

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

**Spondilite anchilosante: trattamento farmacologico e
terapia biologica**

RELATORE: CHIAR.MO PROF.SSA CHILIN ADRIANA

CORRELATORE: CHIAR.MO PROF.SSA RAMONDA ROBERTA

DOTT.SSA LORENZIN MARIAGRAZIA

LAUREANDO: GHIRARDO MARTA

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

*“Alla mia maestra
che mi insegnò com’è difficile trovare l’alba dentro l’imbrunire”*

SOMMARIO

<u>INTRODUZIONE</u>	<u>7</u>
<u>1 - LA SPONDILITE ANCHILOSANTE</u>	<u>8</u>
<u>1. DEFINIZIONE.....</u>	<u>8</u>
<u>2. CLASSIFICAZIONE</u>	<u>8</u>
2.1. LE SPONDILOARTRITI.....	9
2.2. SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE	9
<u>3. EPIDEMIOLOGIA.....</u>	<u>10</u>
<u>4. DIFFERENZA DI GENERE</u>	<u>11</u>
4.1. ESPRESSIONE GENICA.....	12
4.2. DIFFERENZA ORMONALE	12
4.3. RISPOSTA IMMUNITARIA	13
<u>5. CARATTERISTICHE CLINICHE</u>	<u>13</u>
5.1. MAL DI SCHIENA	13
5.2. RIDOTTA MOBILITÀ SPINALE	14
5.3. MANIFESTAZIONI PERIFERICHE	14
5.4. MANIFESTAZIONI EXTRA MUSCOLARI	15
<u>6. DIAGNOSI</u>	<u>15</u>
6.1. CRITERI DI NEW YORK	16
6.2. CRITERI AMOR E ESSG	17
6.3. CRITERI ASAS	18
<u>7. PATOGENESI.....</u>	<u>20</u>
7.1. IL DIFFICILE RUOLO DEI GENI.....	21
7.2. HLA	22
7.3. HLA-B27.....	23
7.4. TEORIE PATOGENETICHE.....	23

7.4.1. I PEPTIDI ARTRITOGENICI	24
7.4.2. HLA-B27 MAL RIPIEGATO	25
7.4.3. L'OMODIMERO	26
7.4.4. IL MICROBIOMA INTESTINALE	26
7.5. LE CITOCHINE	27
7.5.1. INTERLEUCHINE-23 (IL-23)	27
7.5.3. INTERLEUCHINA-17A (IL-17A)	27
7.5.5. SA E IL-23/IL-17A	28
7.5.6. ALTRE INTERLEUCHINE	29
7.6. ERAP	30
7.7. CELLULE B	30
<u>8. FATTORI DI RISCHIO</u>	<u>31</u>
8.1. LO STRESS MECCANICO.....	31
8.2. IL FUMO DI SIGARETTA	31
8.3. VITAMINA D	32
<u>9. CONCLUSIONI</u>	<u>32</u>
<u>2 – IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO</u>	<u>34</u>
<u>1. LINEE GUIDA.....</u>	<u>34</u>
1.1 ASAS/EULAR	34
1.2. LE RACCOMANDAZIONI ASAS SULL'USO DEGLI ANTI TNF-A NELLE SPAA	35
1.3. CRA/SRCC	36
1.4. ACR/SAA/SRTN	36
1.5. ASAS/EULAR 2016 SULLA TERAPIA DELLA SPAA	37
<u>2. PRINCIPI E RACCOMANDAZIONI.....</u>	<u>37</u>
2.1. I 5 PRINCIPI.....	37
2.2. LE 13 RACCOMANDAZIONI.....	39
<u>3. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO</u>	<u>41</u>

3.1 FANS.....	41
3.2. GLUCOCORTICOIDI	41
3.3. DMARD.....	42
3.3.1. METOTREXATO.....	42
3.3.2. SULFASALAZINA	43
3.3.3. TALIDOMEIDE.....	44
<u>4. TERAPIA BIOLOGICA.....</u>	<u>45</u>
4.1. TNFA	45
4.2. ANTI-TNFA	46
4.2.1. INFLIXIMAB (REMICADE)	47
4.2.2. ADALIMUMAB (HUMIRA)	48
4.2.3. ETANERCEPT (ENBREL)	48
4.2.4. GOLIMUMAB (SIMPONI)	49
4.2.5. CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA)	49
4.3. INIBITORI DELL'IL-17A	52
4.3.1. SECUKINUMAB (COSENTYX).....	53
4.3.2. IXEKIZUMAB (TALTZ)	53
4.4. TERAPIE A CONFRONTO.....	54
<u>5. TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO</u>	<u>55</u>
5.1. FISIOTERAPIA	55
5.2. ATTIVITÀ FISICA E STILE DI VITA.....	56
5.3. EDUCAZIONE.....	56
<u>6. CONCLUSIONI.....</u>	<u>57</u>
<u>3 – NUOVI FARMACI.....</u>	<u>58</u>
<u>1. INTERLEUCHINA 17</u>	<u>58</u>
1.1. INTERLEUCHINA 17 A E 17 F	59
1.1.1. BIMEKIZUMAB.....	60

