

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XIV Número 19, 2012 ISSN: 1817-5996

Versión digital: <http://www.sld.cu/sitios/reumatologia/temas.php?idv=23736>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mecanismos inmunológicos y blanco de las lesiones inflamatorias

Immunologic and white mechanisms of the inflammatory lesions

Suárez Martín Ricardo*, Martínez Larrarte José Pedro**, Remedios Batista Susel Elisabet***, Serrano Espinosa Irainis****

*Especialista en 1er Grado en Medicina Interna y 2do Grado en Reumatología

** Especialista en 1er y 2do Grado en Reumatología

***Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral y Reumatología

****Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral y residente de 1er año de Reumatología

Servicio Nacional de Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Docente 10 de Octubre. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo LABCEL. Facultad de medicina "10 de Octubre". Facultad de medicina "Dr. Miguel Enríquez". Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana. Cuba

RESUMEN

En la Espondilitis Anquilopoyética al igual que en resto de las enfermedades que corresponden al grupo de las espondiloartritis, su etiopatogenia no está bien establecida; en ella intervienen muchos factores como son la asociación genética, herencia y respuesta inflamatoria, así como su relación con infecciones endógenas, comportándose de manera distinta a otras enfermedades reumáticas inflamatorias. Se realiza una revisión bibliográfica del proceso inflamatorio que se desarrolla en la Espondilitis Anquilosante como parte significativa en la etiopatogenia de la enfermedad, recuperando 118 citas bibliográficas de las revistas de mayor impacto dentro de la especialidad de reumatología, a las que se pudo acceder a través de Hinari, Pud Med, Bireme, SciELO, Ebsco y Perii, excluyendo 48 que no se ofrecían con acceso abierto o no fueron útiles para el objetivo de nuestra revisión, quedándonos con 70 artículos a texto completo que nos ofrecían los datos necesario para actualizar el tema que nos propusimos revisar.

Palabras Claves: espondilitis anquilosante, espondiloartritis

SUMMARY

In the Spondylitis Anquilosante the same as in rest of the illnesses that correspond to the group of the espondiloartritis, their etiopatogenia it is not very established; in her it intervenes many factors like they are the genetic association, inheritance and inflammatory answer, and their relationship with endogenous infections, behaving in way different to other inflammatory rheumatic illnesses. Is carried out a bibliographical revision of the inflammatory process that is developed in the Spondylitis Anquilosante like important part in the etiopatogenia of the illness, recovering 118 bibliographical appointments of the magazines of more impact inside the rheumatology specialty, to those that you could consent through Hinari, Pud Med, Bireme, SciELO, Ebsco and Perii, excluding 48 that didn't offer with open access or they were not useful for the objective of our revision, keeping 70 articles to complete text that you/they offered us the necessary data to modernize the topic that we intended to revise.

Key words: spondylitis anquilosante, spondyloarthritis

DESARROLLO:

El asiento de las lesiones inflamatorias en la Espondilitis Anquilosante (EA) y en el resto de las espondiloartritis (EspA)

se produce a nivel de la enteses, que son los puntos anatómicos de inserción ósea de los tendones, fascias y ligamentos.^{1,2}

La inflamación de las enteses se observa tanto periféricamente como en la columna vertebral, con tendencia a la fibrosis, osificación y formación de hueso nuevo produciendo anquilosis ósea. Esto explica la múltiple localización de los dolores y erosiones periólicas de estas enfermedades.^{3,4}

La inflamación de la medula ósea puede ocurrir en el curso de la enfermedad y para algunos investigadores es el asiento inicial del proceso inflamatorio.⁵⁻¹⁰ En la EA la inflamación de la medula ósea se asocia a destrucción del hueso y la subsiguiente remodelación del mismo.¹¹

La respuesta inflamatoria predominantemente de la sinovial en la EA es de origen vascular, a diferencia de la secundaria a la proliferación de vellosidades sinoviales, necrosis e infiltrados inflamatorios que se observa en la artritis reumatoide (AR). Este tipo de sinovitis de origen vascular explica su respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).^{4,12}

