέας Dickkopf-1 (Dkk-1) [8]

1.3.1 Ο ρόλος του Dkk-1 στη Wnt σηματοδότηση

Ο Dkk-1 και η σκληροστίνη μπορούν να ανταγωνιστούν τους Wnt συνδέτες και να σταματήσουν τον

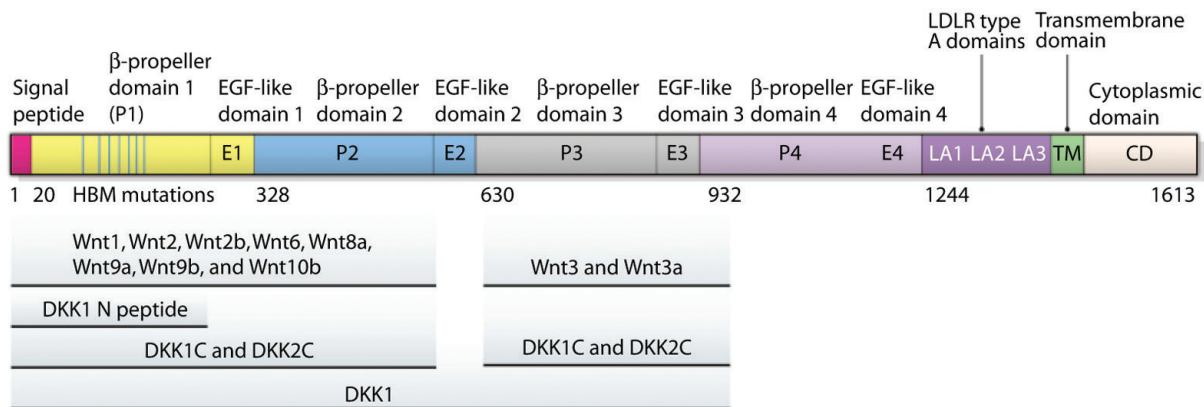
«καταρράκτη» ενεργοποίησης της β-κατενίνης. Συγκεκριμένα, συνδέονται σταθερά, μέσω ενός τμήματος πλούσιου σε κυστεΐνη (cysteine rich domain), με την LRP5/6. Στην περίπτωση των Dkk, εν αντιθέσει με την σκληροστίνη, η σύνδεση απαιτεί ταυτόχρονη διασύνδεση με μία ακόμα διαμεμβρανική πρωτεΐνη που ονομάζεται Kremen (1 και 2). Η σύνδεση των τριών έχει ως αποτέλεσμα την ενδοκύττωση του συμπλόκου τους και την ως εκ τούτου διακοπή της σηματοδότησης Wnt. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο Dkk-1 «προτιμά» τη σύνδεση κυρίως με τον Kremen2. Ακόμα πιο σημαντικό φαίνεται να είναι το γεγονός ότι απουσία του Kremen, ο Dkk1 δεν μπορεί να εμποδίσει τη σύνδεση LRP και Wnts/Fzd αφενός και αφετέρου για να λειτουργήσει ο Kremen σωστά ως υποδοχέας του Dkk-1, πρέπει να διατηρεί άθικτο το ενδοκυττάριο τμήμα του, παρότι δεν φαίνεται να παίζει το τμήμα αυτό ρόλο στη συγκεκριμένη (ή άλλη) σύνδεση. Θα πρέπει σε αυτό το σημείο να αναφέρουμε ότι ο Kremen ανήκει στην κατηγορία των Kringle (=αναδίπλωση, στριφογύρισμα) πρωτεϊνών, οι οποίες διαδραματίζουν ρόλο είτε μεσολαβητή-συνυποδοχέα, είτε πρωτεολυτικού συνενζύμου.

1.3.2 Η δομή του Dkk-1 [8,9]

Ο Dkk-1 ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών Dickkopf που αριθμεί συνολικά τέσσερα μέλη Dkk-1,-2,-3,-4 και ακόμα μία σχετιζόμενη πρωτεΐνη, την Soggy, η οποία όμως δεν φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο στη Wnt σηματοδότηση, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες. Το «βασικό» μόριο της πρωτεΐνης των Dkks αποτελείται από δύο πλούσια σε κυστεΐνη τμήματα που διαχωρίζονται μεταξύ τους με έναν συνδέτη. Κάθε ένα από τα δύο τμήματα περιέχει 10 επαναλαμβανόμενες ακολουθίες πλούσιες σε κυστεΐνη-μία σε κάθε άκρο της (καρβοξυτελικό-αμινοτελικό) με βάρος 28,6 KDa. Ο άνθρωπος Dkk-1, σε πλήρη «ωρίμανση», είναι μια γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη με μέγεθος 40 KDa, η οποία φέρει ταυτόσημες ακολουθίες αμινοξέων aa κατά 86% με το ποντίκι, 87% με τον αρουραίο, 90% με τον κόνικλο και 91% με τα βοοειδή. Αξιοσημείωτο είναι ότι ο Dkk-1 έχει μόνο 42% ταυτόσημες aa ακολουθίες με τον Dkk2 και 36% με τον Dkk4, ο δεύτερος εκ των οποίων είναι και ο έτερος της οικογένειας που δρα ως ανταγωνιστής του canonical Wnt pathway. Μόνο το καρβοξυτελικό άκρο της πλούσιας σε κυστεΐνη- πρωτεΐνης είναι αυτό που έχει ενεργό ρόλο στην σύνδεση με την διαμεμβρανική πρωτεΐνη LRP5/6 και άρα στην διακοπή του καταρράκτη ενεργοποίησης της β-κατενίνης μέσω του Wnt.

1.3.3 Σύνδεση και αναστολή Wnt σηματοδότησης μέσω του Dkk-1 [8]

Η LRP5/6 είναι δύο διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, με τρία κυρίως τμήματα: ένα εξωμεμβρανικό, ένα διαμεμβρανικό και ένα κυτταροπλασματικό. Το κυτταροπλασματικό τμήμα έχει στο εσωτέρο άκρο του σύνδεση με την πρωτεΐνη ακτίνη (Axin), η οποία συμμετέχει



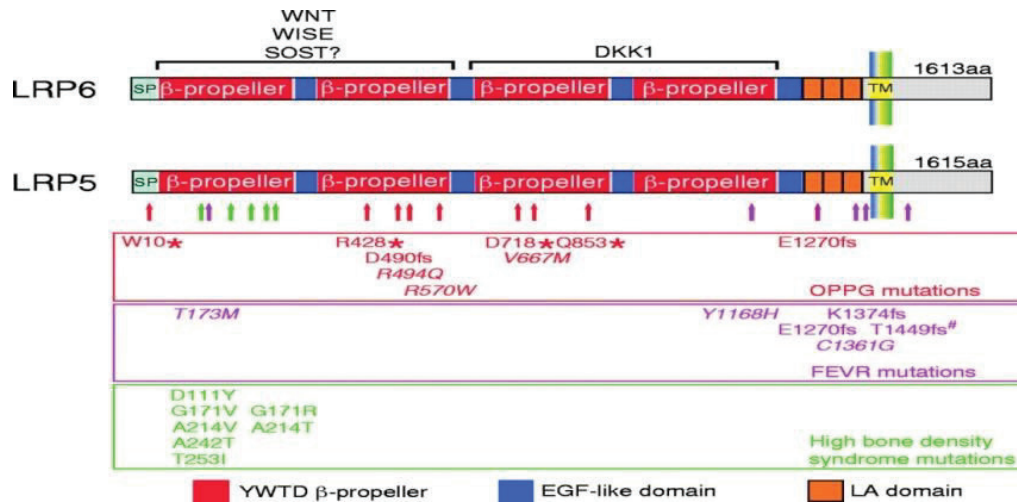
Εικ. 3. Dkk-1 μόριο και θέσεις «πρόσδεσης» μορίων Wnt. (Προν. από Bao J, *Sci Signal* 2012).

ενεργά στο σχηματισμό του σύμπλοκου πρωτεασώματος που «διαμελίζει» τη β-κατενίνη. Το εξωκυττάριο τμήμα της LRP5/6 είναι αυτό που συνδέεται, είτε με τους Wnt συνδέτες, είτε με τους Wnt ανταγωνιστές σκληροστίνη/SOST, WISE και τον Dkk-1. Το τμήμα αυτό αποτελείται από τέσσερα YWTD (Tyr-Trp-Thr-Asp) πεδία με διαμόρφωση β-propeller, κάθε ένα από τα οποία είναι «ζευγαρωμένο» με ένα Epidermal Growth Factor (EGF)-like πεδίο. Αυτά τα τέσσερα β-propeller (P) and EGF-like (E) πεδία ακολουθούνται από τρία πεδία υποδοχών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης-LDL (LA). Όπως διαπιστώθηκε μετά από γενετικές μελέτες μεταλλάξεων, οι συνδυασμοί των ζευγαριών PE διατηρούν μεγαλύτερη συνάφεια σύνδεσης με συγκεκριμένα μέλη της Wnt σηματοδότησης, τόσο αγωνιστών, όσο και ανταγωνιστών όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.

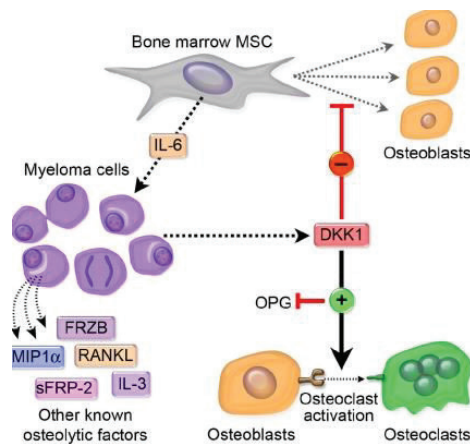
Η σύνδεση του Dkk-1 στην LRP5/6 γίνεται με το καρβοξυτελικό άκρο του(C), ενώ με το αμινοτελικό συνδέεται με ένα ακόμη μόριο που έχει τον ρόλο συνυποδοχέα-ενεργοποιητή του Dkk-1 και ονομάζεται Kremen (-1 και -2). Πρόκειται για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που η έκφρασή της βρίσκεται σε στενή «σύνδεση» με την παρουσία του Dkk-1 στο εξωκυττάριο περιβάλλον και μπορεί να συνδέεται ισχυρά με αυτόν σε διαφορετικό πεδίο από την LRP5/6, χωρίς να έρχεται σε άμεση επαφή ή να αλληλεπιδρά με την τελευταία. Αξίζει σε αυτό το σημείο να σημειώσουμε ότι ο Dkk-1 δεν μπορεί να αδρανοποιήσει το μονοπάτι Wnt χωρίς τον Kremen, καθώς η σύνδεση με την LRP καθίσταται αδύνατη. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο με την σκληροστίνη/SOST, η οποία συνδέεται χωρίς τη βοήθεια του Kremen απευθείας με την LRP. Η δημιουργία του τριμερούς αυτού συμπλόκου Dkk-1-Kremen1/2-LRP5/6 είναι το έναυσμα για την ενδοκυττάρωση της LRP5/6 και στη συνέχεια την αποδόμησή της εντός του κυτταροπλάσματος. Το γεγονός αυτό έχει διπλό αντίκτυπο στην Wnt σηματοδότηση: α) Εμποδίζει τη σύνδεση της LRP5/6 με πιθανό συνδέτη (ligand) του εξωκυττάρου περιβάλλοντος και επομένως δεν μπορεί να ενεργοποιηθεί ο καταρράκτης εξωκυττάρως (μέσω της τριπλής σύνδεσης Wnt ligand-LRP5/6-Frizzled) και β) αποδυναμείται η ακτίνη (Axin) από το ενδοκυττάριο άκρο της LRP5/6 κι αυτόματα γίνεται διαθέσιμη να συμμετάσχει στη δημιουργία του συμπλόκου GSK3-axin-casein kinase-1-APC, το οποίο αποδομεί ενδοκυττάρως τη β-κατενίνη.

Στον άνθρωπο, το σύνδρομο Οστεοπόρωσης-Ψευδογλοιώματος (OPPG), που χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλές τιμές οστικής μάζας και σκελετική ευθραυστότητα, προκαλείται από σπάνια υπολειπόμενη αυτοσωματική μετάλλαξη γονιδίου που κωδικοποιεί την LRP5. Αντιθέτως, υψηλές τιμές οστικής μάζας σχετίζονται με μεταλλάξεις στο N-αμινοτελικό ενδοκυττάριο άκρο του LRP5 (όπως η G171V και η M282V), οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα μείωση της συγγένειας (και άρα μειωμένης ικανότητας αλληλεπίδρασης-σύνδεσης) μεταξύ του LRP5 και Dkk-1.

Προς τεκμηρίωση των παρατηρήσεων, διενεργήθηκαν πολλαπλά πειράματα γενετικής μηχανικής, τα οποία σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό, κατέδειξαν τη σημασία της ρύθμισης του LRP5 και της λειτουργίας του Dkk-1 στον οστικό μεταβολισμό. Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια LRP5(-/-), δηλαδή με πλήρη εξάλειψη του γονιδίου έκφρασης του υποδοχέα αυτού, παρουσίασαν πολύ χαμηλή οστική μάζα, λόγω μειωμένου πολλαπλασιασμού των προγονικών οστεοβλαστών. Διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν τη μετάλλαξη G171V στους οστεοβλάστες, έχουν ελαττωμένη απόπτωση οστεοβλαστών και σημαντικά αυξημένη οστική μάζα. Μάλιστα, αξιοσημείωτο είναι ότι ποντίκια με υπερέκφραση των φυσιολογικών (Wildtype) γονιδίων για τον LRP5 παρουσιάζουν φυσιολογικές μεν, χαμηλότερες δε από τα προαναφερθέντα ποντίκια τιμές οστικής μάζας, γεγονός που δίνει την εντύπωση ότι η μετάλλαξη G171V ενεργεί ως επικρατών θετικός-διεγερτικός φαινότυπος! Επιπλέον, όταν σε LRP(-/-) ποντίκια «αφαιρέθηκε» η λειτουργία ενός εκ των δύο αλληλί-



Εικ. 4. Σύνδεση Dkk-1 με LRP - Γονότυποι και Φαινότυποι. (Τροπ. από He X, *Development* 2004).



Εικ. 5. Dkk-1 και οστεόλυση στο ΠΜ. (Τροπ. από Pinzone, *Blood* 2009).

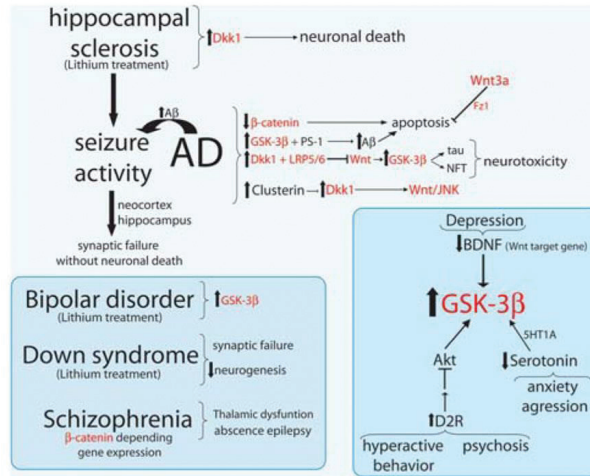
ων του LRP6 (στον οποίο επίσης συνδέεται, τόσο ο Dkk-1, όσο και ορισμένοι Wnt ligands), η οστική μάζα σημείωσε ακόμα μεγαλύτερη πτώση στην τιμή της. Τέλος, πειράματα με ποντίκια Dkk-1(-/-), ποντίκια Dkk-1 wildtype στα οποία έγινε έγχυση παραγόντων (αντισωμάτων) που εμποδίζουν τη δράση του Dkk-1 ή και ποντίκια με αναστολή του γονιδίου Kremen (που είναι απαραίτητος για τη δράση του Dkk-1) είχαν εμφανώς αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα και υψηλότερες τιμές οστικής μάζας [10].

1.3.4 Παθοφυσιολογία ανθρώπινων νόσων και Dkk-1

Η αναστολή της λειτουργίας του Dkk-1 έχει γίνει ήδη γίνει αντικείμενο μελέτης για τη θεραπεία παθήσεων όπως το Πολλαπλούν Μυέλωμα, η Οστεοπόρωση και η Οστεοαρθρίτιδα, ενώ νέες ενδείξεις από τη μελέτη πειραματικών μοντέλων έρχονται καθημερινά στο φως προς την κατεύθυνση αντιμετώπισης περισσότερων παθήσεων.

1.3.4.1 Dkk-1 και Πολλαπλούν Μυέλωμα[11]

Ήδη σε προχωρημένα στάδια κλινικών μελετών βρίσκεται η παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων anti-Dkk-1 για την θεραπεία των επώδυνων λυτικών εστιών που προκαλεί το πολλαπλούν μυέλωμα, ιδιαίτερα στα τελικά του στάδια. Από το 2003 ο Tian [12] και η ομάδα του απέδειξαν ότι στα κύτταρα του ΠΜ υπάρχει σημαντική αύξηση του Dkk-1, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ευόδωση λυτικών εστιών στα οστά, κυρίως μέσω αναστολής της οστεοβλαστικής δραστηριότητας (με διακοπή της οστεοβλαστογένεσης) καθώς και αύξηση του ρυθμού απόπτωσης των οστεοβλαστών και όχι με διέγερση των οστεοκλαστών. Ο anti-Dkk-1 παράγοντας (PF-004840082/ μονοκλωνικό αντίσωμα BHQ-880) [13,14] ήδη βρίσκεται σε φάση 3 κλινικών μελετών, προκειμένου να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, ανεκτικότητα και ανοσογονικότητα του, τόσο για τη χρήση του στο ΠΜ, αλλά και στην οστεοπόρωση. Οι πρώτες



Εικ. 6. Ο πολυσιδής ρόλος του Dkk-1. (Τρον. από C.A. Oliva, *Front Cell Neurosc* 2013).

ενδείξεις αναφέρουν καλή ανοχή και αποτελεσματικότητα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και χαμηλά δολογικά σχήματα.

1.3.4.2 Dkk-1 και Οστική Μάζα [5,15]

Στην Οστεοπόρωση, η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση τείνει να περάσει από τα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα (π.χ. διφωσφονικά, ραλοξιφένη και οιστρογόνα, καλσιτονίνη) σε παράγοντες αναβολικούς (π.χ. τεριπαράτιδη), ή σε παράγοντες με μεγαλύτερη «εκλεκτικότητα» (=στοχοποίηση) και άρα μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας (π.χ. μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι RANKL - Denosumab). Με δεδομένη πλέον την παραγωγή αντισώματος έναντι της σκληροστίνης (παράγωγο του γονιδίου SOST που επίσης εμποδίζει τη σηματοδότηση Wnt μέσω αποκλεισμού του υποδοχέα LRP5/6), εντατικοποιείται η έρευνα για την παραγωγή anti-Dkk-1 θεραπευτικού σχήματος, αφού η δράση-σύνδεση με τον ίδιο υποδοχέα υπόσχεται πολλά στον τομέα αυτό. Μάλιστα, στην περίπτωση της οστεοπόρωσης το «κέρδος» από τη δράση ενός Dkk-1 Ab θα είναι διπλό: Αφενός προαγωγή των οστεοβλαστών (και των προγονικών τους κυττάρων) και παρεμπόδιση της απόπτωσής τους (αναβολική δράση), αφετέρου μείωση του RANKL και αύξηση των επιπέδων Οστεοπροτεγερίνης (OPG) (αντικαταβολική δράση). Τέλος, φαίνεται ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλεί οστεοπόρωση και μέσω της διέγερσης του Dkk-1, γεγονός που ενισχύει ακόμα περισσότερο τη θέση του μορίου στη νόσο [16].

1.3.4.3 Dkk-1 και ανάπτυξη του σκελετού και στην επούλωση των καταγμάτων [17,18]

Τελειώνοντας, θα πρέπει να αναφερθεί η παρουσία του Dkk-1 στην ανάπτυξη του παιδικού σκελετού, μέσω διαφοροποίησης προγονικών οστεοβλαστών ή και αναστολής της, καθώς και μέσω ρυθμίσεως της δράσης των ορμονών του θυρεοειδούς αδένος επί των

επιφυσιακών πλακών. Ακόμα, η παρουσία του Dkk-1 καθυστερεί σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα την αποκατάσταση του καταγματικού οστού, χωρίς μια τέτοια δράση να μπορεί να αποκλειστεί στον άνθρωπο.

1.3.4.4 Dkk-1 και Νευρολογικά νοσήματα [19]

Στον Νευρικό ιστο προσφάτως αναφέρεται η αυξημένη διέγερση του Dkk-1 στην εκφύλιση των νευρώνων (κυρίως του Ιππόκαμπου) που σχετίζεται με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων του κροταφικού λοβού ή η επιδείνωση της ανοϊκής συνδρομής στα πλαίσια του συνδρόμου Alzheimer. Επίσης, η διέγερση του Dkk-1 σε καταστάσεις που σχετίζονται με το χρόνιο στρες, όπως οι καταθλιπτικές διαταραχές, πάλι μέσω διαταραχών στη λειτουργία του Ιππόκαμπου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η τελευταία περίπτωση, όπου οι σκληρυντικού τύπου βλάβες του Ιππόκαμπου, μέσω του Dkk-1, ενισχύονται στο ΚΝΣ από την αυξημένη παραγωγή ενδογενών κορτικοστεροειδών με το στρες, και ακόμα περισσότερο επειδή η αφαίρεση των επινεφριδίων από τα πειραματόζωα (άρα και αναστολή της δράσης των κορτικοστεροειδών) μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του Dkk-1. Πιθανώς, η Wnt σηματοδότηση να ενέχεται και σε άλλες νόσους, όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή και ο αυτισμός, με τον Dkk-1 να εμφανίζει σημαντικότερο ρόλο στην πρώτη.

1.3.4.5 Dkk-1 και αγγειογένεση [20]

Στο αγγειακό δίκτυο, η παρουσία του Wnt signaling είναι έκδηλη, αλλά και δύσκολο να καθοριστεί η λειτουργία-ρόλος του. Φαίνεται ότι ο Dkk-1 αυξάνει το ρυθμό remodeling των αγγείων (ιδιαίτερα του φλεβικού δικτύου) με αποτέλεσμα περισσότερα και μεγαλύτερα σε διάμετρο αγγεία, αλλά σε κάποιες άλλες περιπτώσεις επιτείνει την αιμορραγική «διάθεση» στην μικροκυκλοφορία, το πιθανότερο μέσω αύξησης της διαπερατότητας -διαμέσου και μεταξυ- των επιθηλιακών κυττάρων. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε

σκέψεις για περαιτέρω συσχέτιση αυτών των ευρημάτων με τις αιμορραγίες, αλλά και την νεοαγγείωση που παρατηρείται στους συμπαγείς όγκους.

1.3.4.6 Dkk-1 και νεοπλασίες [21,22]

Η παρουσία του Dkk-1 καθώς και γενικότερα της σηματοδότησης Wnt είναι έκδηλη σε πολλές περιπτώσεις νεοπλασιών. Όπως αναφέρθηκε, ρυθμιστικό ρόλο στο «μονοπάτι» διαδραματίζει μεταξύ άλλων και η APC. Το γεγονός αυτό, όπως επίσης, και η σημαντική συμβολή του Wnt (και του Dkk-1) στην ανάπτυξη των ιστών του οργανισμού, ώθησε τους ερευνητές να ασχοληθούν εκτενέστερα με το ενδεχόμενο της εμπλοκής του μονοπατιού σε καρκινογένεση. Τα αποτελέσματα των πειραματικών μελετών είναι ποικίλα και ορισμένες φορές διφορούμενα. Ενώ ο Dkk-1 υπερεκφράζεται σε λυτικές οστικές μεταστάσεις (π.χ. Πολλαπλούν μυέλωμα), φαίνεται ότι η αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων του σε νεοπλασίες του μαστού και ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων εμποδίζει την περαιτέρω επέκταση (πολλαπλασιασμό και διήθηση) των καρκινικών κυττάρων, καθώς και τις μεταστάσεις. Στις νεοπλασίες του πνεύμονα (κυρίως σε SCC) και του οισοφάγου παρατηρείται μεγάλη αύξηση των επιπέδων του Dkk-1, ιδιαίτερα κατά το στάδιο έναρξης της μεταστατικής νόσου. Αντίθετα, στον καρκίνο του παχέος εντέρου, στο νευροβλάστωμα, αλλά και (ίσως) στο οστεοσάρκωμα, υπάρχει μία εξεσημασμένη πτώση του Dkk-1, ενώ όταν οι τιμές του αυξάνονται η νόσος επιβραδύνεται. Ογκοκατασταλτικές ιδιότητες φαίνεται ότι παρουσιάζει ο Dkk-1 και στις περιπτώσεις του μεσοθελιώματος, του καρκίνου τραχήλου της μήτρας, αλλά και στο χοριοκαρκίνωμα του πλακούντα.

Αυτό που έως τώρα είναι εμφανές, είναι ότι η σηματοδότηση Wnt και ο ρυθμιστικός ρόλος του Dkk-1 επί αυτού, εξαρτάται τόσο από το είδος του κυττάρου-ιστού και του μικροπεριβάλλοντός του, όσο και από τη χρονική στιγμή επίδρασης-σηματοδότησης. Επιπλέον, εκτός του canonical τρόπου σηματοδότησης Wnt, υπάρχουν και άλλες οδοί (Wnt/PCP, Wnt/Ca, Wnt/Jnk) και άλλα είδη αυτοκρινικής και παρακρινικής δράσης, τόσο των Wnt-ligands όσο και των Dkk. Το γεγονός αυτό καθιστά δυσκολότερη την επιλογή του Dkk-1 (αλλά και άλλων ανασταλτών Wnt) ως θεραπευτική επιλογή, αφού θα πρέπει να γίνει με υψηλή «στόχευση» και «εκλεκτικό» δοσολογικό σχήμα. Όμως, ταυτόχρονα, ακριβώς οι ίδιες ιδιότητες βάζουν ισχυρή υποψηφιότητα του Dkk-1 για χρήση σε πολλαπλούς θεραπευτικούς σκοπούς.

Κυρίως Μέρος

1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα [2]

1.1 Επιδημιολογία - Γενετική

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια, συστηματική νόσος που προσβάλλει κυρίως τον αρ-

θρικό υμένα των αρθρώσεων, με αποτέλεσμα την φλεγμονή και την υπερτροφία αυτού, που τελικά οδηγεί σε απώλεια του αρθρικού χόνδρου και διαβρώσεις των αρθρικών επιφανειών και του υποκείμενου οστού. Χωρίς την κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση η νόσος είναι εξελισσόμενη, με σταδιακή καταστροφή των προσβεβλημένων αρθρώσεων και παραμόρφωση αυτών, ενώ σε ένα αρκετά σημαντικό ποσοστό ασθενών εμφανίζονται και συστηματικές εκδηλώσεις από άλλα οργανικά συστήματα πλην του μυοσκελετικού.

Η ΡΑ προσβάλλει τον ενήλικο πληθυσμό με μία παγκόσμια συχνότητα της τάξεως του 1%. Πολύ περισσότερο συχνή είναι η εμφάνισή της στις γυναίκες, με αναλογία ανδρών γυναικών περίπου 1:3. Η ηλικία εμφάνισης της νόσου στις γυναίκες είναι συνήθως στην τελευταία 10ετία της αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις έναρξης αμέσως μετά την εφηβεία ή αργά μετά την εμμηνόπαυση. Στον αντρικό πληθυσμό η συχνότητα εμφάνισης φτάνει ένα μέγιστο στις ηλικίες μετά τα 60 έτη.

Η αιτιοπαθογένεια της ΡΑ παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστη σε ένα μεγάλο βαθμό. Παρά το γεγονός ότι πολλή μεγάλη ερευνητική δραστηριότητα κινείται γύρω από αυτό το ζήτημα, δεν έχει αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός έναρξης του νοσήματος. Πολλά βεβαίως γνωρίζουμε για την παθοφυσιολογία και τους τρόπους με τους οποίους η φλεγμονή κάνει την εμφάνισή της και επιδρά πάνω στο μυοσκελετικό σύστημα, όπως και στις υπόλοιπες εκδηλώσεις του νοσήματος, ενώ η σύγχρονη ρευματολογική κοινότητα έχει σπουδαία εργαλεία στη διάθεσή της για την αντιμετώπιση και σχεδόν αναχαίτιση των εκδηλώσεων της. Άξιο λόγου είναι το γεγονός ότι δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς με τον ίδιο τρόπο στην φαρμακευτική αγωγή, ενώ διαφορετικής προσέγγισης θεραπευτικές επιλογές στον ίδιο ασθενή μπορεί να ικανοποιούν ως προς την αποτελεσματικότητα τους. Το γεγονός αυτό, καθώς και η πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας του νοσήματος συχνά οδήγησε στο ερώτημα αν η ΡΑ είναι ένα αυτόσιο νόσημα, η κατηγορία αλληλοδιαπλεκόμενων νοσημάτων.

Η γενετική προδιάθεση του νοσήματος είναι υπαρκτή σε πολλά επίπεδα. Μελέτες σε μονοζυγωτικούς διδύμους έχουν δείξει μια συχνότητα συσχέτισης 15-30% και σχετικό κίνδυνο 3,5 για την εκδήλωση του νοσήματος σε σχέση με διζυγωτικούς. Υψηλότερος επιπολασμός, σε επίπεδα 6%, σε σχέση με οποιαδήποτε ηλικιακή ή εθνική ομάδα έχει εμφανιστεί σε αυτόχθονες πληθυσμούς της Αμερικής που βρίσκονταν σε μερική απομόνωση για λόγους γεωγραφικούς ή θρησκευτικής κουλτούρας.

Τουλάχιστον 30 γονιδιακές θέσεις έχουν ανακαλυφθεί που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση του νοσήματος. Τα περισσότερα από αυτά τα γονίδια αφορούν θέσεις που επηρεάζουν την απάντηση και λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Τη μεγαλύτερη συσχέτιση με αυξημέ-

νη επίπτωση στη PA επιδεικνύει η γονιδιακή αλληλουχία HLADRB1. Αυτή η αλληλουχία κωδικοποιεί την β-αλυσίδα του HLA-DR, που είναι ένας από τα κυριότερα μόρια του μειζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας και ενέχεται στην αντιγονοπαρουσίαση μέσω των T-λεμφοκυττάρων. Τα αλληλόμορφα που βρίσκονται στον HLADRB1 και κωδικοποιούν τις θέσεις αμινοξέων από 70 έως 74 είναι γνωστά πλέον ως «κοινός επίτοπος» και η παρουσία τους αυξάνει σημαντικά το ρίσκο εμφάνισης PA στον γενικό πληθυσμό. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς με PA που φέρουν τον κοινό επίτοπο, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα στο αίμα αντισωμάτων έναντι κιτρολινοποιημένων πρωτεϊνικών παραγόντων (ACPA). Τα αντισώματα αυτά υπάρχουν στο πλάσμα των ασθενών με PA σε συχνότητα περίπου 65-70% και μαζί με τον Ρευματοειδή παράγοντα (RF), που θα αναφερθεί στη συνέχεια, αποτελούν «σήμα κατατεθέν» στην PA, ενώ προμηνύουν σε αρκετές περιπτώσεις την εμφάνιση των συμπτωμάτων ακόμα και 10 έτη πριν την εκδήλωσή τους. Με ποιόν τρόπο οι ασθενείς με PA χάνουν την ικανότητα να αδρανοποιούν τα αντισώματα αυτά, έτσι ώστε να αποτρέψουν τη φλεγμονώδη απάντηση δεν έχει γίνει ακόμα καλά γνωστό.

1.2 Εκδηλώσεις της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

1.2.1 Μυοσκελετικές Εκδηλώσεις της PA

Η προσβολή της νόσου είναι συνήθως ύπουλη, με τα αμβληχρά αρχικώς συμπτώματα από τις αρθρώσεις να εξελίσσονται σε διάστημα εβδομάδων έως και μηνών πολλές φορές, πριν ο ασθενής ζητήσει τη βοήθεια του ιατρού. Η τυπική εμφάνιση της PA στην έναρξή της είναι συμμετρική πολυαρθρίτιδα, η οποία αφορά κυρίως τις μικρές αρθρώσεις των άνω άκρων, δηλαδή τις μετακαρπιο-φαλαγγικές (ΜΚΦ), εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικές (ΕΦΦ), ενώ φείδεται των άπω φαλαγγο-φαλαγγικών (ΑΦΦ), χωρίς να αποκλείεται και η προσβολή μεγαλύτερων αρθρώσεων, όπως οι πηχεοκαρπικές (ΠΧΚ) και του αγκώνα. Πιο σπάνια είναι η προσβολή των κάτω άκρων στην έναρξη του νοσήματος, παρόλο που κατά την εξέλιξή του, ιδιαίτερα αν ο ασθενής δεν τύχει της κατάλληλης θεραπευτικής παρέμβασης, προσβάλλονται σχεδόν στο 80% με μεγαλύτερη συχνότητα να αφορά στις μεταταρσιοφαλαγγικές (ΜΤΦ) και τις αρθρώσεις ταρσού, μεταταρσίων (ΤΜΤ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η PA εμφανίζεται ως ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα ή ακόμα και ως ολιγοαρθρίτιδα, γεγονός που καθιστά ακόμα πιο δυσχερή τη διαφορική διάγνωση από άλλες καταστάσεις.

Κύριο χαρακτηριστικό της προσεβλημένης άρθρωσης στη PA είναι η φλεγμονή. Πόνος, δυσκαμψία, οίδημα και απώλεια της λειτουργικότητας με περιορισμό του εύρους κίνησης είναι έκδηλα. Η δυσκαμψία είναι εντονότερη τις πρωινές ώρες, με χρονική διάρκεια ολοένα και μεγαλύτερη. Το τελευ-

ταίο αυτό σύμπτωμα έχει ιδιαίτερη σημασία για τη επιβεβαίωση της PA και περιλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια, ήδη από τα πρώτα χρόνια μελέτης του νοσήματος.

Καθώς το νόσημα εξελίσσεται -χωρίς θεραπεία-, μπορεί να επέλθουν παραμορφώσεις των αρθρώσεων, οι οποίες μάλιστα είναι πολύ χαρακτηριστικές και οφείλονται κυρίως σε υπεξαρθρήματα των προσβεβλημένων αρθρικών επιφανειών, ρήξη ή βράχυνση παρακείμενων συνδέσμων ή τενόντων και απώλεια μάζας των παρακείμενων μυικών ομάδων. Τέτοιες παραμορφώσεις είναι η ωλένια απόκλιση των δακτύλων σε υπεξαρθρήματα των ΜΚΦ, η παραμόρφωση «δίκην λαιμού κύκνου» (swan neck) λόγω μόνιμης υπερέκτασης των ΕΦΦ και κάμψης των ΑΦΦ και η παραμόρφωση «δίκην καταποτίου» (boutonniere) με κάμψη της ΕΦΦ και έκταση της ΑΦΦ. Συχνά, οι υπεξαρθρώσεις των ΜΤΦ οδηγούν σε πώση των κεφαλών των μεταταρσίων και αναπόφευκτα στη δημιουργία επώδυνων τύλων, ακόμα και εξελκώσεων, που δυσχεραίνουν σοβαρά τη βάδιση των ασθενών. Πάχυνση του αρθρικού υμένα λόγω υπερτροφίας από την χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία κύστεων, όπως η κύστη Baker του γόνατος, ή ακόμα και να πύσει νευρικές δομές κατά την διέλευσή τους, όπως π.χ. στο σύνδρομο του καρπιαίου ή ταρσιαίου σωλήνα.

Η σπονδυλική στήλη προσβάλλεται σπάνια, εκτός από την περίπτωση της ανώτερης αυχενικής μοίρας. Εκεί, η διάβρωση του οδόντα (Α2 σπόνδυλος) και η ρήξη ή χαλάρωση των παρακείμενων συνδέσμων, μπορούν να προκαλέσουν υπεξάρθρωμα στο επίπεδο Α1-Α2, με μικρές (άλγος και περιορισμός στροφικών κινήσεων) ή ακόμα και σοβαρότερες συνέπειες, όπως η αυχενική μυελοπάθεια ή ακόμα και θάνατο με πίεση του προμήκου μυελού.

Η PA μπορεί να προσβάλει οποιαδήποτε περιοχή που υπάρχει αρθρικός υμένας. Έτσι, οι κροταφογναθικές, κρικαρυταινοειδείς και στερνοκλειδικές προσβεβλημένες αρθρώσεις είναι πιθανό να δημιουργήσουν σοβαρό πρόβλημα στην καθημερινότητα του βαρέως νοσούντα ρευματοπαθούς.

1.2.2 Συστηματικές εκδηλώσεις της PA

Παρόλο που η PA προσβάλλει κατεξοχήν το μυοσκελετικό σύστημα, πρέπει να έχουμε πάντα υπόψη μας ότι πρόκειται για μία συστηματική νόσο. Χρόνια κόπωση, εμπύρετο, αναιμία, λεμφαδενοπάθεια μπορεί να υπάρξουν σε διάφορες περιπτώσεις έξαρσης του νοσήματος, αλλά και να μιμηθούν λοιμώξεις στις οποίες οι, ανοσοκατεσταλμένοι λόγω της φαρμακευτικής αγωγής, ρευματοπαθείς είναι επιρρεπείς. Συστηματικές εκδηλώσεις είναι πιο πιθανές σε μακρά διάρκεια του νοσήματος, παρουσία αντισωμάτων ACPA και RF και ρευματικών δερματικών οζιδίων. Στον Πίνακα 1, φαίνονται οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της PA κατά επιμέρους συστήματα οργάνων.

Πιν. 1. Συστηματικές εκδηλώσεις ΡΑ. (Τροπ. από Hochberg, *Rheumatology* 2015).

ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΚΔΗΛΩΣΗ	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΚΔΗΛΩΣΗ
Δέρμα	Ρευματοειδή οζίδια, Αγγειοιδικά έλκη, Γαγγραινώδες πυόδερμα	Βλεννογόνοι	Siccasyndrome, Έλκη στόματος και γεννητ. Οργάνων
Οφθαλμοί	Ξ. κερατοεπιπεφυκίτιδα, Επισκληρίτιδα, Σκληρίτιδα, Σκληρομαλακία, Περιφερική ελκωτική κερατίτιδα	Πνεύμονες	Μη ειδ διάμ. πνευμονίτιδα, Κρυπτογεν. πνευμονίτιδα, Βρογχιεκτασίες, Πλευρίτιδα, Αποφρακτ. βρογχιολίτιδα Ρευματικά οζίδια, Σύνδρομο Carlan
Καρδιά	Περικαρδίτιδα, Περιοριστική περικαρδίτιδα, Βαλβιδοπάθειες, Διαταραχές αγωγιμότητας, Στεφανιαία νόσος/αγγείιδα Μυοκαρδίτιδα	Νευρικό σ.	Συμπίεστ. Νευροπάθειες, Περιφερική νευροπάθεια, Πολλαπλή μονονευρίτιδα, Ρευματ. Παχυμηνιγγίτιδα
Αιμοποιητικό σ.	Αναιμία χρόνιας νόσου, Σύνδρομο Felty, Λέμφωμα, Λευχαιμία (T-LGL)	Νεφρός	ΑΑ αμυλοείδωση, Σπειραματονεφρίτιδα (σπανία)

1.3 Διάγνωση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Η διάγνωση της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι κυρίως κλινική, καθώς οι εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό προεξάρχουν. Ο ιατρός επικουρικά μπορεί να χρησιμοποιεί εργαστηριακές μεθόδους καθώς και μέσα απεικόνισης που επικουρούν σε μεγάλο βαθμό, αλλά κυρίως δρουν επιβεβαιωτικά της κλινικής εκτίμησης και υποψίας. Εκτός αυτού, οι Ρευματολογικές ιατρικές εταιρίες, σε Αμερική και Ευρώπη, συμφωνούν κατά περιόδους, ανάλογα με τη συνεχιζόμενη παρατήρηση της νόσου, σε θέσπιση κριτηρίων που επίσης θέτουν υψηλή υποψία για την έγκαιρη διάγνωση, γεγονός πολύ σημαντικό για τη ριζική αντιμετώπιση του νοσήματος σε κάθε ασθενή εξατομικευμένα.