1.1.2. BRODALUMAB.....	60
<u>2. JANUS CHINASI (JAK).....</u>	<u>61</u>
2.1. GLI INIBITORI DELLE JAK.....	63
2.1.1. TOFACITINIB.....	63
2.1.2. UPADACITINIB.....	64
2.1.3. FILGOTINIB.....	64
<u>3. GM-CSF.....</u>	<u>66</u>
<u>4. INTERLEUCHINA 23.....</u>	<u>66</u>
<u>5. RNA NON CODIFICANTI: FUTURI TARGET FARMACOLOGICI.....</u>	<u>67</u>
5.1. VIA DI SEGNALAZIONE WNT.....	68
5.2. VIA DI SEGNALAZIONE DEL TNF.....	68
5.3. VIA DI SEGNALAZIONE TGF β -BMP.....	69
5.4. VIA DI SEGNALAZIONE PRO SOPRAVVIVENZA MEDIATA DALLE CELLULE T.....	69
5.5. VIA DI ATTIVAZIONE NF- κ B.....	70
<u>6. LE NANOTECNOLOGIE.....</u>	<u>71</u>
6.1. I LIPOSOMI.....	71
6.2. NANOPARTICELLE POLIMERICHE.....	73
6.3. GLI IDROGELI.....	73
<u>7. CONCLUSIONI.....</u>	<u>74</u>
<u>4 – CONCLUSIONI.....</u>	<u>76</u>
<u>RIFERIMENTI.....</u>	<u>79</u>
<u>RINGRAZIAMENTI.....</u>	<u>101</u>

INTRODUZIONE

Ho sempre adorato le parole di Claudio Imprudente che invita a rendere le “sfidhe” delle “sfide” e ho avuto l’occasione di sperimentarle sulla mia pelle quando mi è stata diagnosticata la spondilite anchilosante nel 2017. Dopo un periodo di sconforto, ho abbracciato questa “filosofia” ed ho provato a rendere l’esperienza un’opportunità di crescita. Ricordandomi le sagge parole di una amica: “La salute la si risparmia quando la si ha”, ho cercato di modificare il mio stile di vita accettando i miei nuovi limiti e cercando di rallentare quelli futuri, curando maggiormente la mia salute fisica e mentale. Con il passare del tempo, i dolori della spondilite erano più un segnale di avviso da parte del mio corpo, in passato spesso ignorato.

Ecco che quando la Professoressa Chilin ha accettato la mia richiesta di tesi, alla ricerca di un argomento, ho subito pensato all’ “amica spondy”, così da approfondire meglio questa compagna di vita che mi sta insegnando tanto.

Nel primo capitolo illustro la patologia, la sua classificazione, l’epidemiologia, l’eziologia e i meccanismi fisiopatologici che la caratterizzano. Mi soffermo sulle cause genetiche e sui metodi diagnostici, così da porre delle solide basi per capire i meccanismi d’azione dei farmaci e dove si sta orientando attualmente la ricerca.

Nel secondo capitolo approfondisco le terapie presenti, le categorie farmacologiche, la farmacocinetica e farmacodinamica, quali sono le indicazioni terapeutiche.

Successivamente, descrivo lo stato dell’arte della ricerca su questa patologia e quali possono essere i futuri target terapeutici condivisi dalla comunità scientifica.

Termino con le conclusioni alla luce dello studio svolto e delle riflessioni personali.

1- LA SPONDILITE ANCHILOSANTE

1. DEFINIZIONE

La spondilite anchilosante (SA), dal greco *angkylos* - ricurvo e *spondylous* - colonna vertebrale, è una malattia reumatica infiammatoria cronica, ad evoluzione progressiva ed anchilosante, che interessa prevalentemente lo scheletro assiale, le articolazioni sacro-iliache e le entesi¹ (Consoli, 1996).