Desde el punto de vista macroscópico observado a través del artroscopio, la membrana sinovial de la EA y en las otras EspA activas, se observan vasos tortuosos, ingurgitados, mientras que en la AR los vasos característicos son rectos y ramificados.¹³ Además, en este grupo de enfermedades se observa una mayor densidad de vasos sanguíneos,¹⁴ lo que refleja mayor actividad angiogénica, y mayor expresión de factores proangiogénicos, como el VEGF y la angiopoyetina 2.¹⁵

El papel patogénico de la angiogénesis inflamatoria en las EspA ha quedado confirmado por la asociación entre la reducción de la neovascularización y de diferentes factores proangiogénicos y una buena respuesta clínica al tratamiento con antiinflamatorios y anti-TNF.¹⁶

En estudios sistemáticos de lesiones histopatológicas e inmunopatológicas en la EA, han demostrado la importancia de la entesitis y el cartilago articular como tejidos dianas. Las lesiones inflamatorias en sitios tanto axiales como periféricos, están caracterizadas por inflamación de partes blandas y por inflamación subcontral en la medula ósea con células T CD8 y CD4, células B, macrófagos y osteoclastos.¹⁷⁻¹⁹

Esto es particularmente prominente en las enteses periféricas sujetas al estrés biomecánico que son ricas en fibrocartilago contenidos en el colágeno tipo II y la agregación de proteoglicanos como el observado en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo.

La sinovitis de articulaciones periféricas, entesitis así como la inflamación intestinal en pacientes con EA, está caracterizada por una inflamación del tipo celular con subtipos de macrófagos que se expresan en el receptor basurero de CD 163 el cual posee la capacidad de secretar TNF e IL1 en respuesta a polisacáridos bacterianos.²⁰⁻²² Baeten et al, han encontrado de forma consistente un aumento de macrófagos residentes CD-163+ y de neutrófilos en las EspA.^{23,24} El aumento de ambos tipos celulares se correlaciona con la actividad de las EspA, asimismo la mejoría de los pacientes tras el tratamiento con

anti-TNF se correlaciona con la reducción significativa de estas células. Por ello se ha propuesto que los macrófagos CD-163+ y los neutrófilos son biomarcadores sinoviales de respuesta terapéutica.^{23,25}

Sobre el significado patológico de los macrófagos Stavanger CD-163+, se sabe que el mismo es un receptor para los complejos hemoglobina-haptoglobina; característicamente, cuando este complejo se une a CD-163+, los macrófagos tienen una actividad antiinflamatoria. Además el CD-163 soluble disminuye la actividad linfocitaria. Sin embargo, estas células son grandes productoras de citosinas proinflamatorias cuando son estimuladas a través de los receptores tipo Toll (TLR). La relevancia patogénica de estas células viene apoyada por su presencia en el intestino de pacientes con enfermedad de Crohn, y de pacientes con EspA, incluso antes de tener clínica intestinal.²⁶

Los mastocitos también se encuentran aumentados en la sinovial de las EspA y se conoce que estas células de la inmunidad innata, participan en la artritis a través de receptores de inmunocomplejos y TLR. Estos son receptores de la inmunidad innata que reconocen patrones moleculares asociados con patógenos, actuando como sensores celulares que detectan moléculas de agentes patógenos en el ambiente, y su unión a dichas moléculas desencadena una cascada de reacciones que culmina en la secreción de citosinas proinflamatorias a través de la vía NF-B e IFN.²⁷

En las artritis se destacan los TLR2 y TLR4, que se unen a los lipopolisacáridos y ADN bacteriano, respectivamente.²⁷ Por otra parte, en las EspA se ha encontrado un aumento de la expresión de TLR2 y TLR4.²⁸

La expresión es más marcada en macrófagos CD 163+ que, como hemos dicho, secretan concentraciones elevadas de citosinas proinflamatorias cuando se activan sus TLR.²⁸ Apoyando esta hiperfunción de los TLR en las EspA, un estudio realizado por Candia y col en el 2007 demuestra una expresión elevada de TLR4 en fibroblastos sinoviales.²⁹

Recientemente se ha confirmado que la inmunopatología de las sinovitis es similar en todas las EspA y diferente a la que se produce en la AR.³⁰ La relevancia patogénica de cada una de las células sinoviales, y los linfocitos T están reducidos respecto a la AR, y no predominan los T CD-8+, contrario a lo esperado en enfermedades asociadas a un antígeno HLA clase I. Otros hallazgos que restan credibilidad al papel del linfocito T, es el bajo valor de expresión de CD-69, un marcador temprano de activación de los linfocitos T, así como su baja producción de interferón alpha y otras citosinas proinflamatorias, que se normalizan cuando se trata eficazmente con anti-TNF.^{31,32}