1.3.1 Εργαστηριακά ευρήματα

Τα εργαστηριακά ευρήματα σε εξετάσεις «ρουτίνας» είναι τυπικώς ενδεικτικά φλεγμονώδους διαδικασίας. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) είναι αυξημένα, ιδιαίτερα σε περιόδους έξαρσης του νοσήματος και χρησιμοποιούνται τόσο στη διάγνωση, όσο και στην παρακολούθηση της πορείας του νοσήματος ή στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Επιπλέον, το αιματολογικό προφίλ του ασθενούς μπορεί να είναι επηρεασμένο. Θρομβοκυττάρωση υπάρχει σε μεγάλο ποσοστό σε περιόδους έξαρσης της νόσου, αλλά πιο συχνή είναι η παρουσία αναιμίας «χρόνιας νόσου», με την τιμή της αιμοσφαιρίνης να ανταποκρίνεται αναλόγως στην πορεία (ύφεση, έξαρση) της ΡΑ.

Στη ΡΑ τα περισσότερα ειδικά αντισώματα είναι, όπως ειπώθηκε προηγουμένως, τα ACPA, με περίπου το 70-80% των ασθενών να τα εμφανίζουν, ακόμα και πολλά έτη πριν την εμφάνιση του νοσήματος. Η παρουσία τους είναι στενά συνδεδεμένη με σοβαρότερη και γρηγορότερη προσβολή των αρθρώσεων. Ο Ρευματοειδής παράγοντας (RF) είναι το αντίσωμα που ταυτίστηκε πρώτο-νωρίτερα των ACPA- με την ΡΑ. Πρόκειται για αντίσωμα-συνήθως τάξης IgG-

που κυκλοφορεί στον ορό και στρέφεται ενάντια στο σταθερό (Fc) τμήμα της IgG ανοσοσφαιρίνης. Βρίσκεται στον ορό 40-50% των ασθενών κατά τη διάγνωση, ενώ ένα ακόμη 20% περίπου το αναπτύσσει καθώς το νόσημα εξελίσσεται. Αν και λιγότερο ειδικό από τα ACPA, είναι στοιχείο ένδειξης σοβαρότερου νοσήματος, με περισσότερο συστηματικές εκδηλώσεις και πιο συχνές διαβρωτικές βλάβες των αρθρικών επιφανειών. Και άλλα αντισώματα κάνουν την παρουσία τους έκδηλη στη ΡΑ, όπως π.χ. τα ANA και τα ANCA, χωρίς όμως να αποτελούν χαρακτηριστικά αυτής ή να αποδίδουν επιπλέον πληροφορίες για εκδηλώσεις του νοσήματος.

Πολύ σημαντικές πληροφορίες, αλλά και πάλι όχι παθολογικές για τη ΡΑ, παρέχει η εξέταση του αρθρικού υγρού, μετά από παρακέντηση πάσχουσας άρθρωσης. Συνήθως το αρθρικό υγρό παρουσιάζεται ισχυρά φλεγμονώδες, με τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC) να κυμαίνονται από 5000 έως 50000/mcl, με τύπο πολυμορφοπυρηνικό και παρουσία ραγοειδών κυττάρων, χωρίς κρυστάλλους. Η εξέταση του αρθρικού υγρού έχει μεγάλη αξία στη διαφορική διάγνωση της ΡΑ από άλλες παθήσεις, ιδιαίτερα σε μονοαρθρίτιδα (π.χ. σηπτική, κρυσταλλογενής αρθρίτιδα).

1.3.2 Απεικόνιση στη ΡΑ

Οι απεικόνιση στη ΡΑ είναι ένα πολύ σημαντικό εργαλείο, τόσο στη διάγνωση, όσο και για την παρακολούθηση της θεραπευτικής παρέμβασης. Στα πρώτα στάδια της νόσου, οι ακτινογραφίες δεν μπορούν να δώσουν σημαντικές πληροφορίες. Το πιο πρώιμο σημείο είναι η περιαρθρική οστεοπενία που παρατηρείται στις ΜΚΦ αρθρώσεις, ενώ σε πιο επιθετική νόσο μπορεί να εμφανιστούν και διαβρώσεις σε αρθρικές επιφάνειες, κυρίως στις ΜΤΦ. Οι διαβρώσεις στη ΡΑ κάνουν συχνότερα την εμφάνισή τους στα όρια του υαλοειδούς χόνδρου, όπου και προσφύεται ο αρθρικός υμένας που φλεγμαίνει. Σε βαρεία προσβολή της άρθρωσης, υπάρχει στένωση του μεσάρθριου διαστήματος, με ταυτόχρονη λέπτυνση των αρθρικών επιφανειών καθώς μειώνεται

το πάχος του χόνδρου. Η στένωση αυτή είναι ομότιμη, ενώ συνήθως δεν υπάρχει σκλήρυνση του υπολείμενου οστού, ούτε και οστεόφυτα, σε αντίθεση με την οστεοαρθρίτιδα, όπου υπάρχουν ασύμμετρη στένωση του μεσάρθριου και υπερτροφικά οστικά στοιχεία. Η εμφάνιση υποχόνδριων κύστεων είναι πάντως κοινό φαινόμενο και στις δύο παθήσεις.

1.3.3 Διαγνωστικά κριτήρια της PA [23]

Προκείμενου να υπάρχει ένα «εργαλείο» συντομότερης διάγνωσης της PA, έχουν θεσπιστεί κριτήρια, με τα πρώτα να τίθενται το 1982 από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) και να ακολουθούν «διορθωτικές κινήσεις» με την πάροδο των ετών. Σήμερα το ACR με τον αντίστοιχο Ευρωπαϊκό οργανισμό (EULAR) έχουν θέσει τα κριτήρια ACR/EULAR το 2010. Αφορούν ένα point system, κατά το οποίο ανάλογα με την παρουσία ή όχι τεσσάρων παραγόντων, θέτουν ένα όριο «6» βαθμών πάνω από το οποίο, ένας ασθενής παρουσιάζει PA με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία. Οι παράγοντες αυτοί είναι (α) η παρουσία αρθρίτιδας (οίδημα+ευαισθησία) σε μικρές ή μεγάλες αρθρώσεις, (β) η παρουσία δεικτών φλεγμονής (TKE,CRP), (γ) η παρουσία αντισωμάτων ACPA ή RF και (δ) η διάρκεια των συμπτωμάτων πάνω από έξι(6) εβδομάδες.

1.4 Παθοφυσιολογία της προσεβλημένης άρθρωσης στη PA [1,2]

Στη PA ο αρθρικός υμένας βρίσκεται στο επίκεντρο της παθοφυσιολογίας. Εκεί εκδηλώνεται η φλεγμονώδης διαδικασία, γίνεται η «εκτροπή» του ανοσοποιητικού συστήματος και από εκεί ξεκινά η βλάβη στην άρθρωση.

Ο αρθρικός υμένας, όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, αποτελείται από δύο τύπους κυττάρων A και B. Τα τύπου A κύτταρα είναι μακροφάγα κύτταρα, ενώ τα B είναι κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης, ομοιάζοντα με ινοβλάστες. Η φλεγμονή στον αρθρικό υμένα δεν ξεφεύγει από τον γενικό κανόνα των τεσσάρων χαρακτηριστικών της: οίδημα(υπερτροφία), πόνος (έντονο ερέθισμα), ερυθρότητα (αγγειοδιαστολή, νεοαγγείωση) και διαταραχή της λειτουργίας (ανισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος)! Πραγματικά, η απαρχή της φλεγμονώδους βλάβης συμβαίνει με την υπερτροφία του αρθρικού υμένα, ο οποίος από 3-4 στιβάδες κυττάρων που έχει φυσιολογικά, «αποκτά» έως 20, με πολλαπλασιασμό των κυττάρων τύπου B και επιπλέον προσέλκυση και διήθηση του υμένα με κύτταρα του αίματος (κύτταρα τύπου B, λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα). Καθώς ο όγκος του αρθρικού υμένα πολλαπλασιάζεται, καταλαμβάνει όλο και περισσότερο χώρο πάνω, δίπλα και ανάμεσα στις αρθρικές χόνδρινες επιφάνειες. Για να «συντηρηθεί» ο υπερπλαστικός υμένας, η αγγείωση του αυξάνει, κατά τρόπο ανάλογο με νεοπλασματική διεργασία, γεγονός που έχει αποτέλεσμα διπλό: τη διήθηση περισσότερου

πλάσματος και άρα την αύξηση της ποσότητας του αρθρικού υγρού (ύδραρθρος) και την διείσδυση του νεοαγγειώμενου ιστού σε περιοχές, ευάλωτες, όπως είναι τα όρια των αρθρικών επιφανειών (χόνδρος, οστό, υμένας). Ο κοκκιδώδης, διεισδυτικός αυτός ιστός (rappus) αποτελείται κυρίως από ινοβλάστες, που γιγαντώνονται και πολλαπλασιάζονται, και νέα αγγεία. Με την απελευθέρωση των άφθονων πλέον προϊόντων τους (προσταγλανδίνες, πρωτεάσες, κολλαγενάσες) και την διαταραχή της θρέψης του χόνδρου, αλλά και γενικότερα διακίνησης κυτταροκινών διαμέσου των νέων αγγείων, επέρχεται αρχικά η καταστροφή του χόνδρου και στη συνέχεια η αποδόμηση του απογυμνωμένου υποχόνδριου οστού. Η φλεγμονώδης διεργασία αυτοτροφοδοτείται, με αποτέλεσμα τη διαιώνισή της. Στην «αυτοτροφοδότηση» συμμετέχει ενεργά η ειδική ανοσία, με την μετανάστευση πλήθος διεγερμένων λεμφοκυττάρων (κυρίως T και λιγότερων B) στον αρθρικό υμένα που «χρησιμεύουν» ως εκ νέου ως διεγέρτες και σε ένα διαπλεκόμενο δίκτυο κυτοκινών, που παράγονται κυρίως από τα μακροφάγα (Υμενοκύτταρα τύπου A), και επενεργούν σε άλλα κύτταρα (Ινοβλάστες-υμενοκύτταρα τύπου B) ή επιταχύνουν διεργασίες, όπως η πρωτεόλυση, οστεοκλαστογένεση, κ.ά. Με λίγα λόγια, οι «ινοβλάστες» του φλεγμονώδους rappus είναι τα εκτελεστικά όργανα (πρωτεολυτικά ένζυμα, κολλαγενάσες, προσταγλανδίνες, κυτταροκίνες), ενώ τα λεμφοκύτταρα οι ενορχηστρωτές της «επίθεσης» στην άρθρωση. Ως ενδιάμεσοι μεσολαβητές λειτουργούν τα μακροφάγα (υμενοκύτταρα τύπου A).

1.4.1 Αντιγονοπαρουσίαση και ενεργοποίηση της αυτοανοσίας [1]

Η αντιγονοπαρουσίαση στη PA είναι ουσιαστικά το έναυσμα για την έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας στον αρθρικό υμένα, αλλά και στα υπόλοιπα όργανα. Ποιό είναι το αρχικό «ερέθισμα» στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά, μακροφάγα, B-λεμφοκύτταρα) δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Έχουν ενοχοποιηθεί μικρόβια, ιοί, τοξίνες, «απόβλητα» της κυτταρικής ανοσίας, κ.α. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα έχουν στην επιφάνειά τους μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας II (MHCII) και μέσω αυτών παρουσιάζουν τα «αντιγόνα» στα αντίστοιχα ειδικά T-λεμφοκύτταρα. Σε αυτή τη διαδικασία συμμετέχουν και μόρια συνδιέγερσης (CD28-CD80,86), με κύριο σκοπό την «σταθεροποίηση» και γρηγορότερη «ευόδωση» της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων. Χωρίς αυτό το 2° «σήμα», τα T-λεμφοκύτταρα θα «πέσουν» σε «ανεργία», δηλαδή θα χάσουν την ικανότητα προς πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση.

Όλα αυτά συμβαίνουν μακριά από την άρθρωση, συνήθως σε επίπεδο λεμφαδένων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα T-λεμφοκύτταρα δεν «απαντούν» σε «ίδια» αντιγόνα, καθώς ήδη τα T-λεμφοκύτταρα αυτο-αντιδραστικού τύπου έχουν εξαιλεφθεί κατά

την διέλευσή τους από το θύμο αδέννα, εξασφαλίζοντας «ανοχή» στα αντιγόνα του ίδιου του οργανισμού. Ορισμένα Τ-λεμφοκύτταρα ασθενών με ΡΑ φαίνεται να έχουν διαλάβει αυτού του γενικού κανόνα, είτε μιμούμενα την απάντηση σε εξωτερικά αντιγόνα με παρόμοια δομή (μοριακή μίμηση), είτε αποφεύγοντας με κάποιο τρόπο την κεντρική «ανοχή» απευθείας.

Τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα στη συνέχεια εισέρχονται στον αρθρικό υμένα. Η συντριπτική πλειοψηφία τους ανήκει στην κατηγορία των CD4+ Th1 (helper). Αυτά τα κύτταρα μπορούν να παράγουν πολλούς χημικούς διαμεσολαβητές, όπως ιντεφερόνη γ (INF-γ) και ιντερλευκίνη 17 (IL-17) που έχουν την ιδιότητα να διεγείρουν μονοκύτταρα-μακροφάγα, ινοβλάστες και Β-λεμφοκύτταρα. Με τη σειρά τους αυτά είναι ικανά πλέον να παράγουν νέους χημικούς μεσολαβητές, όπως παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFα), ιντερλευκίνες 1,6, (IL-1, IL-6), μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), καθώς και άλλες ουσίες, όπως οι προσταγλανδίνες (PG) και το νιτρικό οξειδίο (NO).

Επίσης, τα Th1 (CD4+) λεμφοκύτταρα φαίνεται ότι έχουν την ιδιότητα να επενεργούν κύτταρο προς κύτταρο -χωρίς τη μεσολάβηση χημικών παραγόντων- με την διέλευση «σημάτων» από μεβρανικούς υποδοχείς, τόσο με τα μακροφάγα, όσο και με τα χονδροκύτταρα, ωθώντας τα σε συγκεκριμένες ενέργειες επί του αρθρικού υμένα και των αρθρικών επιφανειών, προκαλώντας την αποδόμηση τους. Με παρόμοιο τρόπο επενεργούν και σε Β-λεμφοκύτταρα και επάγουν την παραγωγή αντισωμάτων, όπως είναι π.χ. ο RF, για αυτό και ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν τον RF όχι αρχικά αλλά στην πορεία του νοσήματος. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι και στη διέγερση των οστεοκλαστών, σχετικά ενεργό, αλλά όχι κατεξοχήν πρωτεύοντα ρόλο, διαδραματίζει το Th1 λεμφοκύτταρο.

1.4.2 Κυτταροκίνες, μόρια προσκόλλησης, νεοαγγείωση

Τα μακροφάγα και οι ινοβλάστες, σε μικρότερο βαθμό, παράγουν σωρεία χημικών μεσολαβητών στον αρθρικό υμένα, με πλειότροπες δράσεις. Από τις κυτταροκίνες ξεχωρίζουν ο TNFα, η IL-1 και η IL-6. Ο TNFα και η IL-1 έχουν συγκεκριμένους υποδοχείς πάνω στα «κύτταρα στόχους» του αρθρικού υμένα. Με τη σύνδεσή τους ευοδώνεται ενδοκυττάριο σήμα, που φτάνοντας στον πυρήνα του κυττάρου ενεργοποιεί την μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων και άρα την παραγωγή πρωτεϊνικών μορίων. Τέτοια μόρια είναι νέες κυτταροκίνες που σκοπό έχουν είτε την ενίσχυση (IL-6), αλλά ενίοτε και την καταστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας (π.χ. IL-4, IL-10). Πρόκειται για έναν ακόμη τρόπο, μια ύστατη προσπάθεια, να επέλθει ομοιοστασία στο περιβάλλον του αρθρικού υμένα. Καθώς όμως το αρχικό ερέθισμα συνεχίζει να υφίσταται, κάτι τέτοιο δεν είναι άμεσα δυνατό.

Άλλα μόρια που επάγονται είναι οι χημειοκίνες και τα μόρια προσκόλλησης. Ρόλος των πρώτων είναι να προσελκύσουν τα κύτταρα του αίματος (μονοκύτταρα-μακροφάγα, λεμφοκύτταρα), συμβάλλοντας έτσι στην επίταση της φλεγμονής. Χαρακτηριστικά μέλη τους είναι η IL-8 (χημειοταξία Τ-λεμφοκυττάρων) και MCP-1 (χημειοταξία μακροφάγων). Αφού οι χημειοκίνες έχουν προσελκύσει τα κύτταρα του αίματος στην περιοχή του φλεγμονώδους ραπνυς, αναλαμβάνουν τα μόρια προσκόλλησης να διευκολύνουν την διαπήδηση και είσοδό τους στον αρθρικό υμένα. Σε αυτή τη κατηγορία ανήκουν οι ιντεγκρίνες (VCAM-1, ICAM-1, LFA-1, VLA-4) οι οποίες δρουν ως σηματοδότες για την προσέγγιση συγκεκριμένων-κατάλληλων τύπων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος σε κάθε περιοχή, ενώ οι σελεκτίνες (P-,L-,E-) εξυπηρετούν την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων, ώστε να περάσουν με ευκολία και «ασφάλεια» στον αρθρικό υμένα και το αρθρικό υγρό.

Για να υπάρχει η κατάλληλη ενδοθηλιακή (αγγειακή) επιφάνεια στον αρθρικό υμένα για την «διαπήδηση» των λευκοκυττάρων, αλλά και για να αναπτύσσεται δυναμικά νέο, ικανό αγγειακό δίκτυο εντός του υμένα, που θα υποστηρίξει την «υπερτροφική του ανάπτυξη», απαιτείται ανάλογη δράση. Η νεοαγγείωση επιτυγχάνεται επαρκώς με την παρουσία του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), αλλά ευοδώνεται και από την παρουσία υποξίας μέσω ενός άλλου παράγοντα (HIF-1). Ο VEGF παράγεται με την διέγερση του TNFα, ενώ ο HIF-1 πιθανώς με ανάλογο τρόπο, καθώς η παρουσία του έχει συνδεθεί με υψηλές συγκεντρώσεις NFκβ (μεταγραφικός παράγοντας οικογένειας TNF). Η παρουσία προσταγλανδίνων συνεισφέρει στην αγγειοδιαστολή.

Η διατήρηση υψηλών συγκεντρώσεων φλεγμονωδών κυττάρων στον αρθρικό υμένα επιτυγχάνεται επιπλέον με την εμφάνιση υψηλών συγκεντρώσεων του παράγοντα διέγερσης αποικιών μακροφάγων-κοκκιοκυττάρων (GM-CSF), που επίσης επάγει σε αθρόες ποσότητες ο TNFα και η IL-1.

1.4.3 Καταστροφή της αρθρικής επιφάνειας

1.4.3.1 Καταστροφή του υαλώδους χόνδρου

Η καταστροφή του χόνδρου στη ΡΑ είναι αποτέλεσμα δράσης ενζύμων που αποδομούν τα επιμέρους συστατικά του, κυρίως το κολλαγόνο και τις πρωτεογλυκάνες, που είναι και τα δομικά στοιχεία υπεύθυνα για τις σημαντικότερες λειτουργίες του. Τα ένζυμα προέρχονται από τα μακροφάγα και τους υπερτροφικούς ινοβλάστες του αρθρικού υμένα. Στον φυσιολογικό χόνδρο η δράση των ενζύμων αυτών υπόκειται σε έλεγχο και ρύθμιση της δραστηριότητάς τους, συμμετέχοντας στην δυναμική ανασυγκρότηση και ανανέωση των επιμέρους συστατικών του, στα πλαίσια της ομοιοστασίας. Η ισορροπία αυτή διαταράσσεται από την έκφραση των κυτοκινών TNFα και IL-1-κυρίως- στον ραπνυς, τα οποία ωθούν τα υμενοκύτταρα σε υπερπαραγωγή τους.

Με τον ίδιο, αλλά και άλλους μηχανισμούς, εμποδίζεται η αναδραστική αυτορρύθμισή τους, δηλαδή η διακοπή της δράσης τους. Τα ένζυμα αυτά καλούνται μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) και κάθε μία από αυτές έχει ένα ειδικό υπόστρωμα δράσης, δηλαδή διασπά συγκεκριμένο δομικό στοιχείο του χόνδρου. Έτσι, διακρίνονται σε κολλαγενάσες MMP-1 (κολλαγόνο τύπου I), MMP-13 (τύπου 13), MMP-8 (τύπου II). Η MMP-3 (γνωστή και ως στρομελυσίνη) διασπά πρωτεογλυκάνες και μετουσιώνει κολλαγόνο τύπου I και II. Οι αγκρεκινάσες αποδομούν την αγκρεκάνη, ενώ σημαντικό ρόλο έχουν και οι καθεψίνες, που δρουν σε περιοχές του κολλαγόνου χωρίς την τριπλή έλικα, αλλά και σε άλλες πρωτεΐνες του χόνδρου, όπως ινονεκτίνη, ελαστίνη, λαμινίνη.

1.4.3.2 Καταστροφή του υποχόνδριου οστού

Η απορρόφηση του υποκείμενου οστού στη προσηβλημένη άρθρωση του ρευματοπαθούς ακολουθεί γενικά τους κανόνες του οστικού remodeling, με την ισορροπία του να διαταράσσεται υπέρ της οστεοκλαστογένεσης. Οι οστεοκλάστες είναι τα κύτταρα εκείνα που διαθέτουν την ικανότητα να διασπούν τη συνοχή του οστίτη ιστού, με ένζυμα που παράγουν και να δημιουργούν τις συνθήκες για τοπική ή και συστηματική (οστεοπόρωση) απώλεια οστού.

Με την ανακάλυψη της επαγωγής οστεοπόρωσης μέσω της φλεγμονής, οι έρευνες για την πιθανή ενοχοποίηση των ίδιων μηχανισμών στις οστικές διαβρώσεις των αρθρώσεων «τοπικά» εντατικοποιήθηκαν, περίπου πριν από μία δεκαετία. Μελέτες *in vitro*, αλλά συνέχεια και *in vivo* σε πειραματόζωα, κατέδειξαν την στενή σχέση μεταξύ της φλεγμονής και του οστικού remodeling. Πολυπύρηνια, πολύ ενεργά μεταβολικά κύτταρα προερχόμενα από την αιμοποιητική σειρά των μονοκυττάρων (μακροφάγων), που εξέφραζαν δείκτες, όπως TRACP 5b και καθεψίνη K βρέθηκαν να πολλαπλασιάζονται με ραγδαίο ρυθμό στα όρια χόνδρου και οστού σε ασθενείς με ΡΑ. Οι δείκτες αυτοί βρίσκονται αποκλειστικά στους οστεοκλάστες, γεγονός που επιβεβαίωσε περίτρανα την συμμετοχή τους στην καταστροφή της άρθρωσης στη ΡΑ. Οι οστεοκλάστες έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται, να μεγαλώνουν σε μέγεθος και στη συνέχεια να συνδέονται ισχυρά στην επιφάνεια του οστού, μέσω της προσκόλλησης μορίων όπως οι ιντεργκρίνες με δομικά στοιχεία της θεμέλιας ουσίας του οστού, όπως σιαλοπρωτεΐνες και οστεοποντίνη. Στα όρια αυτής της στενής σύνδεσης, οι οστεοκλάστες οργανώνουν, μέσω της καρβονικής ανυδράσης II που παράγουν και μιας αντλίας πρωτονίων στην επιφάνεια τους, ένα μικροπεριβάλλον πολύ όξινο που επιτρέπει την αποδόμηση του στρώματος της θεμέλιας ουσίας του οστού. Για την διάσπαση των οργανικών στοιχείων του οστού, χρησιμοποιούν ένζυμα, σημαντικότερα των οποίων είναι η καθεψίνη K και η πρωτεάση MMP-9. Στην διαφοροποίηση, ωρίμανση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών κεντρικό ρόλο έχει ένα σύστη-

μα κυταροκίνων με τρία πολύ σημαντικά μέλη: τον receptor activator NFκβ (RANK), τον συνδέτη αυτού (RANKL) και τον υποδοχέα απενεργοποιητή του, που ονομάζεται οστεοπροτεγερίνη (OPG). Το σύστημα αυτό βρίσκεται πάντα σε ισορροπία εξασφαλίζοντας την διαδοχή των διαδικασιών στη οστική ανακατασκευή (remodeling). Πολλές αλληλεπιδράσεις σε επίπεδο των κυταροκινών που κάνουν την εμφάνισή τους στον ρανнус (TNFα, IL-1, IL-6, IL-17) και του διπόλου RANKL/OPG έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την επικράτηση του RANKL, που με τη σειρά του ενεργοποιεί και ανατροφοδοτεί την οστεοκλαστογένεση τόσο τοπικό επίπεδο, όσο και συστηματικά (οστεοπόρωση). Ο RANKL παράγεται από δύο κυρίως κύτταρα του φλεγμονώδους αρθρικού υμένα, τους ινοβλάστες και τα T λεμφοκύτταρα. Με την ενεργοποίηση των κυττάρων αυτών, την ανατροφοδότηση και τον πολλαπλασιασμό τους παράγονται ολοένα και μεγαλύτερες ποσότητες του. Επίσης, ο TNFα δρα απευθείας συνεργικά με τον RANKL για την ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, η IL-1 εμποδίζει την απόπτωσή τους, ενώ ταυτόχρονα ενισχύει τη δράση των οστεοκλαστών επί του οστού. Επιπροσθέτως, ενισχυτές του πολλαπλασιασμού των οστεοκλαστών, και κυρίως ο G-MCSF (παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων) διατηρούν υψηλές τις συγκεντρώσεις τους. Τα T-λεμφοκύτταρα μπορούν ακόμα να επιδρούν στους οστεοκλάστες μέσω συνδέσεων κύτταρου προς κύτταρο, αλλά και με την έκκριση της IL-17, η οποία με έμμεσο τρόπο και χρησιμοποιώντας άλλους μοριακά μονοπάτια, ενισχύει την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι, παρόλο που τα κύτταρα του ρανнус σε γενικές γραμμές αυτοτροφοδοτούν τόσο την φλεγμονή, όσο και την οστεοκλαστογένεση, ο αρθρικός υμένας (μέσω κυρίως των ινοβλαστών) και η αρθρική επιφάνεια (μέσω των οστεοκυττάρων) προσπαθούν να διακόψουν ήδη από τη γένεσή της την καταστροφή του οστού, μέσω αύξησης της παραγωγής της οστεοπροτεγερίνης, που είναι ο ανταγωνιστής υποδοχέας του RANKL, αλλά και μέσω αύξησης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας (διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμός των οστεοβλαστών). Κυτοκίνες όπως IL-4, IL-10 δρουν προς την αντίθετη κατεύθυνση, περιορίζοντας τη δράση των ινοβλαστών, των T λεμφοκυττάρων και την οστεοκλαστογένεση, ή ακόμα επάγουν και την απόπτωση αυτών των κυττάρων, ή απευθείας ή με έμμεσο τρόπο μέσα στο μοριακό μικροπεριβάλλον της φλεγμαίνουσας άρθρωσης.

1.5 Ο ρόλος του Dkk-1 στην αρθρική καταστροφή στη ΡΑ

1.5.1 Πειραματικά ζωικά μοντέλα [24-26]

Η μελέτη της παθοφυσιολογίας νοσημάτων που σχετίζεται με την αλληλεπίδραση ανοσολογικού συστήματος και οστικού μεταβολισμού είναι *de facto* δύσκολη, επίπονη και απαιτητική. Αυτό πηγάζει από

Model	Species	Characteristics	Rheumatoid arthritis models in rodents
CIA	Mouse, rat, rabbit, non-human primate	Polyarthritis, only inducible in susceptible strains of rodents, antibody and T-cell response. Low incidence and variability of disease severity in C57BL/6 mice. Inoculation with homologous collagen induces relapsing/remitting arthritis but otherwise is self-limiting.	Rat models Streptococcal cell wall (SCW) Antigen induced arthritis (AIA) Adjuvant arthritis (AA) Pristane-induced arthritis (PIA)
CAIA	Mouse	Self-limiting polyarthritis in 100% animals, onset within 48 h, macrophage and polymorphonuclear cell involvement, no T- and B-cell involvement. Can be induced in most strains of mice.	Mouse models Induced Collagen-induced arthritis (CIA) Pristane-induced Arthritis Proteoglycan-induced arthritis Zymosan-induced arthritis Immune complex arthritis Serum transfer models
Zymosan-induced arthritis	Mouse, rat	Monoarthritis, develops 3 days after inoculation and subsides by day 7, but has shown to relapse after day 25. Needs a high degree of technical ability to perform intra-articular injection in mice. TLR 2 dependent and can be induced in multiple strains of mice.	Genetic K/BxN NZB/NZW HuTNF Tg TNF gene mutation in AUUUA motif Tristetraprolin -/- IL-1RA -/-
Antigen-induced arthritis	Mouse, rat	Inoculation with antigen by intra-articular injection requires a high degree of technical ability and precludes analysis of the systemic component of disease.	
Spontaneous transgenic models of arthritis.	Mouse	Spontaneous chronic and progressive polyarthritis, onset of disease at 3-4 wk of age. This includes the KBxN, SKG and DNase II ^{-/-} IFN-IR ^{-/-} and human TNF- α transgenic mice. These mutations have so far only been identified in mice.	

Εικ. 7. Πειραματικά μοντέλα στη ΡΑ. (Προν. από Asquith D. et al, Eur Journal Immunol 2009).

το γεγονός ότι για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα πρέπει να γίνει συνήθως μελέτη ιστών και αναζήτηση των κυττάρων που συμμετέχουν στις «διεργασίες» και στους «μηχανισμούς» της παθοφυσιολογίας *in vivo*. Η λήψη βιοψιών και προϊόντων αίματος ή άλλων υγρών (πχ. αρθρικού υγρού ή μυελού των οστών) ενέχει κινδύνους τόσο από την άποψη της ιατρικής παρέμβασης, όσο και βιο-ηθικής.

Οι ερευνητές καταλήγουν πολλές φορές σε μελέτες σε πειραματόζωα με μικρή διάρκεια επιβίωσης, αλλά και μικρή διάρκεια γενιάς, ώστε να μπορέσουν σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα να εξάγουν συμπεράσματα που μπορούν να αξιολογήσουν και να προχωρούν σε νέες διαπιστώσεις και νέα πειραματικά μοντέλα στη συνέχεια.

Στην ΡΑ, όπως και στην περίπτωση της ΑΣ, πολύ χρήσιμα «εργαλεία» για την αξιολόγηση της παθοφυσιολογίας του νοσήματος, είναι πειραματικά μοντέλα που αφορούν θηλαστικά με παρόμοια φυσιολογία και οστική δομή με τον άνθρωπο, στα οποία μπορεί ο ερευνητής να παρέμβει με γενετική μηχανική και να μελετήσει συγκεκριμένα γονίδια και τα πρωτεϊνικά προϊόντα τους. Το περισσότερο χρησιμοποιούμενο πειραματικό μοντέλο στην ΡΑ είναι το διαγονιδιακό ποντίκι, στο οποίο υπερεκφράζεται ή εξαλείφεται μέσω γονιδιακής παρέμβασης ένα γονίδιο ή ένα σύνολο γονιδίων, που έχει ως αποτέλεσμα την «αναπαραγωγή» συμπτωμάτων ανάλογων με την ΡΑ ως φαινότυπο. Πάνω σε αυτό μπορεί στη συνέχεια ο ερευνητής να παρέμβει ποικιλοτρόπως προκειμένου να διαπιστώσει την αλληλεπίδραση μορίων και κυττάρων και άρα να εξαγάγει συμπεράσματα χρήσιμα για τη διερεύνηση μηχανισμών, γονιδίων, μοριακών μονοπατιών ή θεραπευτικών ανταποκρίσεων για την ανθρώπινη νόσο. Στην Εικόνα 7 [24] αναφέρονται τα

πιο συχνά χρησιμοποιούμενα σε μελέτες πειραματικά μοντέλα με τα χαρακτηριστικά των φαινοτύπων τους.

Όπως μπορεί κανείς να διακρίνει, το εκάστοτε ζωικό μοντέλο έχει μεν ως φαινότυπο μία βασική συμπτωματολογία, αυτήν της φλεγμονώδους αρθροπάθειας, αλλά τόσο ο μηχανισμός «αναπαραγωγής» των συμπτωμάτων, όσο και ο αντίκτυπος του γενετικού και περιβαλλοντικού υπόβαθρου ποικίλλει σημαντικά. Για το λόγο αυτό, κανένα από τα πειραματικά ζωικά μοντέλα δεν μπορεί να αποδώσει σε όλο της το φάσμα την παθοφυσιολογία και τις επιμέρους εκδηλώσεις της ΡΑ. Η χρήση κάθε μοντέλου εξαρτάται από το μόριο ή/και τον μηχανισμό που αποφασίζει η ερευνητική ομάδα να μελετήσει, βασιζόμενη σε μία υπόθεση, ή προσπαθώντας να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μίας συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής.

Στην περίπτωση του Dkk-1 τα πειραματικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κυρίως αυτά που αφορούσαν συγκεκριμένες κυτταροκίνες (knock out mice), όπως TNF α , IL-1, IL-6, IL-17 καθώς και γενετικά τροποποιημένα ποντίκια για την «αυτόματη» εκδήλωση φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Σκοπός των ερευνητών είναι να συνδέσουν την φλεγμονώδη διαδικασία στη ΡΑ με τον οστικό μεταβολισμό σε τοπικό επίπεδο (αρθρική διάβρωση) [27]. Καθώς έχει πλέον αποδειχθεί ότι σε συστηματικό επίπεδο η φλεγμονή στη ΡΑ διαδραματίζει αυτόνομο και καταλυτικό ρόλο στην αποδυνάμωση του οστού, σε ποσότητα και ποιότητα, τέθηκε το εύλογο ερώτημα, αν η ισχυρά επαγόμενη τοπική φλεγμονή στις αρθρώσεις έχει ανάλογο υπόβαθρο. Η δεδομένη παρουσία οστεοκλαστών (και μειωμένη αντίστοιχα των οστεοβλαστών) στην «υπό διάβρωση» άρθρωση και επικράτηση του RANKL -στην διαδικασία ωρίμανσης των

κυττάρων αυτών- έδωσε νέα ώθηση στην υπόθεση ότι η διάβρωση της άρθρωσης στη PA, μεταξύ άλλων, είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης φλεγμονώδων κυτταροκίνων και κυττάρων του οστικού μεταβολισμού. Η άποψη αυτή ενισχύθηκε από μελέτες κυρίως στο ποντίκι μύελωμα, που κατέδειξαν ότι η αλληλεπίδραση αυτή επισυμβαίνει μεταξύ κυττάρων με μεσεγγυματική προέλευση και της αιμοποιητικής σειράς. Επίσης, σε μία μελέτη όπου διασταυρώθηκαν διαγονιδιακά ποντίκια που υπερπαράγουν TNFα με ποντίκια που δεν μπορούν να «παραγάγουν» ενεργούς-αποτελεσματικούς οστεοκλάστες, έδειξε ότι τα ποντίκια που προέκυψαν ήταν σαφώς προστατευμένα από την οστική διάβρωση στις αρθρώσεις. Αυτή η αλληλεπίδραση λαμβάνει χώρα μέσω μηχανισμών που συμβάλουν είτε στην ωρίμανση και διαφοροποίηση ολόκληρων κυτταρικών πληθυσμών(κλώνων), όπως είναι οι οστεοκλάστες, είτε μέσω ενεργοποίησης μονοπατιών που τροποποιούν την ισορροπία της οστικής ανακατασκευής, κεντρικό ρόλο στη οποία έχει το δίπολο RANKL/OPG.

Ταυτόχρονα, ολιγάριθμες προς το παρόν μελέτες σε ασθενείς με PA, παρακολουθούν τα επίπεδα του Dkk-1 και προσπαθούν με βάση την εφαρμογή των διαπιστώσεων από τα πειραματικά μοντέλα να επιβεβαιώσουν την συμμετοχή ανάλογων μηχανισμών και στην παθοφυσιολογία της PA στον άνθρωπο. Τα αποτελέσματα δεν είναι πάντοτε αυτά που αναμένονται με γνώμονα το θεωρητικό υπόβαθρο. Το γεγονός αυτό δίνει εκ νέου έναυσμα για την περαιτέρω μελέτη και αποσαφήνιση των μηχανισμών της βλάβης στη ρευματοειδή άρθρωση.

1.5.2 Dkk-1 και χονδρογένεση [28,29]

Στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα ο χόνδρος προσβάλλεται αμέσως μετά τον αρθρικό υμένα και τις περισσότερες φορές, ένεκα αυτού. Για να γίνει μόνιμη μία οστική διάβρωση στην αρθρική επιφάνεια, είναι «προαπαιτούμενη» η απώλεια του υπερκείμενου χόνδρου. Στην περίπτωση του αρθρικού χόνδρου είναι τα ένζυμα που παράγονται τοπικά από κύτταρα του εισβάλλοντος φλεγμονώδους αρθρικού υμένα (rannus), που διαβρώνουν την θεμέλια ουσία (στρώμα) και διασπούν τη δομή του κολλαγόνου. Ως συνέπεια αυτής της διαδικασίας επέρχεται η σταδιακή αποσύνθεση του χόνδρου και η «αποσύνδεση» του από το υποκείμενο οστό, που με τη σειρά της ουσιαστικά καθιστά αδύνατη, από το σημείο αυτό και μετά, την αναδόμηση χόνδρου.

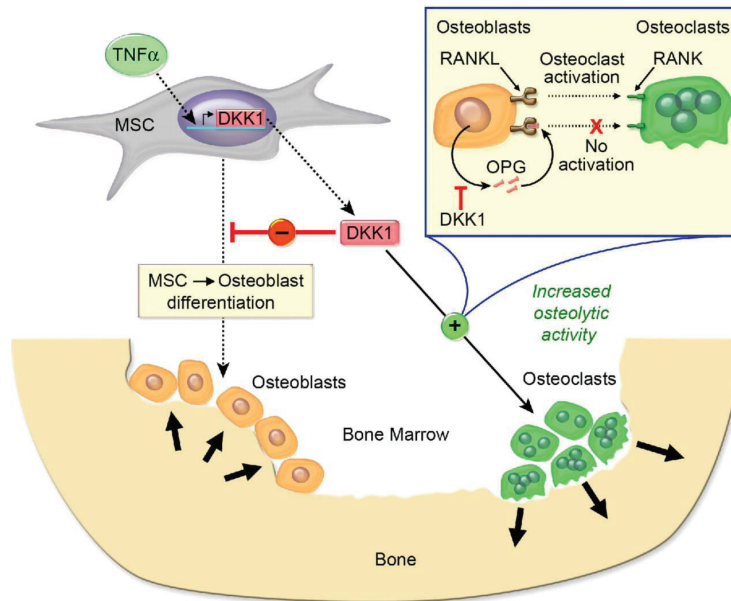
Ο χόνδρινος, όπως και ο οστέινος, ιστός δεν αναπλάθεται με γοργούς ρυθμούς. Παρ'όλα αυτά, μπορεί ο χόνδρος να αντικαταστήσει τεράστιες ποσότητες πρωτεογλυκανών και κολλαγόνου, αν οι συνθήκες το επιτρέπουν. Στην περίπτωση που υπάρχει συνεχής παρουσία κυτταροκίνων, όπως ο TNFα και η IL-1 όμως αυτό δεν μπορεί να συμβεί. Καθώς η φλεγμονή στη PA εξελίσσεται, οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που βοηθούν στην ομοιοστασία του, ανεπαρκούν να παράγουν συστατικά σε ικανές ποσότητες

και με σωστή «αρχιτεκτονική» δομή ώστε να «διορθώσουν» τις τοπικές φθορές.