Ad eziologia parzialmente sconosciuta, è considerata la forma capostipite delle spondiloartriti sieronegative, un gruppo di malattie infiammatorie croniche articolari che condividono aspetti epidemiologici, patogenetici, clinici e radiologici (Angelo & Olivieri, 2008). L'evoluzione naturale della malattia consiste nella perdita della lordosi lombare con atrofia della muscolatura e, per compenso, accentuazione della cifosi toracica con l'appiattimento della curva lordotica cervicale (Frallonardo et al., 2011).

La comprensione del meccanismo patogenetico della malattia risulta complesso. Il 40% dei pazienti con SA ha un'inflammatione intestinale subclinica, suggerendo che all'origine della malattia possa esserci un coinvolgimento del microbiota intestinale (Garcia-Montoya et al., 2018).

2. CLASSIFICAZIONE

Le descrizioni più antiche risalgono al tempo di Galeno ma fu solo nel XIX secolo che la malattia poté essere diagnosticata con precisione sulla base dei rapporti di Vladimir Bekhterev, Adolph Strümpell e Pierre Marie (Garcia-Montoya et al., 2018)

Nel 1970 i medici descrissero per la prima volta i sintomi clinici condivisi delle spondiloartropatie sieronegative come categoria distinta dall'artrite reumatoide (Zochling & Smith, 2010).

¹ il breve segmento di tendine o di legamento che s'inserisce sull'osso.

2.1. Le spondiloartriti

La spondilite anchilosante (SA) è la patologia più caratteristica del gruppo delle **spondiloartriti** (SpA) assiali. Il termine **SpA** assembla un gruppo di malattie reumatologiche che hanno caratteristiche cliniche comuni:

- infiammazione delle sedi articolari: principalmente lo scheletro assiale e le sacroiliache;
- entesite: infiammazione dei tendini, legamenti e capsule articolari in sede inserzionale;
- coinvolgimento extra-articolare come: uveite, malattie gastrointestinali, lesioni muco-cutanee e coinvolgimento cardiaco;
- presenza dell'antigene leucocitario umano (Human Leukocyte Antigen HLA-B27) (Khan M. , 1992).

Sulla base del sintomo clinico dominante, i pazienti con SpA possono essere suddivisi in due gruppi:

- **SpA assiale:** principalmente sintomi assiali come mal di schiena, rigidità mattutina della colonna vertebrale;
- **SpA periferica:** principalmente sintomi periferici come artrite, entesite o dattilite (Poddubnyy, 2020)

La SpA assiale è stata ulteriormente suddivisa in due stadi della stessa malattia: la **SpA assiale pre-radiografica** (SpA-nonRx) e **SpA assiale radiografica** (axSpA), anche definita SA. Tali forme possono essere l'espressione della stessa malattia nei vari stadi (Boel et al., 2019).

2.2. Spondiloartriti sieronegative

Le SpA con impegno prevalentemente periferico sono un gruppo di artriti infiammatorie di tipo cronico che insorgono in individui geneticamente predisposti. Le forme che ne fanno capo comprendono:

- l'artrite psoriasica;
- l'entesoartrite enteropatica;
- l'entesoartrite reattiva;
- l'entesoartrite indifferenziata;
- la sindrome di SAPHO.

Sono definite sieronegative perché caratterizzate dall'assenza sierica di un anticorpo chiamato **fattore reumatoide (FR)**, presente invece in gran quantità nella maggior parte dei soggetti affetti da artrite reumatoide.

Le cause di queste patologie sono spesso connesse a fattori genetici come la presenza dell'antigene di istocompatibilità **HLA-B27**; possono essere determinate anche da reazioni autoimmuni, ovvero quando il sistema immunitario riconosce erroneamente come estranei i tessuti del suo stesso organismo e produce anticorpi contro le stesse cellule (Pappone, 2010).

3. EPIDEMIOLOGIA

La SA è la forma più classica tra le spondiloartriti sieronegative con una prevalenza che varia tra lo **0.03-1,8%**, a seconda della frequenza di HLA-B27 nella popolazione (Zochling & Smith, 2010), dell'etnia e dei criteri classificativi utilizzati (Angelo & Olivieri, 2008).

Esiste una **correlazione approssimativa tra la prevalenza di HLA-B27 e l'incidenza di questa malattia** in una popolazione specifica (Asim Khan, 1996). L'HLA-B27 è più diffuso nei paesi del Nord Europa ed è più alto nelle popolazioni eschimesi e negli indiani Haida². Nella popolazione caucasica varia tra lo 0,15-1,8%. In Giappone l'incidenza è stimata su 0,49 per 100.000 mentre in Norvegia è 10 su 100.000.