Sin embargo a nivel del intestino, los signos de inflamación aguda se caracterizan por la infiltración de células polimorfonucleares, pero cuando la inflamación es crónica se caracteriza por la presencia de macrófagos y linfocitos. Entre los macrófagos en el intestino son frecuentes también el CD-163 y en todos los tejidos incluidos en este proceso inflamatorio está presente la revascularización.³³⁻³⁵

En estudios inmunopatológicos a nivel de las articulaciones sacroilíacas, muestran que la inflamación puede ser local o difusa, la misma puede afectar ambos huesos sacro e iliaco, con acumulo de células mononucleares, estas células contienen abundantes linfocitos T que pueden ser CD4+ tanto como CD8+.^{36, 37}

Inmunológicamente también ha sido demostrado que la infiltración celular de linfocitos T y macrófagos se expresa en concentraciones elevadas de TNF alpha en las articulaciones sacroilíacas de pacientes con enfermedad temprana. Esto se demuestra con los resultados obtenidos con el tratamiento con anti TNF, el cual logra suprimir el cuadro inflamatorio, estableciendo la importancia del TNF alpha como una citoquina mediadora más importante en el proceso inflamatorio de la EA y el resto de las EspA.^{20, 38-40}

La presencia de TNF alpha en tejido sinovial, líquido sinovial y sangre periférica de pacientes con EA se encuentra en altos niveles con respecto a controles normales. La inflamación espinal, de las articulaciones y estructuras óseas se encuentra asociada con la presencia de TNF- α mRNA.^{39, 41, 42, 43}

Este incremento del TNF alpha corresponde con la infiltración de células inflamatorias T y macrófagos en el tejido sinovial. El TNF beta está también presente en la sinovial de los pacientes con EA, pero en mucho menor cantidad que el TNF alpha. El incremento en la producción de citoquinas está asociado con el incremento en la exposición al TNF. Esto sugiere que el TNF y en particular el TNF alpha juega un papel central como moduladores locales de respuesta inflamatoria en las EA. Los niveles de estas citoquinas pueden ser tan altos como en la AR. El papel de estas citoquinas es similar y sugieren que los macrófagos intracelulares pueden ser mediadores generales de la inflamación articular y destrucción de la misma. También se ha encontrado incremento de los niveles de células T, monocitos y macrófagos en el líquido sinovial con producción primaria de citoquinas proinflamatorias jugando un papel importante en la patogenia.⁴²

El TNF es una citoquina producida por macrófagos y monocitos y en menor medida por células T. Existen a nivel celular dos receptores específicos del mismo 55kDa y 75kDa. El TNF es un mediador de la inflamación y de la actividad inmunoreguladora. Efectos sobre células como activadores de linfocitos, proliferación de fibroblastos, acción sobre otras citoquinas como IL1, IL6 e IL8, quimosinas, prostaglandinas, metaloproteasas y sobre el sistema vascular promoviendo la angiogénesis han sido descritos.⁴⁴

Las células T CD4+ son clásicamente divididas en dos subtipos con respecto a la secreción de citoquinas con distintas propiedades funcionales; las CD4+ Th1 que segregan interferón gamma e IL2, y las CD4+ Th2 que se caracterizan por la producción de IL4, IL5 e IL10. La Th1 ha sido implicada en la patogenia de desórdenes autoinmunes, incluyendo diferentes formas de artritis, sin embargo no ha sido confirmada su participación en la EA y en el resto de las EspA, predominando en estas enfermedades las citoquinas producidas por células Th2.^{42, 45}

Más recientemente ha sido descrito el papel hematopoyético de la interleuquina-17 (IL-17) produciendo células T y en especial células Th17, lo mismo ha sido observado en una gran variedad de enfermedades autoinmunes como la AR y enfermedad de Crohn. Esas células también son productoras de otras citoquinas como son las IL-21, IL-22 y TNF alpha. La IL-17, produce la inducción y maduración de neutrófilos jugando un papel en el mecanismo de defensa agudo en el huésped.⁴⁶⁻⁵¹