Στις περισσότερες μελέτες *in vitro*, φαίνεται ότι ο Dkk-1 είναι απαραίτητος για την αρχική διαφοροποίηση του αρχέγονου μεσεγγυματικού κυττάρου σε χονδροκύτταρο. Από το σημείο αυτό και ως την δημιουργία του υπερτροφικού χόνδρου, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για την ενεργή συμμετοχή του Dkk-1 στην διατήρηση του χόνδρινου ιστού (υαλώδης χόνδρος). Μελέτες σε πειραματόζωα από Weng LH και συν. [30,31] ανέδειξαν τον Dkk-1 σε έναν από τους κύριους παράγοντες για την εξέλιξη της βλάβης του χόνδρου, και κατ'επέκταση του υποχόνδριου οστού, σε OA του γόνατος, συνδέοντας στενά την παρουσία του με αυξημένη απόπτωση χονδροκυττάρων. Οι Diarra και συν. [32] επίσης συνδέσαν την παρουσία του Dkk-1 με αυξημένη βλάβη στον αρθρικό χόνδρο ποντικών με φαινότυπο φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Μάλιστα, ανέδειξαν τον Dkk-1 ως μεσολαβητή της φλεγμονής επί των χόνδρινων και οστέινων δομών, όπως θα αναφερθεί αναλυτικά στη συνέχεια. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε πρόσφατες μελέτες *in vitro*, όπως αυτή των Im GI και Zhejiu Q [33], δεν μπόρεσαν να καταλήξουν σε σαφή αποτελέσματα για τον αντίκτυπο που έχουν οι ανταγωνιστές του Wnt στην χονδρογένεση. Στη μελέτη αυτή, αρχέγονα μεσεγγυματικά κύτταρα καλλιιεργήθηκαν στο εργαστήριο (*in vitro*) παρουσία και απουσία ανταγωνιστών του Wnt, sFrp1 και Dkk-1. Στις πρώτες μέρες της διαφοροποίησης των κυττάρων, ο ρυθμός της χονδρογένεσης αυξήθηκε σημαντικά. Όταν όμως παρατάθηκε η περίοδος της καλλιέργειας τους, και μάλιστα του TGFβ, περαιτέρω αυξητική επίδραση των μορίων επί της χονδρογένεσης δεν παρατηρήθηκε. Η διαπίστωση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι στην έναρξη της διαφοροποίησης των χονδροκυττάρων, η παρουσία του Dkk-1 είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εξέλιξη του αρχέγονου μεσεγγυματικού κυττάρου προς χονδροκύτταρο, αλλά η δράση του προς αυτή την κατεύθυνση περιορίζεται σε αυτή την χρονική στιγμή και μάλιστα είναι πολύ πιθανό, η περαιτέρω παρουσία του να δρά τελειώς διαφορετικά επί του ώριμου χονδροκυττάρου.

1.5.3 Dkk-1 και οστικό remodeling [34]

Με δεδομένη τη γνώση ότι το δίπολο RANKL/OPG να διαδραματίζει τον κεντρικό ρόλο στην ομοιοστασία του οστίτη ιστού, οι ερευνητές προσπάθησαν να συνδέσουν με μελέτες σε πειραματόζωα, αλλά και μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους με PA, την ενεργότητα του αναβολικού μονοπατιού Wnt με την ισορροπία στο σύστημα RANKL/OPG. Η σπουδαιότητα της ενεργοποίησης του Wnt στην διαφοροποίηση των μεσεγγυματικών κυττάρων προς κύτταρα του οστίτη ιστού και η παρουσία μειωμένων πλυθυσμών οστεοβλαστών στην φλεγμαίνουσα άρθρωση, ενώ οι οστεοκλάστες ήταν άφθονοι και πολύ ενεργοί, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το Wnt μονοπάτι είναι ενεργά «περιορισμένο». Η υποψία



Εικ. 8. Η σχέση Dkk-1 και TNFα και το δίπολο RANKL/OPG. (Τροπ. από Pinzone, Blood 2009).

αυτή συνάδει με το γεγονός ότι στην PA, η διάβρωση είναι η κύρια βλάβη και, παρουσία ενεργού φλεγμονής, η οστεοβλαστική δραστηριότητα απουσιάζει [35]. Αποτελεί από δεκαπενταετίας τώρα γεγονός ότι η PA αποτελεί αυτόνομο παράγοντα για την εκδήλωση οστεοπόρωσης, καθώς ασθενείς με PA, ασχέτως αν λαμβάνουν ή όχι αγωγή με κορτικοστεροειδή, έχουν πολύ αυξημένη επίπτωση για οστεοπόρωση σε σχέση με τον σταθμισμένο σε ηλικία και σωματότυπο υγιή πληθυσμό. Επιπροσθέτως, η παρουσία περιαρθρικής οστεοπόρωσης σε προσβεβλημένες από PA αρθρώσεις, καταδεικνύει ότι οι βλάβες στις αρθρώσεις ασθενών με PA, από τα πρώιμα στάδια του νοσήματος σχετίζονται άμεσα με βλάβη στον οστικό μεταβολισμό. Επιπλέον, σε μελέτες σε διαγονιδιακά TNFα ποντίκια με πρώιμης έναρξης PA, που έλαβαν ενδοφλέβια διφωσφονικά σκευάσματα (ζολενδρονικό οξύ ή παμιδρονάτη) παρατηρήθηκε μείωση ή χαμηλός ρυθμός εξέλιξης των οστικών διαβρώσεων [36]. Το πείραμα επιβεβαιώθηκε μερικώς και σε πειραματόζωα με PA, στα οποίους η χορήγηση ζολενδρονικού οξέως ως προσθήκη στην θεραπεία βάσης με μεθοτρεξάτη, έδειξε να μειώνει την εξέλιξη των οστικών βλαβών [37].

Ο Dkk-1 βρέθηκε σε υψηλές συγκεντρώσεις στο ορό, το αρθρικό υγρό και τον φλεγμονώδη αρθρικό υμένα ασθενών με PA. Διακυμάνσεις στα επίπεδα του ακολουθούσαν τις διακυμάνσεις στα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, αντανακλώντας στην επίδραση της φλεγμονής πάνω στον Dkk-1 [38,39]. Όμως, ταυτόχρονα οι αυξημένες τιμές του Dkk-1 σχετίζονταν ισχυρότερα με τις βλάβες των αρθρικών επιφανειών, παρά με την ενεργότητα της φλεγμονής, καθώς υψηλές τιμές της CRP δεν

αντικατόπριζαν πλήρως την οστεοκλαστική δραστηριότητα, αλλά ούτε και τη δραστηριότητα του μονοπατιού Wnt, που όπως αναφέρθηκε, είναι στενά συνδεδεμένες.

Έμενε να διαλευκανθεί το ζήτημα αν ο Dkk-1 δρά επί των οστεοκλαστών ή επί των οστεοβλαστών. Με δεδομένη την «φυσιολογική» λειτουργία των οστεοκλαστών, αλλά και την επαγόμενη από τον TNFα αύξηση παραγωγής του RANKL και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών από τα T-λεμφοκύτταρα άμεσα με διακυττάρια επικοινωνία, ο Dkk-1 έπρεπε να δρα μέσω την αναστολής της «επιδιορθωτικής» διαδικασίας. Δηλαδή, ο Dkk-1 θεωρητικά θα έπρεπε να αναστέλλει την οστεοβλαστογένεση. Αυτό επιβεβαιώθηκε με την μελέτη των Diarra και συν. το 2008 [32]. Σε ένα πείραμα με διαγονιδιακά TNFα ποντίκια, η αναστολή του TNFα δεν μπόρεσε πλήρως να προστατεύσει τα ποντίκια από την αρθρική διάβρωση. Αντίθετα, η προσθήκη ανταγωνιστή του Dkk-1 όχι μόνο προστάτευσε τις αρθρώσεις από διάβρωση, αλλά σε πολλές περιπτώσεις, η υπέρμετρη δραστηριότητα του Wnt(απόντος του Dkk-1), οδήγησε σε οστεοβλαστικές βλάβες (οστεόφυτα) στο περίοστεο. Ταυτόχρονα, μαζική ήταν και η αύξηση εναπόθεσης του οστεοειδούς, εκεί που νωρίτερα η δράση της φλεγμονής είχε κάνει τον οστίτη ιστό πιο εύθραυστο. Τα επίπεδα της OPG ήταν αυξημένα στην περιοχή. Αύξηση των επιπέδων OPG ήταν διακριτή και στην περίπτωση των διαγονιδιακών Dkk-1 ποντικών, όταν χρησιμοποιήθηκε αδρανοποιητικός ανταγωνιστής του μορίου, ενώ το ίδιο παρατηρήθηκε και στα wildtype (φυσιολογικά) για τον Dkk-1 ποντίκια.

Με βάση τα δεδομένα αυτά, ο Dkk-1 είναι ο κύριος μεσολαβητής της σύζευξης μεταξύ της φλεγ-

μονής και της οστικής βλάβης στην φλεγμαίνουσα άρθρωση. Η μεσολάβησή του γίνεται υπέρ της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και αποδεδειγμένα με δύο διαφορετικούς τρόπους: είτε με την ροπή του διπόλου RANKL/OPG υπέρ του RANKL που οδηγεί σε παρατεταμένη και αυξημένη σε ποσότητα και ρυθμό διαφοροποίησης των οστεοκλαστών, είτε μέσω της παρεμπόδισης διαφοροποίησης των οστεοβλαστών, μέσω της παρεμπόδισης του αναβολικού μονοπατιού του Wnt στους «ανώριμους» προ-οστεοβλάστες, όπως αποτυπώνεται στην Εικόνα 8 [40,41].

1.5.4 Dkk-1 και κυτταροκίνες [42,43]

1.5.4.1 Dkk-1 και TNFα

Ο TNFα είναι μία από τις πιο ισχυρές κυτταροκίνες που προκαλούν οστεοκλαστογένεση. Ο ρόλος του στην PA είναι πρωταγωνιστικός και ολόκληρη σχεδόν η παθοφυσιολογία της νόσου μπορεί να αποδοθεί άμεσα ή έμμεσα στην πλειοτροπική δράση του. Είναι από τους κυριότερους, αν όχι ο πιο σημαντικός διαμεσολαβητής σε διεργασίες όπως η συστράτευση, στρατολόγηση και ενεργοποίηση λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος στο σημείο της φλεγμονής, η ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμός των μακροφάγων και ινοβλαστών του αρθρικού υμένα, η αύξηση δραστηριότητας των προσταγλανδινών και των μεταλλοπρωτεασών (MMPs). Πρόκειται δηλαδή για την κυτταροκίνη που «κινεί τα νήματα» σε πολλούς από τους μηχανισμούς, τόσο της φλεγμονής, όσο και της διάβρωσης (χόνδρου και οστού) στην άρθρωση. Τα επίπεδα τόσο του ίδιου του TNFα, όσο και των υποδοχέων του στα κύτταρα στόχους, παρουσιάζονται σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με PA. Η υπερέκφραση του TNFα σε διαγονιδιακά ποντίκια είναι ένα από τα κυριότερα πειραματικά ζωικά μοντέλα της PA, καθώς ο φαινότυπος των ποντικών είναι πολύ κοντά στις μυοσκελετικές εκδηλώσεις της ανθρώπινης νόσου [44,45]. Η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι διαλυτού TNFα και των κυτταρικών υποδοχέων του, αποτελεί μία από τις αποτελεσματικότερες βιολογικές θεραπευτικές επιλογές στη PA.

Με ποιόν τρόπο όμως ο TNFα δρα τελικά επάνω στο οστό και αν αυτός ο τρόπος μεσολαβείται από κάποιον άλλο μοριακό δρόμο ή μόριο δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί πλήρως. Μελέτες σε ποντίκια γενετικά τροποποιημένα με απόσβεση της ικανότητας να παράγουν RANK έδειξαν ότι η εξωγενής χορήγηση αρθριτογόνου ορού δεν είχε ως αποτέλεσμα την επαγωγή αρθρικών διαβρώσεων, παρά την επαγόμενη φλεγμονώδη διαδικασία [46]. Επίσης, σε καλλιέργειες κυττάρων του μυελού των οστών (από τα όποια προέρχονται και οι οστεοκλάστες) που αναπτύχθηκαν σε απόλυτες συγκεντρώσεις OPG στο μικροπεριβάλλον του εργαστηρίου, ώστε να αποφευχθεί η επαφή τους με τον RANK, δεν στάθηκε ικανή η διαφοροποίησή τους σε ώριμους οστεοκλάστες, παρά την χορήγηση TNFα στο περιβάλλον τους. Σε μια άλλη μελέτη η συγχορήγηση RANK και TNFα σε ανάλογης προέ-

λευσης αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού είχε ως αποτέλεσμα την ταχεία, ραγδαία και παρατεταμένη διαφοροποίησή τους προς οστεοκλάστες *in vitro* [44]. Όλες οι μελέτες συγκλίνουν προς την κατεύθυνση της επαγωγής του RANKL από τον TNFα.

Η σύνδεση του TNFα με τον RANKL και την διαβρωτική βλάβη των αρθρώσεων στη PA υπήρξε αντικείμενο μελέτης από πολλούς ερευνητές, τόσο σε πειραματόζωα, όσο και στο εργαστήριο. Στη μελέτη των Diarra [32] και συν. τα επίπεδα του Dkk-1 σε όλα τα πειραματικά μοντέλα της PA που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αυξημένα τόσο στον ορό των πειραματόζωων όσο και στα κύτταρα του φλεγμαίνοντος αρθρικού υμένα, τουλάχιστον 3 έως 5 φορές σε σχέση με τα «φυσιολογικά» ποντίκια. Ακόμα μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου σε πειραματικά μοντέλα CIA και GPI-induced arthritis, όπου το περιβάλλον παίζει καθοριστικό ρόλο (μοντέλα με επαγόμενη εξωγενώς φλεγμονώδη αρθροπάθεια), τα επίπεδα του Dkk-1 έπεφταν στη συνέχεια, ενώ η διάβρωση έδινε στη θέση της σε νεοεμφανιζόμενα οστεόφυτα. Αντιθέτως, στα διαγονιδιακά TNFα ποντίκια, όπου η γενετική τους τροποποίηση τα καθιστά ικανά να υπερπαράγουν συνεχώς TNFα και άρα να υπάρχει συνεχής και αδιάλειπτη φλεγμονή, τα επίπεδα του Dkk-1 παρέμεναν σταθερά υψηλά σε όλη την πορεία της νόσου, ενώ ουδέποτε παρατηρήθηκε οστεοβλαστική δραστηριότητα, χωρίς παρέμβαση. Η επίδραση του αποκλεισμού, είτε του TNFα είτε του Dkk-1, στα ποντίκια αυτά, οδήγησε σε ραγδαία εμφάνιση οστεοφύτων. Η επίδραση του TNFα επάνω στον Dkk-1 είναι σαφώς διεγερτική και μάλιστα απαραίτητη προϋπόθεση για την οστική βλάβη επαγόμενη από αυτή την κυτταροκίνη [47].

Η μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε σταδιακά με την μελέτη των επιπέδων του Dkk-1 σε ασθενείς με που λάμβαναν θεραπεία με αντι-TNFα μονοκλωνικά αντισώματα [38,39], με τα επίπεδα του να μειώνονται σημαντικά επί την εισαγωγή της θεραπείας, ενώ προηγουμένως ήταν αυξημένα και θετικά συσχετιζόμενα με τα επίπεδα του TNFα, στον ορό και την άρθρωση των πασχόντων. Σε γενικές γραμμές ο TNFα επάγει την παραγωγή του Dkk-1, ο οποίος είναι το «όχημα» της διαβρωτικής επίδρασης της πρωταγωνιστικής αυτής κυτταροκίνης στη PA, επί της άρθρωσης.

1.5.4.2 Dkk-1 και IL-1a [2,48]

Η IL-1a είναι μία από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που εκφράζεται σε αφθονία στον φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα ασθενών με PA. Κυριότερη πηγή της φαίνονται να είναι τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα (FLS) του pannus. Η δράση της είναι πλειοτροπική και αφορά κυρίως στην επίταση και «διαίωνηση» της φλεγμονής στην ρευματοειδή άρθρωση, καθώς διεγείρει την έκκριση πολλών μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως οι προσταγλανδίνες, IL-6 και -8, χημειοτακτικών παραγόντων, νιτρικού οξειδίου. Ταυτόχρονα προκαλεί και την έκκριση

και ενεργοποίηση από τα FLS του pannus, πολλών από τις MMPs, συμμετέχοντας με αυτόν τον τόπο στην διάβρωση του χόνδρου, ενώ φαίνεται να παρεμποδίζει και την παραγωγή προτεογλυκανών στον νεοσχηματιζόμενο ή/και αναπλασόμενο αρθρικό χόνδρο. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η IL-1 αυτοτροφοδοτεί την έκκριση της ίδιας αλλά και του TNFα από τα κύτταρα του αρθρικού υμένα, με τον οποίο και δρά συνεργικά σε πολλές λειτουργίες. Παρόλαυτα, επικράτησε η άποψη ότι η IL-1 βρίσκεται σε κατώτερη θέση στον καταρράκτη κυτταροκινών από τον TNFα, καθώς η χορήγησή της σε πειραματόζωα, δεν μπόρεσε να περιορίσει την παραγωγή του TNFα από τα FLS. Αντιθέτως, η χορήγηση TNFα παρεμπόδισε σταθερά και αποτελεσματικά την παραγωγή της IL-1. Αυτό είναι και η πιθανότερη αιτία της μέτριας αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ανταγωνιστές IL-1α σε ασθενείς με PA, όσον αφορά τη φλεγμονή, αλλά κυρίως τις οστικές διαβρώσεις. Σε μία μελέτη που συνέκρινε *in vitro* τη συμπεριφορά των Dkk-1 και IL-1β σε κύτταρα που είχαν συλληχθεί από αρθρώσεις με OA και αρθρώσεις υγιών μαρτύρων (μετά από τραύμα), η IL-1β φάνηκε να διεγείρει την έκφραση του Dkk-1 στα κύτταρα από τον υμένα ασθενών με OA, ενώ ταυτόχρονα χορήγηση ανταγωνιστή της IL-1α είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της έκφρασης του Dkk-1 [49], γεγονός που ίσως να ισχύει και στην περίπτωση της PA, όμως στο συγκεκριμένο πείραμα δεν λήφθηκε υπόψη η παραγωγή του TNFα, ενώ το βάρος δόθηκε στον νεοσχηματιζόμενο αγγειακό ιστό [50], ως αποτέλεσμα του stress και της φλεγμονής. Στον ορό ασθενών με PA, αλλά και τοπικά στον pannus και το αρθρικό υγρό βρίσκονται αυξημένα επίπεδα τόσο του Dkk-1, όσο και της IL-1. Παρόλαυτα, δεν υπάρχει επί του παρόντος ερευνητική δραστηριότητα που να αποδεικνύει έμμεσα ή άμεσα τη σύνδεση των δύο, ενώ φαίνεται ότι η IL-1β επάγει τη σύνθεση του Dkk-1 μέσω ανατροφοδότησης του TNFα. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε μία μελέτη των Hardy και συν. [51] η τοπική αύξηση παραγωγής του Dkk-1 από τα FLS του pannus, γινόταν μόνο έμμεσα από την επαγωγή των τοπικών γλυκοκορτικοστεροειδών. Η μελέτη αυτή όμως πραγματοποιήθηκε *in vitro* και συμπεριέλαβε ασθενείς με PA, OA και ΑΣ, έρχεται σε αντίθεση με την ανακουφιστική, για τον ασθενή με φλεγμονώδη αρθρίτιδα, έγχυση κορτικοστεροειδών τοπικά στην άρθρωση, που αποτελεί καθημερινή πρακτική με αξιολογικά αποτελέσματα.

1.5.4.3 Dkk-1 και IL-17 [52]

Σχετικά πρόσφατα έκανε την εμφάνιση της η IL-17 στην παθοφυσιολογία της PA, με ρόλο διαμεσολαβητή της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας. Συνεργάζεται με άλλες κυτταροκίνες, ιδιαίτερα με τις δύο προαναφερθείσες, για την επαγωγή φλεγμονωδών διεργασιών, ενώ φαίνεται να παίζει ρόλο και στη οστική διάβρωση. Ο ρόλος της στην καταστροφή της αρθρικής επιφάνειας είναι έμμεσος. Σε μελέτες με ζωικά μοντέλα, αλλά και σε μελέτες στο εργαστήριο με ιστούς που

συλλέχθηκαν από ασθενείς με PA, OA ή ΑΣ, η IL-17 δεν στάθηκε ικανή να προκαλέσει αυτόνομα ιστική καταστροφή [53]. Επηρέασε τον άξονα RANKL/OPG προς την κατεύθυνση της οστεοκλαστογένεσης, μόνο παρουσία άλλων κυτταροκινών (IL-1, TNFα), τροφικών παραγόντων (C-MSF) ή κυττάρων (οστεοβλάστης). Η σχέση της με το σύστημα Wnt δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την αλληλεπίδρασή τους.

1.5.4.4 Dkk-1 και IL-6 [54]

Η IL-6 αποτελεί μία κυτταροκίνη με πολυσχιδή δράση στην παθοφυσιολογία της PA. Παρουσιάζει προ-φλεγμονώδεις, αλλά και αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες, ανάλογα με τον τόπο και τον χρόνο έκκρισής της. Η πιο γνωστή από τις λειτουργίες της είναι η διεγερση των Β-λεμφοκυττάρων προς διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρα και παραγωγή IgG ανοσοφαιρινών. Είναι ακόμα ένας ισχυρός μεσολαβητής της συστηματικής φλεγμονής και κινητοποιεί άμεσα και έντονα την παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων οξείας φάσης από το ήπαρ.

Όσον αφορά σε τοπικό επίπεδο, στην φλεγμαίνουσα άρθρωση παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, αλλά σε μικρότερες ποσότητες και από τα FLS και τα χονδροκύτταρα. Η παραγωγή της διεγείρεται από τον TNFα και την IL-1, ενώ εκείνη με τη σειρά της παρεμποδίζει την έκκρισή τους λειτουργώντας αντιροποιστικά. Βρίσκεται πάντως σε υψηλά επίπεδα στο αρθρικό υγρό ασθενών με PA και οι τιμή της αντικατοπτρίζει σε σημαντικό βαθμό την οξεία φλεγμονή.

Θεραπευτική παρέμβαση με μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-6 (tocilizumab) ήδη υπάρχει στη φαρέτρα της ρευματολογικής κοινότητας και φαίνεται ότι βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα της νόσου καταστέλλοντας ισχυρά και παρατεταμένα την συστηματική φλεγμονή. Σε βάθος χρόνου δρά προστατευτικά και στις αρθρώσεις.

Σε πρόσφατη μελέτη των Yeremenko και συν. [55] διερευνήθηκε η σχέση του Dkk-1 με τα επίπεδα της IL-6, IL-1 και του TNFα, σε καλλιέργιες κυττάρων αρθρικού υμένα και χόνδρου που απομονώθηκαν από βιοψίες ασθενών με φλεγμονώδη περιφερική αρθρίτιδα. Φάνηκε ότι τα επίπεδα της IL-6 παρουσίαζαν αντίστροφη πορεία με τα αντίστοιχα των άλλων δύο κυτταροκινών σε ασθενείς με PA και ΑΣ. Σε συμφωνία με τα δεδομένα αυτά, *in vitro* παραγωγή του DKK-1 από τα FLS ήταν ισχυρά επαγόμενη από την χορήγηση TNFα, ενώ ισχυρή καταστολή του Dkk-1 υπήρξε με την χορήγηση IL-6 και μάλιστα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Πρώιμα δεδομένα αναφέρουν ότι πιθανώς η παρατήρηση ισχύει και *in vivo*, αφού η χορήγηση του tocilizumab σε ασθενείς με PA, προκάλεσε μια σημαντική αλλά πρόσκαιρη αύξηση των επιπέδων του Dkk-1 στον ορό [56]. Περισσότερα δεδομένα από μελέτες για την σχέση της IL-6 και του μονοπατιού Wnt θα πρέπει να εξαχθούν προκειμένου να αποσαφηνιστεί επαρκώς η αλληλεπίδρασή τους.

2. Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα [4,57]

Ο όρος «Σπονδυλαρθρίτιδα» φέρει κάτω από μία «ομπρέλα» ένα σύνολο παθήσεων με κοινά χαρακτηριστικά που συνδυάζουν: φλεγμονή στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις (ιερολαγονίτιδα), στην σπονδυλική στήλη (σπονδυλίτιδα) και στα μαλακά συνδετικά μόρια που περιβάλλουν τις αρθρώσεις, όπως τένοντες, σύνδεσμοι και περιτονίες (ενθεσίτιδα). Εκτός των ανωτέρω, αρκετοί ασθενείς παρουσιάζουν ολιγοαρθρίτιδα -κυρίως μεγάλων αρθρώσεων στα κάτω άκρα-, εξάνθημα και φλεγμονή του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα). Σε αυτή την κατηγορία παθήσεων ανήκουν η Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα, η Ψωριασική αρθρίτιδα, οι Εντεροπαθητικές αρθρίτιδες (ή αρθρίτιδες σχετιζόμενες με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου) και η Αντιδραστικές αρθρίτιδες (παιλιότερα γνωστές ως σύνδρομο Reiter). Το σύνολο αυτών των νοσημάτων συχνά αναφέρεται ως «οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες», με στόχο την ανάδειξη ενός σημαντικού χαρακτηριστικού τους που τις διακρίνει από τη Ρευματοειδή αρθρίτιδα, την έλλειψη Ρευματοειδούς παράγοντα στον ορό των ασθενών. Στην παρούσα ανασκόπηση αναφορά θα γίνει στην περίπτωση της «κλασικής» Αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας (ΑΣ) και συγκεκριμένα στις βλάβες των περιφερικών αρθρώσεων, με σκοπό τη σύγκριση με τις αντίστοιχες στη ΡΑ και στην οστεοαρθρίτιδα.

2.1 Επιδημιολογία - Γενετική

Ο γενετικός παράγοντας στην ΑΣ είναι αδιαμφισβήτητος, καλά μελετημένος και μεγάλης σπουδαιότητας, καθώς αντικατατοπρίζεται και στην εμφάνιση και συχνότητα συγκεκριμένων εκδηλώσεων της νόσου. Το Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας (MHC) και συγκεκριμένα το HLA-B27 είναι ο γονιδιακός τύπος που ουσιαστικά ορίζει το πόσο «ευάλωτο» είναι το άτομο να εμφανίσει το νόσημα. Σε λευκούς Βορειοευρωπαίους και Αμερικανούς το γονίδιο συναντάται σε συχνότητα 8-10% και η επίπτωση της νόσου (ΑΣ) είναι 0.1-0.2%. Στον αντίποδα, Αφρικανικοί πληθυσμοί και Αυστραλοί αυτόχθονες φέρουν το γονίδιο σε συχνότητα μικρότερη της μονάδας, με αποτέλεσμα η εκδήλωση της νόσου σε αυτούς τους πληθυσμούς να είναι εξαιρετικά σπάνια. Η αναλογία εμφάνισης του νοσήματος στα δύο φύλα είναι 3 προς ένα με επικράτηση στους νεαρούς άνδρες.

Η γενετική προδιάθεση του νοσήματος έχει μελετηθεί εκτενώς σε επίπεδο κληρονομικότητας και οικογενούς εμφάνισης, με τους συγγενείς α' βαθμού, εκτός από την πολύ ταυτόσημη γονιδιακή παρακαταθήκη, να εμφανίζουν και υψηλή διεισδυτικότητα του γονοτύπου, αλλά και παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις, σε σχετικά ίδιες χρονικές περιόδους! Σε μελέτες από διαφορετικούς πληθυσμούς, εθνικά ή γεωγραφικά, η παρουσία του HLA-B27 απαντάται σε συχνότητα μεγαλύτερη του 85%, ιδιαίτερα σε ασθενείς με εκτεταμένη και πρώιμη και συμμετρική αξονική προσβολή, που συνοδεύεται από αμφοτε-

ρόπλευρη ιερολαγονίτιδα και επεισόδια ραγοειδίτιδας. Σε αυτό το σημείο, πρέπει να σημειωθεί ότι η παρουσία του HLA-B27 είναι σαφώς μικρότερη σε ποσοστό στους ασθενείς των υπόλοιπων συναφών νοσημάτων που ανήκουν στις οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες.

Το περιβάλλον παίζει καταλυτικό ρόλο στην διεισδυτικότητα της γονιδιακού προφίλ στους ασθενείς με ΑΣ. Μελέτες σε πειραματόζωα θετικά για HLA-B27 έδειξαν ότι η παρουσία μικροβιακού φορτίου, είτε στο έντερο, είτε στο δέρμα και τους βλενογόνους είναι εκ των ων ουκ άνευ προϋπόθεση για την εκδήλωση του νοσήματος. Αυτό άλλωστε μαρτυρά και το γεγονός ότι παρά την υψηλή σε συχνότητα του HLA-B27 στους Βορειοευρωπαίους, μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό τελικά θα παρουσιάσει το νόσημα, ενώ και πρώιμη εμφάνιση-σε μικρούς ηλικιακά ασθενείς- επιβεβαιώνει την αλληλεπίδραση γονιδίου-περιβάλλοντος.

Στο σύμπλεγμα του MHC περιέχει στο μικρό τμήμα του χρωμοσώματος 6, όπου και εδράζει, αρκετά γονίδια τα οποία συνδράμουν στην λειτουργία ή διακοπή της έκφρασης του HLA-B27. Δηλαδή δεν πρόκειται για μία μονογονιδιακή νόσο, αφού απαιτούνται, σύμφωνα με στατιστικά μοντέλα, 3 έως 9 γονίδια για την «ρύθμιση» των υποτύπων του HLA-B27. Επίσης, δύο τουλάχιστον υπότυποι που δρουν «προστατευτικά» αδρανοποιώντας έκφραση κάποιου άλλου, όπως έχει βρεθεί για το B2709*, το οποίο «εμποδίζει» κατά κάποιο τρόπο τη διεισδυτικότητα του B2705*, όσον αφορά το φαινότυπο της αξονικής προσβολής. Επίσης, Το HLA-B60 ίσως να παίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση συμπτωμάτων της ΑΣ, επί της απουσίας του B27. Τέλος, αξίζει να γίνει μνεία στο γεγονός ότι και άλλα γονίδια, εκτός του MHC, έχουν ενοχοποιηθεί για εκδήλωση οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών, όπως το IL23R και το ERAP1. Ειδικά η περίπτωση του πρώτου είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα και κάτω από έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον καθώς εμπλέκει την έκφραση της ιντερλευκίνης 17 (IL-17) και το ρόλο των Th17 λεμφοκυττάρων στην παθογένεια του νοσήματος και την σημασία του μικροβιακού φορτίου του οργανισμού. Το 2^ο φαίνεται να παίζει ρόλο στην αντιγονοπαρουσίαση των MHC μορίων, άρα και του HLA-B27 και εξηγεί σε κάποιο βαθμό την «ενεργοποίηση» και «έξοδό» του στην επιφάνεια.

2.2 Εκδηλώσεις της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλαρθρίτιδας

Οι ασθενείς με ΑΣ στη συντριπτική τους πλειοψηφία παρουσιάζουν πρώιμα εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα, ενώ πολύ μικρό ποσοστό τους παρουσιάζει ως πρώτη εκδήλωση την οφθαλμική φλεγμονή (ραγοειδίτιδα). Οι συστηματικές εκδηλώσεις είναι σπάνιες, ενώ το δέρμα δεν προσβάλεται σχεδόν ποτέ, σε αντίθεση με όλα όσα μπορούν να συμβούν με τα υπόλοιπα «μέλη» των σπονδυλαρθροπαθειών.

2.2.1 Μυοσκελετικές εκδηλώσεις

2.2.1.1 Αξονικός σκελετός

Η προσβολή της σπονδυλικής στήλης και των ιερολαγόνιων αρθρώσεων αποτελεί το «σήμα κατατεθέν» για την ΑΣ. Οι ιερολαγόνιες αρθρώσεις προσβάλλονται συνήθως αμφοτερόπλευρα και συμμετρικά, ενώ επώδυνη είναι η πίεση τους εξωτερικά κατά την κλινική εξέταση, παρόλο που τα συμπτώματα μπορεί να είναι αμβληχρά και η εξέλιξη τους αργή και ύπουλη. Η σπονδυλική στήλη προσβάλλεται σε όλα της τα επίπεδα: αυχενική (ΑΜ), θωρακική (ΘΜ) και οσφυϊκή μοίρα (ΟΜΣΣ), ενώ το ιερό οστό προσβάλλεται στα πλαίσια της ιερολαγονίτιδας.

Το άλγος εμφανίζεται σε αυτές τις περιοχές σε νεαρή ηλικία, συνήθως πριν τα 40 έτη, και η πρόοδος του είναι σταδιακή, αλλά προϊούσα. Οι χαρακτήρες του πόνου είναι καθαρά φλεγμονώδεις: εν τω βάθει άλγος με νυγμώδη χροιά που συνοδεύεται από δυσκαμψία, μετά από παρατεταμένη ακινητοποίηση, όπως π.χ. μετά την πρωινή έγερση. Το άλγος δεν επιδεινώνεται, αλλά αντιθέτως δείχνει βελτίωση ύφεση με την κινητοποίηση του ασθενούς. Συχνά η συμπτωματολογία συγχέεται με συμπίεση νευρικών σχηματισμών, όπως στην περίπτωση της οσφυοϊσχιαλγίας. Το γεγονός ότι τα ΜΣΑΦ βελτιώνουν τη συμπτωματολογία, αλλά και οι υφέσεις και εξάρσεις που σημειώνονται στην πορεία της νόσου, ανάλογα με την κινητοποίηση του ασθενούς, συχνά δημιουργούν προβλήματα στη διάγνωση σε πρώιμα στάδια, όταν και δεν υπάρχουν σαφή ακτινολογικά ευρήματα. Η νεαρή ηλικία, το θετικό οικογενειακό ιστορικό για νόσο, η απουσία νευρολογικών ελλειμμάτων -όπως π.χ. σε περίπτωση ριζίτιδας- και η βελτίωση και όχι επιδείνωση με την κίνηση, είναι στοιχεία που πρέπει να υποψιάσουν τον κλινικό ιατρό να προβεί σε περαιτέρω έλεγχο.

Συγκεκριμένες κλινικές δοκιμασίες μπορούν να προμηθεύσουν με σημαντικά στοιχεία, υπέρ ή κατά της διάγνωσης του νοσήματος στην περίπτωση προσβολής της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ). Το Schober test με το οποίο μετράται η κινητοποίηση της οσφυϊκής μοίρας της ΣΣ, είναι εντόνως θετικό όταν η ΟΜΣΣ έχει χάσει τη φυσιολογική της λорδωτική διαμόρφωση, απόρροια «συγκόλλησης» των παρακείμενων σπονδύλων, μέσω αποτιτανωμένων γεφυρικών σχηματισμών που καλούνται συνδεσμοφύτα. Τα συνδεσμοφύτα δημιουργούνται κατά μήκος του πρόσθιου και του οπίσθιου χείλους των σπονδυλικών σωμάτων, στα σημεία πρόσφυσης των αντίστοιχων επιμήκων συνδέσμων της ΣΣ. Ακολουθούν τη φλεγμονή στην περιοχή των σπονδυλικών ενθέσεων και με την παρέλευση της φλεγμονώδους διαδικασίας, αντικαθιστούν τον ινώδη ιστό από οστέινο, καθιστώντας πλέον αδύνατη την κίνηση μεταξύ των συντασσόμενων σπονδυλικών δομών. Στην περίπτωση της ΑΣ, τα συνδεσμοφύτα παρουσιάζουν συμμετρική κατανομή και σε συνέχεια επιπέδων της ΣΣ, δημιουργώντας κατά την πορεία του νοσήματος την λεγόμενη

«Bamboo Spine», δηλαδή μία ΣΣ που ακτινολογικά εμφανίζει την εικόνα κορμού δέντρου bamboo.

Η σπονδυλική στήλη προσβάλλεται σε όλα τα επίπεδα, με διαφορετική σημειολογία από την κάθε μοίρα της, όλες όμως έχουν κοινό παρανομαστή την παρεμπόδιση της κινητικότητας σε πλάγιες, στροφικές και καμπτικές κινήσεις. Η ΟΜΣΣ μπορεί κλινικά να ελεγχθεί και με πλάγια κάμψη του κορμού, καθώς ο ασθενής βρίσκεται σε όρθια στάση και διατηρεί τα γόνατα τεντωμένα. Τα δάκτυλα των χεριών που αιωρούνται στα δύο πλάγια του σώματός του θα πρέπει να μετακινούνται σε κάθετο επίπεδο τουλάχιστον 10 cm καθ' ύψος γαι να θεωρείται ικανοποιητική η πλάγια κινητικότητα. Η κινητικότητα της ΘΜΣΣ επηρεάζεται σημαντικά τόσο σε επίπεδο σπονδυλο-σπονδυλικό, όσο και στο επίπεδο των σπονδυλο-πλευρικών αρθρώσεων. «Αγκύλωση» των αρθρώσεων αυτών οδηγεί σε διαταραγμένη διάνοιξη του θωρακικού κλωβού κατά τις αναπνευστικές κινήσεις. Διαφορά μικρότερη των 2,5 cm στην περίμετρο του θώρακα (επίπεδο θηλών) από την μέγιστη εισπνοή, στη μέγιστη εκπνοή, είναι ενδεικτική προσβολής της ΘΜΣΣ. Τέλος, η ΑΜΣΣ προσβάλλεται με τρόπο ανάλογο της ΘΜΣΣ, χάνοντας την φυσιολογική της λорδωση και με ταυτόχρονο περιορισμό των κινήσεων σε οβελιαίο, στεφανιαίο και μετωπιαίο επίπεδο. Η παθολογική «κυφωτική» της διαμόρφωση μπορεί εύκολα να διαπιστωθεί με την μέτρηση της απόστασης του ινίου (σε έκταση) από επίπεδη επιφάνεια (π.χ. τοίχος) πάνω στην οποία ο ασθενής ακουμπά τις πτέρνες, την πλάτη και τους δύο ώμους. Με τρόπο ανάλογο με την περίπτωση της ΡΑ προσβάλλεται και η ατλαντοινιακή άρθρωση, δημιουργώντας συνθήκες για υπεξάρθρμα και την ανάλογη νευρολογική σημειολογία.

Οι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι μπορεί να προσβληθούν επίσης σε όλα τα επίπεδα. Αρχικά σε επίπεδο φλεγμονώδους διαδικασίας (σπονδυλοδισκίτιδα), συμμετέχοντας στην «γεφύρωση» των σπονδύλων με τα συνδεσμοφύτα και στην καθήλωση μεταξύ των σπονδυλικών σωμάτων. Στη συνέχεια, με την παρέλευση της φλεγμονής και έχοντας χάσει μεγάλο μέρος των φυσικών τους ιδιοτήτων, αλλά και υπό το βάρος της αλλαγής της μηχανικής και αρχιτεκτονικής, εκφυλίζονται με αποτέλεσμα συχνά τη συμπίεση παρακείμενων νευρικών δομών (π.χ. νωτιαίων ριζών).

2.2.1.2 Περιφερικές αρθρώσεις

Στην ΑΣ οι περιφερικές αρθρώσεις προσβάλλονται πολύ σπανιότερα σε σχέση τόσο με τη ΡΑ, όσο και με τις υπόλοιπες σπονδυλαρθροπάθειες. Οι αρθρώσεις που βλάπτονται κυρίως είναι εκείνες που συνδέονται με τον άξονα, δηλαδή οι κατ' ισχύον (πύελος) και οι ώμοι (θώρακας). Οι δύο αυτές θέσεις προσβάλλονται κατά την πορεία του νοσήματος σε ποσοστό πολύ κοντά στο 50%. Η προσβολή είναι αρχικά μονοαρθρική και στη συνέχεια εξελίσσεται σε ολιγοαρθρική, συμμετρική. Οι διαβρώσεις στις αρθρικές επιφάνειες των συντασσόμενων οστών δεν είναι έκδηλες, όπως στην περίπτωση της ΡΑ. Αντίθε-

τα, επικρατεί το παραγωγικό στοιχείο, με οστεόφυτα στις άκρες των αρθρικών επιφανειών, που μεγαλώνουν, ακολουθώντας πολλές φορές τη γραμμή της αρθρικής επιφάνειας, «εγκλωβίζοντας» τελικά την άρθρωση στα όρια του αρθρικού θυλάκου. Υπάρχει η στένωση της μεσάρθριας κοιλότητας αποτέλεσμα της λέπτυνσης του αρθρικού υαλώδους χόνδρου, ενώ στην περίπτωση του ώμου, σε αρκετές περιπτώσεις διακρίνεται μια σχετικά απότομη και βαθιά διάβρωση στην άνω πλάγια επιφάνεια του κεφαλής του βραχίονα. Σε αρκετές περιπτώσεις αναφέρονται ρήξεις του μυοτενόντιου πετάλου της ωμικής ζώνης («rotator cuff ruptures»).