Nel centro del Vecchio Continente sembra che la prevalenza si aggiri attorno a 0,3%-0,5% per SA e 1-2-% per l'intero gruppo di spondiloartriti, il che equivale a quella per l'artrite reumatoide (Saraux et al., 1999).

In Italia, uno studio condotto nelle Marche ha mostrato una prevalenza dello 0,37% nella popolazione (de Angelis et al., 2007).

La malattia colpisce prevalentemente nell'**età giovanile**. Il sesso maschile è più frequentemente colpito rispetto alle femmine, con un rapporto di circa 2-1,1. Solitamente l'espressione clinica è più severa nel maschio (Angelo & Olivieri, 2008).

Recenti studi hanno sottolineato come pazienti maschi con axSpA abbiano più danni radiografici rispetto alle pazienti di sesso femminile. Le femmine, invece, hanno un danno da

² Sono un piccolo gruppo di indigeni nativi delle Haida Gwaii, nella Columbia Britannica (Canada), e dei territori circostanti che si affacciano sulla costa del Pacifico, suddivisi tra Canada e Stati Uniti.

malattia più grave a causa del ritardo diagnostico, della maggiore attività della malattia e di una minore efficacia del trattamento (Rusman et al., 2018).

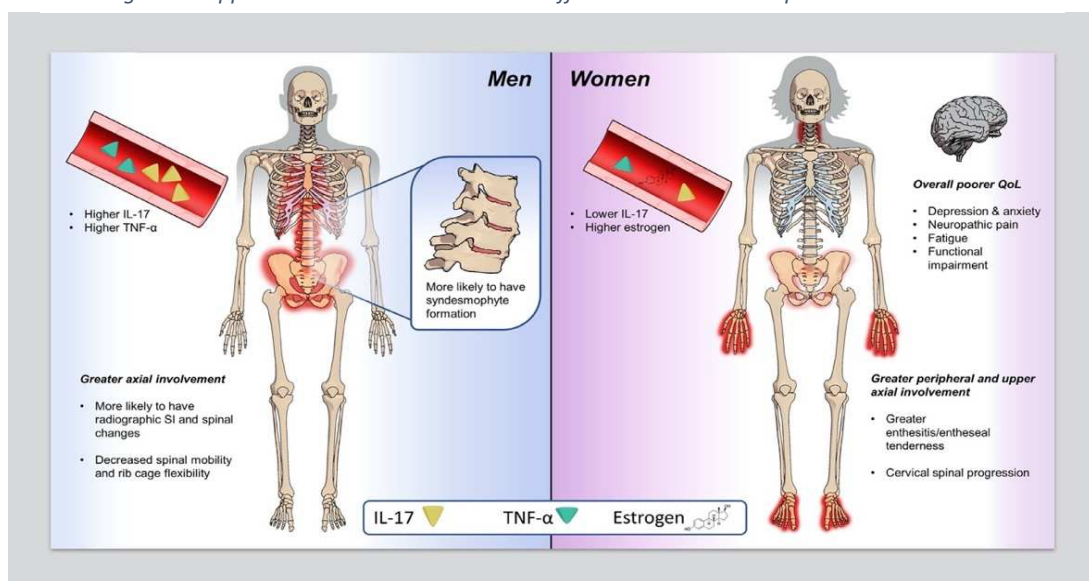
Circa l'80% dei pazienti sviluppa i primi sintomi in età inferiore ai 30 anni e meno del 5% dei pazienti in età superiore ai 45 anni (Feldtkeller et al., 2003)

4. DIFFERENZA DI GENERE

La SA è stata **tradizionalmente vista come una malattia prevalentemente maschile** con una prevalenza di circa 2-3 volte superiore negli uomini rispetto alle donne (Gran, 1985). Per questo, esistono una serie di pregiudizi implicati nella diagnosi e nei trattamenti di axSpA che possono portare a esiti peggiori nelle donne se non riconosciute precocemente. Le donne tendono ad avere meno danni strutturali sia nelle articolazioni sacroiliache sia nella colonna vertebrale (Sieper & van der Heijde, 2013).