Estas células típicamente expresan al receptor de interleuquina 23 (IL-23R) en su membrana. En recientes estudios en pacientes con EA se ha observado una gran contribución del polimorfismo genético en la EA en el cual participa el gen IL-23R, el que pudiera jugar un importante papel, para este subtipo de células T, en el desarrollo y mantenimiento de la EA.^{52, 53}

La IL-23 es un miembro de la familia de la IL-12 que son altamente patógenas, es una citoquina con características heterodimérica y proinflamatoria que su mecanismo de acción es incorporando la participación de las células T, desencadenando el mecanismo que produce las enfermedades autoinmunes. La IL-23 por sí misma no contribuye a la diferenciación temprana de la células Th-17, sin embargo, favorece el mantenimiento y la exposición de este subtipo de células T patógenas. Esto sugiere que la IL-17 pudiera anormalmente expresarse bajo la influencia de la IL-23.⁵⁴⁻⁶⁰

Frente a las hipótesis que abogan por el papel fundamental de linfocitos en la patogénesis de las EspA, las evidencias a partir de los estudios en pacientes indican que la inflamación sinovial en estas enfermedades está mediada por células de la inmunidad innata.^{61, 62}

La IL-23, al igual que la IL-12, es producida por células innatas del sistema inmune, como las células dendríticas y macrófagos residentes en los tejidos. En el estudio realizado por Mei encontró niveles elevados de IL-23 en el suero de pacientes con EA, otras observaciones han descrito que existe una asociación entre los niveles séricos de IL-17 y IL-23 en pacientes con EA con respecto a los controles saludables.^{63, 64}

Algunos estudios sugieren que la IL-23 actúa como regulador en la maduración de las células Th17, promoviendo la inflamación crónica dominada por IL-17, IL-6, IL-8 y TNF alpha, tanto como por neutrófilos y macrófagos.^{54, 63}

La IL-23 juega un papel esencial en la patogenia promoviendo autoinmunidad e inflamación crónica en algunos modelos de enfermedades autoinmunes como son la artritis inflamatoria experimental y la colitis.^{65, 66}

La IL-23 ha sido involucrada en la participación del cuadro inflamatorio subclínico del intestino en pacientes con EA. De manera interesante existe una paradoja entre el TNF y IL-23/IL-17, esto no difiere significativamente de los controles y esos niveles no cambian después del tratamiento con anti TNF, en contraste con los parámetros sistémicos de inflamación.^{8, 67} Además, Jandus et al reportan un incremento en el número de células Th-17 en la sangre periférica de pacientes con Artritis Psoriásica (AP) y EA comparado con pacientes con AR y controles saludables.⁶⁸

Melis y Elewant, 8 no reporta diferencias significativas en el suero y líquido sinovial de IL-17 en pacientes con EA, AP y EspA indiferenciadas con artritis periférica; en otro estudio realizado por Singh et al reporta que los niveles de CCL-20 están elevados en el líquido sinovial por sobre los niveles del suero, sugiriendo el papel de la quimiotaxis por CCL-20 atrayendo células T patógenas al líquido sinovial.⁶⁹ De igual forma el grupo de Baeten demuestra que los linfocitos B y las células plasmáticas tienen poca relevancia en la patogenia de las EspA.⁷⁰

CONCLUSIONES

La causa de la EA es desconocida, es generalmente aceptado, que se trata de una enfermedad multifactorial, en la cual un disturbio ocurre en el sistema inmune, favorecido por factores medio ambientales, sobre una predisposición genética a padecer la enfermedad.