Οι υπόλοιπες περιφερικές αρθρώσεις προσβάλλονται πολύ σπάνια στην ΑΣ. Η νόσος φείδεται τις μικρές αρθρώσεις. Λίγες περιπτώσεις προσβολής γονάτων ή ποδοκνημικών αρθρώσεων έχουν αναφερθεί βιβλιογραφικά σε αμιγείς περιπτώσεις ΑΣ. Η εμφάνιση αρθρίτιδας σε αυτές τις αρθρώσεις, ή ακόμα και σε μικρές αρθρώσεις των άκρων χειρών ή ποδών, είναι συνήθως ένδειξη για αλληλεπικάλυψη με άλλο μέλος των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών, π.χ. ψωριασική αρθρίτιδα ή ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

2.2.1.3 Ενθέσεις

Πρόκειται για θέσεις πλησίον των αρθρικών επιφανειών πάνω στις οποίες «προσδένονται» τένοντες των παρακείμενων μυών, περιτονίες, ταινίες των αρθρικών θυλάκων και σύνδεσμοι. Η φλεγμονή σε αυτές τις θέσεις είναι επίσης στοιχείο που έντονα χαρακτηρίζει το σύνολο των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών. Στους ασθενείς με ΑΣ επισυμβαίνει σε ένα ποσοστό περίπου 10%. Κύριες θέσεις προσβολής στον περιφερικό σκελετό αποτελούν ο Αχίλλειος τένοντας και η πρόσφυση της πελματιαίας απονεύρωσης στην πτέρνα. Στον αξονικό σκελετό ενθεσίτιδα των στερνοπλευρικών αρθρώσεων μπορεί να μιμηθεί πλευριτικό, περικαρδιακό πόνο ή ακόμα και στηθάγχη.

Κλινικά η ενθεσίτιδα παίρνει αρχικά την «μορφή» τενοντίτιδας και καθώς τα αντιφλεγμονώδη που συνταγογραφούνται συνήθως βελτιώνουν τους ασθενείς, μπορεί να διαλάθει της προσοχής του ιατρού, αλλά και του ασθενούς, επί έτη. Χαρακτηριστικό πάντως είναι ότι σε αντίθεση με την τενοντίτιδα ή τενοντοελυτρίτιδα, η ενθεσίτιδα δεν βελτιώνεται ακόμα και μετά από μακρά ανάπαυση της άρθρωσης, έχει μικρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία, διαρκεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις, ακόμα και χωρίς σημαντικό μηχανικό ερέθισμα.

Στην ΑΣ η ενθεσίτιδα φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του νοσήματος, καθώς σε πρόσφατες μελέτες έχει ενοχοποιηθεί ως το σημείο έναρξης της φλεγμονώδους διαδικασίας, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια.

Μία ιδιαίτερη κατηγορία ενθεσοπάθειας είναι η περίπτωση της δακτυλίτιδας. Αποτελεί συνδυασμό

υμενίτιδας, τενοντοελυτρίτιδας και ενθεσίτιδας που προσβάλλει το σύνολο των αρθρώσεων (φαλαγγοφαλαγγικών) σε ένα δάκτυλο του άνω ή κάτω άκρου. Αποτελεί σταθερό σημείο ενεργότητας της νόσου και αξιολογείται ως έξαρση του νοσήματος, ακόμα και αν ο ασθενής δεν παρουσιάζει έτερη συμπτωματολογία. Τα δάκτυλα των κάτω άκρων προσβάλλονται συχνότερα από τα αντίστοιχα των άνω. Πάντως στην της ΑΣ δεν είναι τόσο συχνό φαινόμενο όσο είναι στην περίπτωση της ψωριασικής ή εντεροπαθητικής αρθρίτιδας.

2.2.2 Εξωαρθρικές (συστηματικές) εκδηλώσεις

Οι οροαρνητικές σπονδυλοαρθρίτιδες έχουν σπάνιες άλλα χαρακτηριστικές εκδηλώσεις εκτός από την προσβολή του μυοσκελετικού συστήματος.

Πιο σημαντική από όλες, γιατί είναι αφενός η συχνότερη (25-40%) και αφετέρου μπορεί να έχει ραγδαία εξέλιξη και χωρίς την άμεση και κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη βλάβη, είναι η πρόσθια ραγοειδίτιδα. Πρόκειται για φλεγμονή του πρόσθιου θαλάμου του οφθαλμικού βολβού, η οποία εμφανίζεται αιφνίδια και εξελίσσεται πολύ γρήγορα. Είναι συνήθως ετερόπλευρη, με άλγος του οφθαλμού, ερυθρότητα, φωτοφοβία και θόλωση της όρασης. Μπορεί να ακολουθήσει και γενική συμπτωματολογία (κακουχία, κεφαλαλγία, δεκατική πυρετική κίνηση, ναυτία), γεγονός που συχνά περιπλέκει τη διαγνωστική προσέγγιση και μπορεί να αποβεί μοιραία για την οπτική οξύτητα του οφθαλμού. Η ραγοειδίτιδα συνδέεται στενά με την παρουσία του γονιδίου HLA-B27 (90% των πασχόντων).

Από το καρδιαγγειακό σύστημα η ΑΣ εμφανίζει συμπτωματολογία σε ποσοστό μικρότερο του 10% των νοσούντων. Πιο συχνές εκδηλώσεις είναι η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας (2-10%) και οι κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί με επικρατούντα τον α' βαθμού. Ενδείξεις από ιστοπαθολογικές μελέτες αναφέρουν την μεταφλεγμονώδη ίνωση του μυοκαρδιακού ιστού να είναι η κύρια αιτία της παθολογίας, η οποία σχετίζεται κυρίως με την αυξημένη χρονική διάρκεια του νοσήματος και την ανεπαρκή θεραπευτική αντιμετώπισή του.

Το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ) προσβάλλεται με τρόπο ανάλογο των ιδιοπαθών φλεγμονώδων νόσων του εντέρου. Ιδιαίτερα, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα και η μακροσκοπική εικόνα της κολονοσκόπησης σε ασθενείς με ΑΣ προσομοιάζουν με τη νόσο του Crohn. Το ποσοστό προσβολής ανέρχεται σε περίπου 50%, ενώ σχετίζεται αρνητικά με την παρουσία του HLA-B27. Οι ασθενείς με γαστρεντερική προσβολή τείνουν να έχουν υψηλότερους δείκτες φλεγμονής και πιο σοβαρές εκδηλώσεις από τις περιφερικές αρθρώσεις και το ισχίο, ακόμα και όταν τα ενοχλήματα-συμπτώματα από το γαστρεντερικό είναι αμβληχρά. Η προσβολή του ΓΕΣ τα τελευταία 3 χρόνια κερδίζει σημαντικό έδαφος στην ερευνητική δραστηριότητα, καθώς φαίνεται να επαληθεύεται

σε μεγάλο βαθμό η υπόθεση της συμμετοχής των εντεροπαθογόνων μικροβίων και της φλεγμονής του εντέρου, στην έναρξη του καταρράκτη ενεργοποίησης φλεγμονής στην ΑΣ και περισσότερο στην ενθεσίτιδα και περιφερική αρθρίτιδα.

Το αναπνευστικό σύστημα προσβάλλεται σπάνια (1%) με κυριότερη εκδήλωση την ίνωση των άνω λοβών, τις περισσότερες φορές ως αποτέλεσμα τοπικής παχυπλευρίτιδας. Με την ευρύτερη διάδοση της αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας, φαίνεται ότι αυξάνεται η πιθανότητα μιας υποκλινικής προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος, που συνδέεται ισχυρά με το κάπνισμα. Πάντως, η δυνατότητα του θωρακικού κλωβού κατά τις αναπνευστικές κινήσεις μπορεί να βλάπτεται σημαντικά ως αποτέλεσμα μηχανικής παρεμπόδισης από την «αγκύλωση» των στερνοπλευρικών και σπονδυλοπλευρικών αρθρώσεων.

Οι νεφροί στην ΑΣ προσβάλλονται συνήθως σπάνια (2-8%). Η βλάβη που κυριαρχεί είναι η β'παθής αμυλοείδωση και συμβαίνει αρκετά χρόνια μετά την διάγνωση της νόσου. Είναι συχνότερη σε ασθενείς με αυξημένους δείκτες φλεγμονής, υπεργαμμασφαιριναιμία και περιφερική αρθρίτιδα. Η IgA νεφροπάθεια είναι ακόμη πιο σπάνια, αλλά μπορεί να συμβεί και ως πρώτη εκδήλωση της νόσου, όπως αναφέρεται σε παρουσίαση περιστατικών στην διεθνή βιβλιογραφία. Πολύ μεγάλη προσοχή πρέπει να δωθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις ΜΣΑΦ και για μεγάλο χρονικό διάστημα καθώς είναι πολύ ευάλωτοι σε ανάπτυξη νεφροπάθειας (νεφροτοξικότητα).

Το νευρικό σύστημα στους ασθενείς με ΑΣ προσβάλλεται έμμεσα, ως αποτέλεσμα μηχανικής παραμόρφωσης της ΣΣ. Η αυχενική μυελοπάθεια, ριζίτιδες έως παραπληγία και το σύνδρομο ιππουρίδας μπορεί να είναι συνέπεια ατλαντο-ινιακού υπεξαρθήματος ή πίεσης του νωτιαίου μυελού και των εξερχόμενων ριζών σε διάφορα επίπεδα.

2.3 Διάγνωση της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλαρθρίτιδας [58,59]

Η διάγνωση της ΑΣ είναι κυρίως κλινική. Μείζονα σημασία έχει το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, καθώς η πάθηση έχει πολύ ισχυρή κληρονομική επιβάρυνση, με σχετικώς καλά τεκμηριωμένο γενετικό υπόβαθρο. Οι εργαστηριακές εξετάσεις στο αίμα είναι υποβοηθητικές και έχουν ρόλο περισσότερο «αποκλεισμού» άλλων συναφών παθήσεων παρά διαγνωστικό χαρακτήρα. Από την άλλη πλευρά, οι απεικονιστικές μέθοδοι, ιδιαίτερα η απλή, κλασική ακτινογραφία και η μαγνητική τομογραφία διδραματίζουν σπουδαίο ρόλο, τόσο στη διάγνωση, όσο και στην παρακολούθηση της πορείας του νοσήματος.

2.3.1 Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι δείκτες φλεγμονής στην ΑΣ, κυρίως ΤΚΕ και CRP, είναι από ελάχιστα έως μέτρια αυξημένες. Η παρακολούθησή τους έχει νόημα μόνο στην περι-

πτωση ασθενών με σοβαρή προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων ή του ΓΕΣ. Οι χαμηλές τιμές των δεικτών ίσως αντανakλούν και στο χαρακτήρα της φλεγμονής στο νόσημα, που χαρακτηρίζεται από «τοπικό» εντοπισμό της και όχι τόσο από συστηματική, καθολική επιρροή στον οργανισμό.

Αναιμία ορθόχρωμη και ορθοκυτταρική μπορεί να είναι παρούσα, αλλά όχι σε πολύ χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, ενώ σε ενεργή νόσο παρατηρούνται αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, που πιθανώς αντανakλούν σε υψηλή οστεοπαραγωγική δραστηριότητα. Υψηλή τιμή IgA ανοσοσφαιρίνης συχνά είναι παρούσα, χωρίς να αποτελεί διαγνωστικό εύρημα.

Η εξέταση του αρθρικού υγρού έχει χαρακτήρα φλεγμονώδες, αλλά δεν μπορεί ουσιαστικά να διαφοροδιαγνώσει τη νόσο από την ΡΑ ή άλλη φλεγμονώδη αρθρίτιδα.

Τέλος, από το ανοσολογικό προφίλ ξεχωρίζει η απουσία αντισωμάτων, τόσο του RF όσο και των αντιπυρηνικών (ANA). Ο γονισιακός έλεγχος του μείζονος συστήματος συμβατότητας είναι αρκετά βοηθητικός (HLA locus B) σε άτομα που παρουσιάζουν συμπτωματολογία, ενώ κάποιες φορές, όπως ειπώθηκε ανωτέρω έχουν και προγνωστικό χαρακτήρα (βαρεία αξονική προσβολή, ραγοειδίτιδα, κ.ά.).

2.3.2 Απεικονιστικές εξετάσεις [1,60]

Πιο διαδεδομένη και χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση, αλλά και παρακολούθηση ασθενών με ΑΣ είναι η απλή, κλασική ακτινογραφία. Προσθιοπίσθιες λήψεις σε δύο επίπεδα της ΣΣ ή των προσβεβλημένων περιφερικών αρθρώσεων μπορούν να μας προμηθεύσουν με σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την παρουσία οστεοφύτων, συνδεσμοφύτων, παθολογικών επαμβεστώσεων στις ενθέσεις, στένωση μεσάρθριου διαστήματος στις περιφερικές αρθρώσεις. Ακόμα πιο προσεκτική παρατήρηση ίσως δώσει και πρώιμα στοιχεία για έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας σε ασθενείς που έχουμε την υποψία ότι πάσχουν από ΑΣ. Έτσι, ο «τετραγωνισμός» των σπονδύλων, η ασαφοποίηση της άνω ή κάτω επιφυσιακής πλάκας τους και ακόμα περισσότερο η υποσημεινόμενη σκλήρυνση στις γωνίες τους (βλάβες Romanus) είναι ενδείξεις -αν όχι αποδείξεις- για εμφάνιση και εξέλιξη του νοσήματος. Σημείο ιδιαίτερης προσοχής χρήζει η ακτινογραφία λεκάνης (με τις κατ' ισχύον αρθρώσεις) όπου μπορεί να αναγνωριστεί η χαρακτηριστική, αμφοτερόπλευρη και συμμετρική σκλήρυνση των ιερολαγόνιων αρθρώσεων, ακόμα και να φανούν υποχόνδριες διαβρώσεις με κάλυψη σημαντικής έκτασης των επιφανειών, ιδίως από την αρθρική επιφάνεια του λαγόνιου οστού.

Σε περιπτώσεις που δεν υπάρχουν εμφανείς ακτινολογικές βλάβες στις απλές ακτινογραφίες, αλλά η συμπτωματολογία υποδεικνύει πολύ υψηλή πιθανότητα για νόσηση, ο μαγνητικός συντονισμός μπορεί να δώσει τη λύση σε σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων, επιβεβαιώνοντας ή αποκλείοντας την φλεγμονώδη προσβολή. Η ευρεία επέκταση της μα-

γνητικής τομογραφίας (MRI) ως εργαλείο ρουτίνας του σύγχρονου ρευματολόγου και ορθοπεδικού έχει συνεισφέρει τα μέγιστα στην σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών, που ξεκινά με τη διάγνωση της νόσου και συνεχίζεται με την παρακολούθηση της πορείας της καθώς και την επίκριση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Η MRI είναι η εξέταση επιλογής για την εκτίμηση της σύστασης (άρα και φυσιολογικής ή παθολογικής δομής) των μαλακών ιστών, ενώ είναι πολύ λιγότερο βοηθητική στην διερεύνηση της οστικής βλάβης. Άρα η διενέργεια της στην ΑΣ έχει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία στην αρχή των συμπτωμάτων, πριν ακόμα κάνουν την εμφάνισή τους τα παραγωγικά στοιχεία. Έχει μεγάλη διακριτική ικανότητα σε ιστούς που περιέχουν μεγάλη ποσότητα ύδατος, όπως ο μυελός των οστών.

Στον αξονικό σκελετό, η MRI κάνοντας χρήση συγκριτικά και των τριών ακολουθιών τις T1, T2 και STIR καθώς και με τη χορήγηση του «παραμαγνητικού» μέσου γανδολίνιο ενδοφλεβίως στην T1, μπορεί να δώσει απάντηση στο ερώτημα: «φλεγμονή ή όχι» [61]. Στις περιοχές Romanus, όπου υπερέχει το οίδημα και η υπεραιμία, η MRI παρέχει χαμηλό σήμα στην T1 ακολουθία και υψηλό στις STIR και T1 μετά χορήγηση παραμαγνητικού μέσου, αντανακλώντας στην παρουσία τοπικού οιδήματος του μυελού των οστών και οστεΐτιδας. Στην περίπτωση της σπονδυλοδισκίτιδας έχουμε ανάλογα αποτελέσματα, με τις δομές που απεικονίζονται ως φλεγμονώδεις να είναι οι ανώ και κάτω επιφάνειες γειτονικών σε σειρά σπονδύλων και ο μεσοσπονδύλιος δίσκος ανάμεσά τους (βλάβες Andersson).

Στις ιερολαγόνιες, ακριβώς την ίδια εικόνα παρέχουν συγκρινόμενες μεταξύ τους οι περιοχές της φλεγμονής (οστικό οίδημα και οστεΐτιδα) ανάμεσα στις T1 και STIR ακολουθίες (ή μετά χορήγηση γανδολίνιου-Gd- στην T1).

Οι χρόνιες βλάβες τόσο στην σπονδυλική στήλη, όσο και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις, είναι περισσότερο εμφανείς στην T1 ακολουθία. Τα συνδεσμοφύτα και η συνυφασμένη οστική γεφύρωση έχουν πολύ χαμηλό σήμα που παραμένει χαμηλό και στις υπόλοιπες ακολουθίες (T2, STIR, T1 με Gd). Οι διαβρώσεις στα σπονδυλικά σώματα και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις θελουν ιδιαίτερη αξιολόγηση, καθώς ανάλογα με το στάδιο του νοσήματος μπορεί να έχουν άλλοτε άλλη μορφολογία και να περιβάλλονται από οστικό οίδημα-πρώιμες- ή εναπόθεση λίπους-όψιμες/εγκατεστημένες. Σε αυτή την περίπτωση η διάγνωση είναι συχνά υποβοηθούμενη από απλές ακτινογραφίες.

Οι περιφερικές αρθρώσεις που προσβάλλονται, δηλαδή ουσιαστικά οι κατ' ισχίον και οι δύο ώμοι, μπορεί να εκτιμηθούν κυρίως με τον υπέρηχο, αφού είναι εύκολα προσβάσιμες και περιλαμβάνουν εκτός του οστικού οιδήματος και της οστεΐτιδας των αρθρικών επιφανειών, στοιχεία υμενίτιδας και τις περισσότερες φορές ενθεσίτιδας, τενοντοελυτρίτιδας

Πίν. 2. Κριτήρια ESSG (www.asas-group.org).

ESSG Κριτήρια για την κατάταξη των σπονδυλαρθροπαθειών

Χαμηλή οσφυαλγία φλεγμονώδους τύπου

ή

Υμενίτιδα (ασύμμετρη και κυρίως στα κάτω άκρα) μαζί με ένα από:

- Εναλλασσόμενο άλγος στα ισχία
- Ιερολαγονίτιδα
- Ενθεσίτιδα Αχιλλείου τένοντα
- Θετικό για τη νόσο οικογενειακό ιστορικό
- Ψωρίαση
- Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
- Ουρθρίτιδα ή οξύ διαρροϊκό σύνδρομο 4 εβδ. προ των συμπτωμάτων

Πίν. 3 . Κριτήρια ASAS για την AxSpa (www.asas-group.org).

Κριτήρια ASAS για την κατάταξη της SpA (2009)

Ιερολαγονίτιδα σε απεικόνιση και ≥ 1 κλινικά χαρακτηριστικό ή

Παρουσία HLA-B27 και ≥ 2 κλινικά χαρακτηριστικά

Ιερολαγονίτιδα σε απεικόνιση: Βέβαιη ιερολαγονίτιδα σύμφωνα με τα κριτήρια της Νέας Υόρκης σε ακτινογραφία ή ενεργ. φλεγμονή στις ιερολαγόνιες σε MRI

Κλινικά χαρακτηριστικά σπονδυλαρθροπαθειών: χαμηλή οσφυαλγία με φλεγμονώδη χαρακτήρα, αρθρίτιδα, δακτυλίτιδα, ραγοειδίτιδα, ψωρίαση, IΦNE, οικογενειακό ιστορικό νόσου, HLA-B27, αυξημένη τιμή CRP, καλή ανταπόκριση σε ΜΣΑΦ

και θυλακίτιδας. Η MRI υπερέχει των υπερήχων μόνο στην περίπτωση της δακτυλίτιδας, για να διαφοροδιαγνώσει κυρίως αυτή την οντότητα από αμιγείς τενοντίτιδες ή τενοντοελυτρίτιδες.

2.3.3 Διαγνωστικά κριτήρια της ΑΣ [59,62]

Στην προσπάθεια της ιατρικής κοινότητας να κατηγοριοποιήσει τα συμπτώματα που συνθέτουν το φάσμα της αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας, ήδη από το 1984 έχει επιδοθεί σε συνεχόμενες μελέτες και ανασκόπηση κλινικών δοκιμών, για τη θέσπιση κριτηρίων που κατευθύνουν ή αντίθετα απομακρύνουν έναν ασθενή από τη διάγνωση του νοσήματος. Στα κριτήρια της Νέας Υόρκης (1984) απαραίτητη ήταν η παρουσία ακτινολογικής ιερολαγονίτιδας σε συνδυασμό με ένα κλινικό κριτήριο που αφορά καθαρά την σπονδυλική στήλη (χαμηλή οσφυαλγία, περιορισμός κινητικότητας ΟΜΣΣ σε δύο επίπεδα και περιορισμός κινητικότητας του θωρακικού τοιχώματος - ΘΜΣΣ). Δεδομένου ότι η εμφάνιση της ιερολαγονίτιδας στην κλασική ακτινογραφία μπορούσε να επέλθει μετά και από μία δεκαετία, αλλά και επειδή ένα ποσοστό των ασθενών με

ΑΣ δεν έχουν ιερολαγονίτιδα, η ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης των σπονδυλαρθροπαθειών (ESSG) έθεσε κάτω από την ομπρέλα της ΑΣ όλες τις οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες θέτωντας τα κριτήρια που παρατίθενται στον Πίνακα 2 [59]:

Ακόμα πιο πρόσφατα η διεθνής ερευνητική ομάδα για τις σπονδυλαρθροπάθειες (ASAS group) έθεσε νέα κριτήρια για την αξονική σπονδυλαρθροπάθεια, δηλαδή το τμήμα των οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών που περιλαμβάνει οπωσδήποτε την αξονική προσβολή (ΣΣ και ιερολαγονίες-SpA) και λαμβάνοντας υπόψη τόσο το απεικονιστικό μέρος (MRI και ακτινογραφίες), όσο και τη γενετική προδιάθεση (HLA-B27), μαζί με όλο σχεδόν το εύρος της κλινικής συμπτωματολογίας (Πίνακας 3).

2.4 Παθοφυσιολογία της προσβεβλημένης άρθρωσης στην ΑΣ [1,63,64]

2.4.1 Αντιγονοπαρουσίαση και έναρξη φλεγμονώδους διαδικασίας

Στην ΑΣ η παθοφυσιολογία της βλάβης, τόσο στην σπονδυλική στήλη όσο και στις περιφερικές αρθρώσεις, δεν έχει αποσαφηνιστεί παρά μόνο σε μικρό ποσοστό. Η απουσία αντισωμάτων, η παρουσία κυτταροκινών, αλλά ταυτόχρονα η ισχυρή γενετική συσχέτιση με το σύστημα MHC, καθώς η παρουσία του HLA-B27 γονιδίου είναι καταλυτική στην εμφάνιση και τις εκδηλώσεις του νοσήματος, αμφιταλαντεύει το νόσημα ανάμεσα και στους δύο τύπους ανοσιακής απάντησης. Είναι αυτοάνοσο τελικά ή αυτοφλεγμονώδες;

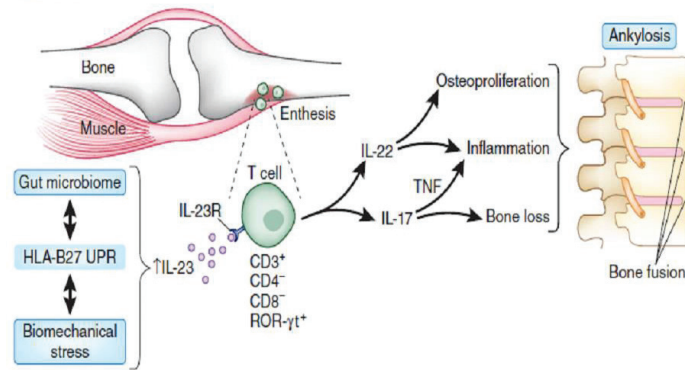
Παρά τα 40 έτη ενασχόλησης με το νόσημα, οι ερευνητές δεν έχουν καταφέρει να συσχετίσουν πλήρως το θεωρητικό υπόστρωμα που προβάλλεται για τη νόσο, με δεδομένα από κλινικές δοκιμές. Οι θεωρίες που επικράτησαν τα τελευταία 10 έτη αφορούσαν την επίδραση εξωγενών ή ενδογενών παραγόντων στην έκφραση του HLA-B27 και την ενεργοποίηση ενός καταρράκτη κυτταρικής απάντησης και έκλυσης κυτταροκινών που μπορεί τελικά να έχει ως συνέπεια την προσβολή στον αξονικό και περιφερικό σκελετό.

Η πρώτη υπόθεση για την λογική εξήγηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού στην ΑΣ αφορά την «θεωρία του αρθριτογόνου πεπτιδίου». Στη θεωρία αυτή ένα πεπτίδιο «παρουσιάζεται» στο σύμπλεγμα του HLA-B27 και ουσιαστικά διεγείρει την έκφρασή του στην επιφάνεια των (αντιγονοπαρουσιαστικών) κυττάρων και την αλληλεπίδραση με κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους ορίζουν την «αυτοάνοση» απάντηση στην ΑΣ, με την ενεργοποίηση άλλων λεμφοκυττάρων (και Β και Τ) και την έκλυση κυτταροκινών, όπως TNFα και IL-1. Το αρθριτογόνο πεπτίδιο μπορεί να προέρχεται από βακτήρια που εδρεύουν στο έντερο, στις δερματικές βλάβες (ψωρίαση) ή στο ουροποιητικό, γεγονός που έκανε τη θεωρία αυτή πολύ γοητευτική για την εξήγηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, καθώς εξηγούσε

το σύνολο των κατηγοριών που ανήκουν στις οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες. Δυστυχώς μόλις πρόσφατα, η θεωρία αυτή δέχθηκε ισχυρά πλήγγματα και δείχνει να εγκαταλείπεται. Δύο τουλάχιστον μελέτες σε πειραματόζωα απέτυχαν να καταδείξουν τον κεντρικό ρόλο των CD8+ (κυτταροτοξικά) λεμφοκυττάρων στη νόσο. Επιπλέον υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις ότι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα HLA-B27 δεν ήταν τελικώς ικανά να διεγείρουν βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα, ελλείψει σημαντικών συνδιεγερτικών μορίων. Η θεωρία αυτή αποδυναμώθηκε ακόμα περισσότερο από 4 σημαντικά σημεία-διαπιστώσεις: την επικράτηση του άρρενος φύλου (σε αντίθεση με ότι συμβαίνει με όλα τα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα), την απουσία αυτοαντισωμάτων, την αποτυχία φαρμακευτικών σκευασμάτων που αφορούν στην «παρεμπόδιση» της λειτουργίας ή παραγωγής των (Β και Τ) λεμφοκυττάρων και στην απουσία των, κλασικών για όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα, πολυμορφισμών RPTN22 και CTLA4 γονιδίων, που αφορούν τη συνδιέγερση των λεμφοκυττάρων.

Οι υπόλοιπες δύο εναλλακτικές θεωρίες ουσιαστικά διαφέρουν μόνο ως προς το πρωταρχικό έναυσμα για την ενεργοποίηση του καταρράκτη μέσω του HLA-B27. Στην πρώτη περίπτωση το μόριο του HLA-B27 δημιουργεί μέσω δισουλφιδικών δεσμών κυστεϊνης ομοδιμερή βαρέων αλύσσεων που προβάλλονται στην επιφάνεια του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου και αναγνωρίζονται απευθείας από κύτταρα φυσικούς φονείς (NKCells) καθώς και Τ-λεμφοκύτταρα. Στην δεύτερη θεωρία η αναδιπλώση του μορίου HLA-B27 δεν γίνεται με σωστό τρόπο μέσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου, γεγονός που οδηγεί σε προφλεγμονώδη «ετοιμότητα», λόγω αυξημένου ενδοκυττάρου stress. Σε πειράματα που έγιναν σε πειραματόζωα επιβεβαιώθηκε η θεωρία της «προβληματικής αναδίπλωσης» σε δύο τουλάχιστον τύπους αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και μάλιστα με δύο διαφορετικούς τρόπους: είτε με υπερέκφραση του HLA-B27 σε μακροφάγα, είτε με χημική διέγερση σε δενδριτικά κύτταρα. Τελικό αποτέλεσμα της είναι η υπερπαραγωγή IL-23 που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του νοσήματος. Η παρουσία πολυμορφισμών του γονιδίου ARTS1 που μεταγράφει την πρωτεΐνη ERAP1, η οποία όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, παίζει ρόλο στην «μεταμόρφωση» μορίων (όπως το HLA-B27) εντός του ενδοπλασματικού δικτύου των κυττάρων, ίσως τελικά αποδεικνύεται εφιαλτήριο για τον καταρράκτη που ακολουθεί. Αυτό φαίνεται πιθανό να συμβαίνει και στις τρεις θεωρίες. Ερώτημα πάντως παραμένει το κατά πόσο η φυσιολογική έκφραση του HLA-B27 στον άνθρωπο μπορεί να «εκδηλώσει» το νόσημα, σε αντίθεση με όσα συμβαίνουν στα πειραματικά μοντέλα, όπου το HLA-B27 υπερκφράζεται.

Το ρόλο της διέγερσης προς υπερέκφραση του μορίου, ίσως να παίζει η συνεχής διέγερση από βακτηριακή χλωρίδα, σε συνδιασμό με μηχανικό ερέθισμα.



Εικ. 9. Παθοφυσιολογία της ΑΣ. (Τροπ. από Lories, Nature 2012).

2.4.2 Κυτταροκίνες

Πριν την εμφάνιση στο προσκήνιο του κεντρικού ρόλου της IL-23 στην παθοφυσιολογία του νοσήματος, ο TNFα είχε τη θέση της κυτταροκίνης στόχου για τη θεραπεία των σπονδυλαρθροπαθειών [64]. Ασθενείς με ΑΣ εμφάνισαν σε πολλές μελέτες υψηλά επίπεδα TNFα προ θεραπείας, ενώ σε πειραματόζωα που υστερούσαν στην παραγωγή της κυτταροκίνης αυτής, αλλά ήταν HLA-B27 θετικά, εμφάνιζαν ηπιότερη αν όχι καθόλου νόσο. Από ποιά κύτταρα και με ποιόν τρόπο παράγεται ο TNFα δεν έχει γίνει ακόμα τόσο κατανοητό, στις σπονδυλαρθροπάθειες, όσο στην περίπτωση της ΡΑ. Γεγονός είναι ότι ο TNFα έχει εξέχων ρόλο στην φλεγμονώδη διαδικασία, αλλά και στις διαβρώσεις που προηγούνται του οστεοπαραγωγικού σταδίου στην ΑΣ. Ένα μεγάλο μέρος της ανακούφισης από τα συμπτώματα των πασχόντων από ΑΣ και ταυτόχρονα της αναχαίτισης δομικών αλλοιώσεων σε ΣΣ και περιφερικές αρθρώσεις, οφείλεται στην ευρεία χρήση των αντι-TNFα αντισωμάτων στην κλινική πράξη. Παρολαυτά, νεότερες μελέτες δείχνουν ότι για να συμβεί αυτό, ιδιαίτερα όσον αφορά τις οστικές διαβρώσεις, ο ασθενής πρέπει να λάβει έγκαιρα και για μεγάλο χρονικό διάστημα τον φαρμακευτικό παράγοντα, ενώ αρκετοί νοσούντες εμφάνιζαν εντονότερα οστεοπαραγωγικά στοιχεία με την έναρξη της αγωγής, αν η νόσος είχε ήδη περάσει στη φάση της οστεοπαραγωγής. Το γεγονός αυτό πιθανώς να καταδεικνύει ότι ο TNFα έχει μεν ρόλο στην φλεγμονώδη διαδικασία, αλλά αυτός είναι ενδιάμεσος και όχι κεντρικός και σίγουρα δεν μπορεί δικαιολογήσει την παθογένεια του νοσήματος αυτούσιος.

Σε αρκετούς ασθενείς επίσης αυξημένα επίπεδα IL-1 και IL-6 έχουν βρεθεί, αλλά μετά την αποτυχία θεραπευτικών σκευασμάτων με μονοκλωνικά αντισώματα που αφορούσαν αυτές της κυτταροκίνες, ο ρόλος τους στην παθοφυσιολογία έχει υποβαθμιστεί μόνο στα πλαίσια της αυτοφλεγμονώδους διεργασίας.

Παρόλο που η IL-23 δεν φαίνεται να είναι αυξημένη σημαντικά στο ορό ασθενών με ΑΣ, αλλά και η, «συνέχειά» της στον καταρράκτη κυτταροκινών,

IL-17 δεν μπορεί με αξιοπιστία να ανιχνευθεί στο περιφερικό αίμα, οι μελέτες στα πειραματόζωα ήταν παραπάνω από ενδεικτικές για την «αναπαραγωγή» φαινότυπου ΑΣ (ενθεσοπάθεια, αορτίτιδα, οστεοπαραγωγή, ψωριασικές βλάβες) μετά την διέγερση με IL-23 και μάλιστα πάνω σε «εξειδικευμένα» κύτταρα [65,66]. Η ανακάλυψη αυτών των κυττάρων έδωσε νέα ώθηση στη μελέτη του νοσήματος, ενώ εμπέδυνε σημαντικά την γνώση για την αλληλεπίδραση της έμφυτης και επίκτητης ανοσίας. Καθώς μέχρι προσφάτως ήταν γενικά αποδεκτό ότι τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (Th17) ήταν η κύρια πηγή IL-17, μία νέα υποομάδα κυττάρων της έμφυτης ανοσιακής απάντησης με γονότυπο RoR γt+/CD3+/CD4-/CD8- που βρίσκονταν «ενταφιασμένα» στις ενθέσεις ασθενών με ΑΣ, παράγαν υψηλές ποσότητες IL-17 διεγείρομενα από την IL-23. Τα κύτταρα ονομάζονται «innate-like lymphocytes» και ουσιαστικά αποτελούν τη «λυδία λίθο» για την εκδήλωση ή όχι του νοσήματος [67]. Τα κύτταρα αυτά απαντούν ταχύτατα (εντός ωρών και όχι ημερών, όπως τα Th17) στην IL-23 και παράγουν με τη σειρά τους IL-17, αλλά και IL-22. Η πρώτη φαίνεται ότι διαδραματίζει ρόλο στις φλεγμονώδεις εκδηλώσεις, ενώ η δεύτερη είναι ένοχη για την βλάβη στην άρθρωση.

Η παραγωγή της IL-23, η οποία όπως αναφέρθηκε, δεν εμφανιζόταν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα ασθενών με ΑΣ σε σχέση με υγιών ατόμων, φαίνεται ότι προέρχεται από τον εντερικό βλεννογόνο, γεγονός που στηρίζει ακόμα περισσότερο την ορθότητα της παθογενετικής βλάβης, μιας και η φλεγμονή του εντέρου είναι στενά συνυφασμένη με τις αρθρικές εκδηλώσεις, και όχι μόνο στην ΑΣ. Επιπλέον, η κυτταροκίνη φαίνεται να υπερεκφράζεται μετά από αυξημένο ενδοκυττάριο stress, ενώ μακροφάγα από διαγονιδιακά HLA-B27(+) πειραματόζωα, όταν διεγερθούν επίσης εκκλύουν μεγάλες ποσότητες IL-23. Η επιλογή της υποομάδας αυτής των «innate-like lymphocytes» κυττάρων στις ενθέσεις, φαίνεται να επάγεται από την συνεχή μηχανική καταπόνηση αυτών και χωρίς αυτήν δεν είναι δυνατή η «ενεργοποίησή» τους. Η συνολική θεωρία για την

παθοφυσιολογία της ΑΣ με την IL-23 στο ρόλο του μορίου-πρωταγωνιστή φαίνεται στην Εικόνα 9 [65].

2.4.3 Καταστροφή της Αρθρικής επιφάνειας και «οστεοπαραγωγή»

Στην περίπτωση της ΑΣ, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στην ΡΑ, υπάρχουν ταυτόχρονα και διαβρώσεις -ειδικά στις περιφερικές αρθρώσεις- αλλά και οστεοπαραγωγή, που εκδηλώνεται με το πλέον χαρακτηριστικό του νοσήματος, τη δημιουργία συνδεσμοφύτων. Στη ΡΑ υπάρχει μια «φυσιολογική αλληλουχία των πραγμάτων»: πρώτη κάνει την εμφάνισή της η φλεγμονή, στη συνέχεια υπερτρέφεται ο αρθρικός υμένας και τελικά εκτρέπεται η οστική ανακατασκευή υπέρ της οστεοκλαστογένεσης, με την δημιουργία διαβρώσεων στις αρθρικές επιφάνειες. Στη περίπτωση της ΑΣ δεν ακολουθείται η ίδια πορεία. Φαίνεται και εδώ ότι προϋπάρχει το στοιχείο της φλεγμονής και ακολούθως εκτρέπεται το οστικό remodeling υπέρ της οστεοκλαστογένεσης. Όμως ακολουθεί ένα στάδιο οστικής ανακατασκευής, πολύ έντονο, εκτεταμένο και με διάρκεια το οποίο τελικά μπορεί να υπερκεράσει την οστεοκλαστογένεση και να δημιουργήσει συνθήκες για οστεοβλαστικές βλάβες (συνδεσμοφύτα-οστεόφυτα).

Και στην περίπτωση της ΑΣ, μάλλον είναι το δίπολο του RANKL/OPG που παίζει τον κεντρικό ρόλο στην εκτροπή του οστικού remodeling, χωρίς αυτό όμως να έχει αποδειχθεί σε επίπεδο κλινικών μελετών, ή ακόμα και σε επίπεδο εργαστηρίου in vitro ή in vivo. Η παρουσία οστεοκλαστών, αλλά και οστεοβλαστών είναι παρούσα [64], αναλόγως την χρονική στιγμή και σε σχέση πάντοτε με την παρουσία ή όχι των ανάλογων βλαβών. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση της ΑΣ, όπως έχουν δείξει κλινικές και απεικονιστικές μελέτες, η βλάβες δεν είναι άμεσες, απότομες, αλλά συμβαίνουν στη διάρκεια ετών ή ακόμα και δεκαετιών. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την διαπίστωση ότι η φλεγμονή στην ΑΣ δεν έχει τόσο ισχυρή παρουσία όπως στην ΡΑ, με βάση τον αντικατοπτρισμό αυτής στους δείκτες φλεγμονής (χαμηλές τιμές ΤΚΕ, CRP) δίνει την υπόνοια ότι η φλεγμονή ως διεργασία είναι μη αναγκαία συνθήκη για την εκτροπή του φυσιολογικού άξονα RANKL/OPG, αλλά χρειάζεται χρόνο για να δράσει αφενός. Αφετέρου οι αντιρροποστικοί παράγοντες εκμεταλλεύονται το χρόνο αυτό για να «σταθεροποιήσουν» την οστική διάβρωση. Όμως από το σημείο αυτό και πέρα δεν γνωρίζουμε για ποιόν ακριβώς λόγο και κυρίως με μεσολάβηση ποιού μηχανισμού η οστεοβλαστογένεση κυριαρχεί και οδηγείται σε υπερτροφία το «οστικό» στοιχείο. Ακόμα και το συμπέρασμα ότι πρόκειται για οστό είναι αρκετά αυθαίρετο, καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι το οστεϊνο συνδεσμοφύτο δεν είναι αποτέλεσμα υπερτροφίας, αλλά δημιουργείται *de novo*, είτε από κυττάρων που μεταμορφώνονται σε οστεοβλάστες-οστεοκύτταρα, είτε από δημιουργία μεσεγχυματικών πλειότροπων κυττάρων σε οστεοβλάστες [68].