Con l'adozione delle **più recenti indicazioni diagnostiche**, in particolare per la fase precoce di malattia, si mette in evidenza che la SpA-nonRx può avere una prevalenza sovrapponibile sia negli uomini sia nelle donne (Sieper & van der Heijde, 2013). Alcuni ricercatori hanno evidenziato che una percentuale maggiore di donne rispetto agli uomini potrebbe essere inquadrata come SpA-nonRx. Il genere maschile è stato implicato come fattore di rischio per la progressione da SpA-nonRx ad axSpA radiografica, ma questo non è stato esaminato in studi longitudinali (Ellinghaus et al., 2016). Come mai queste differenze?

Figura 1: rappresentazione schematica delle differenze di sesso nella spondiloartrite assiale.



4.1. Espressione genica

I profili di espressione genica possono differire tra uomini e donne con SA e queste differenze potrebbero avere un ruolo nella definizione della progressione della malattia. Un recente studio ha identificato una serie di modelli di espressione genica condivisa negli uomini e nelle donne con SA, anche se gli uomini hanno mostrato ulteriori variazioni nell'espressione genica che le donne non hanno (Gracey et al., 2016). Un altro studio ha rivelato che diversi loci del gene ANKH erano associati a SA nel paziente maschio rispetto al paziente femmina (H. Tsui et al., 2005). Il **gene ANKH** codifica per una proteina anchilosante progressiva, che è coinvolta nel danno strutturale nei pazienti con axSpA. Inoltre, sono state riscontrate differenze di sesso nell'**aplotipo TNAP** (fosfatasi alcalina non specifica per il tessuto), che gioca con il gene ANKH un ruolo nell'ossificazione. Questo specifico aplotipo TNAP era associato alla SA negli uomini, ma non alle donne (H. W. Tsui et al., 2007).

4.2. Differenza ormonale

Anche la differenza ormonale tra uomini e donne è una potenziale fonte di divergenza nella manifestazione eziologica di axSpA. È stato dimostrato che **l'estrogeno inibisce la produzione di TNF- α** , influenzando le vie dell'infiammazione nelle donne. Uno studio ha rivelato una diminuzione dell'artrite e dell'attività clinica in 17 pazienti femmina con SA dopo la terapia estrogenica orale (Jimenez-Balderas et al., 1990).

Hanno anche dimostrato che nelle pazienti di sesso femminile in premenopausa con SA attiva, i livelli di estrogeni erano più bassi rispetto alle femmine con malattia inattiva e significativamente più bassi rispetto ai controlli. Tuttavia, uno studio più recente non ha mostrato né differenze di insorgenza né gravità in 571 pazienti femmina con SA, di cui 448 donne avevano usato estrogeni orali e 123 no (Mahendira et al., 2014).

In uno studio di revisione e caso-controllo su 50 maschi e 10 femmine con SA, Giltay et al. hanno descritto che i livelli sierici di testosterone non erano elevati nei pazienti con SA rispetto ai controlli e non sembravano influenzare la progressione (Giltay, et al., 1998). Tuttavia, il precursore sia del testosterone che dell'estradiolo, il **deidroepiandrosterone (DHEAS)**, che **migliora la risposta immunitaria Th1**, potrebbe svolgere un ruolo nell'insorgenza e nella gravità dell'SA (Giltay et al., 1999).

4.3. Risposta immunitaria

Recenti pubblicazioni hanno rivelato una differenza di sesso nella risposta immunitaria della **citochina TNF α e dell'interleuchina IL-17A**. I pazienti maschi affetti da axSpA hanno mostrato livelli significativamente elevati di TNF α e IL-17A rispetto alle pazienti femmine (Gracey et al., 2016).

Inoltre, nei pazienti con SA con sindesmofiti³, gli uomini presentavano livelli significativamente più alti di IL-18, mentre le donne mostravano livelli di IL-6 più elevati (W. N. Huang et al., 2012).

È poi stato osservato un distinto dimorfismo sessuale nello stato di attivazione del sistema immunitario nei pazienti con SA, in particolare nell'asse Th17 (Gracey et al., 2016) che potrebbe suggerire un trattamento della SA specifico per il genere.

Questi risultati, considerando le differenze sessuali nella risposta immunitaria, nelle associazioni genetiche e negli ormoni sessuali, mostrano meccanismi biologici, che potrebbero contribuire a diverse manifestazioni di malattia, percezione della malattia e risposta al trattamento negli uomini e nelle donne con axSpA (Rusman et al., 2018).

5. CARATTERISTICHE CLINICHE

5.1. Mal di schiena

Circa il 5% della lombalgia cronica è attribuibile a diagnosi di SpA.