Participan en la patogenia inmune de esta entidad gran número de células que desarrollan el proceso inflamatorio, incluyendo diferentes citoquinas y moléculas pro inflamatoria, cuyo mecanismo de colaboración es estudiado en el presente y de forma concreta mostramos en esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sieper J, Braum J, Rutwaleit M, Boone A, Zink A. Ankylosing Spondylitis: an overview. *Ann. Rheum. Diss.* 2001; 61.
2. Vergara M P. Patogenia de las Artropatías Seronegativas. *Rev. Chil. Reumatol.* 2009; 25(2):88-99.
3. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet.* 1998; 352:1137-40.
4. Broun J, Khan M.A, Sierper J. Enthesitis and ankylosing in spondyloarthropathy: What is the target of the immune response? *Ann. Rheum. Diss.* 2000; 59: 985-94.
5. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat.* 2001; 199:503-26.
6. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S: The 'enthesitis organ' concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:3306-13.
7. McGonagle D, Lories RJ, Tan A, Benjamin M: The concept of a synovio-enthesal complex and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:2482-91.
8. Melis L; Elewant D. Progress in spondyloarthritis. *Immunopathogenesis of spondyloarthritis: Which cells drive disease. Arthritis Research & Therapy.* 2009; 11: 233-37.
9. Breban M: Genetics of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006, 20: 593-99.
10. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG: Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2011-24.
11. Schett G: Joint remodelling in inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2007, 66 (Suppl 3): 42-4.
12. van Echteld I, Cieza A, Boonen A, et al. Identification of the most common problems by patients with ankylosing spondylitis using the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol.* 2006; 33:2475-83
13. Cañete JD, Rodríguez JR, Salvador GS, Gómez A, Muñoz J, Sanmartí R. Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in chronic arthritis. A systematic survey of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2003; 32: 378-87.
14. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, et al. Comparative study of synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 945-53.
15. Leong TT, Fearon U, Veale DJ. Angiogenesis in psoriasis and psoriatic arthritis: clues to disease pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005; 7: 325-9.
16. Cañete JD, Pablos JL, Sanmartí R, Mallofré C, Marsal S, Maymó J, et al. Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis. *Arthritis Reum.* 2004; 50: 1636-41.
17. Hou TY, Chen HC, Chen CH, Chang DM, Liu FC, Lai JH. Usefulness of human leucocyte antigen-B27 subtypes in predicting ankylosing spondylitis: Taiwan experience. *Intern Med J.* 2007; 37:749-52.
18. D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C, et al. Relevance of residue 116 of HLAB27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol.* 1995; 25: 3199-201.
19. Maksymowych WP, Rahman P, Reeve JP, et al. Association of the IL1 gene cluster with susceptibility to ankylosing spondylitis: an analysis of three Canadian populations. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 974-85.
20. Van der Heide D, Maksymowych W P. et al. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives. *Ann. Rheum. Diss.* 2010; 69: 949-54.
21. Baeten D, Moller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F: Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondylarthropathy synovitis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1611-23.
22. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, Emery P: Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 534-37.
23. De Rycke L, Kruithof E, Vandooren B, Tak PP, Baeten D. Pathogenesis of spondyloarthritis: insights from synovial membrane studies. *Curr Rheum Rep.* 2006; 8: 275-82.
24. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, et al. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthropathy. *J Pathol.* 2002; 196: 343-50.
25. Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, et al. Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early phase clinical trials in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1795-804.
26. Cañete JD, Santiago B, Canta T, et al. Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:720.
27. Iwahashi M, Yamamura M, Aita T, et al. Expression of Toll-like receptor 2 on CD16+ blood monocytes and synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1457-67.
28. De Rycke L, Vandooren B, Kruithof E, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade treatment down-modulates the increased systemic and local expression of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2146-58.
29. Candia L, Marquez J, Hernández C, Zea AH, Espinoza LR. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: a pathogenic role for innate immunity? *J Rheumatol.* 2007; 34: 374-9.
30. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7: 569-80.
31. Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 36-42.
32. Baeten D, et al. Impaired Th1 cytokine production in spondyloarthropathy is restored by anti-TNF alpha. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60: 750-55.
33. Cuvelier C, Barbatis C, Mielants H, De Vos M, Roels H, Veys E: Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. *Gut.* 1987; 28:394-01.