Το 2007 κλινική μελέτη σε ποντικούς (Diarra και συν.) [32] παρουσίασε ένα νέο, εναλλακτικό «πρότυπο» δυσλειτουργίας της οστικής ανακατασκευής στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες, το οποίο ουσιαστικά διαχώριζε την φλεγμονώδη διαδικασία από την οστική βλάβη, με την έννοια ότι ανάλογα με την πάθηση (ΡΑ, ΑΣ) η φλεγμονή είχε επίδραση επάνω στο οστικό remodeling ή όχι. Σε κεντρικό ρόλο στην σύζευξη της φλεγμονής με την οστική ανακατασκευή τέθηκε το αναβολικό μονοπάτι του Wnt, καθώς ήταν ήδη γνωστή και τεκμηριωμένη επαρκώς η συμβολή του στην οστική παραγωγή, από μελέτες σε άλλες παθήσεις, όπως η οστεοπόρωση και το μεταστατικό πολλαπλούν μυέλωμα.

Ένα χρόνο μετά διατυπώθηκε η θεωρία της «αργής οστικής ανακατασκευής» βασισμένη πάνω στα ανωτέρω δεδομένα και σε νέα που αφορούσαν, αφενός τη δυσλειτουργία του Wnt [52] στην ΑΣ και αφετέρου στην αργή απάντηση των οστικών διαβρώσεων της ΑΣ σε anti-TNFα θεραπεία, σε συνδυασμό με τη συνεχή και για μεγάλο χρονικό διάστημα χρήση αυτών των μονοκλωνικών αντισωμάτων για την διατήρηση της νόσου σε ύφεση και την αποφυγή οστεοβλαστικών βλαβών.

Πολύ ενδιαφέρον χαρακτηριστικό είναι, επίσης, ότι η οστεοπαραγωγή στην ΑΣ δεν συμβαίνει σε θέσεις κοντά στις προηγούμενες διαβρώσεις, αλλά σε πιο απομακρυσμένες και ιδιαίτερα στις ενθέσεις, στις οποίες το αυξημένο μηχανικό stress έχει τον πρώτο λόγο [65]. Η «ανακάλυψη» της υποομάδας κυττάρων «innate-like lymphocytes» που συσσωρεύονται στις ενθέσεις υπό την επίδραση της IL-23 και παράγουν IL-17 και IL-22 δίνει νέα τροφή για σκέψη, όσον αφορά τους μηχανισμούς απομακρυσμένης οστεοπαραγωγής, οι οποίοι ακόμα αναμένουν προς διαλεύκανση.

2.5 Ο Ρόλος του Dkk-1 στην αρθρική καταστροφή στην ΑΣ

2.5.1 Πειραματικά μοντέλα [69-72]

Η μελέτη της παθοφυσιολογίας νοσημάτων που σχετίζεται με την αλληλεπίδραση ανοσολογικού συστήματος και οστικού μεταβολισμού είναι *de facto* δύσκολη, επίπονη και απαιτητική. Αυτό πηγάζει από το γεγονός ότι για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα πρέπει να γίνει συνήθως μελέτη ιστών και αναζήτηση των κυττάρων που συμμετέχουν στις «διεργασίες» και στους «μηχανισμούς» της παθοφυσιολογίας in vivo. Η λήψη βιοψιών και προιόντων αίματος ή άλλων υγρών (π.χ. αρθρικού υγρού ή μυελού των οστών) ενέχει κινδύνους τόσο από την άποψη της ιατρικής παρέμβασης, όσο και βιο-ηθικής.

Οι μελετητές καταλήγουν πολλές φορές σε μελέτες σε πειραματόζωα με μικρή διάρκεια επιβίωσης, αλλά και μικρή διάρκεια γενιάς, ώστε να μπορέσουν σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα να εξαγάγουν συμπεράσματα που μπορούν να αξιολογήσουν και να προχωρούν σε νέες διαπιστώσεις και πειραματικά μοντέλα στη συνέχεια.

Animal models of ankylosing spondylitis (AS) - overview.

Model	Arthritis	Enthesitis	Spondylitis	Ankylosis
HLA-B27 $\beta 2$ m ^{-/-} tg mice	Destructive	Yes	No	Yes
HLA-B27 human $\beta 2$ m tg rats	Destructive	Yes	Yes	Yes
Murine ANKENT	Remodeling	Yes	No	Yes
Ank/jank mice	Remodeling	?	Yes	Yes
TNF ^{ΔARE} mice	Destructive	Yes	Yes	No
Human TNF tg mice	Destructive	Yes	Yes	No (Yes after anti-DKK-1 treatment)
Spontaneous AE in aging ♂ DBA/1 mice	Remodeling	Yes	No	Yes (inhibited by blocking of BMPs)
PGIA	Destructive	Yes	Yes	No

$\beta 2$ m: $\beta 2$ -microglobulin; tg: transgenic; ANKENT: ankylosing enthesopathy; BMP: bone morphogenetic protein; DKK1: Dickkopf-1; Δ ARE: deletion of TNFAU-rich elements; AE: ankylosing enthesitis; PGIA: proteoglycan-induced arthritis.

Εικ. 10. Πειραματικά ζωικά μοντέλα της ΑΣ. (Τροπ. από Braem, *Joint Bone Spine* 2012).

Στην ΑΣ, όπως και στην περίπτωση της ΡΑ, πολύ χρήσιμα «εργαλεία» για την αξιολόγηση της παθοφυσιολογίας του νοσήματος, είναι πειραματικά μοντέλα που αφορούν θηλαστικά με παρόμοια φυσιολογία και οστική δομή με τον άνθρωπο, στα οποία μπορεί ο ερευνητής να παρέμβει με γενετική μηχανική και να μελετήσει συγκεκριμένα γονίδια και τα πρωτεϊνικά προϊόντα τους. Το περισσότερο χρησιμοποιούμενο πειραματικό μοντέλο στην ΑΣ είναι το διαγονιδιακό ποντίκι, στο οποίο υπερεκφράζεται ή εξαλείφεται μέσω γονιδιακής παρέμβασης ένα γονίδιο ή ένα σύνολο γονιδίων, που έχει ως αποτέλεσμα την «αναπαραγωγή» συμπτωμάτων ανάλογων με την ΑΣ ως φαινότυπο. Πάνω σε αυτό μπορεί στη συνέχεια ο ερευνητής να παρέμβει ποικιλοτρόπως προκειμένου να διαπιστώσει την αλληλεπίδραση μορίων και κυττάρων και άρα να εξάγει συμπεράσματα χρήσιμα για τη διερεύνηση μηχανισμών, γονιδίων, μοριακών μονοπατιών ή θεραπευτικών ανταποκρίσεων για την ανθρώπινη νόσο. Στην Εικόνα 10 αναφέρονται με συντομία τα πειραματικά μοντέλα στην ΑΣ και ο (υπό διερεύνηση) φαινότυπος [72].

Σε όλα τα πειραματικά μοντέλα είναι παρούσα η ενθεσίτιδα, γεγονός που επιβεβαιώνει την σωστή κατεύθυνση της θεωρίας που θέλει τα «innate-like lymphocytes» των ενθέσεων να παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία. Το hallmark της ΑΣ είναι η αγκύλωση των αρθρώσεων η οποία δεν συμβαίνει αυτόματα σε όλα τα μοντέλα. Αυτά τα μοντέλα είναι και τα περισσότερο κατάλληλα για να διερευνηθεί η σύνδεση της φλεγμονής με την οστεοπαραγωγική διαδικασία και η ανεύρεση «μεσολαβητών» ή «μηχανισμών» που ενεργοποιούνται για να οδηγήσουν τελικά στα συνδεσμοφύτα-οστεόφυτα.

2.5.2 Dkk-1 και χονδρο/οστεογένεση

Στην ΑΣ η βλάβη που αφορά στις διαβρώσεις των αρθρικών επιφανειών φαίνεται να μην είναι και τόσο σημαντικός παράγοντας όσον αφορά την δυσλειτουργία των περιφερικών (αλλά και αξονικών) αρθρώσεων. Η αγκύλωση της άρθρωσης είναι αυτή που απασχολεί τον ασθενή και δημιουργεί συνθήκες αναπηρίας.

Η αγκύλωση στην ΑΣ επέρχεται όχι σύντομα στη πορεία του νοσήματος, αλλά στην εξέλιξή του και ιδιαίτερα αν δεν παρεμβληθεί η κατάλληλη θεραπεία αναχαίτησης της οστεοπαραγωγικής βλάβης. Λίγες μελέτες ιστοπαθολογίας που έχουν διενεργηθεί σε ασθενείς με ΑΣ (κυρίως κατ' ισχύον αρθρωση και ζυγοαποφυσιακές ΣΣ) αναφέρουν ότι η ανάπτυξη των συνδεσμοφύτων επέρχεται μέσα από μηχανισμούς παρόμοιους με την χονδρογενή οστεογένεση, αλλά και η συμβολή άμεσης εναπόθεσης ιστού από τους οστεοβλάστες είναι παρούσα σε ένα ποσοστό. Οι συγγραφείς μιλούν ίσως και για μία ενδιάμεση κατάσταση, όπου χονδροκύτταρα ή κύτταρα προερχόμενα από τις ενθέσεις αλλάζουν λειτουργία και μεταλλάσσονται σε οστεοβλάστες και τελικά οστεοκύτταρα ενταφιασμένα σε επιμεταλλωμένο οστικό στρώμα.

Η συμβολή του Dkk-1 στην χονδρογένεση και την οστεογένεση μέσω της χονδρογενούς οστεοποίησης θα πρέπει να θεωρείται δεδομένη, καθώς έχει αποδειχθεί σε πολλαπλά πειραματικά μοντέλα. Οι Lories και συν. [73] σε ένα μοντέλο αυτόματα αρθριτιγόνων αρσενικών ποντικών που η εκδήλωση των συμπτωμάτων συμβαδίζει με την ηλικία (spontaneous AE in aging male DBA/1 mice) κατέδειξε τη συμβολή των BMP πρωτεϊνών στην αγκύλωση, η οποία άρχεται από την περιοχή της ένθεσης. Τα μέλη των BMPs που αναγνωρίστηκαν ήταν κυρίως οι -2,-7 που συμμετέχουν κυρίως στην ωρίμανση και την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών (αλλά και των χονδροκυττάρων), στα πρώιμα στάδια της χονδρογενούς οστεογένεσης. Βρέθηκαν ακόμα υψηλές συγκεντρώσεις της BMP-6 που οδηγεί σε υπερτροφία τα χονδροκύτταρα κατά την ανάπτυξη του εμβρυικού οστού. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η δημιουργία των οστεοφύτων στην ΑΣ ακολουθεί κατά μεγάλο ποσοστό την χονδρογενή οστεογένεση, στα πρώιμα στάδια της οποίας ο Dkk-1 παίζει σπουδαίο ρόλο, ενώ ταυτόχρονα στα όψιμα στάδια λάμπει δια της απουσίας του. Πριν, λοιπόν, την εμφάνιση των οστεοφύτων (συνδεσμοφύτων), ο Dkk-1 βρίσκεται σε υψηλές τιμές στις ενθέσεις πασχόντων από ΑΣ [74]. Σε αυτό συμβάλει και η παρουσία του TNFα που υπερπαραγεται στη φάση της φλεγμονής και θα αναφερθεί

παρακάτω. Αντιθέτως, όταν η οστεοβλαστογένεση έχει ξεκινήσει, τότε τα επίπεδα του Dkk-1 στον ορό, αλλά και στο αρθρικό υγρό ατόμων με ΑΣ πέφτουν, μάλιστα ακόμα περισσότερο και από τον υγιή πληθυσμό [75,76]. Είναι κάτι αναμενόμενο, αφού ο Dkk-1 είναι κατεξοχήν ανταγωνιστής του Wnt μονοπατιού που έχει καθαρά αναβολική συμμετοχή στον οστίτη ιστό, όπως αναδεικνύεται από μελέτες στην οστεοπόρωση, στο πολλαπλό μυέλωμα και την οστική ανακατασκευή μετά από κατάγματα. Μάλιστα σε πειραματικά μοντέλα ΑΣ επιχειρήθηκε ο αποκλεισμός του Dkk-1 γεγονός που οδήγησε σε έξαρση της αγκύλωσης, ακόμα και την εμφάνισή της σε σημεία που δεν ήταν πλήρως σχηματισμένα συνδεσμοφύτα.

Η αναντιστοιχία μεταξύ των επιπέδων του Dkk-1 στον ορό ασθενών με ΑΣ σε τουλάχιστον τρεις κλινικές μελέτες [74,77,78] και η διαπίστωση ότι υπάρχει τελικά δυσλειτουργία στη σύνδεση Dkk-1 με τον υποδοχέα του LRP5/6 [78], ίσως να αντικατοπτρίζει αυτή την διφασική συμπεριφορά του μορίου στα πρώιμα και όψιμα στάδια της δημιουργίας των συνδεσμοφύτων.

2.5.3 Dkk-1 και οστικό remodeling

Από μελέτες για την οστεοπόρωση στα φλεγμονώδη νοσήματα είναι ήδη αποδεδειγμένη η σύνδεση της φλεγμονής με αλλαγές στο οστικό remodeling. Το δίπολο RANKL/OPG έχει σαφέστατα κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία και της ΑΣ, καθώς η συστηματική απώλεια οστού και στην περίπτωση αυτή έχει φανεί σε πολλές μελέτες σε ανθρώπους ή πειραματόζωα, σε αντίθεση με όσα πίστευε η ιατρική κοινότητα μία 20ετία νωρίτερα [79].

Τα περισσότερα δεδομένα για τη σύνδεση του Wnt και των ανταγωνιστών του, όπως η σκληροστίνη και ο Dkk-1, έχουν εξαχθεί από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα αρθρίτιδας ομοιάζοντα με τη ΡΑ και άρα οι οστικές διαβρώσεις στις αρθρικές επιφάνειες ήταν αυτές που μελετήθηκαν εκτενέστερα και όχι οι ανάπτυξη οστεοφύτων [71].

Στην περίπτωση της ΑΣ ανάλογες με τη περίπτωση της ΡΑ διαβρώσεις υπάρχουν στις περιφερικές αρθρώσεις, συμπεριλαμβανομένων των ζυγοαποφυσιακών και ιερολαγόνιων αρθρώσεων, αλλά και στην περίπτωση των σπονδυλικών σωμάτων εμφανίζονται διαβρώσεις, μικρότερες, στις γωνίες ή στην περιοχή φλεγμαίνοντων μεσοσπονδύλιων διαστημάτων (σπονδυλοδισκίτιδα).

Για τις περιφερικές αρθρώσεις, η βλάβη στην οστική ανακατασκευή, πιστεύεται ότι ακολουθεί τους ίδιους μηχανισμούς: επαγωγή της οστεοκλαστογένεσης και παρεμπόδιση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Η ισορροπία, όμως, σαφώς αντιστρέφεται με την εξέλιξη του νοσήματος.

Ο TNFα σίγουρα διαδραματίζει ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία των ασθενών με ΑΣ, όμως δεν φαίνεται να σχετίζεται, τουλάχιστον σε μεγάλο βαθμό με την οστική βλάβη. Επίπεδα του TNFα στον ορό των ασθενών με ΑΣ ήταν αυξημένα σε ασθενείς, που είτε παρουσίαζαν συνδεσμοφύτα είτε όχι. Η αύξη-

ση και η πτώση των τιμών του TNFα συσχετιζόταν με ανάλογες αυξομειώσεις στην τιμή της CRP των ασθενών [79]. Η χορήγηση anti-TNFα παραγόντων σε ασθενείς με ΑΣ δεν είχε ανάλογο αντίκτυπο στις τιμές του (λειτουργικού) Dkk-1, σε αντίθεση με τους ασθενείς πάσχοντες από ΡΑ [78,80]. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι Diarra και συν. κατάφεραν να αποδείξουν σε πειραματόζωα ότι η διάβρωση στην άρθρωση ποντικών με φαινότυπο ΡΑ ήταν αποτέλεσμα της επίδρασης του TNFα διαμέσου ενεργοποίησης του Dkk-1, καθώς η απουσία (σε διαγονιδιακά ποντίκια) ή ο αποκλεισμός (με μονοκλωνικό αντίσωμα) του μορίου αυτού, οδήγούσε σε απουσία διαβρώσεων, παρά την έκδηλη φλεγμονή. Φαίνεται ότι η επίδραση του TNFα στην επαγωγή (upregulation) του Dkk-1 δεν είναι το ίδιο ισχυρή. Αυτό μπορεί να συμβαίνει είτε επειδή ο TNFα δεν είναι τόσο σημαντικός στην περίπτωση της ΑΣ, γεγονός που αποκλείεται από την κλινική πραγματικότητα της επιτυχίας anti-TNFα σκευασμάτων σε ασθενείς, είτε επειδή ο Dkk-1 δεν έχει ακριβώς το ίδιο αντίκτυπο στην οστική ανακατασκευή, με την έννοια του διαφορετικού τρόπου δράσης, επάνω στην ισορροπία της οστικής ανακατασκευής.

Απάντηση στο ερώτημα αυτό φαίνεται να δίνει η νέα θεωρία για την παθοφυσιολογία της ΑΣ, με την εμφάνιση των «innate-like lymphocytes» που ενεργοποιούνται από την IL-23 και υπερεκφράζουν IL-17 και IL-22 [65]. Οι δύο τελευταίες ιντερλευκίνες επάγουν την οστεοκλαστογένεση, με μηχανισμούς που είναι διευκρινισμένοι τόσο στην περίπτωση της οστεοπόρωσης, όσο και στην περίπτωση της διαβρωτικής φλεγμονώδους αρθρίτιδας, όπως η ΡΑ. Φαίνεται ότι και στην περίπτωση της ΑΣ η IL-17 επάγει την οστεοκλαστογένεση με upregulation του RANKL και οδηγεί σε διαφοροποίηση και ωρίμανση των οστεοκλαστών. Η IL-22 έχει παρόμοιο αντίκτυπο στην οστεοκλαστική δραστηριότητα, αλλά για την περίπτωση της επαγωγής φλεγμονής «συνεργάζεται» στενά με την IL-1. Οι διαβρώσεις που εμφανίζονται στις περιοχές των ενθέσεων στην ΑΣ πιθανώς να οφείλονται στη δράση αυτών των κυτταροκινών τοπικά.

Μόλις πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από Osta και συν. [53,81] δίνει μια πολύ καλή ερμηνεία για τις «απομακρυσμένες» από τη φλεγμονώδη διαδικασία, οστεοβλαστικές βλάβες στην ΑΣ. Οι ερευνητές αφού απομόνωσαν ανθρώπινα μεσεγγυματικά κύτταρα (προερχόμενα από το μυελό των οστών), τα καλλιέργησαν (in vitro). Στη συνέχεια χορήγησαν στο περιβάλλον τους TNFα και IL-17 ταυτόχρονα, μετρώντας την δραστηριότητα δεικτών οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας (ALP), αλλά και (μέσω qRT-PCR) την έκφραση mRNA γονιδίων BMP2, Runx2, Dkk-1, RANKL και Shh3. Επίσης, μέτρησαν την επιμετάλλωση οστού μέσω χρώσης με ερυθρό της αλιζαρίνης. Η συγχορήγηση των δύο κυτταροκινών είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της ALP καθώς και το ρυθμό επιμετάλλωσης του οστού. Επιπλέον, υπήρξε σημαντική και πρώιμη αύξηση της δραστηρι-

ότητας του γονιδίου *Shn3* και εξεσημασμένη και παρατεταμένη μείωση του *Dkk-1* και του *RANKL*, αλλά όχι πολύ πρώιμη. Αντιθέτως, μόνο ο *TNFα* και όχι η *IL-17*, έδειξε να προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας της *BMP2*. Η δραστηριότητα του *Runx2* δεν φάνηκε να επηρεάζεται σημαντικά. Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδήγησαν τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι στην περίπτωση της ΑΣ η «τοπική» συνύπαρξη στις ενθέσεις των κυτταροκινών *TNFα* και *IL-17A* ευνοεί την οστεοβλαστική δραστηριότητα.

2.5.4 *Dkk-1* και κυτταροκίνες στην ΑΣ

2.5.4.1 *Dkk-1* και *TNFα*

Η σύνδεση του *TNFα* και του *Dkk-1* έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα και σε κλινικές μελέτες, τόσο στην οστεοπόρωση, όσο και φλεγμονώδη νοσήματα σε συστηματικό επίπεδο (απώλεια οστικής μάζας/πυκνότητας). Ο *Dkk-1* έχει παρόμοια επίδραση και στην περίπτωση μεταστατικών λυτικών εστιών σε νεοπλασίες που προκαλούν β'παθείς βλάβες στα οστά, όπως το πολλαπλούν μυέλωμα και το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη. Σε γενικές γραμμές, σε συστηματικό επίπεδο, η επίδραση του *TNFα* στον *Dkk-1* είναι θετική, καθώς προκαλεί αύξηση των επιπέδων του στον ορό. Ο *Dkk-1* με τη σειρά του, όπως αναφέρθηκε αναλυτικά προηγουμένως, ευοδώνει την οστεοκλαστογένεση με πολλούς τρόπους: ανταγωνίζεται το αναβολικό για το οστό μονοπάτι του *Wnt* σε επίπεδο κυττάρου, παρεμποδίζει την παραγωγή της *OPG*, που δρα ανασταλτικά στην διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και τέλος δρα απευθείας στην ωρίμανση των οστεοβλαστών, στρέφοντας την διαφοροποίηση των μεσεγχευματικών κυττάρων προς την κατεύθυνση των άωρων χονδροκυττάρων, εις βάρος των προ-οστεοβλαστών.

Στην περίπτωση της ΑΣ, ο *TNFα* δεν φαίνεται να έχει την ίδια «συμπεριφορά», τουλάχιστον όχι σε όλα τα στάδια και τις εκδηλώσεις του νοσήματος. Σε μία αναδρομική μελέτη που συνέκρινε τα επίπεδα του κυκλοφορούντος «λειτουργικού» -με την έννοια της επαρκούς και αποτελεσματικής σύνδεσης-*Dkk-1* ασθενών με ΑΣ, φάνηκε ότι ο *Dkk-1* είχε μειωμένες τιμές σε ασθενείς με ενεργή νόσο και παρουσία συνδεσμοφύτων, ενώ οι αυξημένες τιμές *Dkk-1* είχαν προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση αγκύλωσης (συνδεσμοφύτων) [74]. Τα επίπεδα του μορίου παρέμειναν σχετικώς σταθερά στον ορό σε μία χρονική περίοδο παρακολούθησης 2 ετών σε κάθε ασθενή και δεν σχετίζονταν σε καμία περίπτωση με τις τιμές της *CRP*. Κανένας από τους ασθενείς αυτούς δεν είχε λάβει θεραπεία με αντίσωμα *TNFα*. Σε μία ακόμη μελέτη από την Ελλάδα (Δαούσης και συν. [78]), η προσθήκη θεραπευτικού παράγοντα *TNFαAb*, περιόρισε μεν τη φλεγμονή, αλλά δεν κατάφερε να μειώσει τα επίπεδα του λειτουργικού *Dkk-1*, άρα ούτε και την εμφάνιση συνδεσμοφύτων. Και μάλιστα, όχι μόνο δεν μειώθηκαν τα επίπεδα του *Dkk-1*, αλλά αντιθέτως αυξήθηκαν σε σύγκριση με τα επίπεδα προ χορήγησης του φαρμάκου. Τα αντίθετα

αποτελέσματα είχε η χορήγηση του αντι-*TNFα* μονοκλωνικού αντισώματος *Adalimumab* στα επίπεδα *Dkk-1* του ορού ασθενών με ΑΣ [82]. Σε αυτή την διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν αντι-*TNFα* θεραπεία, είχαν πολύ καλή ανταπόκριση, τόσο στη φλεγμονή, όσο και στις λειτουργικές δοκιμασίες. Επίσης, μειώθηκαν σημαντικά οι φλεγμονώδεις εστίες στη ΣΣ και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Αντικαταστάθηκαν όμως από «λιπώδη» διήθηση [83]. Αυτές οι εστίες λιπώδους διήθησης έχουν ενοχοποιηθεί, σε τουλάχιστον 2 κλινικές μελέτες με *MRI* απεικόνιση, ως εστίες που προδιαθέτουν σε δημιουργία συνδεσμοφύτων. Σε άλλη μελέτη με χορήγηση αντι-*TNFα* παράγοντα (*etanercept* ή *adalimumab*) σε ασθενείς με ενεργή νόσο και ήδη υπάρχουσες ακτινολογικές βλάβες, τα επίπεδα του *Dkk-1* δεν μεταβλήθηκαν προ και μετά τη χορήγηση του φαρμάκου μετά από 3 μήνες θεραπείας, παρά τη βελτίωση των συμπτωμάτων [84]. Οι ασθενείς αυτοί στην έναρξη της μελέτης είχαν χαμηλότερα επίπεδα *Dkk-1* στον ορό σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες γεγονός που είναι σε συμφωνία με την ακτινολογική ύπαρξη συνδεσμοφύτων.

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι οι επιμέρους κλινικές μελέτες για την αναζήτηση δεικτών σχετιζόμενων με την βλάβη στις περιφερικές αρθρώσεις ή στην ΣΣ ασθενών με *PA* δεν παρουσιάζουν ομοιογένεια. Οι ασθενείς που συμμετέχουν βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια της νόσου, έχουν διαφορετική κλινική και ακτινολογική εικόνα και η προσβολή στις περιφερικές αρθρώσεις είναι άλλοτε παρούσα και άλλοτε όχι. Επίσης, σε πολύ μικρό ποσοστό των μελετών αναφέρεται η εξωαρθρική συμμετοχή, γεγονός που φαίνεται να παίζει ρόλο στην εκδήλωση του νοσήματος ή σε εξάρσεις αυτού (ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα, εκδηλώσεις γαστρεντερικού). Επίσης, τα επίπεδα των δεικτών που μετρώνται ανά μελέτη δεν εκτιμώνται με τις ίδιες εργαστηριακές μεθόδους. Φαίνεται π.χ. ότι η μέτρηση του *Dkk-1* δεν αρκεί να γίνεται ως ανίχνευση του μορίου στον ορό, αλλά πρέπει να μετράται το «λειτουργικό κλάσμα» αυτού. Επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις εκτιμάται η έκφραση του *RNA* (με την έννοια της λειτουργίας του γονιδίου) και όχι το προς συζήτηση μόριο αυτό καθεαυτό. Κατά συνέπεια, πολλές φορές τα αποτελέσματα δεν συνάδουν μεταξύ τους, αν και η αρχική σύλληψη και οργάνωση μιας μελέτης έχει κοινό καταληκτικό σημείο.

2.5.4.2 *Dkk-1* και *IL-17* [52,63]

Μέχρι τη στιγμή συγγραφής του παρόντος δεν υπάρχει μελέτη σε ανθρώπους ή πειραματικά ζωικά μοντέλα, που να συνδέει την κυτταροκίνη *IL-17* με αλλαγές στην συμπεριφορά του *Dkk-1*, άμεσα ή έμμεσα. Η *IL-17* δρούσα μόνη της, προωθεί την οστεοκλαστογένεση, γεγονός που έχει φανεί σε μελέτες με πειραματικά ζωικά μοντέλα που προσομοιάζουν τη *PA* και σχετίζονται με την παραγωγή της από *Th17* λεμφοκύτταρα που παίζουν σημαντικό ρόλο στην

Πίν. 4. Β' παθή αίτια οστεοαρθρίτιδας. (Τροπ. από Hochberg, *Rheumatology* 2015).

Αίτια Δευτεροπαθούς Οστεοαρθρίτιδας

<i>Εκ γενετής δυσπλασίες</i>	<i>Συγγενείς Διαμαρτίες</i>
- Σύνδρ. Legg-Calve-Perthes - Επιφυσιολίσθηση κεφαλής μηριαίου οστ. - Δυσπλασία κοτύλης	- Σύνδρομο Ehlers Danlos - Σύνδρομο Marfan
<i>Μετατραυματική</i>	<i>Μεταφλεγμονώδη</i>
- Ρήξη μηνίσκου (γόνατος) - Ρήξη χιαστού συνδέσμου - Ενδάρθρικό κάταγμα	- Ρευματοειδής αρθρίτιδα - Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα - Σηπτική αρθρίτιδα - Κρυσταλλογενής αρθρίτιδα
<i>Μεταβολικά</i>	<i>Ιατρογενή</i>
- Αιμοχρωμάτωση - Ωχρωνοσία - Νόσος Wilson - Σακχαρώδης Διαβήτης (Charcot) - Αιμοσφαιρινοπάθειες - Νόσος Paget - Θυρεοειδοπάθειες	- Αρθροσκόπηση - Επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις - Παρατεταμένη ακινητοποίηση - Οστεονέκρωση (π.χ. από κορτικοστεροειδή)

παθογένεια της συστηματικής φλεγμονής στη ΡΑ. Στην περίπτωση της ΑΣ η συστηματική φλεγμονή δεν είναι τόσο έκδηλη και τα Th17 λεμφοκύτταρα δεν είναι τόσο ενεργά στη βλάβη της άρθρωσης. Θα μπορούσε κανείς να πει, με βάση τα νέα δεδομένα από πρόσφατες μελέτες στην ΑΣ, ότι το ρόλο τους έχουν «υποκαταστήσει» τα «innate-like lymphocytes» των ενθέσεων και η δράση της IL-17 τοπικά, ενώ φαίνεται αρχικά να έχει διαβρωτικό χαρακτήρα στο οστό, με την συνέργεια του TNFα αντιστρέφεται προς την οστεοπαραγωγική διέγερση. Με ποιόν τρόπο, με ποιόν μηχανισμό και αν τελικά σε αυτό συμμετέχει το μονοπάτι Wnt και ειδικά ο Dkk-1 μένει να διερευνηθεί σε νέες μελέτες.

3. Οστεοαρθρίτιδα [2]

3.1 Επιδημιολογία - Γενετική

Η οστεοαρθρίτιδα είναι η πρώτη σε συχνότητα πάθηση των αρθρώσεων. Ουσιαστικά πρόκειται για μία πάθηση που την χαρακτηρίζει η παρακμή της λειτουργίας της άρθρωσης, με προεξάρχουσα την εκφύλιση του υαλώδους αρθρικού χόνδρου, γι' αυτό το λόγο συχνά αναφέρεται και ως εκφυλιστική (οστεο)αρθροπάθεια. Χαρακτηριστική της πάθησης είναι και η ύστατη προσπάθεια του οργανισμού να αναπληρώσει την εκφυλιστική διαδικασία, δημιουργώντας τελικά περαιτέρω βλάβες κατά την τοπική οστεοπαραγωγή.

Η συχνότητα της νόσου είναι πολύ μεγάλη και

έχει παγκόσμια διασπορά. Στις ΗΠΑ πιστεύεται ότι περίπου 27 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν προσβληθεί από τη νόσο σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό. Η συχνότητα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, με προεξάρχουσα την ηλικία, κάτι που αποτυπώνεται στην κατανομή της επίπτωσης της νόσου στις διάφορες ηλικίες. Για ηλικίες κάτω των 45 ετών η συχνότητα είναι 3% στις γυναίκες και 2% στους άνδρες, ενώ στις ηλικίες 45 έως 65 ετών τα ποσοστά ανέρχονται σε 30% και 25% αντιστοίχως. Σε άτομα άνω των 65 ετών η επίπτωση της νόσου εκτοξεύεται στο 68-70% στις γυναίκες και 50% στους άνδρες. Από τα ποσοστά αυτά γίνεται κατανοητό ότι η ηλικία αλλά και το φύλο παίζουν σπουδαίο ρόλο στην εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας, καθώς και στην εξέλιξη της.

Πολλές μελέτες, από διαφορετικά εθνικά δείγματα ασθενών έχουν προσπαθήσει να καταδείξουν την γενετική προδιάθεση του νοσήματος. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματά τους οδήγησαν συχνά σε αδιέξοδο την συσχέτιση της εμφάνισης ή ακόμα και της κλινικής εικόνας, με κάποιο συγκεκριμένο γενετικό τόπο ή υπόβαθρο, παρόλο που είναι σαφές από μελέτες σε οικογένειες, ότι η κλινική έκφραση του νοσήματος είναι κατά κάποιο τρόπο κληρονομούμενη, ιδιαίτερα στις γυναίκες. Π.χ. οικογένειες με μεγάλη συχνότητα εμφάνισης ΟΑ ισχύου έχουν σαφέστατα κληρονομούμενη την επιδεκτικότητα για την πάθηση, αλλά ταυτόχρονα μειώνουν τις πιθανότητες για εμφάνιση ΟΑ στα γόνατα. Επίσης, σε συγγενείς (γυναίκες) α' και β' βαθμού με κατανομή ΟΑ στις μικρές αρθρώσεις άνω άκρων, εμφανίζονται πολύ πανομοιότυπες βλάβες σε οζίδια Bouchard και Heberden (προσβολή φαλλαγο-φαλλαγικών αρθρώσεων), ενώ η ηλικία εκδήλωσης της νόσου είναι περίπου σταθερή.

Εκτός από την ΟΑ που οφείλεται σε εκφύλιση της άρθρωσης (α'παθής ΟΑ), με την ηλικιακή κατανομή που αναφέρθηκε προηγουμένως, υπάρχει και η β'παθής ΟΑ η οποία οφείλεται σε αίτια που ουσιαστικά επιταχύνουν την εκφυλιστική διαδικασία, είτε με τρόπο μηχανικό, είτε με τρόπο που αφορά τον μεταβολισμό (επίκτητο ή εκ γενετής) των στοιχείων που αποτελούν ή επηρεάζουν την άρθρωση. Στον Πίνακα 4 αναγνωρίζονται ορισμένες από τις αιτίες που αποδεδειγμένα και συχνότερα οδηγούν σε εκφυλιστική αρθροπάθεια δευτεροπαθώς:

Καθώς δεν έχει βρεθεί αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση για την ΟΑ, ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό των ασθενών, ιδιαίτερα αυτών στους οποίους προσβάλλονται οι μεγάλες αρθρώσεις που δέχονται το μεγαλύτερο βάρος του σώματος (ισχύο, γόνατο), θα οδηγηθεί τελικά σε χειρουργική επέμβαση για να αποκατασταθεί η λειτουργικότητά της άρθρωσης και να αποφευχθεί ουσιαστικά η ακινητοποίησή τους. Ειδικά για την άρθρωση του ισχίου, η ΟΑ σε συνδυασμό με τα οστεοπορωτικά κατάγματα, είναι παράγοντας αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας σε ηλικίες άνω των 70 ετών και αποτελούν τουλάχιστον το 70-80% των περιστατικών που υποβάλλονται σε

ολική αρθροπλαστική. Γίνεται σαφές ότι το κοινωνικό-οικονομικό βάρος της πάθησης είναι πραγματικά δυσβάσταχτο για οποιοδήποτε σύστημα υγείας.

3.2 Εκδηλώσεις Οστεοαρθρίτιδας [2,85]

Η κλινικές εκδηλώσεις της ΟΑ διαφέρουν από άρθρωση σε άρθρωση, όπως διαφέρει και ο τύπος της προσβολής και η πρόγνωση των βλαβών. Σε γενικές γραμμές όμως, τα κλινικά παθολογικά χαρακτηριστικά της παραμένουν σταθερά και αφορούν άλγος στην άρθρωση που επιδεινώνεται με την κίνηση, δυσκαμψία και μείωση του εύρους της κίνησης, ιδιαίτερα στις ακραίες θέσεις και σε πολλές περιπτώσεις κριγμό κατά την κίνηση της άρθρωσης. Η δυσκαμψία της άρθρωσης μπορεί να είναι πρωινή, αλλά διαρκεί λίγο και είναι αυτοπεριοριζόμενη, σε αντίθεση με όσα συμβαίνουν στην περίπτωση της ΡΑ. Η άρθρωση μπορεί να είναι επώδυνη στην ψηλάφηση, αλλά όχι θερμή και διογκωμένη, εκτός ελαχίστων περιπτώσεων, γεγονός που τη διαχωρίζει από τις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες. Σε αντίθεση με αυτές μάλιστα, η διογκωση στην περιοχή της άρθρωσης που πιθανώς να εμφανιστεί -κυρίως σε μικρές αρθρώσεις των άκρων- είναι σταθερή, μη ευένδοτη, καθώς πρόκειται για οστεοπαραγωγικό στοιχείο και όχι μαλακά μόρια (υμένας, έλυτρο). Ύδραρθρος μπορεί να υπάρξει σε μεγάλες αρθρώσεις (κυρίως στο γόνατο), συνήθως ως αποτέλεσμα υπέρχρησης της άρθρωσης και αδυναμίας ικανοποιητικής παροχέτευσης των μεταβολικών «αποβλήτων» της. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετοί ασθενείς παραπονούνται για άλγος και χαμηλή θερμοκρασία στην πάσχουσα άρθρωση με την αλλαγή της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος, γεγονός που κλινικά δεν γίνεται αντιληπτό, αλλά μπορεί να αποδίδεται στην δι-αφορά αιμάτωσης ή εσωτερικών σχετικών πιέσεων στην αρθρική κοιλότητα. Συστηματικές εκδηλώσεις στην ΟΑ δεν υπάρχουν.

3.2.1 Σπονδυλική στήλη

Η προσβολή της σπονδυλικής στήλης αφορά κυρίως περιπτώσεις ιδιοπαθούς και μεταφλεγμονώδους αιτιολογίας βλάβες. Συχνότερα προσβάλλονται η κατώτερη αυχενική και η οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ, ενώ η ΘΜΣΣ προσβάλλεται πολύ σπανιότερα και συνήθως β'παθώς (ΑΣ, διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση).

Οι θέσεις οστεοαρθρικής προσβολής είναι συνήθως δύο: οι διαρθρώσεις μεταξύ των σπονδύλων (ανάντες και κατάντες σπονδ. αποφύσεις) και οι συγχονδρώσεις μεταξύ δύο συνεχόμενων σπονδυλικών σωμάτων, με τον παρεμβαλλόμενο μεσοσπονδύλιο δίσκο. Στην αυχενική μοίρα επικρατεί άλγος και περιορισμός των κινήσεων σε όλα τα επίπεδα, αλλά και ριζιτικά φαινόμενα με κατανομή στα δύο άνω άκρα, αναλόγως της πίεσης του εξερχόμενου νωτιαίου νεύρου. Στην οσφυϊκή μοίρα προσβάλλονται κυρίως οι μεσοσπονδύλιες συγχονδρώσεις, με την εκφύλιση των μεσοσπονδύλιων δίσκων που έχουν ως αποτέλε-

σμα αυξημένες μηχανικές πιέσεις σε νευρικές δομές, αλλά και καταπόνηση των παρακείμενων μυικών ομάδων, λόγω ανταλγικής σύσπασης. Τα οστεόφυτα που δημιουργούνται στα όρια των σπονδυλικών σωμάτων συχνά είναι τόσο μεγάλα και εκτείνονται στα πλάγια και όπισθεν πιέζοντας δομές του νωτιαίου σάκου, με συνέπεια ριζιτικά φαινόμενα (οσφυοϊσχιαλγία, σύνδρομο ιππουρίδας, κ.ά.). Η συμπτωματολογία επιτείνεται αν συνυπάρχει εκφύλιση και προπέτεια (κήλη) του μεσοσπονδύλιου δίσκου, είτε στα πλάγια είτε όπισθεν προς το ΝΜ. Τέλος, σκολίωση της σπονδυλικής στήλης μπορεί να επέλθει σε εκτεταμένη προσβολή αυτής, είτε λόγω β'παθους σπονδυλολίωσης είτε ως μόνιμη ανταλγική (σύσπαση ετερόπλευρων μυών). Η «γεφύρωση» σπονδυλικών σωμάτων μεταξύ τους με οστείνες γέφυρες αποτρέπει την φυσιολογική κινητικότητα της ΣΣ.

3.2.2 Περιφερικές αρθρώσεις

Οι περιφερικές διαρθρώσεις που προσβάλλονται από την ΟΑ είναι με σειρά συχνότητας: στα άνω άκρα οι άνω φαλαγγο-φαλαγγικές (ΑΦΦ), η 1η καρπομετακάρπια άρθρωση και οι εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικές (ΕΦΦ) και στα κάτω άκρα οι μεγάλες αρθρώσεις που επιδέχονται το μεγαλύτερο φορτίο βάρους του ανθρώπινου σώματος, δηλαδή η κατ'ίσχιον άρθρωση και η άρθρωση του γόνατος.