Il tipico sintomo è rappresentato da una **lombalgia cronica** e/o da un dolore al gluteo (sintomatologia compatibile con dolore da sciatica mozzo) di tipo infiammatorio.

Il dolore è tipicamente ad esordio insidioso, profondo e mal definito, prevalentemente localizzato nella regione delle articolazioni sacroiliache. Inizialmente il dolore può essere monolaterale o con andamento alternante, entro pochi mesi diventare persistente e bilaterale estendendosi anche nella regione lombare. Si associa al dolore una **rigidità**

³ I sindesmofiti sono ponti ossei tra le vertebre che si formano per entesite ossificante delle fibre esterne dell'anulus fibroso del disco intervertebrale e per osteite delle zone d'inserzione dei piatti.

mattutina, che può avere una durata di alcune ore e che si attenua con il movimento (Angelo & Olivieri, 2008).

Importante da un punto di vista diagnostico è **distinguere il dolore infiammatorio da quello meccanico**, dovuto a sforzi muscolari, come mostrato nella tabella (Golder & Schachna, 2013). Due caratteristiche molto specifiche del mal di schiena infiammatorio sono l'alternanza del dolore ai glutei e il risveglio nella seconda metà della notte con dolore vertebrale e rigidità. **Tale dolore migliora con l'esercizio fisico e peggiora con il riposo.**

La presenza di "mal di schiena" infiammatorio da solo non è sufficiente per porre diagnosi di SpA, ma è un importante passo iniziale per l'approccio diagnostico e può essere usato per la preselezione di pazienti con alta probabilità di axSpA tra ai pazienti con il "mal di schiena" con definito cronico (Poddubnyy et al., 2015).

Tabella 1: caratteristiche del mal di schiena infiammatorio e meccanico

	Infiammatorio	Meccanico
Età di insorgenza dei sintomi	< 40 anni	Qualsiasi età
Inizio	Insidioso, persiste per > 3 mesi	Variabile
Attività	Migliora con l'esercizio	Migliora con il riposo
Rigidità mattutina	Moderato, persiste per > 45 minuti	Lieve, di breve durata
Marcatori infiammatori	Elevati nel 50-70%	Normale

5.2. Ridotta mobilità spinale

Nella malattia in fase avanzata, l'infiammazione cronica e progressiva porta a **danno articolare** con la fusione dell'articolazione sacroiliaca e ossificazione della colonna vertebrale con progressiva perdita di movimento, perdita della lordosi lombare e cifosi ed escursione respiratoria limitata. Il segno radiografico di colonna vertebrale con aspetto a "bambù" è l'espressione di danno radiologico di malattia in fase avanzata (Ebrahimiadib et al., 2021).

5.3. Manifestazioni periferiche

L'**artrite** in SpA è normalmente meno erosiva rispetto all'artrite reumatoide ed è considerata secondaria al danno entesitico nelle SpA (Schett et al., 2017). La frequenza dell'artrite

periferica nella SpA varia in un intervallo sub-stanziale (26-62%) e sembra essere più comune nella popolazione sudamericana rispetto a quella europea (Rudwaleit et al., 2004). In alcune forme di SpA, l'artrite può avere un decorso distruttivo grave, spesso associata a un'età di insorgenza in giovane età e a una malattia assiale più grave (Calin & Elwood, 1988).

L'**infiammazione delle entesi** può potenzialmente influenzare qualsiasi struttura, comprese le regioni assiali e periferiche del sistema muscolo-scheletrico; tuttavia, nel contesto della diagnosi/classificazione della SpA, di solito viene considerata l'entesite periferica. La diagnosi clinica di entesite potrebbe essere difficoltosa; **l'ecografia e la risonanza magnetica** possono essere utili per la conferma obiettiva dell'infiammazione dell'entesi.

La **dattilite** è una manifestazione tipica della SpA con infiammazione contemporanea e coinvolgimento dei tendini flessori (tendinite ed entesite) e della sinovite delle articolazioni interfalangee delle dita della mano o del piede da 1 a più di 1. Analogamente all'artrite periferica, ci sono differenze geografiche sub-stanziali nella frequenza dell'entesite e della dattilite che si traducono in una sostanziale variazione della sensibilità di questi parametri per la diagnosi delle SpA. Allo stesso tempo, la specificità diagnostica dell'entesite (circa il 90% per l'entesite del tallone) e della dattilite (circa il 96%) è piuttosto alta (Rudwaleit et al., 2006).