34. Szekanecz Z, Koch AE: Mechanisms of disease: angiogenesis in inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3:635-643.
35. Tam, LS, Gu, J, David Y. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6: 399- 405.
36. Laloux L, Voisin MC, Allain J, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 316- 21.
37. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2845- 51.
38. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Research & Therapy.* 2008; 10: 104.
39. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J: Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheum.* 1995; 38: 499- 505.
40. François RJ, Neure L, Sieper J, Braun J: Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor {alpha} in two patients with early disease and transforming growth factor {beta} in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:713- 20.
41. Duchmann R, Lambert C, May E, Hahler T, Marker-Hermann E. CD-4+ and CD-8+ clonal T cell expansions indicate a role of antigens in ankylosing spondylitis: a study in HLA-B27+ monozygotic twins. *Clin. Exp. Immunol.* 2001; 123 (2): 314- 22.
42. Beaten D, et al. Impaired Th1 cytokine production in spondyloarthritis is restored by anti-TNF alpha. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60: 750- 55.
43. Lories RJ, Derese I, Luyten FP: Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest.* 2005; 115:1571- 79.
44. Sieper J, Braun J, Rutwaleit M, Boone A, Zink A. Ankylosing Spondylitis: an overview. *Ann. Rheum. Diss.* 2001: 61.
45. Tourog J. D. HLA-DR4 and spondyloarthropathies. *Ann. Rheum. Diss.* 2002; 61: 193- 94.
46. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003; 423 (6937): 356- 61.
47. Layh-Schmitt, G, Colbert, R. A. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20: 392- 97.
48. Turner, M. J., Delay, M. L., Bai, S., Klenk, Colbert, R. A. HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: implications for the pathogenesis of spondylarthritides-like disease. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 215-223.
49. Colbert, R. A., DeLay, M. L., Layh-Schmitt, G. Sowders, D. P. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Prion.* 2009; 3, 15- 26.
50. Smith, J. A. et al. endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response are linked to synergistic iFN-beta induction via X-box binding protein 1. *Eur. J. Immunol.* 2008; 38: 1194- 203.
51. Basso AS, Cheroutre H, et al. More stories on Th17 cells. *Cell Res.* 2009; 19 (4): 399-411.
52. Wellcome Trust Case Control Consortium; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al.: Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007; 39:1329- 37.
53. Rueda B, Orozco G, Raya E, Fernandez-Sueiro JL, Mulero J, Blanco FJ, Vilches C, Gonzalez-Gay MA, Martin J: The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:1451- 54.
54. Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2009; 25: 221- 42
55. 7. Langrish CL, Chen Yet al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201(2): 233-240
56. Ivanov II, Zhou L, Littman DR. Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation. *Semin Immunol.* 2007; 19 (6): 409- 17.
57. Turner, M. J., Delay, M. L., Bai, S., Klenk, Colbert, R. A. HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: implications for the pathogenesis of spondylarthritides-like disease. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 215-223.
58. 48. Colbert, R. A., DeLay, M. L., Layh-Schmitt, G. Sowders, D. P. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Prion.* 2009; 3: 15- 26.
59. Smith, J. A. et al. endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response are linked to synergistic iFN-beta induction via X-box binding protein 1. *Eur. J. Immunol.* 2008; 38: 1194- 203.
60. 17. Shen H, Goodall JC et al. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (6): 1647- 56.
61. Wang X, Lin Z, Wei Q. et al. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009; 29 (11): 1343- 47.
62. Cañete Crespillo JD. Inflamación en las espondiloartritis: aspectos diferenciales. *Reumatol Clin.* 2007;3 (Supl 2): 19-23.
63. Mei Y, Pan F, Gao J, Ge R, Duan Z, Zeng Z, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011; 30:269- 73.
64. Harrington LE, Hatton RD et al. Interleukin 17- producing CD4 effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6 (11):1123- 32.
65. Murphy CA, Langrish CL et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2003; 198 (12): 1951- 57
66. Becker C, Dornhoff H et al. Cutting edge: IL-23 crossregulates IL-12 production in T cell-dependent experimental colitis. *J Immunol* 2006;177 (5): 2760-2764.
67. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. Th-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol.* 2007; 8 (4): 345- 50.
68. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis & Rheum.* 2008; 58:2307- 17.
69. Singh R, Aggarwal A, Misra R: Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34: 2285- 90.
70. Baeten D, Kruithof E, Breban M, Tak P. Spondylarthritis in the absence of B lymphocytes. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 730- 33.

Los autores refieren no presentar ningún conflicto de intereses

Recibido: 20 de abril del 2012

Aprobado: 18 de junio del 2012

Contacto para correspondencia: Dr. Ricardo Suárez Martín rsuarez@infomed.sld.cu
Cervantes No 97 % Goicuría y D´Strampe. Sevillano. 10 de Octubre, La Habana, Cuba