Οι μικρές αρθρώσεις στα άνω άκρα είναι οι εκδήλωση που συνήθως φέρνει τον ασθενή για πρώτη φορά ενώπιον του ιατρού. Η κατανομή των βλαβών είναι χαρακτηριστική για την ΟΑ. Προσβάλλονται κυρίως οι ΑΦΦ με τα οζίδια του Heberden να κάνουν σύντομα την εμφάνισή τους ως μικρές αλλά εμφανείς σκληρές οστείνες προεξοχές. Όταν προσβληθούν οι ΕΦΦ, τα αντίστοιχα οζίδια που σχηματίζονται ονομάζονται Bouchard. Είναι ασυνήθης η παρουσία μόνο των δευτερων αυτών οζιδίων, αλλά πολύ συνηθισμένη η συνύπαρξη τους με τα Heberden. Η Καρπομετακάρπια άρθρωση προσβάλλεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΟΑ άνω άκρων. Η αιτιολογία, όπως και στην περίπτωση των ΑΦΦ, ΕΦΦ, φαίνεται ότι είναι η συνεχής και αδιάλλειπτη καταπόνηση των κινήσεων του ανθρώπινου αντιτακτού αντίχειρα. Συχνά ο πόνος είναι τόσο ενοχλητικός και συνεχής που οι ασθενείς ζητούν από τους ορθοπεδικούς να χειρουργήσουν την άρθρωση, πριν προχωρήσουν σε απλούστερα συντηρητικά μέτρα. Και όχι άδικα, καθώς πολλές φορές αυτή η άρθρωση αγκυλώνεται ταχύτατα (ρζάρθρωση) ή προκαλεί υπεξάρθρωμα με συνέπεια σημαντική δυσχρησία ολόκληρης της άκρας χείρας.

Η προσβολή του ισχίου στην ΟΑ είναι μία από της μεγαλύτερες και συχνότερες αιτίες νοσηρότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Συμμετοχή στην παθολογία της άρθρωσης έχουν τόσο η επιφάνεια «υποδοχής», η κοτύλη της λεκάνης, όσο και η επιφάνεια «εισαγωγής» η κεφαλή του μηριαίου οστού. Ανάλογα με τον τρόπο που προσβάλλεται η αρθρική επιφάνεια της κοτύλης, διακρίνουμε την έκκεντρη, συγκεντρική

και διάχυτη ΟΑ στο ισχίο. Στην έκκεντρη βλάβη η αρθρική επιφάνεια προσβάλλεται περισσότερο στο άνω μέρος της άρθρωσης, όπου και δέχεται και τη μεγαλύτερη κατά τη στάση και τη βάδιση. Η αρθρική κοιλότητα γίνεται ασύμμετρη όπως και το πάχος του αρθρικού χόνδρου. Σταδιακά χάνεται η φυσιολογική αρχιτεκτονική, δημιουργούνται οστεόφυτα στο άνω χείλος της κοτύλης και φθείρεται η κεφαλή του μηριαίου ασύμμετρα, ακόμα και μετά από «χαμηλής έντασης» χρήση της άρθρωσης. Στην περίπτωση της συγκεντρικής ΟΑ, η άρθρωση προσβάλλεται «ομοιόμορφα» ξεκινώντας από το κέντρο (κοτυλιαίος βόθρος) προς τα άκρα. Επέρχεται σταδιακή ομοιόμορφη στένωση του μεσάρθριου διαστήματος, σκλήρυνση των αρθρικών επιφανειών λόγω εκτεταμένης τριβής τους και σταδιακά αποπλάτυση της μηριαίας κεφαλής για να «ταιριάζει» με την πιο επίπεδη και λιγότερο ευένδοτη επιφάνεια της απογυμνωμένης από χόνδρο κοτύλης. Δημιουργείται αστάθεια στην άρθρωση και «αντιρροπιστικά» οστεόφυτα στις άκρες που τελικά περιορίζουν και ακινητοποιούν το εύρος κίνησης του ισχίου, αλλά μπορεί να υπάρχουν και κεντρικά εντός του βόθρου (κοτυλιαίος σύνδεσμος) και να δημιουργούν μεγάλο πόνο στον ασθενή. Στη διάχυτη μορφή η στένωση του μεσάρθριου διαστήματος γίνεται ήδη από το πρώτο στάδιο εξέλιξης συμμετρικά σε όλο το εύρος της επιφάνειας. Η εξέλιξη είναι σαφώς γρηγορότερη από τις άλλες δύο και συνήθως μπορεί να υπάρχει ένα όχι τόσο εμφανές α'παθές αίτιο. Είναι η περίπτωση στην οποία η υπέρχρηση της άρθρωσης παίζει το μεγαλύτερο ρόλο. Η προσβολή του ισχίου είναι συνήθως προοδευτική και ύπουλη. Ο ασθενής δεν δίνει σημασία σε αρχικώς αμβληγρά συμπτώματα που αποδίδει συχνά σε κόπωση. Όταν όμως η ΟΑ εγκατασταθεί, το άλγος είναι παρόν σε καθημερινή βάση, ακόμα και στον ύπνο, κατά τις αλλαγές στη θέση σώματος. Αντανακλά προς το γόνατο, προς το γλουτό ή αντίθετως προς τη βουβωνική χώρα. Σε προχωρημένες καταστάσεις υπάρχει ανοσοσκελία, σύγκαψμη και προσαγωγή του ισχίου σε μόνιμη θέση.

Η ΟΑ του γόνατος είναι ταυτόχρονα σε υψηλό βαθμό εκφυλιστικής αιτιολογίας, αλλά επέρχεται και β'παθώς σε μεγάλο ποσοστό των πασχόντων. Λόγω της θέσης της άρθρωσης και λόγω του άξονα επιφόρτισης στον ανθρώπινο σκελετό, η άρθρωση του γόνατος βλάπεται-τουλάχιστον σε ένα αρχικό στάδιο- ασύμμετρα, με το έσω μεσάρθριο διάστημα να καταπονείται πρώτο και περισσότερο. Η αλλαγή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής της άρθρωσης έχει πολλαπλές συνέπειες. Από την ραιβοποδία και άρα αλλαγή της φόρτισης του βάρους στον άξονα του σύστοιχου, αλλά και έτερου άκρου, ως την καταπόνηση των μυών (τετρακεφαλοι, προσαγωγοί, κνημιαίοι), των συνδέσμων (πλαγιοι, χιαστοί), επικουρικών στοιχείων (μηνίσκοι) που συμμετέχουν στη δομή ή στην κίνηση της άρθρωσης. Από την άλλη μεριά, βλάβες των επιμέρους στοιχείων που αναφέρθηκαν μπορούν και αυτές να οδηγήσουν σε οστεοαρ-

θριτικές αλλοιώσεις, διαταράσσοντας μία ευάλωτη δυναμική ισορροπία. Καθώς προχωρά η βλάβη και μάλιστα όταν δεν γίνουν οι απαραίτητες θεραπευτικές επεμβάσεις για την αποκατάσταση της «αρχιτεκτονικής» του γόνατος, οι αρθρικές επιφάνειες θα προσβληθούν αμιγώς και οι δύο, όπως επίσης και η «επικαθόμενη» επιγονατίδα. Το άλγος κάνει τη βάδιση, ακόμα και την όρθια στάση επίπονη διαδικασία. Το ανέβασμα και κατέβασμα στις σκάλες γίνεται με σοβαρές «επιφυλάξεις», τόσο λόγω αστάθειας της άρθρωσης, όσο και λόγω του ανείπωτου πόνου. Ανάλογα με τη θέση που έχει διαταραχθεί περισσότερο, επέρχεται ραιβοποδία ή βλαισοποδία, ακόμα και ανισοσκελία, ορισμένες φορές. Πριν την αυτόματη «αρθρόδεση» από τον οργανισμό, ο ορθοπεδικός θα επέμβει με ολική -συνήθως- αρθροπλαστική, για να σωθεί το εύρος κίνησης. Συχνή επιπλοκή της ΟΑ γόνατος είναι η δημιουργία της ήδη αναφερθείσας κύστης Baker.

3.3 Διάγνωση της οστεοαρθρίτιδας

Η διάγνωση της οστεοαρθρίτιδας είναι κυρίως κλινική, με τον ιατρό να εξετάζει ψηλαφητικά την άρθρωση, να «δοκιμάζει» το εύρος κίνησης με σκοπό την εντόπιση του άλγους και την αντίληψη κριγμού στην κίνηση ή εμποδίου. Η ακτινολογική επιβεβαίωση είναι συνήθως εύκολη διαδικασία σε προχωρημένες καταστάσεις, ενώ σε ήπιες αρχόμενες μορφές γίνεται προσπάθεια αποκλεισμού άλλων παθήσεων πριν καταλήξει να τεθεί η σφραγίδα της διάγνωσης.

3.3.1 Εργαστηριακά ευρήματα

Η ΟΑ δεν έχει συστηματική συμπτωματολογία, γεγονός που ανταποκρίνεται στην έλλειψη εργαστηριακών ευρημάτων για την διάγνωση-τεκμηρίωσή της. Ο εργαστηριακός έλεγχος είναι μάλλον περιττός. Η χρήση εργαστηριακών εξετάσεων κρίνεται απαραίτητη μόνο σε δύο περιπτώσεις: α)στη διαφορική διάγνωση οριακών καταστάσεων, όπως π.χ. η σύγχυση ΟΑ με ΡΑ σε νεαρούς ασθενείς ή σε περίπτωση μονοαρθρίτιδας, ειδικά όταν αυτή επέρχεται οξέως ή επι ήδη γνωστής εκφυλισμένης άρθρωσης και β) στην διερεύνηση β'παθούς ΟΑ προς αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς αιτίου.

Η εξέταση του αρθρικού υγρού είναι πολύ χρήσιμη στην περίπτωση της μονοαρθρίτιδας μεγάλης άρθρωσης, προς αποκλεισμό φλεγμονής άσηπτης (π.χ. κρυσταλλογενής αρθρίτιδα) ή σηπτικής. Τα λευκά αιμοσφαίρια στο αρθρικό υγρό είναι από ανύπαρκτα στην ανεύρεση ως 500 κυττ./κοπ, σε αντίθεση με τις υψηλές τιμές των φλεγμονωδών αιτιών.

Έλεγχος για δείκτες φλεγμονής στο αίμα (CRP, ΤΚΕ) και ανοσολογικό προφίλ δεν είναι απαραίτητος, ενώ μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση οι οριακά αυξημένες τιμές ΤΚΕ, ANA ή RF σε ηλικιωμένους ασθενείς (αυξημένες σε 10-15%), οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, αν υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση.

3.3.2 Απεικονιστικές Εξετάσεις [86,87]

Η εξέταση εκλογής για την απεικόνιση των οστικών βλαβών στην οστεοαρθρίτιδα είναι η κλασική (απλή) ακτινογραφία. Η ασύμμετρη στένωση του μεσάρθριου διαστήματος, η σκλήρυνση των αρθρικών επιφανειών και η ανώμαλη παραμόρφωσή τους («δικήν γλάρου» στις ΑΦΦ και ΕΦΦ), η υποχόνδριες κύστες, η απώλεια της οστικής επαλληλίας και τα υπεξαρθρήματα είναι πολύ χαρακτηριστικά και βάζουν τη σφραγίδα στη διάγνωση της ΟΑ. Η παρουσία οστεοφύτων, κυρίως στα όρια των αρθρικών επιφανειών είναι ακόμα ένα από τα πολύ χαρακτηριστικά ευρήματα. Τα οστεόφυτα της ΣΣ της ΟΑ, σε αντίθεση με τα συνδεσμοφύτα της ΑΣ, είναι περισσότερο ακανόνιστα, με τον άξονά τους σε μεγαλύτερη γωνίωση σε σχέση με τον κατακόρυφο άξονα της ΣΣ και πολύ μεγαλύτερα σε μέγεθος και όγκο. Η θέση τους, επίσης, είναι ασύμμετρη και δεν ακολουθούν «σε σειρά», κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης. Οι διαφορές αυτές πιθανώς να αντικατοπτρίζουν διαφοροποίηση στην παθοφυσιολογία της οστεοπαραγωγής στα δύο νοσήματα.

Στην ΟΑ δεν έχει ιδιαίτερο νόημα να προβεί ο ιατρός σε άλλου είδους απεικονιστικό έλεγχο, παρόλο που αυτός θα είναι θετικός (π.χ. αξονική τομογραφία, σπινθηρογράφημα οστών). Δεν προσφέρουν κάτι περισσότερο στη διάγνωση ή παρακολούθηση του νοσήματος. Η MRI δεν αποτελεί εξέταση εκλογής για την απεικόνιση οστέινων δομών. Θα γίνει μόνο στην περίπτωση που υπάρχουν αμφιβολίες «επιπλοκής» της ΟΑ ή έτερης άπαθους βλάβης που έχει οδηγήσει με ραγδαίο ρυθμό σε «καταστροφή» της άρθρωσης, όπως η άσηπτη νέκρωση (οστεονέκρωση) του ισχίου ή η χρόνια οστεομυελίτιδα. Η αξονική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει μόνο στις επιπλοκές της νόσου (π.χ. πίεση εξερχόμενων νεύρων).

3.3.3 Διαγνωστικά κριτήρια της ΟΑ [86,87]

Η διάγνωση της ΟΑ είναι κλινική και μπορεί να επιβεβαιωθεί με απλές ακτινογραφίες. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΟΑ δεν έχουν θέση στην καθημέρα πράξη και δεν χρησιμοποιούνται στη διάγνωση, παρά μόνο στην κατηγοριοποίηση των ασθενών στη διάρκεια κλινικών μελετών. Στην δεκαετία 1980-90, όταν και η Ρευματολογία άρχισε να απογαλακτίζεται από τους κόλπους της αμιγούς παθολογίας σε παγκόσμιο επίπεδο και επειδή λίγες ήταν οι γνώσεις, και φυσικά τα μέσα, για την διαφορική διάγνωση των ρευματικών παθήσεων, το Αμερικάνικο Κολλεγιο Ρευματολογίας (ACR) θέσπισε κριτήρια για τη διάγνωση της ΟΑ γόνατος (1986), άκρων χειρών (1990) και ισχίου (1991), με «μοριοδότηση» ουσιαστικά όλων των κλινικών και απεικονιστικών χαρακτηριστικών της ΟΑ και με στοιχείο αποκλεισμού της φλεγμονής την ΤΚΕ. Σήμερα η χρήση τους είναι ουσιαστικά υπό κατάργηση.

3.4 Β'παθής Οστεοαρθρίτιδα

Η β'παθής οστεοαρθρίτιδα είναι εκείνη η μορφή ΟΑ στην οποία η εκφύλιση των χόνδρινων αρθρικών

επιφανειών δεν συμβαίνει με τρόπο αργό, αλλά ούτε και ακολουθεί την ηλικία ή τους υπόλοιπους παράγοντες εκφυλιστικής διαδικασίας. Στην β'παθή ΟΑ υπάρχει ένα υποκείμενο «γενεσιουργό» επιβαρυντικό αίτιο, που μόνο του ή σε συνδυασμό με κάποιο ή κάποια άλλα, οδηγεί σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής του χόνδρου και κατά συνέπεια τη διάβρωση και τοπική ή ολική καταστροφή του. Το υποκείμενο νόσημα σε γενικές γραμμές δημιουργεί τις συνθήκες για αλλαγή της εμβιομηχανικής του χόνδρου, με αποτέλεσμα την αδυναμία αυτού να επιτελέσει το σκοπό του επαρκώς και σε συνέχεια χώρου και χρόνου. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να συμβούν είτε μέσω μηχανικής καταπόνησης (αύξηση δυνάμεων επί του χόνδρου, οι οποίες δεν μπορούν να γίνουν ανεκτές, π.χ. τραύμα), είτε μέσω αλλαγής στην ομοιοστασία του (μεταβολικά, τροφικά αίτια, φλεγμονή), είτε με «χημική» διάβρωση των συστατικών του (βλάβες στην ισορροπία μεταξύ των δομικών του συστατικών λόγω νόσων αποθησαύρωσης, γενετικών βλαβών, κ.ά.). Σε αυτές τις περιπτώσεις η εκφύλιση του χόνδρου επέρχεται σε πολύ νεαρότερη ηλικία, είναι σχετικά βαρύτερη και έχει ως συνέπεια αναπηρία μέσω της αλλαγής του άξονα μίας άρθρωσης, ακόμα και ολόκληρου του σκελετού. Η αναγνώριση του πρωτοπαθούς αιτίου είναι μεγάλης σημασίας, αφενός για έγκαιρη αντιμετώπισή του και αποφυγή δυσάρεστων συνεπειών στην ανάπτυξη/διατήρηση της άρθρωσης και αφετέρου αναχαίτηση τυχόν συστηματικού αιτίου στην προσβολή άλλων αρθρώσεων.

Παρακάτω θα αναφερθούμε στην παθοφυσιολογία μόνο της ιδιοπαθούς ΟΑ, έτσι ώστε να γίνει περισσότερο κατανοητή η αμιγής εκφυλιστική βλάβη, χωρίς την εμπλοκή έτερων παραγόντων.

3.5 Παθοφυσιολογία της πρωτοπαθούς (εκφυλιστικής) ΟΑ

3.5.1 Στάδια εξέλιξης της οστεοαρθρικής βλάβης [2]

Από την ετερογένεια στο μέγεθος και τη θέση των αρθρώσεων που προσβάλλονται, αλλά και την τάση που έχουν οι αρθρώσεις να προσβάλλονται κατά ομάδες και σύμφωνα με ένα γενετικά κληρονομούμενο «φορτίο εκφυλιστικής εξέλιξης» καταλαβαίνει κανείς ότι και η παθοφυσιολογία του εκφυλιστικού αυτού νοσήματος πιθανώς δεν είναι ενιαία, ακόμα και στην άπαθή μορφή του.

Κατά καιρούς έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για κατάταξη των επιμέρους βλαβών, τον διαχωρισμό των σταδίων εξέλιξης του νοσήματος και την χάραξη έστω τεχνητών γραμμών, που θα επέτρεπαν να διερευνηθεί η παθοφυσιολογία της οστεοαρθρικής βλάβης και να συσχετιστεί με το «κληρονομικό» της υπόβαθρο. Κάτι τέτοιο θα ήταν ευχής έργο, καθότι η σύγχρονη ιατρική ό,τι γνωρίζει μπορεί να το αντιμετωπίσει είτε προληπτικά, είτε θεραπευτικά. Η έλλειψη αποτελεσματικής φαρμακευτικής αντιμετώπισης του νοσήματος σε υψηλό επίπεδο, αλλά και οι πολλές θεωρίες που έχουν δι-

ατυπωθεί κατά καιρούς, μαρτυρούν με τον πιο εμφανικό τρόπο δυστυχώς την ένδεια γνώσης πάνω στους μηχανισμούς (μοριακούς, μηχανικούς, χημικούς, μεταβολικούς και γενετικούς) της εκφυλιστικής βλάβης του χόνδρου. Με σκοπό να καταδειχθεί η εξελικτική βλάβη την οποία υφίσταται ο υαλώδης χόνδρος κατά την εκφύλιση του, θα αναφέρουμε παρακάτω τρία «θεωρητικά διακριτά» στάδια, χωρίς οι αναφερόμενες σε κάθε στάδιο διαδικασίες να έχουν απαραίτητα και την χρονική ακολουθία με την οποία περιγράφονται.

3.5.1.1 Αρχικό (αντιρροπούμενο) στάδιο

Η βλάβη του χόνδρου αρχίζει από τις επιφανειακές του στιβάδες, οι οποίες υφίστανται απώλειες σε αριθμό και μέγεθος, με ταυτόχρονη αύξηση του αριθμού των χονδροκυττάρων. Οι περιοχές που βλάπτονται πρώτες είναι αυτές που δέχονται τη μεγαλύτερη μηχανική επιβάρυνση από τις δυναμικές φορτίσεις. Η αντοχή του χόνδρου μειώνεται και εμφανίζονται ρωγμές. Σε αυτό το σημείο αρχίζει η αισθητή παρουσία του fibrillation, δηλαδή η «ινοποίηση» του χόνδρου: οι πρωτεογλυκάνες διασπώνται (ενζυμικά μέσω πρωτεασών και μηχανικά), απελευθερώνονται τα ινίδια κολλαγόνου και αναδύονται τις «άκρες» τους στην επιφάνεια του χόνδρου, δημιουργώντας «θυσσάνους». Στα σημεία των ρωγμών, χόνδρινα τμήματα μπορεί να αποσπαστούν και να βρεθούν ελεύθερα μέσα στην αρθρική κοιλότητα (αρθρικό υγρό). Στην έσω επιφάνεια του χόνδρου, εκεί που ενώνεται με το υποχόνδριο οστό (μεταβατική ζώνη), εμφανίζονται επίσης μικρορωγμές. Μέσα από αυτές περνούν νεόπλαστα αγγεία. Σκοπός τους είναι η επούλωση των βλαβών, με το σχηματισμό νέου ινοχόνδρινου οστού. Το υποχόνδριο οστό αυξάνει το πάχος του αντιδραστικά καθώς πλέον δεν προστατεύεται επαρκώς από το υποκείμενο χόνδρινο πέταλο. Τα χονδροκύτταρα προσπαθούν να αντιρροπήσουν τη βλάβη αυξάνοντας το μεταβολισμό τους και τη σύνθεση των πρωτεογλυκανών. Στη φάση αυτή, η ποσότητα του κολλαγόνου παραμένει σχετικά σταθερή, αλλά ο ρυθμός σύνθεσής του είναι χαμηλότερος και η ποιότητά του επιδεινώνεται (καθώς επιδέχεται «βίαιες» μορφολογικές και βιοχημικές αλλαγές).

Η φλεγμονώδης αντίδραση του αρθρικού υγρού (λόγω των σωματιδίων που αποσπώνται, αλλά και των μεταβολικών προϊόντων πρωτεολυτικής διάσπασης του χόνδρου, που περνούν μέσα από τις ρωγμές) έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ποσότητας του αρθρικού υγρού (ύδραρθρος) και κατά συνέπεια αύξηση της ενδοαρθρικής πίεσης. Ως τελικό αποτέλεσμα επέρχεται αφενός στάση του φλεβικού δικτύου στον αρθρικό θύλακο και παρεμπόδιση της απορροής των μεταβολικών «αποβλήτων», αφετέρου μείωση του υαλουρονικού οξέως στο αρθρικό υγρό, καθώς υπολείπεται η παραγωγή του με τη μείωση της διήθησης από τα αγγεία του αρθρικού υμένα (διαταραχή στην αιμάτωση των αρτηριολίων). Με τη μεί-

ωση του υαλουρονικού οξέως και το αρθρικό υγρό χάνει μέρος της λιπαντικής του ικανότητας.

3.5.1.2 Μέσο (προχωρημένο) στάδιο

Το δεύτερο στάδιο είναι και το καθοριστικό για την πορεία της βλάβης του χόνδρου. Αν στον χόνδρο δωθεί η «ευκαιρία» να αντιρροπήσει τα όσα συμβαίνουν στο πρώτο στάδιο, δεν προχωράει η εκφυλιστική του βλάβη, αν όμως το «ερέθισμα» παραμείνει ή επιπλέον επιταθεί, τότε ο χόνδρος υποκύπτει μεταβολικά και η φθορά του είναι νομοτελειακή και αναπόφευκτη (τρίτο στάδιο).

Σε αυτό το στάδιο τα αυξημένα σε μέγεθος χονδροκύτταρα (που είχαν υπερτραφεί για να παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες πρωτεογλυκάνης, στο αρχικό στάδιο) δεν μπορούν πλέον να ρυθμίσουν την ομοιοστασία τους. Τα θρεπτικά συστατικά δεν φθάνουν σε επαρκείς ποσότητες από το αρθρικό υγρό και η απομάκρυνση των μεταβολικών αποβλήτων τους είναι δυσχερής. Τόσο μέσω του αρθρικού υγρού, αλλά και μέσα από παρακείμενα φλεβικά δίκτυα του υποχόνδριου οστού. Προκειμένου να διατηρηθούν όσο το δυνατό περισσότερο «ρωμαλέα», λειτουργικά χονδροκύτταρα εν ζωή, αρκετά από αυτά «θυσιάζονται» με αυτόλυση. Η λύση τους όμως δεν είναι τελικά η πιο σωστή λύση, καθώς απελευθερώνουν τεράστιες ποσότητες πρωτεολυτικών ενζύμων και ελεύθερων ριζών υπεροξειδίου (χρειάζεται για την αυτόλυσή τους), μειώνεται το pH (όξινο περιβάλλον) και αυξάνεται η χημειοταξία φλεγμονωδών κυττάρων που εισέρχονται στο χόνδρο για να «καθαρίσουν» το περιβάλλον. Στο σημείο αυτό ενεργοποιούνται και μηχανισμοί αυτοανασίας, παρόμοιοι με αυτούς της ΡΑ, με σκοπό επίσης να βοηθήσουν στην απομάκρυνση ενδεχομένως «αντιγονικών» επιτόπων-προϊόντων. Οι μηχανισμοί αυτοί τελικά τείνουν να επιδεινώνουν τη βλάβη με την παραγωγή πλήθους κυτταροκινών.

Με το «θάνατο» πολλών χονδροκυττάρων η σύνθεση της πρωτεογλυκάνης μειώνεται αισθητά, αλλά η αποδόμησή της παραμένει σε υψηλούς ρυθμούς. Κατά συνέπεια η θεμέλεια (βασική) ουσία του χόνδρου ελαττώνεται. Τα κολλαγόνα ινίδια χάνουν τη στήριξή τους και απογυμνωμένα κατακερματίζονται. Η αντικατάσταση του υψηλής διαφοροποίησης κολλαγόνου τύπου II από κολλαγόνο τύπου I (που περισσότερο εύκολα και χωρίς σπατάλη σημαντικής ενέργειας παράγουν τα εναπομείναντα κύτταρα) είναι το πιο καθοριστικό σημείο: πλέον η βλάβη δεν είναι αναστρέψιμη και ο χόνδρος δεν είναι ποτέ πια ο ίδιος.

Η φάση αυτή, που χαρακτηρίζεται τόσο από έντονα φλεγμονώδη στοιχεία, όσο και από τελική αποδιοργάνωση, έχει και τις αντίστοιχες μεταβολές στην αιμάτωση. Το υποχόνδριο οστό προετοιμάζεται να ανταποκριθεί σε αυξημένες φορτίσεις και ταυτόχρονα αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις. Σε όλη την έκτασή του η αιμάτωση αυξάνεται, όπως και η οστεοβλαστική δραστηριότητα. Στις φορτιζόμενες περιοχές (όπου δηλαδή υπάρχει αντίσταση) το οστό

γίνεται πυκνωτικό. Στις λιγότερο φορτιζόμενες (λιγότερη αντίσταση - κυρίως στα όρια των αρθρικών επιφανειών) δημιουργούνται συνθήκες «υπερπλασίας». Εκεί άρχεται η δημιουργία των οστεοφύτων.

Ο αρθρικός υμένας είναι υπεραιμικός και υπερπλάσσεται, σχηματίζοντας λάχνες, εντός των οποίων συχνά ανευρίσκονται έγκλειστα χόνδρινα τμήματα, είτε από τμήματα που έχουν αποσπαστεί, είτε από «μεταπλασία» άλλων κυττάρων.

3.5.1.3 Τρίτο (τελικό) στάδιο

Στο τελικό στάδιο ολοκληρώνεται η διαδικασία εκφύλισης του χόνδρου. Το υποχόνδριο ιστό καλύπτεται πλέον από μία πολύ λεπτή στιβάδα αδιαφοροποίητου χόνδρινου ιστού, ή ο χόνδρος έχει τελείως εξαφανιστεί. Για να αντιμετωπίσει την έλλειψη του χόνδρου το οστό γίνεται παχύτερο και σκληρυντικό. Σε αυτό συμβάλλουν και δοκιδικά μικροκατάγματα λόγω των αυξημένων δυναμικών φορτίσεων στην επιφάνειά του. Το σπογγώδες υποχόνδριο οστό πυκνώνει τις δοκίδες του, αλλά ταυτόχρονα το δίκτυο των φλεβών στην περιοχή επίσης συμπιέζεται, με αποτέλεσμα να αυξηθεί τοπικά η ενδοοστική πίεση. Η φλεβική στάση, παρεμποδίζει και τη ροή στα αρτηριακά τριχοειδή με αποτέλεσμα τις νεκρώσεις σε περιοχές που υφίστανται μεγαλύτερη ένδεια αγγείωσης. Σε αυτές τις περιοχές δημιουργούνται οι υποχόνδριες κύστεις. Κατά μία θεωρία, η αύξηση αυτής της ενδοοστικής πίεσης στο υποχόνδριο οστό είναι η αιτία του άλγους που εμφανίζουν οι εκφυλισμένες οστεοαρθρικές διαρθρώσεις σε περίοδο ακινησίας.

Ο αρθρικός υμένας συνεχίζει να φλεγμαίνει και η μεταφλεγμονώδεις αλλιώσεις οδηγούν σε ίνωση. Η ίνωση αυτή σε συνδυασμό με την ασυμμετρία πλέον των αρθρικών επιφανειών και την έλλειψη των λιπαντικών ιδιοτήτων του αρθρικού υγρού, έχουν ως συνέπεια την την σοβαρή μείωση του εύρους κίνησης και τελικά την «καθήλωση» της άρθρωσης.

3.5.2 Βλάβες του αρθρικού χόνδρου [4,88]

Η καταστροφή του αρθρικού χόνδρου οφείλεται περισσότερο στην απώλεια του ενδιάμεσου των χονδροκυττάρων ιστού, δηλαδή της θεμέλιας ουσίας. Η απώλεια είναι αποτέλεσμα, όπως ειπώθηκε προηγουμένως, της αποδιοργάνωσης και εκφύλισης δύο συστατικών που βρίσκονται στη θεμέλια ουσία σε αφθονία και είναι υπεύθυνα για τις βιομηχανικές ιδιότητες του χόνδρου: Του δικτύου των ινιδίων κολλαγόνου και των διαπλεκόμενων και εκπυρυσσόμενων συσσωματωμάτων από πρωτεογλυκάνες. Χωρίς να γνωρίζουμε ως σήμερα ποιά διαδικασία συμβαίνει πρώτη -επειδή συνδέονται στενά λειτουργικά μεταξύ τους- η απώλεια μεγάλου ποσοστού αγκρεκάνης και η «χαλάρωση των ινιδίων κολλαγόνου στο δίκτυό τους είναι οι κυρίαρχες βλάβες στα πρώτα στάδια της ΟΑ. Υπάρχει ένας συνεχής φαύλος κύκλος καθώς η απώλεια των πρωτεογλυκανών (και της αγκρεκάνης) οδηγεί στην αποδιοργάνωση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ινιδίων κολλαγό-

νου και αυτή με τη σειρά της σε περαιτέρω απώλεια πρωτεογλυκανών. Τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση του ποσοστού του ύδατος στον χόνδρο και η μόνη εξοίδηση του, που αλλοιώνει τις βιομηχανικές του ιδιότητες και τον κάνει περισσότερο ευάλωτο σε μηχανική καταπόνηση. Οι εκφυλιστικές διαδικασίες φαίνεται να εκκινούν αρχικά από τις επιφανειακές στοιβάδες του χόνδρου, στις περιοχές πέριξ των χονδροκυττάρων. Αυξημένα επίπεδα των ενζύμων που αποδομούν τα συστατικά της θεμέλιας ουσίας κατά τη διάρκεια της ανακατασκευής του χόνδρου εμφανίζονται σταδιακά και ενισχύονται σε αριθμούς ραγδαία. Σε αυτά τα ένζυμα ανήκουν οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (MMPs) και μέλη των «ενζυμικών οικογενειών» ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) και ADAMTS-1 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif).

Ποιά από αυτά τα μέλη των ενζυμικών πρωτεϊνών είναι πιο σημαντικά στις πρώιμες διαδικασίες εκφύλισης, ποιά ενεργοποιούνται αργότερα και πώς αλληλεπιδρούν με τα χονδροκύτταρα, δεν είναι ακόμα γνωστό σε έκταση. Δεδομένα από μελέτες ιστομορφομετρίας και κυτταροπαθολογίας ενισχύουν την άποψη ότι η MMP-13 παίζει τον κυριότερο, αν όχι τον πρωταγωνιστικό, ρόλο στην αποδόμηση των ινιδίων κολλαγόνου II και η MMP-2 (γνωστή και ως γελατινάση-A) στη συνέχεια κινεί τα νήματα για την αποδόμηση και απόσχιση από το δίκτυο των μετουσιωμένων ινιδίων κολλαγόνου (γελατίνες). Για την αποδόμηση της αγκρεκάνης έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως οι ADAMTS-4 και -5.

Η ηλικία του χόνδρου φαίνεται ότι επίσης παίζει ρόλο στην ανωτέρω διαδικασία. Το δίκτυο των ινών κολλαγόνου είναι πιο άκαμπο, λόγω αυξημένων συνδέσεων μεταξύ τους. Αυτό φαίνεται να επέρχεται ως «φυσιολογικό» αποτέλεσμα της χρόνιας μηχανικής «καταπόνησης». Έτσι, το λιγότερο ευένδοτο δίκτυο, με την εφαρμογή των ίδιων μηχανικών δυνάμεων, ή ακόμα μεγαλύτερων, όπως π.χ. σε περίπτωση αυξημένου σωματικού βάρους, είναι ευκολότερο να υποστεί ρωγμές. Αξιοσημείωτο είναι ακόμα, ότι τα μόρια της αγκρεκάνης είναι μικρότερα και με μικρότερες πλάγιες αλυσίδες πολυσακχαριτών, ακόμα και τα νεοσχηματιζόμενα, γεγονός που αλλοιώνει ακόμα περισσότερο τις ιδιότητες της.

Η εναπόθεση κρυστάλλων (χονδρασβέσωση) αρχικά στην επιφάνεια και στη συνέχεια στα εσωτερικά τμήματα του χόνδρου επίσης αποτελεί έναν ακόμα τρόπο για την διάσπαση της συνοχής της θεμέλιας ουσίας, αλλά και την προσέλκυση κυτταροκινών για περαιτέρω εκφύλιση των συστατικών του. Το ερώτημα που τίθεται βέβαια στην περίπτωση αυτή είναι ποιο από τα δύο γεγονότα προηγείται: η εναπόθεση κρυστάλλων ή η εκφύλιση του χόνδρου. Πιθανότερη εκδοχή ότι και οι δυο διεργασίες είναι εφικτές ανάλογα με τα προδιαθεσικά αίτια και το μικροπεριβάλλον (μεταβολισμός, μηχανικές φορτίσεις, κ.λπ.).

Το μοναδικό «έμβιο» συστατικό του υαλώδους

χόνδρου είναι τα χονδροκύτταρα, τα οποία αν και αποτελούν μόνο το 3% περίπου του συνολικού όγκου του χόνδρου, είναι αποκλειστικά υπεύθυνα για την ομοιοστασία του, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα. Πρόκειται για κύτταρα με υψηλή διαφοροποίηση που παράγουν συνεχώς μικρές ποσότητες από τα συστατικά της θεμέλιας ουσίας, ώστε να αντικαθιστούν την απώλεια εκφυλισμένων μορίων αυτής. Στην περίπτωση της ΟΑ, παράγουν ακόμα μεγαλύτερες ποσότητες, αλλά όταν ξεπεραστεί η δυνατότητά τους να αντιρροπούν τις απώλειες, αλλάζουν «φαινότυπο» και δουν και ως προφλεγμονώδη κύτταρα. Αυτή η αλλαγή, σύμφωνα με τις επικρατούσες θεωρίες συμβαίνει με δύο κυρίως τρόπους: την χονδροκυτταρική χονδρόλυση (chondrocytic chondrolysis) και την ενεργοποίηση προφλεγμονώδων μονοπατιών σε συνδυασμό με παραγωγή ριζών οξυγόνου και αζώτου. Στην πρώτη περίπτωση, τα χονδροκύτταρα στον οστεοαρθρικό χόνδρο ενεργοποιούν και ενισχύουν την παραγωγή και δραστηριότητα των ενζύμων αποδόμησης της θεμέλιας ουσίας, όπως π.χ. οι MMPs, μειώνοντας ταυτόχρονα την αναβολική τους δραστηριότητα. Στην δεύτερη περίπτωση, τα χονδροκύτταρα δρουν ως προφλεγμονώδη κύτταρα, ανεξάρτητα από τη δράση των υπολοίπων φλεγμονώδων κυττάρων. Με την επίδραση μηχανικών φορτίσεων, προϊόντων αποδομής της θεμέλιας ουσίας, αλλά και Toll-like υποδοχέων και «κλασικών» κυτταροκινών, όπως π.χ. η IL-6 και IL-1, ενεργοποιούνται φλεγμονώδη μονοπάτια που τελικά επάγουν καταβολικές αντιδράσεις στα χονδροκύτταρα της ΟΑ. Ως συνέπεια εκδηλώνεται αύξηση των ενζύμων καταστροφής της θεμέλιας ουσίας (MMPs, ADAMS, ADAMTS) και ταυτόχρονα παρεμποδίζεται η παραγωγή πρωτεογλυκανών (π.χ. αγκρεκάνης) και κολλαγόνου τύπου II. Πιο συγκεκριμένα η IL-1 επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων για την επαγωγή ενζυμικών προϊόντων μέσα από διακυτταρικά μονοπάτια που αφορούν τις MAP κινάσες και τον παράγοντα NFκβ, όπως περίπου συμβαίνει στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες.

Τα χονδροκύτταρα μπορούν και επιβιώνουν, μέσα στον ανάγγειο χόνδρο, σε συνθήκες χαμηλής οξυγόνωσης, οι οποίες γίνονται πολύ πιο «αντίξοες» από την επιφάνεια προς τα εσωτέρα στρώματα του χόνδρου. Στην «προσπάθεια» τους συνεισφέρει τα μέγιστα ο μεταγραφικός παράγοντας HIF-1a (hypoxia inducible factor 1a) που επηρεάζει την παραγωγή ενέργειας, ρυθμίζει την σύνθεση των συστατικών της θεμέλιας ουσίας και τον κυτταρικό θάνατο-απόπτωση. Διαταραχή στην σύνθεση, λειτουργία ή ποσότητα του οδηγεί σε τέτοιο οξειδωτικό stress το χονδροκύτταρο που δεν μπορεί να ανταπεξέλθει. Παραπροϊόντα των οξειδωτικών διαδικασιών στον οστεοαρθρικό χόνδρο, οδηγούν στην εμφάνιση ριζών του οξυγόνου και του αζώτου, που με τη σειρά τους προκαλούν περαιτέρω βλάβες άμεσα σε συστατικά της θεμέλιας ουσίας ή έμμεσα με την επαγωγή ενζύμων που την καταστρέφουν. Επιπλέον, οι ρίζες αυτές μπορούν να επιδρούν πάνω στο dna των χονδροκυττάρων και το αλλοιώνουν, δημιουργώ-

ντας «μεταλλαγμένα», παθολογικά, μη αποτελεσματικά χονδροκύτταρα, ή να εκτρέπουν τις λειτουργίες τους, όπως την παραγωγή των απαραίτητων ποσοτήτων συστατικών θεμέλιας ουσίας.

3.5.3 Βλάβες στον αρθρικό υμένα [4]

Η συμμετοχή του αρθρικού υμένα στην ΟΑ είναι ένα ερώτημα που δεν έχει απαντηθεί. Ο πόνος και η πρῶιμη δυσκαμψία, πριν δηλαδή η άρθρωση υποστεί σοβαρές βλάβες, αποδεικνύει ότι ο αρθρικός υμένας προσβάλλεται σε κάποιο βαθμό. Επιπλέον, στα τελικά στάδια μέρος του υμένα και του θυλάκου της άρθρωσης συρρικνώνεται στα πλαίσια εκτεταμένης ίνωσης. Σε αντίθεση με την περίπτωση της ΡΑ, η φλεγμονώδεις διεργασίες στον οστεοαρθρικό (αρθρικό) υμένα πιστεύεται ότι είναι δευτεροπαθείς και οφείλονται στην αρχική διάσπαση του χόνδρου και την αλλαγή σύστασης του αρθρικού υγρού. Καθώς λοιπόν, ο χόνδρος διασπάται, μικρά σωματίδια εξέρχονται στην αρθρική κοιλότητα και μερικές φορές στον ίδιο τον αρθρικό υμένα. Με τη σειρά του ο αρθρικός υμένας προσπαθώντας να διατηρήσει την ομοιοστασία του μικροπεριβάλλοντος της άρθρωσης, προσελκύει φλεγμονώδη κύτταρα και μεταβάλλει την αιμάτωση του με σκοπό την απομόνωση των «βλαπτικών» παραγόντων και την απορροή των αποβλήτων μέσω αυξημένης κυκλοφορίας. Η φλεγμονή αυτή δεν είναι τόσο ισχυρή ώστε να προκαλέσει αύξηση των αντίστοιχων πρωτεϊνών οξειάς φάσης. Για το λόγο αυτό η CRP δεν είναι αυξημένη εκτός ελαχίστων περιπτώσεων.