5.4. Manifestazioni extra muscolari

L'**uveite anteriore** acuta è tra le manifestazioni extra-articolare la più frequente (25-30%). Le manifestazioni oculari non sono correlate all'attività della malattia articolare e sono più frequenti nei pazienti con HLA-B27 positivi. L'attacco è tipicamente acuto e monolaterale, anche se può essere alternante (Angelo & Olivieri, 2008).

La **psoriasi** può essere trovata in circa il 10% dei pazienti con SpA mentre la **malattia infiammatoria intestinale** clinicamente manifesta (morbo di Chron o colite ulcerosa) è presente nel 2-7% dei pazienti con SpA (Rudwaleit, Haibel, et al., 2009).

6. DIAGNOSI

La diagnosi di SpA è ancora oggi spesso una diagnosi che viene posta con un ritardo di anni, ma l'evoluzione delle tecniche diagnostiche e di classificazione ha sostanzialmente migliorato la possibilità di una **diagnosi precoce**. Allo stesso tempo, sono state sollevate serie preoccupazioni sulla specificità del metodo e sui relativi falsi-positivi. Questo aspetto è

direttamente correlato all'applicazione dei criteri di classificazione, che non sono criteri diagnostici per la diagnosi di SpA nella pratica clinica (Poddubnyy, 2020). Di seguito viene riportata la descrizione dei vari criteri diagnostici.

6.1. Criteri di New York

Inizialmente, la diagnosi di SA veniva formulata utilizzando i criteri di New York (NY) (Linden et al., 1984), che prevedono la presenza di segni di sacroileite in radiologia convenzionale (almeno di grado 2 se bilaterale, o di grado 3-4 se monolaterale)⁴ in associazione ad almeno un elemento tra:

- rachialgia infiammatoria cronica;
- limitazione della mobilità della colonna lombare;
- limitazione dell'espansione della gabbia toracica.

Per la diagnosi definitiva serve quindi un parametro clinico e uno radiologico contemporaneamente (tabella 2). **Questi criteri presentano alcuni limiti:** l'evidenza radiologica compare tardivamente; inoltre si perdono le informazioni che si possono avere con una storia approfondita del paziente. Per questo motivo si è sentito il bisogno di aggiornare i criteri diagnostici.

Tabella 2: criteri classificativi per la spondilite anchilosante (criteri di New York modificati)

1	Lombalgia di durata superiore a 3 mesi che recede con il movimento e non migliora con il riposo
2	Limitazione funzionale del rachide lombare nel piano sagittale e frontale
3	Ridotta espansione toracica corretta per sesso e per età
4	Sacroileite bilaterale di grado 2-4 o monolaterale di grado 3-4
Spondilite anchilosante definita in caso di presenza del criterio radiologico (4) più un criterio clinico (1-3)	

⁴ Grado 0 (normale) = margini e rima normali; grado 1 (sospetta sacroileite) = perdita di definizione della rima; grado 2 (sacroileite minima) = sclerosi, piccole erosioni, pseudo allargamento; grado 3 (sacroileite moderata) = sclerosi, erosioni grossolane, riduzione della rima; grado 4 (anchilosi) = scomparsa della rima per fusione completa.

6.2. Criteri Amor e ESSG

Con il tentativo di superare la scarsa sensibilità dei criteri di NY modificati e nel caratterizzare l'intero spettro clinico della SpA, negli anni '90 sono stati formulati i criteri di Amor e quelli del gruppo di Studio Europeo delle Spondiloartropatie che presentano numerosi punti di contatto.

I **criteri di Amor** (Amor et al., 1990) non sono criteri diagnostici, ma il raggiungimento di almeno 6 punti nella valutazione di un set di caratteristiche cliniche tipiche delle spondiloartriti (tabella 3) pone la possibilità di una diagnosi.

Tabella 3: criteri di Amor e punteggi attribuiti ad ogni condizione clinica.

Condizione cliniche al momento della valutazione specialistica o in anamnesi	punti
Dolore notturno con rigidità mattutina	1
Oligo artrite asimmetrica	2
Glutalgia	1
se alternante alla natica destra o sinistra	2
Irite	2
Dattilite	2
Entesite di tallone o fascite plantare	2
Uretrite non gonococcica o cervicite antecedente al massimo di 4 settimane l'artrite	1
Diarrea acuta antecedente al m massimo di 4 settimane l'artrite	1
Psoriasi, balanite o malattie infiammatorie croniche intestinali	2
Sacroileite all'RX (se bilaterale di grado ≥ 2 , se monolaterale ≥ 3)	3
Positività di HLA-B27 o anamnesi familiare positiva per SA, Sindrome di Reiter, malattia infiammatoria cronica intestinale, uveite o psoriasi	2
Buona risposta ai FANS entro 48h, o recidiva al dolore entro 48h dalla sua sospensione	2

I **criteri ESSG** (Dougados et al., 1991) introducono anche il concetto di forme a prevalente localizzazione assiale o periferica, prevedono la presenza di rachialgia infiammatoria o sinovite ad almeno una tra le caratteristiche elencate (tabella 4).