Παρά το γεγονός ότι η φλεγμονώδης ανοσιακή απάντηση είναι απύσασ στον οστεοαρθρικό υμένα, η υπερπλασία και ενεργοποίηση των υμενοκυττάρων σε αρκετές περιπτώσεις, αν όχι σε όλες, φαίνεται ότι μπορεί να δημιουργεί προβλήματα στην ομοιοστασία της άρθρωσης, ιδιαίτερα του αρθρικού χόνδρου. Τα υμενοκύτταρα μπορούν να παράγουν ενζυμικές πρωτεΐνες που δρουν καταβολικά στη θεμέλια ουσία του χόνδρου, όπως π.χ. οι MMPs. Επιπλέον, έχουν την δυνατότητα να εκκρίνουν και τροφικούς παράγοντες και κυτταροκίνες, π.χ. IL-1 και TNFα. Τέλος, μπορούν σε κάποιες περιπτώσεις να τροποποιήσουν μονοπάτια σηματοδότησης στα χονδροκύτταρα που επάγουν την καταβολική δραστηριότητα ή το μεταβολικό stress, π.χ. μέσω της επαγωγής ριζών οξυγόνου ή αζώτου.

3.5.4 Βλάβες στο υποχόνδριο οστό [2]

Στην προσπάθεια να εξηγηθεί η παθοφυσιολογία της ΟΑ, λαμβάνει χώρα πολύπλευρη ερευνητική δραστηριότητα, με σκοπό να δωθεί απάντηση στο ερώτημα αν το υποχόνδριο οστό έχει πρωταγωνιστικό ρόλο στην διαταραχή του χόνδρου, ή αν η αλλοίωση της δομής του είναι αποτέλεσμα της διάσπασης του χόνδρου. Αν και η δεύτερη θεωρία έχει περισσότερους θιασώτες, φαίνεται ότι αναλόγως της περίπτωσης, άλλοτε συμβαίνει το ένα και άλλοτε το άλλο, ή ακόμα μπορούν ταυτόχρονα να συνυ-

πάρχουν και τα δύο. Αυτό είναι κατανοητό σε αρκετές περιπτώσεις δευτεροπαθούς οστεοαρθρίτιδας, αλλά το πιθανότερο είναι ότι ισχύει και στις ιδιοπαθείς μορφές. Στην εγκατεστημένη ΟΑ (τελικά στάδια) η «πάχυνση» του υποχόνδριου οστού οφείλεται σε εκτεταμένη διαταραχή στην αρχιτεκτονική του. Σε ακτινογραφίες αποτυπώνεται ως τοπική «σκλήρυνση» του οστού. Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του υποχόνδριου οστού, όπως αναφέρθηκε, οφείλεται σε μια διαδικασία ανακατασκευής του οστού τοπικά ώστε να μπορέσει να ανταποκριθεί στις αυξημένες μηχανικές φορτίσεις που επδέχεται λόγω της απώλειας του υπερκείμενου χόνδρου. Το δοκιδωδες οστό προσαρμόζεται στις νέες εμβιομηχανικές συνθήκες με αύξηση του όγκου του (περίπου 15-20%). Αυτό το καταφέρνει, όπως αναδεικνύεται από μελέτες ιστομορφομετρίας, όχι με υπερτροφία των οστικών δοκίδων, αλλά με αύξηση του αριθμού και την μείωση των αποστάσεων μεταξύ τους. Έτσι, το νέο οστό είναι τοπικά λιγότερο επιμεταλλωμένο, παρά την φαινομενική αύξηση του συνολικού όγκου, χάνοντας κάποιες από τις μηχανικές του ιδιότητες.

Οι υποχόνδριες κύστες συνήθως παρουσιάζονται εκεί όπου ο υπερκείμενος χόνδρος έχει ολοκληρωτικά χαθεί. Η υφή και σύστασή τους ποικίλλει. Μερικές περιέχουν μωξωματώδες υλικό, ενώ άλλες παρουσιάζουν ενεργά μεσεγγυματικά κύτταρα σε «φάση επιδιόρθωσης» υπό ινώδη ή ινοχόνδρινη διαφοροποίηση-μεταπλασία. Οι κύστες δεν περιέχουν οστικό ιστό («διαφανείς» στο ακτινολογικό φιλμ, αλλά στην περιφέρειά τους παρουσιάζουν οστικό remodeling και ίσως νεοσχηματιζόμενο οστίτη ιστό.

Ο μυελός των οστών παρουσιάζει και αυτός τοπική βλάβη, με επικρατώντα νεκρωτικά στοιχεία και περίξ αυτών, ίνωση και οστική ανακατασκευή. Αυτές οι βλάβες απεικονίζονται στον μαγνητικό τομογράφο ως υπέρπυκνες περιοχές στις T2 ακολουθίες. Μερικές από αυτές τις περιοχές μπορούν να δώσουν τη θέση τους τελικά σε οστικές κύστες, που δεν ξεχωρίζουν τελικά από τις απλές υποχόνδριες κύστες στο ακτινολογικό φιλμ. Οι βλάβες του μυελού των οστών πιθανό είναι ότι αποτελούν και εστίες άλγους στους ασθενείς με ΟΑ, λόγω της υφής τους.

3.6 Ο Ρόλος του Dkk-1 στην παθοφυσιολογία της ΟΑ

3.6.1 Πειραματικά (ζωικά) μοντέλα [2]

Η ΟΑ είναι μια πάθηση στην οποία η παθοφυσιολογία δεν έχει πλήρως εξηγηθεί. Επιπροσθέτως, οι θεραπευτικές επιλογές που υφίστανται επί του παρόντος φαίνεται να έχουν από μέτρια ως πενιχρά αποτελέσματα, ιδιαίτερα όσον αφορά τη χρονιότητα, αλλά και τη σοβαρότητα του νοσήματος, όταν γίνεται η διάγνωση. Με σκοπό την ανακάλυψη της απαρχής της νοσογόνου διαδικασίας, ώστε να υπάρχει η δυνατότητα έγκαιρης παρέμβασης, οι ερευνητές χρησιμοποιούν διάφορα πειραματικά ζωικά μοντέλα, στα οποία οι παρεμβάσεις είναι ευκολότερες

και τα αποτελέσματά τους μπορούν να γίνουν εμφανή σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Τα ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται μπορούν να διακριθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, αναλόγως του μεγέθους του ζώου που αφορούν.

Από τα ζωικά μοντέλα των μεγάλων ζώων, τα περισσότερα διαδεδομένα είναι σκυλιά με τραυματική διατομή του πρόσθιου χιαστού συνδέσμου και πρόβατα με μερική ή ολική μηνισκεκτομή. Και οι δύο παρεμβάσεις γίνονται χειρουργικά, προκειμένου να διαμορφωθούν συνθήκες δημιουργίας οστεοαρθρίτιδας σε ένα ή και περισσότερα άκρα του ζώου. Αυτά τα μοντέλα προσφέρουν την δυνατότητα να εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα για τους παράγοντες που έχουν βρεθεί ότι ενοχοποιούνται για την εμφάνιση και εξέλιξη οστεοαρθριτικών αλλοιώσεων, όπως π.χ. το αυξημένο σωματικό βάρος, λόγω της σωματομετρικής ομοιότητας με τον άνθρωπο. Επίσης, είναι ευκολότερη η διενέργεια διαδικασιών, επεμβατικών και μη, όπως ο ακτινολογικός έλεγχος ή η αρθροκέντηση, που ακολουθούν την καθημερινή ιατρική πρακτική στον άνθρωπο. Βιοψίες αρθρικού χόνδρου με καλή στερεοσκοπική ανάλυση, τόσο μακροσκοπικά, όσο και μικροσκοπικά είναι, επίσης, διαθέσιμες και σε αφθονία υλικού. Τα μοντέλα αυτής της κατηγορίας χρησιμοποιούνται σε μεγάλη κλίμακα σε προκλινικές μελέτες φαρμακευτικών παραγόντων, καθώς οι επιδράσεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η φαρμακοκινητική πλησιάζουν σε μεγάλο βαθμό τις ανθρώπινες «διαστάσεις». Από την άλλη πλευρά, δεν μπορούν να γίνουν μελέτες με πολλά πειραματόζωα, λόγω μεγέθους και διάρκειας γενειάς και το κυριότερο μειονέκτημα είναι ότι πρόκειται για μοντέλα β'παθούς ουσιαστικά ΟΑ, μετά από αλλαγή στη μηχανική της άρθρωσης.

Τα ζωικά μοντέλα μέσου μεγέθους έχουν ως κύριο αντιπρόσωπο το κουνέλι. Υπάρχουν πολλές παραλλαγές επαγωγής οστεοαρθρικού τύπου βλάβης, αλλά και στην περίπτωση αυτή πρόκειται πάλι για αλλαγή στη μηχανική της άρθρωσης, προκαλούμενη με χειρουργικό τρόπο. Χρησιμοποιούνται επίσης, σε προκλινικές μελέτες, όπως και τα ζωικά μοντέλα μεγάλου μεγέθους. Συχνά αναφέρονται περιπτώσεις που θεραπευτικός παράγοντας με καλή αποτελεσματικότητα σε κουνέλια, έχει τελικώς απογοητευτικά αποτελέσματα στον άνθρωπο. Δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως γιατί συμβαίνει αυτό. Πολύ πιθανό να οφείλεται στο μέγεθος και αναλόγως στη χρησιμοποιούμενη δοσολογία, ή σε κάποιους άλλους παράγοντες που έχουν σχέση με το μεταβολισμό. Λόγω μεγέθους, διάρκειας γενειάς και καλής επαναληψιμότητας των μελετών, το κουνέλι συνεχίζει να αποτελεί μία από τις επιλογές για μελέτες ΟΑ.

Ο ποντικός, ο αρουραίος και το ινδικό χοιρίδιο είναι τα πιο ευρέως διαδεδομένα μοντέλα μικρών ζώων που χρησιμοποιούνται από τους ερευνητές στην μελέτη της ΟΑ. Αποτελούν την πρώτη επιλογή για μελέτη της παθοφυσιολογίας. Αφενός, είναι μικρά, έχουν μικρή διάρκεια γενειάς χρονικά, άρα

μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μεγάλους σχετικά αριθμούς. Αφετέρου, οι ερευνητές μπορούν να επάγουν OA χαρακτηριστικά σε αυτά τα μοντέλα, μέσω χημικών ή γενετικών μεθόδων, γεγονός που προσομοιάζει περισσότερο με την «ιδιοπαθή» μορφή της OA. Χρησιμοποιούνται κυρίως στην αποσαφήνιση της συμμετοχής συγκεκριμένων «μονοπατιών» ή μορίων στην παθογένεση της OA, παραβλέποντας όμως την πολυπλοκότητα των πολλαπλών παραγόντων και την αλληλεπίδραση αυτών μεταξύ τους. Βεβαίως, το γεγονός αυτό τα καθιστά ιδανικά για την μελέτη φαρμακευτικών παρεμβάσεων με συγκεκριμένες ουσίες καθώς μελετάται σε ευρεία κλίμακα και ταχεία ανταπόκριση η επίδραση των μορίων αυτών σε συγκεκριμένες διεργασίες που πιστεύεται ότι συμβαίνουν κατά την εξέλιξη της OA.

Στην περίπτωση του Dkk-1, αλλά και του δρόμου Wnt, τα ζωικά μοντέλα που έχουν βρεί ευρεία χρήση είναι τα μικρού μεγέθους ζώα, καθώς πληρούν τα χαρακτηριστικά για την μελέτη συγκεκριμένης οδού-μονοπατιού στην παθοφυσιολογία της OA [34].

Βεβαίως, ο Dkk-1, όπως και άλλα μέλη του Wnt μονοπατιού, έχουν μελετηθεί και σε ορό ή αρθρικό υγρό (σπανιότερα σε βιοψίες) [89,90] ασθενών πασχόντων από OA, με την προσπάθεια συσχέτισης του με την ακτινολογική βλάβη να κατέχει πρωτεύουσα θέση στις σύγχρονες μελέτες παθοφυσιολογίας της OA.

3.6.2 Dkk-1 και εκφύλιση του υαλώδους χόνδρου

Μελέτες σχετικά με την συμμετοχή του μονοπατιού Wnt και των ανταγωνιστών του στην αποδόμηση του χόνδρου στην OA έχουν γίνει αρκετές τα τελευταία 5 έτη, καθώς ολοένα και αυξανόμενο ενδιαφέρον εμφάνιζε η συμμετοχή του μονοπατιού στον οστικό μεταβολισμό και την εμβρυολογία του χόνδρου. Από τις μελέτες αυτές άλλες αφορούν πειραματικά ζωικά μοντέλα που αναφέρθηκαν ανωτέρω, άλλες μελέτες σε ανθρώπους που είχαν εκδηλώσει τη νόσο και είχαν βρεθεί ήδη στο στάδιο της αναπόφευκτης χειρουργικής αντιμετώπισης ή ακόμα και μελέτες από καταγραφές περιστατικών και ακτινολογική παρακολούθηση τους επί μερικά έτη. Δυστυχώς δεν υπάρχουν μελέτες που να χρησιμοποιούν την ίδια μεθοδολογία και να ακολουθούν τις ίδιες διαδικασίες συλλογής πληροφοριών, ώστε να έχουμε αξιόπιστα δεδομένα για τη συμμετοχή του μορίου στην αποδόμηση του χόνδρου.

Αρκετές μελέτες σε πειραματικά ζωικά μοντέλα φαίνεται να υποστηρίζουν ότι ο Dkk-1 είναι μόριο που συμμετέχει ενεργά στην αποδόμηση του χόνδρου, αλλά και την εξασθένηση του υποχόνδριου οστού, τόσο σε μηχανιστικά μοντέλα, όσο και σε μοντέλα OA με γενετικό-ανοσολογικό υπόβαθρο. Οι Weng και συν. [31] δημοσίευσαν το 2010 τα αποτελέσματα μίας τέτοιας μελέτης, στην οποία είχαν εκτενώς παρατηρήσει την επίδραση του Dkk-1 πάνω στις οστεοαρθρικές βλάβες ποντικών. Στη μελέτη αυτή οι ερευνητές έλαβαν υπόψη τους πολλές παραμέ-

τρους, ενώ διενέργησαν μετρήσεις που αφορούσαν ακτινολογική επιδείνωση, μόρια αποδόμησης οστού και χόνδρου, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οστική πυκνότητα και ιστομορφομετρία. Επίσης, χρησιμοποίησαν και τον αποκλεισμό της λειτουργίας του Dkk-1, είτε εξ αρχής, είτε μέσω παρεμπόδισης της μεταγραφής του γονιδίου (antisense oligonucleotide), ώστε να μελετήσουν σε όλες τις περιπτώσεις, την επίδρασή του στον αρθρικό χόνδρο και το υποχόνδριο οστού στην OA. Τα αποτελέσματα που εξήχθησαν έδειξαν, σύμφωνα με τους ερευνητές, ότι ο Dkk-1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της OA. Ο ρόλος του είναι υπέρ της εκφύλισης του υαλώδους χόνδρου και της διαταραχής της δομής του υποχόνδριου οστού, ενώ η παρεμπόδιση της λειτουργίας του βελτιώνει τις ιδιότητες του υποχόνδριου οστού, αλλά επιπλέον μειώνει τον ρυθμό και τη σοβαρότητα της εξέλιξης καταστροφής του χόνδρου, γεγονός που αποτυπώνεται, τόσο στην επιβράδυνση των ακτινολογικών βλαβών, όσο και στη μείωση των μορίων καταβολισμού.

Οι ίδιοι ερευνητές σε ακόμα μία προγενέστερη μελέτη τους [30], που συμπεριέλαβε 9 ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε ολική αρθοπλαστική γόνατος, υποστηρίζουν ότι και στην OA, όπως π.χ. συμβαίνει στην PA, η βλάβη στον αρθρικό χόνδρο μέσω του Dkk-1, έχει ως αρχικό υποκινητή την τοπική φλεγμονή και τους μεσολαβητές της.

Αργότερα, το 2012, η ίδια ομάδα ερευνητών επανήλθε για να πιστοποιήσει με νέα μελέτη σε ανθρωπίνο υλικό, την διαβρωτική επίδραση του Dkk-1 στην OA γόνατος [91]. Αυτή η μελέτη των Weng και συν. ανέδειξε εκ νέου το μόριο του Dkk-1 ως κεντρικό μεσολαβητή της διάσπασης και αποδόμησης του χόνδρου στην OA με ακόμα έναν επιπλέον μηχανισμό, αυτόν της επαγωγής της αγγειογένεσης στον αρθρικό υμένα.

Το ίδιο χρονικό διάστημα διεξήχθη η μελέτη από τον Honsawek και συν. [92], επίσης σε ανθρώπους, με μέτρηση των επιπέδων του Dkk-1 στον ορό και το αρθρικό υγρό 35 ασθενών με OA γόνατος, σε άμεση σύγκριση με 15 υγιείς μάρτυρες. Η μελέτη κατέδειξε την παρουσία χαμηλότερων επιπέδων Dkk-1-σε ορό και πλάσμα-των ασθενών με OA, σε σχέση με τους υγιείς. Επίσης, τα επίπεδα Dkk-1 πλάσματος ήταν πάντοτε υψηλότερα από αυτά στο αρθρικό υγρό, ενώ και στα δύο υπήρξε αρνητική συσχέτιση με την σοβαρότητα της ακτινολογικής βλάβης, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των μελετών του Weng. Το 2013, οι Leijten και συν.[90] από το πανεπιστήμιο του Leiden, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της δικής τους μελέτης που επιβεβαιώνει τις παρατηρήσεις του Honsawek, όσον αφορά στα χαμηλότερα επίπεδα του Dkk-1 στον οστεοαρθρικό χόνδρο, σε σχέση μάλιστα με μακροσκοπικά «φυσιολογικό» τμήμα χόνδρου από το ίδιο πάσχον γόνατο.

Ο Hwanhee Oh και συν. [93] δουλεύοντας πάνω σε ποντικούς με μηχανιστικό μοντέλο OA γόνατος, επίσης οδηγήθηκε στο συμπέρασμα της «προστα-

τευτικής» δράσης του Dkk-1 στον χόνδρο, και μάλιστα μέσω της μείωσης των καταβολικών για τον αρθρικό χόνδρο παραγόντων, όπως οι MMP-13.

Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η μελέτη της Lane και συν. [94], αλλά αυτή τη φορά για την οστεοαρθρίτιδα του ισχίου σε ηλικιωμένες γυναίκες καυκάσιας καταγωγής, όπου τα υψηλότερα επίπεδα Dkk-1 στον ορό του αίματος, σχετίζονταν με ελαττωμένο ρυθμό ακτινολογικής επιδείνωσης της ΟΑ.

3.6.3 Dkk-1 και οστικό remodeling

Καθώς η βλάβες στον χόνδρο και το υποχόνδριο οστό εξελίσσονται στην προσεβλημένη από οστεοαρθρίτιδα άρθρωση, το οστικό remodeling βρίσκεται σε πλήρη εξέλιξη. Ιδιαίτερως σε ηλικιωμένους ασθενείς, όπου η συχνότητα των οστεοαρθρικών βλαβών βάνει γεωμετρικά αυξανόμενη, το θέμα της οστικής ανακατασκευής τίθεται περισσότερο στο επίκεντρο, αφού το ίδιο χρονικό διάστημα μία άλλη πάθηση, η οστεοπόρωση, κάνει επίσης περισσότερο έκδηλη την εμφάνισή της.

Προσπαθώντας να συγκρίνουν τι ακριβώς συμβαίνει στις δύο παθήσεις, οι Corrado και συν. [95] μελέτησαν μέσω υλικού βιοψίας τη «βάση» της οστικής ανακατασκευής στον ανθρώπινο οστό: τον οστεοβλάστη. Καλλιεργώντας κύτταρα (οστεοβλάστες) από ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε χειρουργική αποκατάσταση βλαβών στο ισχίο και κατατάσσοντας τους σε τρεις διαφορετικές ιστοπληθείς ομάδες «φυσιολογικών», «οστεοπορωτικών» και «οστεοαρθρικών» οστεοβλαστών, μπόρεσαν να αναδείξουν, αναμενόμενα, αλλά πολύ χρήσιμα συμπεράσματα ως αποδείξεις για τις διεργασίες του οστικού remodeling. Το δίπολο RANKL/OPG είχε αυξανόμενη ροπή προς την κατεύθυνση του RANKL στους οστεοβλάστες από οστεοπορωτικό οστό, ενώ η OPG επικρατούσε σταθερά στο υλικό από οστεοαρθρικές βλάβες. Στο «φυσιολογικό» οστό υπήρχε σχετική ισορροπία. Προσθήκη Βιταμίνης-D3 στις καλλιέργειες όλων των κυττάρων οδήγησε σε αυξημένο ratio RANKL/OPG και μείωσε την έκφραση του Dkk-1 σε όλους τους κυτταρικούς πληθυσμούς, χωρίς παρόλ' αυτά να επηρεάσει τα επίπεδα της β-κατενίνης. Η παραγωγή της οστεοκαλσίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης, όπως και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός αυξήθηκαν στους «οστεοαρθρικούς» οστεοβλάστες και μειώθηκαν στους «οστεοπορωτικούς». Οι συγγραφείς παρουσίασαν ως εύλογο συμπέρασμα ότι στην οστεοαρθρίτιδα υπάρχει μείωση της οστικής ανακατασκευής, με αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα, ενώ αυξημένη οστική ανακατασκευή, με κυρίαρχη την απορρόφηση και ταυτόχρονη μείωση της μεταβολικής δραστηριότητας των οστεοβλαστών κυριαρχεί στην περίπτωση της οστεοπόρωσης. Οι Power και συν. [96] οδήγηθηκαν σε παρόμοια συμπεράσματα, χρησιμοποιώντας τα επίπεδα σκληροστίνης. Γεγονός, πάντως είναι ότι το μονοπάτι του Wnt και οι αναστολές του (Dkk-1, σκληροστίνη) παίζουν ρόλο και στις δύο διεργασίες.

3.6.4 Dkk-1 και δημιουργία οστεοφύτων

Ο Diarra και συν. [32] κατέδειξαν στη μελέτη τους με τον πιο γλαφυρό τρόπο την συμμετοχή του Wnt στην υπερτροφική αύξηση του οστίτη ιστού στις αρθρώσεις, με την αναβολική αυτή διαδικασία να αναστέλλεται σταθερά από την παρουσία του Dkk-1, άσχετα με την παρουσία ή όχι μορίων που ενεργοποιούν τη φλεγμονώδη διαδικασία (TNFα). Όμως, ο Im Gi και συν. [33] σε δύο διαφορετικές μελέτες ανέδειξαν την σημασία των ανταγωνιστών του Wnt, Dkk-1 και Fzd, στην διαδικασία της χονδρογένεσης. Η ωρίμανση των προγονικών άωρων πολυδύναμων μεσεγχυματικών κυττάρων σε χονδροκύτταρα είναι διαδικασία που προωθείται μεταξύ άλλων από τους ανταγωνιστές του Wnt και «παρεμποδίζεται» από την ενεργοποίησή του, μέσω της β-κατενίνης κυρίως. Από της στιγμή όμως που θα ωριμάσει το χονδροκύτταρο, περαιτέρω η β-κατενίνη προωθεί την υπερτροφία του, ενώ οι ανταγωνιστές του μονοπατιού Wnt, αρά και ο Dkk-1, δρούν ανασταλτικά. Στην οστεοαρθρίτιδα, μια διαδικασία με όχι διακριτά στάδια, που εξελίσσεται με αργούς ρυθμούς και επηρεάζεται από αρκετούς αστάθμητους παράγοντες, που αφορούν τόσο το γενετικό υπόβαθρο, όσο και το περιβάλλον, είναι δύσκολο να απομονωθεί η διαδικασία οστικού remodeling, από αυτή της χονδρογένεσης σε τοπικό επίπεδο και φυσικά στο μικροπεριβάλλον της άρθρωσης.

Αυτό που φαίνεται να επικρατεί είναι ότι τα οστεόφυτα, είναι μέρος της διαδικασίας ανασυγκρότησης του τοπικού διαβρωμένου χόνδρινου σκελετού, άρα η παρεμπόδιση της ενεργοποίησης του μονοπατιού Wnt, θα μπορούσε να δράσει ανασταλτικά στην δημιουργία τους. Το αν αυτό θα επιδεινώσει την περαιτέρω οστεοαρθρική βλάβη στην προσεβλημένη άρθρωση είναι δύσκολο να ειπωθεί με βεβαιότητα.

Συμπεράσματα - Συζήτηση

Έχουν περάσει αρκετά χρόνια από τότε που ο «σύγχρονος» επιστήμονας άνθρωπος αναζητούσε την «αλήθεια των πραγμάτων» με τις παρατηρήσεις του. Το δόγμα της Αναγέννησης «Η Επιστήμη και η Γνώση πάνω από όλα» έδωσε τη θέση του στο δόγμα του Διαφωτισμού «Η Επιστήμη για τον άνθρωπο». Το σημερινό δόγμα των επιστημών και ακόμα περισσότερο των «Βιολογικών» επιστημών, ανάμεσα στις οποίες συγκαταλέγεται πολύ υψηλά και η Ιατρική, είναι «Η Επιστήμη στην καθημερινή εφαρμογή... και σύντομα».

Μετά τη μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών η Ιατρική προσπαθεί να χειραγωγήσει προς όφελός της τη γνώση, με σκοπό άλλοτε την πρόληψη, άλλοτε την θεραπεία και όταν δεν είναι αυτό εφικτό, να καθορίσει προγνωστικούς παράγοντες των νοσημάτων.

Στην περίπτωση του Wnt μονοπατιού, και πιο συγκεκριμένα του Dkk-1, η γνώση που έχει κατακτηθεί την τελευταία 10ετία έχει φτάσει σε τέτοιο επίπεδο

που πλέον αναφερόμαστε σε ορισμένες περιπτώσεις σε νέα (θεραπευτικά) φαρμακευτικά προϊόντα, τόσο σε νεοπλασίες (Πολλαπλό Μυέλωμα), όσο και στον οστικό μεταβολισμό (Οστεοπόρωση).

Τι συμβαίνει, όμως, τελικά στην περίπτωση των Ρευματικών νοσημάτων και ειδικά στην άρθρωση; Στη συνέχεια θα επιχειρήσουμε μια όσο το δυνατό πιο περιεκτική συζήτηση για τις πιθανές εφαρμογές του Dkk-1 ως θεραπευτικό στόχο ή εναλλακτικά ως βιοδείκτη.

1. Είναι ο Dickkopf-1 αξιόπιστος βιοδείκτης;

Για να χαρακτηριστεί ένας βιοδείκτης ως αξιόπιστος και να είναι χρήσιμος, πρέπει να συγκεντρώνει ορισμένα χαρακτηριστικά. Αρχικά να είναι εύκολα μετρήσιμος σε βιολογικά υγρά, με τον ορό (πλάσμα) του αίματος να έχει τον πρώτο λόγο και τα υπόλοιπα βιολογικά υγρά να έπονται. Να υπάρχουν αξιόπιστες αναφορές για τις «φυσιολογικές» και «παθολογικές» τιμές, με καλή ακρίβεια και επαναληψιμότητα. Και, φυσικά, να υπάρχουν μελέτες σε ικανό αριθμό «πληθυσμών-ασθενών» που να συσχετίζουν το βιοδείκτη με συγκεκριμένη εκδήλωση, χαρακτηριστικό ή πρόγνωση ενός νοσήματος.

Φαίνεται ότι σε γενικές γραμμές ο Dkk-1 δεν συγκεντρώνει αρκετά από αυτά τα χαρακτηριστικά, ώστε να μπορεί να χαρακτηριστεί επί του παρόντος ένας χρήσιμος βιοδείκτης στην καθημερινή κλινική πράξη, παρά μόνο σε ερευνητικό επίπεδο. Παρακάτω θα αναλύσουμε σύντομα τους λόγους για τους οποίους συμβαίνει αυτό στις επιμέρους παθήσεις.

1.1 Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Οι Diarra και συν. [32] στην μελέτη τους για τη φλεγμονώδη αρθρίτιδα σε πειραματόζωα και τη σχέση TNFα και Dkk-1 σε συνάρτηση με τις βλάβες στην άρθρωση, κατέδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα του Dkk-1 σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση διαβρώσεων. Μελέτες σε ανθρώπους επιβεβαίωσαν την παρατήρηση αυτή, μετρώντας το μόριο του Dkk-1 ή την έκφραση του γονιδίου του, τόσο στον ορό, όσο και στο αρθρικό υγρό [38,97].

Τα αυξημένα επίπεδα του Dkk-1 σχετίστηκαν περισσότερο με την βλάβη στην επιφάνεια της άρθρωσης, αλλά ήταν ανεξάρτητα με τα επίπεδα της φλεγμονής. Η επιβάρυνση στην ακτινολογική απεικόνιση και η συσχέτιση με την παρουσία του Dkk-1 ήταν σαφής, κάτι σχετικά αναμενόμενο, καθώς πρόκειται για αναστολέα του μονοπατιού Wnt που είναι κατά βάση αναβολικό στον οστίτη ιστό. Θα μπορούσε να εξαχθεί σε αυτό το σημείο, το συμπέρασμα ότι πρόκειται για έναν εξαιρετικό προγνωστικό «δείκτη» της αρθρικής βλάβης στην Ρευματοειδή αρθρίτιδα, ειδικά σε σχέση με την ακτινολογική απεικόνιση (ακτινογραφίες).

Όμως, πρέπει να λάβουμε υπόψη αρκετούς παράγοντες, οι οποίοι αποτρέπουν την «ορθή» αξιοποίηση του μορίου Dkk-1 σε αυτή την κατεύθυνση.

Σε καμία από τις μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα ή ανθρώπους δεν υπήρξε ταύτιση σχετικά με τα επίπεδα του Dkk-1, είτε στον ορό του αίματος, είτε στο αρθρικό υγρό, τα οποία θεωρούνται η ανώτατη «φυσιολογική» τιμή. Σε όλες τις περιπτώσεις οι ερμηνείες των αποτελεσμάτων στηρίχθηκαν σε σύγκριση μέσω των ορών των τιμών μεταξύ «πασχόντων» και «υγιών» μαρτύρων, ή ακόμα και μεταξύ διαφορετικών παθήσεων, όπως π.χ. η Ρευματοειδής και η Ψωριασική αρθρίτιδα. Άρα, τα «φυσιολογικά» επίπεδα του Dkk-1 είναι επί του παρόντος απροσδιόριστα, τουλάχιστον πριν μετρηθούν σε μεγάλο αριθμό «υγιών» μαρτύρων.

Η μέθοδος μέτρησης του Dkk-1 ήταν διαφορετική σε πολλές από τις μελέτες που διενεργήθηκαν. Η μέθοδος ELISA, απλή ή «λειτουργική» (functional), η ποσοτική έκφραση του γονιδίου μέσω mRNA, ο έμμεσος ανοσοφθορισμός ήταν οι κυριότερες μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν, αλλά ακόμα και σε αυτές τις περιπτώσεις τα ερευνητικά αντιδραστήρια δεν συμφωνούσαν πλήρως στην μεθοδολογία. Ως επακόλουθο, δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα τα αποτελέσματά τους, αλλά ούτε και να ενοποιηθούν σε «συγκεντρωτικά» reviews, προκειμένου να υπάρξουν πιο γενικευμένες διατυπώσεις που θα οδηγούσαν σε ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Τέλος, πολύ σημαντικό είναι ότι η συμπεριφορά του μορίου του Dkk-1 επηρεάζεται σαφώς και από άλλους παράγοντες όπως η συνυπάρχουσα οστεοπόρωση, η χορήγηση κορτικοστεροειδών [98] (ενδοαρθρικά) [99], η χορήγηση βιολογικών παραγόντων που τροποποιούν τα επίπεδα του TNFα. Ταυτόχρονα δεν έχει αποσαφηνιστεί η σχέση του μορίου με άλλες σημαντικές κυτταροκίνες που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της ΡΑ, όπως π.χ. η IL-17. Με αυτά τα δεδομένα, γίνεται αντιληπτό ότι η μέτρηση των επιπέδων του καθίσταται δυσχερής, ιδιαίτερα στη συστηματική κυκλοφορία (ορός του αίματος).

1.2 Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα

Στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα η μελέτη του Dkk-1 αφορά περισσότερο μελέτες στις βλάβες του αξονικού σκελετού (Σπονδυλική Στήλη και Ιερολαγόνιες αρθρώσεις), παρά στις περιφερικές αρθρώσεις. Πάραυτα, συμπεράσματα ως προς τη χρησιμοποίηση του Dkk-1 ως «βιοδείκτη» για τις βλάβες στις διαρθρώσεις και τις συναρθρώσεις μπορούν να εξαχθούν, καθώς στις λίγες μελέτες για την παρουσία του Dkk-1 στις περιφερικές αρθρώσεις στην ΑΣ, τα αποτελέσματα είναι συναφή.

Ο Dkk-1 θα μπορούσε υπό προϋποθέσεις να είναι ένας καλός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση «συνδεδεσμοφύτων» στην ΑΣ. Τόσο οι Diarra και συν. όσο και μεταγενέστερες μελέτες σε ανθρώπους (Daoussis και συν. Heiland και συν.) [74,78] συμφωνούν ότι τα υψηλά επίπεδα του Dkk-1 ίσως δρουν προστατευτικά στην εμφάνιση των «συνδεδεσμοφύτων». Επίσης, στην πλειοψηφία των μελετών, είτε σε πειραματόζωα, είτε σε ανθρώπους, η δράση του

Dkk-1 τοπικά στο οστό, φαίνεται να είναι ανεξάρτητη της φλεγμονής και της παρουσίας του TNF α , γεγονός που αποτελεί επιπλέον πλεονέκτημα.

Από την άλλη πλευρά, οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι τα επίπεδα του Dkk-1 στον ορό του αίματος των ασθενών με ΑΣ δεν συμπεριφέρονται «σύμφωνα με τον κανόνα» και δεν αντικατοπτρίζουν επαρκώς, ούτε συσχετίζονται με με την ακτινολογική εικόνα-στάδιο των βλαβών. Πιο αξιόπιστη δείχνει η μέτρηση της λειτουργικότητας του Dkk-1 (και όχι οι τιμές των επιπέδων του) και μάλιστα στο αρθρικό υγρό. Αυτόματα, η διαδικασία της συλλογής δείγματος για την μέτρησή του (αρθροκέντηση) και η μέθοδος μέτρησης του καθιστά δυσχερή τη χρήση του στην καθημερινή κλινική πράξη, τόσο λόγω κόστους και χρόνου, όσο και εξαιτίας της παρεμβατικότητας της εξέτασης.

Παρόλ' αυτά, δεν μπορεί να αποκλειστεί μελλοντική χρησιμοποίησή του Dkk-1 για διαγνωστικούς ή προγνωστικούς σκοπούς σε συνεργασία με κάποια άλλη αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδο, όπως π.χ. η μαγνητική τομογραφία, με δεδομένο ότι δεν υπάρχει αυτή τη στιγμή κάποιος άλλος βιολογικός δείκτης που να έχει αυτή τη θέση, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και η ΤΚΕ έχουν στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Τέλος, πρέπει και εδώ να σημειωθεί ότι οι περιορισμοί σχετικά με τη χορήγηση θεραπειών, όπως κορτικοστεροειδή και αντι-TNF α βιολογικοί παράγοντες, ισχύουν όπως και στην περίπτωση της ΡΑ, καθώς δύναται να επηρεάσουν τα επίπεδα του Dkk-1. Ταυτόχρονα δεν έχει αποσαφηνιστεί η επιρροή άλλων, σημαντικών όπως φαίνεται, κυτταροκινών στην παθοφυσιολογία της ΑΣ, όπως οι IL-17, IL-23, πάνω στον Dkk-1.

1.3 Οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα είναι μία πάθηση που απασχολεί την ιατρική κοινότητα εντονότερα όσον αφορά την ανεύρεση θεραπειών και δεικτών ενεργότητας. Αυτό συμβαίνει επειδή, τόσο σε επίπεδο διάγνωσης και πρόγνωσης, όσο και θεραπευτικής αντιμετώπισης, τα αποτελέσματα της έρευνας ως τη συγγραφή του παρόντος είναι απογοητευτικά.

Η αξιολόγηση της βλάβης στην άρθρωση, τόσο στον χόνδρο, όσο και στο οστέινο στοιχείο γίνεται μόνο μέσα από τη κλινική εκτίμηση και την ακτινολογική απεικόνιση. Ακτινολογικές κλίμακες σοβαρότητας της πάθησης έχουν καταγραφεί και χρησιμοποιούνται σήμερα [87], αλλά η ευαισθησία και η ακρίβειά τους επαφίεται σε υπερβολικό βαθμό στην εμπειρία και την εξοικείωση του εξεταστή. Βιολογικός δείκτης με μετρήσιμα αποτελέσματα, που να αντανάκλα στην σοβαρότητα, εξέλιξη, πρόγνωση ή βελτίωση της οστεοαρθρίτιδας δεν υφίσταται, αλλά και φαντάζει πολύ δύσκολο να βρεθεί, με δεδομένη την πολυμορφία της πάθησης, τα μη διακριτά στάδια των μηχανισμών και της αιτιολογίας της και τους πολλαπλούς παράγοντες που την επηρεάζουν.

Στην περίπτωση της ΟΑ και για τους λόγους που αναφέρθηκαν, η συμβολή του Dkk-1 ως «βιοδείκτη» ίσως αποδειχθεί σημαντική, υπό προϋποθέσεις. Οι Weng και συν. σε μελέτες που έκαναν σε οστεοαρθρικά γόνατα (βιοψίες *in vitro*) κατέδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα του Dkk-1 στο αρθρικό υγρό και σε βιοψίες χόνδρου, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της πάθησης, προωθούν τη διάβρωση και αποδόμηση τόσο του χόνδρου, όσο και του υποχόνδριου οστού. Από την άλλη πλευρά, οι Lane και συν. στο ισχίο και οι Honsawek και συν. στο γόνατο, οδηγήθηκαν από τις παρατηρήσεις τους στο συμπέρασμα ότι υψηλότερα επίπεδα του Dkk-1 στην άρθρωση, σε ασθενείς με διαγνωσμένη οστεοαρθρίτιδα, διαδραματίζουν «προστατευτικό» ρόλο στην επιδείνωση-εξέλιξη της πάθησης σε μία συγκεκριμένη άρθρωση χρονικά. Οδηγήθηκαν λοιπόν στην υπόθεση ότι, η αύξηση των επιπέδων του μορίου αυτού τοπικά πιθανώς να είναι ένας καλός δείκτης χαμηλής «επιθετικότητας» της νόσου.

Πρέπει και σε αυτό το σημείο να τονιστεί ότι σε όλες τις μελέτες επιλέχθηκαν οι ασθενείς ή και οι υγιείς μάρτυρες που είχαν «ιδιοπαθή» ή μετατραυματική οστεοαρθρίτιδα και δεν είχαν λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή βιολογικούς παράγοντες.

Παραμένει βεβαίως και σε αυτή την περίπτωση η δυσκολία στη μέτρηση «φυσιολογικών» τιμών του μορίου, η ανάγκη παρέμβασης στην άρθρωση (παράκέντηση), ο χαρακτηρισμός του σταδίου της πάθησης, η πολυπαραγοντική φύση του νοσήματος.

Όμως, σημαντικό είναι το γεγονός ότι μπορεί να εξαχθεί σημαντικό συμπέρασμα από διαδοχικές μετρήσεις του Dkk-1 στην ίδια άρθρωση και στον ίδιο ασθενή και να αξιολογηθεί έμμεσα πρόγνωση. Άρα θα μπορούσε ίσως να λειτουργήσει ως «ατομικός» προγνωστικός δείκτης για συγκεκριμένη άρθρωση, περιορίζοντας πάντως την αξία του στον γενικό πληθυσμό.

2. Είναι ο Dickkopf-1 πιθανός μελλοντικός θεραπευτικός στόχος;

Το δεύτερο ερώτημα που τίθεται εύλογα είναι αν ο Dkk-1 μπορεί να αποτελεί έναν καλό «υποψήφιο» θεραπευτικό στόχο για τις επιμέρους παθήσεις.

Για να είναι καλός «υποψήφιος» θεραπευτικός στόχος ένα μόριο ή ένας παθοφυσιολογικός μηχανισμός, θα πρέπει με την σειρά του να πληροί συγκεκριμένα κριτήρια και προϋποθέσεις.

Κυριότερη προϋπόθεση είναι η ασφάλεια του ασθενούς. Ο Dkk-1 -και γενικότερα το Wnt μονοπάτι- δεν συμμετέχει μόνο στον οστικό μεταβολισμό. Υπάρχει σε πολλά, αν όχι τελικώς όλα, τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος. Τα νευρικά κύτταρα, τα αγγεία, οι ενδοκρινείς αδένες και δομές του ΚΝΣ διαθέτουν λειτουργίες στις οποίες το Wnt μονοπάτι και οι ανασταλτές του, όπως ο Dkk-1, διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο. Εκτός αυτού, ο Dkk-1 διαθέτει κεντρικό ρόλο στον σχηματισμό οστέινων και νευρι-

κών δομών κατά την φάση της οργανογένεσης ενδομητρίως και στα πρώτα χρόνια ζωής. Το γεγονός αυτό μεμονωμένα, επισείει τον κώδωνα του κινδύνου για τερατογενέσεις και νεοπλασίες που μπορεί να προκληθούν από την άκρατη και μη προσεκτική «χειραγώγηση» του.

Ακόμα και να ξεπεραστεί αυτός ο ύψαλος, η θεραπευτική χρησιμοποίηση του μορίου, με τον αποκλεισμό ή αντίθετα την ενεργοποίησή του, είναι ιδιαίτερα δύσκολη, δεδομένης της πολυπλοκότητας των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διακατέχουν τα επιμέρους νοσήματα υπό εξέταση.

2.1 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι ένα νόσημα συστηματικό. Αδιαμφισβήτητα οι εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις, με προεξάρχουσα βλάβη την υμενίτιδα και τις διαβρώσεις, βρίσκονται στο επίκεντρο κάθε θεραπευτικής αγωγής, αλλά η συστηματική φλεγμονή δεν περιορίζεται μόνο στο τοπικό επίπεδο των διαρθρώσεων. Η παθοφυσιολογία στη ΡΑ εκτείνεται σε πολλαπλά επίπεδα, τόσο στη φυσική, όσο και στην επίκτητη ανοσία. Τα λεμφοκύτταρα, Β και Τ, συμμετέχουν ενεργά στη φλεγμονώδη διεργασία, σε άμεση «συνέργεια» με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κυτταράκια. Ταυτόχρονα επιδρούν τοπικά στον υμένα της προσεβλημένης άρθρωσης με σωρεία κυτταροκινών, IL-1, IL-6, TNFα, κ.λπ. Τελικά, μέσω των οστεοκλαστών επιτελείται καταβολική δράση τόσο σε τοπικό επίπεδο (διάβρωση), όσο και σε συστηματικό (οστεοπόρωση).

Και ενώ σε πολλά επίπεδα της παθοφυσιολογίας έχουν στοχεύσει με επιτυχία οι ερευνητικές προσπάθειες για την ανεύρεση θεραπευτικών παραγόντων, στην περίπτωση των αρθρικών διαβρώσεων ακόμα υπάρχει δρόμος να καλυφθεί.

Οι Diarra και συν. ανέδειξαν ότι η παρουσία του Dkk-1 και η απρόσκοπτη δράση του θα οδηγήσει σε διάβρωση οστού, ανεξάρτητα από την παρουσία φλεγμονής που οδηγείται μέσω του TNFα ή όχι. Όμως, είναι σαφές ότι η φλεγμονή και ο αρθρικός υμένας με τα φλεγμονώδη κύτταρα και τις κυτταροκίνες που δρουν σε αυτά έχει τον κεντρικό ρόλο [100]. Στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα, στόχος είναι η φλεγμονή και όχι η διάβρωση, ο υμένας και όχι ο χόνδρος και το υποκείμενο οστό, καθώς χωρίς την παρουσία φλεγμονής, οι ισορροπίες στο οστικό remodeling διατηρούνται και δεν υπάρχει εκτροπή ούτε του διπόλου RANKL/OPG, ούτε διαταραχή του Wnt μονοπατιού.

Με βάση αυτή την παραδοχή, ο Dkk-1 δεν αποτελεί πρωταρχικό, αλλά δευτερεύοντα θεραπευτικό στόχο και ίσως να μην αξίζει η ενασχόληση της έρευνας σε αυτό το επίπεδο. Ιδιαίτερα μάλιστα, όταν άλλα μόρια, όπως το RANKL και η Σκληροστίνη [101], δρώντα αποκλειστικά στην οστική ανακατασκευή, είναι ήδη διαθέσιμα ή προ των πυλών ως δυνητικοί θεραπευτικοί παράγοντες.

2.2 Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα

Στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα η νέα θεωρία παθοφυσιολογικών μηχανισμών θέτει τις ενθέσεις και το μικροβίωμα του εντέρου και του δέρματος σε κεντρική θέση, ενώ οι IL-17, IL23 και IL-12, σε συνεργασία με την IL-1, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη τόσο της τοπικής φλεγμονής, όσο και των οστικών βλαβών, σε σπονδυλική στήλη και στις περιφερικές αρθρώσεις. Η έρευνα για τη συσχέτιση του Dkk-1 με τα μόρια που αναφέρθηκαν βρίσκεται ακόμα σε εμβρυικό στάδιο.

Παρόλ' αυτά, ο Dkk-1 έχει συσχετιστεί ισχυρά με την «προστασία» από την εμφάνιση των συνδεσμοφύτων [74], καθώς από ότι φαίνεται στις περισσότερες των μελετών εμποδίζει την οστική αναβολική δράση του Wnt μονοπατιού, μετά την «παρέλευση» της φλεγμονώδους διεργασίας. Σε αυτό το γεγονός συνηγορεί η διαπίστωση ορισμένων μελετών, ιδιαίτερα με τη χρήση MRI, ότι η θεραπευτική χορήγηση αντι-TNFα βιολογικών παραγόντων, οδηγεί σε έξαρση προϋπάρχουσες βλάβες. Η «αποσύζευξη» της φλεγμονής με την οστική βλάβη και η γενική θεώρηση ότι το Dkk-1 δεν λειτουργεί με τον «συνήθη» τρόπο στο Wnt σε ασθενείς με ΑΣ, τουλάχιστον σε συστηματικό επίπεδο, ωθεί σε σκέψεις για την χρήση του Dkk-1 ως ανασταλτή των συνδεσμοφύτων. Πρέπει, όμως, να γίνεται πολύ «αυστηρή» επιλογή των ασθενών εκείνων που αφενός δεν έχουν εμφανίσει βλάβες, παρά μόνο παρουσιάζουν φλεγμονώδη στοιχεία στην MRI και ταυτόχρονα απουσιάζει η ιερολαγονίτιδα, για την οποία οι Uderhardt και συν. ανέδειξαν σε διαγονιδιακά TNFα ποντίκια, ότι μπορεί να «προκληθεί» μετά την χορήγηση αντι-Dkk-1 μονοκλωνικού αντισώματος.

Το θέμα γίνεται ακόμα πιο πολύπλοκο, καθώς επί του παρόντος δεν έχει καταστεί δυνατό να παρασκευαστεί στο εργαστήριο (in vitro) μόριο Dkk-1. Σε όλες τις μελέτες που διενεργήθηκαν οι ερευνητές ενίσχυσαν την δράση του γονιδίου που παράγει το μόριο και δεν «χορήγησαν» το αυτούσιο μόριο. Αντιθέτως, μονοκλωνικό αντίσωμα για τον Dkk-1 είναι ήδη διαθέσιμο και σε κλινική μελέτη φάσης III για την παρεμπόδιση των οστεολυτικών βλαβών στο Πολλαπλό Μυέλωμα και στη νεοπλασία του προστάτη αδένου.

Πρέπει τέλος, να αναφερθεί ότι τα επίπεδα του Dkk-1 είναι σημαντικά χαμηλότερα από των «υγιών» μαρτύρων, σε ασθενείς με διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση [102], ένα νόσημα που παρουσιάζει αρκετές ομοιότητες με την ΑΣ, με μεγάλα οστεόφυτα (όχι συνδεσμοφύτα) και τοπική-περιοχική φλεγμονή, απότοκο μηχανικού ερεθισμού.

2.3 Οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα είναι ένα νόσημα που γίνεται ολοένα και συχνότερο στο δυτικό κόσμο, καθώς ο πληθυσμός γηράσκει και οι συσσωρευμένες μηχανικές φορτίσεις ταλαιπωρούν επί περισσότερα έτη τις

αρθρώσεις. Το νόσημα, τείνει να γίνει «συνήθεια» σε ασθενείς άνω των 65 ετών, ενώ ταυτόχρονα, θεραπεία αποτελεσματική πλην της χειρουργικής αποκατάστασης (ολική αρθροπλαστική) δεν φαίνεται να υπάρχει στο άμεσο μέλλον. Η ενδοαρθρικές εγχύσεις «λιπαντικών» μέσων, όπως το υαλουρονικό οξύ, μπορούν να καθυστερήσουν σε κάποιες περιπτώσεις την εξέλιξη της βλάβης, αλλά μόνο στα αρχικά στάδια της νόσου. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αν εξαιρέσουμε το έμπειρο μάτι του σύγχρονου ακτινολόγου και την κλινική δεξιοτεχνία του ορθοπεδικού, ρευματολόγου ή φυσιάτρου, δεν υπάρχει κάποιος δείκτης της ασθένειας που να την προμηνύει, να καθιστά εύκολη τη διάγνωση ή ακόμα να θέτει πρόγνωση των βλαβών που δημιουργούνται σε χόνδρο, οστό και την άρθρωση στο σύνολό της.

Σε αυτή την περίπτωση, και κυρίως λόγω έλλειψης άλλου θεραπευτικού παράγοντα, η χρήση του Dkk-1 ίσως να αποτελέσει αντικείμενο αυξανόμενου ερευνητικού ενδιαφέροντος.

Οι μελέτες δείχνουν την πολύ ισχυρή του αντιαναβολική δραστηριότητα, μέσω διακοπής του μονοπατιού Wnt, τόσο στην οστεοβλαστογένεση, όσο και στη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής [103,104]. Θέτει με αυτό τον τρόπο ισχυρή υποψηφιότητα για την αναστολή των οστεοφύτων, στο τελευταίο στάδιο εξέλιξης της οστεοαρθρικής βλάβης, όπου και περιορίζεται σημαντικά το εύρος κίνησης και αυξάνεται το άλγος.

Το σύνολο των μελετών σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους, συμφωνεί ότι η παρουσία του Dkk-1 σε υψηλά επίπεδα δρα ανασταλτικά στην ακτινολογική εξέλιξη [92,94] της βλάβης σε μία συγκεκριμένη άρθρωση σε βάθος χρόνου, απομακρύνοντας ίσως και το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης.

Τέλος, στα πρώιμα στάδια της νόσου, τα υψηλά επίπεδα του Dkk-1 οδηγούν σε περαιτέρω αποδόμηση του χόνδρου και του υποκείμενου οστού, συντελώντας σε επέκταση των διαβρώσεων [30].

Το ερώτημα που τίθεται σε αυτό το σημείο είναι το χρονικό σημείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί με το επιθυμητό αποτέλεσμα είτε ο αποκλεισμός του μορίου, π.χ. με μονοκλωνικό αντίσωμα, προς αποσόβηση της διάβρωσης, είτε με αύξηση των επιπέδων του Dkk-1, προκειμένου να διακοπεί η δημιουργία οστεοφύτων.

3. Σκέψεις για πιθανές μελλοντικές εφαρμογές του Dkk-1

Ακόμα γνωρίζουμε λίγα στοιχεία για την συστηματική δράση του Wnt μονοπατιού στα επιμέρους συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού και το ρόλο που διαδραματίζει στα νοσήματα του ανθρώπου. Σημαντικά βήματα για την αναγνώριση βασικών λειτουργιών του έχουν σαφώς συντελεστεί την τελευταία 10ετία, όμως ακόμα δεν υπάρχει στην κλινική πράξη κάποιος από τους «αντιπροσώπους» του που βρίσκονται υπό το ερευνητικό πρίσμα, είτε ως «βι-

οδείκτης», είτε ως θεραπευτικός παράγοντας. Το επόμενο χρονικό διάστημα, ίσως υπάρξουν κάποιες σημαντικές εξελίξεις στην θεραπεία του Πολλαπλού Μυελώματος ή και γενικότερα στις οστεολυτικές βλάβες από νεοπλασίες (προστάτης αδέννας, αδεννοκαρκίνωμα του πνεύμονα) [105-107]. Μέσα από παρατηρήσεις θα εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα για την πιθανή χρησιμοποίησή του μορίου ως θεραπευτικού στόχου και σε καλοήθεις παθήσεις, όπως η PA, η ΑΣ και η OA.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα πειράματα *in vitro* των Im GI και συν. [33] για την χονδρογένεση από πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα. Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει *in vivo*, φαίνεται ότι η παρουσία του Dkk-1 στο περιβάλλον των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων είναι απαραίτητη για την δημιουργία χόνδρου, την οποία μάλιστα προάγει σε ποιότητα και ποσότητα. Ο «χόνδρος του σωλήνα» ίσως είναι ένα από τα νέα όπλα στη φαρέτρα της μελλοντικής ιατρικής κλινικής πράξης, ώστε να καλυφθεί το κενό που υπάρχει στη θεραπευτική των οστεοαρθρικών βλαβών.

Βιβλιογραφία

1. Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M. *Rheumatology* 6th ed. (ELSEVIER-MOSBY). Philadelphia 2015.
2. Λυρίτης Γ. *Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών* 4^η εκδ. (Hynonome Editions). Αθήνα 2007
3. Rosen C. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* 7th ed. ASBMR (The Sheridan Press) Washington D.C. 2008.
4. Abbas A. Lichtman A. *Basic Immunology-Functions and Disorders of the Immune System* 3rd ed. (Saunders) Philadelphia 2010.
5. N.C. Walsh and E.M. Gravalles. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance. *Immunol. Rev.* vol. 233, no. 1, pp. 301-12, Jan. 2010.
6. P.V.N. Bodine and B.S. Komm. Wnt signaling and osteoblastogenesis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* vol. 7, no. 1-2, pp. 33-9, Jun. 2006.
7. D.A. Glass and G. Karsenty. *In vivo* analysis of Wnt signaling in bone. *Endocrinology*, vol. 148, no. 6, pp. 2630-4, Jun. 2007.
8. J. Bao, J.J. Zheng, and D. Wu. The Structural Basis of DKK-Mediated Inhibition of Wnt/LRP Signaling, *Science Signaling*. 2012.
9. S. Chen, D. Bubeck, B.T. MacDonald, W.X. Liang, J.H. Mao, T. Malinauskas, O. Llorca, A.R. Aricescu, C. Siebold, X. He, and E.Y. Jones. Structural and functional studies of LRP6 ectodomain reveal a platform for Wnt signaling. *Dev. Cell*, 2011.
10. K. Ellwanger, H. Saito, P. Clément-Lacroix, N. Maltry, J. Niedermeyer, W.K. Lee, R. Baron, G. Rawadi, H. Westphal, C. Niehrs. Targeted disruption of the Wnt regulator Kremen induces limb defects and high bone density. *Mol. Cell. Biol.* 2008.
11. J. Qian, J. Xie, S. Hong, J. Yang, L. Zhang, X. Han, M. Wang, F. Zhan, J.D. Shaughnessy, J. Epstein, L.W. Kwak, Q. Yi. Dickkopf-1 (Dkk-1) is a widely expressed and potent tumor-associated antigen in multiple myeloma. *Blood*, 2007.
12. Erming Tian, B.S. Fenghuang Zhan, Ph.D. Ronald Walker, M.D. Erik Rasmussen, M.S. Yupo Ma, M.D. Ph.D. Bart Barlogie, M.D. Ph.D. and John D. Shaughnessy, Jr. Ph.D. The Role of the Wnt-Signaling Antagonist Dkk-1 in the Development of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma *N Engl J Med* vol. 349:2483-2494, 2003
13. M. Fulciniti, P. Tassone, T. Hideshima, S. Vallet, P. Nanjappa, S.A. Ettenberg, Z. Shen, N. Patel, Y.-T. Tai, D. Chauhan, C. Mitsiades, R. Prabhala, N. Raju, K. C. Anderson, D. R. Stover, and N. C. Munshi. Anti-Dkk-1 mAb (BHQ880) as a potential therapeutic agent for multiple myeloma. *Blood*, vol. 114, no. 2. pp. 371-9, 09-Jul-2009.
14. N. Giuliani, M. Mangoni, V. Rizzoli. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in multiple myeloma: identification of potential therapeutic targets. *Exp. Hematol.* vol. 37, no. 8, pp. 879-86, Aug. 2009.
15. W. Zhang and M.T. Drake. Potential role for therapies targeting Dkk-1, LRP5, and serotonin in the treatment of osteoporosis. *Curr. Osteoporos. Rep.* vol. 10, no. 1, pp. 93-100, Mar. 2012.
16. D. den Uyl, I.E. M. Bultink, and W.F. Lems. Advances in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr. Rheumatol. Rep.* vol. 13, no. 3, pp. 233-40, Jun. 2011.
17. Y. Chen, H.C. Whetstone, A.C. Lin, P. Nadesan, Q. Wei, R. Poon, B.A. Alman.

- Beta-catenin signaling plays a disparate role in different phases of fracture repair: implications for therapy to improve bone healing. *PLoS Med.* vol. 4, no. 7, p. e249, Jul. 2007.
18. X. Li, M. Grisanti, W. Fan, et al. Dickkopf-1 regulates bone formation in young growing rodents and upon traumatic injury. *J. Bone Miner. Res.* 2011.
 19. C.A. Oliva, J.Y. Vargas and N.C. Inestrosa. Wnts in adult brain: from synaptic plasticity to cognitive deficiencies. *Front. Cell. Neurosci.* vol. 7 (224) (2013).
 20. J. Kim, J. Kim, D.W. Kim, Y. Ha, M.H. Ihm, H. Kim, K. Song, I. Lee. Wnt5a induces endothelial inflammation via beta-catenin-independent signaling. *J. Immunol.* vol. 185, no. 2, pp. 1274-82, Jul. 2010.
 21. M.P. Yavropoulou and J.G. Yovos, The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. *Hormones (Athens, Greece).* 2007.
 22. G.H. Enders. Wnt therapy for bone loss : golden goose or Trojan horse?, *Mortality*, vol. 119, no. 4, pp. 2008-2010, 2009.
 23. D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League, 2010.
 24. D.L. Asquith, A.M. Miller, I.B. McInnes, and F.Y. Liew. Animal models of rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunol.* vol. 39, no. 8, pp. 2040-4, Aug. 2009.
 25. M. Pierer, U. Müller-Ladner, T. Pap, M. Neidhart, R.E. Gay, S. Gay. The SCID mouse model: Novel therapeutic targets - Lessons from gene transfer. *Springer Seminars in Immunopathology.* 2003.
 26. D.L. Asquith, A.M. Miller, I.B. McInnes, F.Y. Liew. Autoimmune disease: Rheumatoid arthritis Animal models of rheumatoid arthritis, pp. 2040-2044, 2009.
 27. J. Zwerina, B. Tuerk, K. Redlich, J.S. Smolen, G. Schett. Imbalance of local bone metabolism in inflammatory arthritis and its reversal upon tumor necrosis factor blockade: direct analysis of bone turnover in murine arthritis. *Arthritis Res. Ther.* vol. 8, no. 1, p. R22, Jan. 2006.
 28. K.A. Staines, V.E. Macrae, C. Farquharson. Cartilage development and degeneration: A Wnt Wnt situation. *Cell Biochemistry and Function.* 2012.
 29. L. Grotewold and U. Rütger. Bmp, Fgf and Wnt signalling in programmed cell death and chondrogenesis during vertebrate limb development: the role of Dickkopf-1, vol. 947, pp. 943-947, 2002.
 30. L.H. Weng, C.J. Wang, J.Y. Ko, Y.C. Sun, Y.S. Su, F.S. Wang. Inflammation induction of Dickkopf-1 mediates chondrocyte apoptosis in osteoarthritic joint. *Osteoarthr. Cartil.* 2009.
 31. L.-H. Weng, C.-J. Wang, J.-Y. Ko, Y.-C. Sun, F.-S. Wang. Control of Dkk-1 ameliorates chondrocyte apoptosis, cartilage destruction, and subchondral bone deterioration in osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum.* vol. 62, no. 5, pp. 1393-402, May 2010.
 32. D. Diarra, M. Stolina, K. Polzer, J. Zwerina, M.S. Ominsky, D. Dwyer, A. Korb, J. Smolen, M. Hoffmann, C. Scheinecker, D. van der Heide, R. Landewe, D. Lacey, W.G. Richards, G. Schett. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat. Med.* vol. 13, no. 2, pp. 156-63, Feb. 2007.
 33. G.-I. Im and Z. Quan. The Effects of Wnt Inhibitors on the Chondrogenesis of Human Mesenchymal Stem Cells. *Tissue Eng. Part A*, vol. 16, no. 7, pp. 2405-2413, Sep. 2009.
 34. D. Daoussis and A.P. Andonopoulos. The Emerging Role of Dickkopf-1 in Bone Biology: Is It the Main Switch Controlling Bone and Joint Remodeling? *YSARH*, vol. 41, no. 2, pp. 170-177, 2011.
 35. M.J. Martínez-Calatrava, I. Prieto-Potín, J.A. Roman-Bias, L. Tardío, R. Largo, G. Herrero-Beaumont. RANKL synthesized by articular chondrocytes contributes to juxta-articular bone loss in chronic arthritis, *Arthritis Res. Ther.* vol. 14, no. 3, p. R149, Jan. 2012.
 36. P. Herrak, B. Görtz, S. Hayer, K. Redlich, E. Reiter, J. Gasser, H. Bergmeister, G. Kollias, J. S. Smolen, and G. Schett. Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum.* vol. 50, no. 7, pp. 2327-37, Jul. 2004.
 37. N.A. Sims, J.R. Green, M. Glatt, S. Schlicht, T.J. Martin, M.T. Gillespie, E. Romas. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* vol. 50, no. 7, pp. 2338-46, Jul. 2004.
 38. S.Y. Wang, Y.Y. Liu, H. Ye, J.P. Guo, R.U. Li, X. Liu, Z.G. Li. Circulating dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2011.
 39. B. Grandauet, S.W. Syversen, M. Hoff, A. Sundan, G. Haugeberg, D. van Der Heide, T.K. Kvien, T. Standal. Association between high plasma levels of hepatocyte growth factor and progression of radiographic damage in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* vol. 63, no. 3, pp. 662-9, Mar. 2011.
 40. J.J. Pinzone, B.M. Hall, N.K. Thudi, M. Vonau, Y.-W. Qiang, T.J. Rosol, J.D. Shaughnessy. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood*, vol. 113, no. 3, pp. 517-25, Jan. 2009.
 41. Y.Y. Liu, L. Long, S.Y. Wang, J.P. Guo, H. Ye, L.F. Cui, G.H. Yuan, Z.G. Li. Circulating dickkopf-1 and osteoprotegerin in patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Chin. Med. J. (Engl).* 2010.
 42. M.C. Boissier. Cell and cytokine imbalances in rheumatoid synovitis, *Joint Bone Spine.* 2011.
 43. F. De Sousa, L. Maria, R. Aires, C. Lima, F. Aires, G. Barcelos, J. Freire, and D. Carvalho, *Autoimmunity Reviews The Wnt signaling pathway and rheumatoid arthritis.* *Autoimmun. Rev.* vol. 9, no. 4, pp. 207-210, 2010.
 44. J.C. Clohisy, B.C. Roy, C. Biondo, E. Frazier, D. Willis, S.L. Teitelbaum, Y. Abu-Amer. Direct Inhibition of NF- κ B Blocks Bone Erosion Associated with Inflammatory Arthritis. *J. Immunol.* vol. 171, no. 10, pp. 5547-5553, Nov. 2003.
 45. K. Redlich, S. Hayer, R. Ricci, J.-P. David, M. Tohidast-Akrad, G. Kollias, G. Steiner, J.S. Smolen, E.F. Wagner, G. Schett. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J. Clin. Invest.* vol. 110, no. 10, pp. 1419-27, Nov. 2002.
 46. M. Stolina, D. Dwyer, M.S. Ominsky, T. Corbin, G. Van, B. Bolon, I. Sarosi, J. McCabe, D.J. Zack, P. Kostenuik. Continuous RANKL inhibition in osteoprotegerin transgenic mice and rats suppresses bone resorption without impairing lymphopoiesis or functional immune responses. *J. Immunol.* vol. 179, no. 11, pp. 7497-7505, 2007.
 47. M.M. Matzelle, M.A. Gallant, K.W. Condon, C. Nicole, C.A. Manning, G.S. Stein, J.B. Lian, B. David, E.M. Gravallesse. *NIH Public Access*, vol. 64, no. 5, pp. 1540-1550, 2014.
 48. M.-C. Boissier. Cell and cytokine imbalances in rheumatoid synovitis. *Joint. Bone Spine*, vol. 78, no. 3, pp. 230-4, May 2011.
 49. L.-H. Weng, C.-J. Wang, J.-Y. Ko, Y.-C. Sun, Y.-S. Su, F.-S. Wang. Inflammation induction of Dickkopf-1 mediates chondrocyte apoptosis in osteoarthritic joint. *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 17, no. 7, pp. 933-43, Jul. 2009.
 50. L.H. Weng, J.Y. Ko, C.J. Wang, Y.C. Sun, F.S. Wang. Dkk-1 promotes angiogenic responses and cartilage matrix proteinase secretion in synovial fibroblasts from osteoarthritic joints. *Arthritis Rheum.* 2012.
 51. R. Hardy, M. Juarez, A. Naylor, J. Tu, E. H. Rabbitt, A. Flier, P. M. Stewart, C.D. Buckley, K. Raza, M.S. Cooper. Synovial Dkk-1 expression is regulated by local glucocorticoid metabolism in inflammatory arthritis. *Arthritis Res. Ther.* vol. 14, no. 5, p. R226, Jan. 2012.
 52. D. Daoussis, A.P. Andonopoulos, S.N.C. Liossis. Wnt Pathway and IL-17: Novel regulators of joint remodeling in rheumatic diseases. Looking beyond the RANK-RANKL-OPG Axis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2010.
 53. B. Osta, J.-P. Roux, F. Lavocat, M. Pierre, N. Ndongo-Thiam, G. Boivin, P. Miossec. Differential Effects of IL-17A and TNF- α on Osteoblastic Differentiation of Isolated Synoviocytes and on Bone Explants from Arthritis Patients, *Front. Immunol.* vol. 6, no. April, pp. 1-8, 2015.
 54. J.E. Fonseca, M.J. Santos, H. Canhão, and E. Choy. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun. Rev.* vol. 8, no. 7, pp. 538-42, Jun. 2009.
 55. N. Yeremenko, K. Zwerina, G. Rigter, D. Pots, J. Fonseca, J. Zwerina, G. Schett, D. Baeten. TNF- α and IL-6 differentially regulate Dkk-1 in the inflamed arthritic joint. *Arthritis Rheumatol.* p. n/a-n/a, Apr. 2015.
 56. U. Lange, G. Dischereit, E. Neumann, K. Frommer, I.H. Tamer. Osteoimmunological Aspects on Inflammation and Bone Metabolism *Clin Med*, pp. 1-6, 2015.
 57. J. Braun and J. Sieper. Ankylosing spondylitis. *Lancet*, vol. 369, no. 9570, pp. 1379-90, Apr. 2007.
 58. Imboden J., Hellmann D., Stone J. *Current Diagnosis and Treatment-Rheumatology* 3rd ed. (McGraw-Hill-Lange) 2013.
 59. J. Sieper, M. Rudwaleit, X. Baraliakos, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook : a guide to assess spondyloarthritis, no. May, 2009.
 60. Resnick D. Kransdorf M. *Bone and Joint Imaging* 3rd ed. 2005
 61. C.E. Althoff, J. Sieper, I.-H. Song, H. Haibel, A. Weiss, T. Diekhoff, M. Rudwaleit, B. Freundlich, B. Hamm, and K.-G. A. Hermann. Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2012.
 62. ASAS Diagnostic Criteria, www.asas-group.org .
 63. A. Taylan, I. Sari, D. L. Kozaci, A. Yuksel, S. Bilge, Y. Yildiz, G. Sop, I. Coker, N. Gunay, N. Akkoc. Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* 2012.
 64. T. Pham. Pathophysiology of ankylosing spondylitis: What's new? *Jt. Bone Spine*, vol. 75, no. 6, pp. 656-660, Dec. 2008.
 65. R.J. Lories and I.B. McInnes. Primed for inflammation: entheses-resident T cells. *Nat. Med.* vol. 18, no. 7, pp. 1018-9, Jul. 2012.
 66. G. Layh-Schmitt and R.A. Colbert. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* vol. 20, no. 4, pp. 392-7, Jul. 2008.
 67. D. Daoussis and A.P. Andonopoulos. Wnt Pathway and IL-17: Novel Regulators of Joint Remodeling in Rheumatic Diseases. *YSARH*, vol. 39, no. 5, pp. 369-383, 2010.

68. X. Zhang, J.E. Aubin, and R.D. Inman. Molecular and cellular biology of new bone formation: insights into the ankylosis of ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* vol. 15, no. 4, pp. 387-93, Jul. 2003.
69. K. Braem and R.J. Lories. Insights into the pathophysiology of ankylosing spondylitis: Contributions from animal models. *Jt. Bone Spine*, vol. 79, no. 3, pp. 243-248, May 2012.
70. M. Ardizzone, R.M. Javier, and J.L. Kurtz. Ankylosing spondylitis and osteoporosis. *Rev. Med. Interne*, vol. 27, no. 5, pp. 392-9, May 2006.
71. K.R. Haynes, A.R. Pettit, R. Duan, H.-W. Tseng, T.T. Glant, M.A. Brown, and G.P. Thomas. Excessive bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis is associated with decreases in Wnt pathway inhibitors. *Arthritis Res. Ther.* vol. 14, no. 6, p. R253, Jan. 2012.
72. Y. Zhang, S. Shi, C. Ciurli, and A.R. Poole. Animal models of ankylosing spondylitis. *Curr. Rheumatol. Rep.* vol. 4, no. 6, pp. 507-12, Dec. 2002.
73. R.J.U. Lories, P. Matthys, K. de Vlam, I. Derese, F. P. Luyten. Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychoporiostitis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* vol. 63, no. 5, pp. 595-8, May 2004.
74. G.R. Heiland, H. Appel, D. Poddubnyy, J. Zwerina, A. Hueber, H. Haibel, X. Baraliakos, J. Listing, M. Rudwaleit, G. Schett, J. Sieper. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmoiphyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* vol. 71, no. 4, pp. 572-4, Apr. 2012.
75. Yu-cong Zou, Xian-wen Yang, Shi-guo Yuan, Pei Zhang, Yong-liang Ye & Yikai Li. Downregulation of dickkopf-1 enhances the proliferation and osteogenic potential of fibroblasts isolated from ankylosing spondylitis patients via the Wnt/ β -catenin signaling pathway in vitro. *Conn. Tiss. Resear.* vol. 57, no 3, pp 200-11, 2016.
76. D. Daoussis, S.-N. C. Lioussis, E. E. Solomou, A. Tsanaktsi, K. Bounia, M. Karampetsou, G. Yiannopoulos, A. P. Andonopoulos. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* vol. 62, no. 1, pp. 150-8, Jan. 2010.
77. S.R. Kwon, M.J. Lim, C.H. Suh, S.G. Park, Y.S. Hong, B.Y. Yoon, H.A. Kim, H.J. Choi, P. Won. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Rheumatol. Int.* 2012.
78. G.T. Sakellariou, A. Iliopoulos, M. Konsta, E. Kenanidis, M. Potoupnis, E. Tsidiris, E. Gavana, F.E. Sayegh. Serum levels of Dkk-1, sclerostin and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and their association with smoking, and clinical, inflammatory and radiographic parameters. *Joint Bone Spine* (2016)
79. A. Taylan, I. Sari, B. Akinci, S. Bilge, D. Kozaci, S. Akar, A. Colak, H. Yalcin, N. Gunay, N. Akkoc. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet. Disord.* vol. 13, no. 1, p. 191, Jan. 2012.
80. Stavre Z., Upchurch K., Kay J., et al. Differential Effects of Inflammation on Bone and Response to Biologics in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* (2016) 18: 72
81. B. Osta, G. Benedetti, and P. Miossec. Classical and paradoxical effects of TNF-?? on bone homeostasis. *Front. Immunol.* vol. 5, no. FEB, pp. 1-9, 2014.
82. Z. Hu, M. Xu, Q. Li, Z. Lin, Z. Liao, S. Cao, Q. Wei, Y. Li Zhang, T. Li, O. Jin, J. Huang, Y. Pan, Y. Wu, X. Deng, J. Gu. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2012.
83. Pedersen, Susanne Juhl, Sorensen, Inge Juul, Johansen, Julia S. Gamero, Patrick Loft, Anne Gitte, Skoedt, Jens, et al; Changes in Sclerostin, Dickkopf-1 and Serum Markers of Inflammation, Cartilage and Bone Turnover in Patients with Axial Spondyloarthritis Treated with Adalimumab. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2012;64 Suppl 10 :580.
84. G. Schett. Structural bone changes in spondyloarthritis: mechanisms, clinical impact and therapeutic considerations. *Am. J. Med. Sci.* vol. 341, no. 4, pp. 269-71, Apr. 2011.
85. M.B. Goldring and S.R. Goldring. Osteoarthritis, *Journal of Cellular Physiology.* 2007.
86. W. Zhang, M. Doherty, B.F. Leeb, L. Alekseeva, N.K. Arden, J.W. Bijlisma, F. Dincer, K. Dziedzic, H.J. Hauselmann, P. Kalkamanis, M. Kloppenburg, L.S. Lohmander, E. Maheu, E. Martin-Mola, K. Pavelka, L. Punzi, S. Reiter, J. Smolen, G. Verbruggen, I. Watt, and I. Zimmermann-Gorska. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann. Rheum. Dis.* vol. 68, no. 1, pp. 8-17, Jan. 2009.
87. W. Zhang, M. Doherty, G. Peat, M.A. Bierma-Zeinstra, N.K. Arden, B. Bresnihan, G. Herrero-Beaumont, S. Kirschner, B.F. Leeb, L.S. Lohmander, B. Mazieres, K. Pavelka, L. Punzi, A.K. So, T. Tuncer, I. Watt, and J. W. Bijlisma. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* vol. 69, no. 3, pp. 483-9, Mar. 2010.
88. Moskowitz RW, et al. The Role of Growth factors in degenerative joint. *Disorders J Rheumatol Suppl* vol. 27:147-148. 1991
89. L. Enochson, J. Stenberg, M. Brittberg, A. Lindahl. GDF5 reduces MMP13 expression in human chondrocytes via Dkk-1 mediated canonical Wnt signaling inhibition. *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 22, no. 4, pp. 566-77, Apr. 2014.
90. J.Ch. Leijten, S.D. Bos, E.B. Landman, N. Georgi, H. Jahr, I. Meulenbelt, J.N. Post, C.A. Van Blitterswijk, M. Karperien. *GREM1, FRZB and Dkk-1 mRNA levels correlate with osteoarthritis and are regulated by osteoarthritis-associated factors*, 2013.
91. L.-H. Weng, J.-Y. Ko, C.-J. Wang, Y.-C. Sun, and F.-S. Wang. Dkk-1 promotes angiogenic responses and cartilage matrix proteinase secretion in synovial fibroblasts from osteoarthritic joints. *Arthritis Rheum.* vol. 64, no. 10, pp. 3267-77, Oct. 2012.
92. S. Honsawek, A. Tanavalee, P. Yuktanandana, S. Ngarmukos, N. Saetan, S. Tanta-visut. Dickkopf-1 (Dkk-1) in plasma and synovial fluid is inversely correlated with radiographic severity of knee osteoarthritis patients. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2010.
93. H. Oh, C.-H. Chun, J.-S. Chun. Dkk-1 expression in chondrocytes inhibits experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. *Arthritis Rheum.* vol. 64, no. 8, pp. 2568-78, Aug. 2012.
94. N.E. Lane, M.C. Nevitt, L.Y. Lui, P. De Leon, M. Corr. Wnt signaling antagonists are potential prognostic biomarkers for the progression of radiographic hip osteoarthritis in elderly Caucasian women, *Arthritis Rheum.* 2007.
95. A. Corrado, A. Neve, A. Macchiarola, A. Gaudio, A. Marucci, F. P. Cantatore. RANKL/OPG ratio and DKK-1 expression in primary osteoblastic cultures from osteoarthritic and osteoporotic subjects. *J. Rheumatol.* vol. 40, no. 5, pp. 684-94, May 2013.
96. J. Power, K.E.S. Poole, R. van Bezooijen, M. Doube, A.M. Caballero-Alfas, C. Lowik, S. Papapoulos, J. Reeve, N. Loveridge. Sclerostin and the regulation of bone formation: Effects in hip osteoarthritis and femoral neck fracture. *J. Bone Miner. Res.* vol. 25, no. 8, pp. 1867-76, Aug. 2010.
97. J. Buckland. Rheumatoid arthritis: Genetic variants in Dkk-1 linked to severity of joint damage in RA, *Nature Reviews Rheumatology.* 2012.
98. L. Gifre, S. Ruiz-Gaspa, A. Monegal, B. Normdedeu, N. Guanabens, P. Peris. Blood sclerostin and Dkk-1 in patients who start treatment with glucocorticoids. Preliminary results. *Rev. Osteoporos. y Metab. Miner.* vol. 5, no. 4, pp. 127-132, 2013.
99. R. Hardy, M. Juarez, A. Naylor, J. Tu, E.H. Rabbitt, A. Filer, P. M. Stewart, C.D. Buckley, K. Raza, M.S. Cooper. Synovial Dkk-1 expression is regulated by local glucocorticoid metabolism in inflammatory arthritis, *Arthritis Research & Therapy.* 2012.
100. N.C. Walsh, S. Reinwald, C.A. Manning, K.W. Condon, K. Iwata, D.B. Burr. *In Inflammatory Arthritis*, vol. 24, no. 9, pp. 1572-1585, 2009.
101. Y. Choi, J.R. Arron, M.J. Townsend. Promising bone-related therapeutic targets for rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* vol. 5, no. 10, pp. 543-8, Oct. 2009.
102. L. Senolt, H. Hulejova, O. Krystufkova, S. Forejtova, L. Andres Cerezo, J. Gatterova, K. Pavelka, and J. Vencovsky, Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2012.
103. V. Nicolaïdou, M.M. Wong, A.N. Redpath, A. Ersek, D.F. Baban, L.M. Williams, A.P. Cope, N.J. Horwood. Monocytes induce STAT3 activation in human mesenchymal stem cells to promote osteoblast formation. *PLoS One*, vol. 7, no. 7, p. e39871, Jan. 2012.
104. Rossini M., Viapiana O., Idolazzi L., et al. Higher Level of Dickkopf-1 is Associated with Low Bone Mineral Density and Higher Prevalence of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis *Calcif Tissue Int* Vol. 98(5), pp 438-445 (2016)
105. G.D. Roodman. New potential targets for treating myeloma bone disease. *Clin. Cancer Res.* vol. 12, no. 20 Pt 2, p. 6270s-6273s, Oct. 2006.
106. K.H. Emami and E. Corey. When prostate cancer meets bone: control by wnts. *Cancer Lett.* vol. 253, no. 2, pp. 170-9, Aug. 2007.
107. C. Beyer and G. Schett. Pharmacotherapy: concepts of pathogenesis and merging treatments. *Novel targets in bone and cartilage.* *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010.