Tabella 4: criteri ESSG per la diagnosi di Spondiloartrite

Presenza di	Rachialgia infiammatoria
	Sinovite asimmetrica
	Prevalente agli arti inferiori
E uno o più dei seguenti elementi:	anamnesi familiare positiva (SA, psoriasi, uveite acuta, artrite reattiva, malattia infiammatoria cronica intestinale);
	Psoriasi;
	Malattia infiammatoria cronica intestinale (M. di Cronh, colite ulcerosa);
	Uretrite, cervicite o diarrea acuta entro 1 mese dalla comparsa dell'artrite;
	Glutalgia anteriore;
	Entesite (tallone);
	Sacroileite.

6.3. Criteri ASAS

Nel 2004 un gruppo internazionale di clinici e di rappresentanti dell'industria farmaceutica (la Società Internazionale per la Valutazione delle Spondiloartriti - ASAS) ha iniziato a lavorare per modificare i criteri classificativi delle spondiloartriti, ponendo attenzione sull'espressione assiale (axSpA), in particolare sulla SpA senza segni di sacroileite in radiologia convenzionale (SpA-nonRx) (Rudwaleit, van der Heijde, et al., 2009).

Tali modificazioni si è resa necessaria per i seguenti motivi:

- utilizzando i criteri di New York modificati, il lungo intervallo di tempo che intercorre fra la comparsa di segni clinici e radiologici di sacroileite condiziona un ritardo nella diagnosi di SA;
- la risonanza magnetica (RM) ha documentato una sensibilità nell'identificare tali segni in fasi molto più precoci;
- l'attuale disponibilità di farmaci efficaci nella terapia della SA.

Nel 2009 sono stati predisposti i criteri ASAS per la diagnosi delle spondiloartriti assiali (tabella 5).

Tabella 5: criteri ASAS per la diagnosi di spondiloartrite assiale (applicabile a pazienti con dolore lombare da 3 o più mesi e comparso prima dei 45 anni di età)

Presenza di	Sacroileite all'imaging con ≥ 1 caratteristica di SpA
Caratteristiche cliniche/laboratoristiche di SpA	Rachialgia infiammatoria;
	Artrite;
	Entesite (tallone);
	Uveite;
	Dattilite;
	Psoriasi;
	M. Di Crohn/ colite ulcerosa;
	Buona risposta ai FANS;
	Storia familiare di SpA;
	HLA-B27;
	PCR elevata.

Tali criteri, applicabili ai pazienti con rachialgia di durata superiore ai 3 mesi esordita prima dei 45 anni di età, richiedono:

- la presenza di segni radiologici di sacroileite, anche solo alla RM, associati con almeno una tra le caratteristiche cliniche/laboratoristiche elencate nella tabella 3;
- oppure la presenza di HLA-B27 associata con almeno 2 delle stesse caratteristiche cliniche/laboratoristiche sopra citate.

Questi nuovi criteri includono la possibilità di diagnosticare la SpA anche in assenza di segni radiografici. In questo gruppo sono compresi sia pazienti con segni infiammatori documentati solo alla RM sia pazienti senza alcuna evidenza strumentale di infiammazione alle sacroiliache o alla colonna (Bezzi et al., 2017).

Con diagnosi e trattamento precoci, è possibile prevenire danni permanenti alla cartilagine e erosioni ossee che causano deformità spinali.

Sebbene non sia possibile sviluppare un approccio diagnostico universale, i fondamentali principi diagnostici possono essere chiaramente così definiti: considerare la probabilità della malattia, valutare i risultati positivi e negativi dei test diagnostici, escludere altre entità, stimare la probabilità della malattia (Poddubnyy, 2020).

7. PATOGENESI

Nonostante il crescente progresso nella conoscenza e nella disponibilità di nuove opzioni terapeutiche per il trattamento della SA, **la patogenesi sottostante rimane ancora in gran parte sconosciuta.**

Secondo le ipotesi attuali, la SA è sia una malattia autoinfiammatoria che coinvolge un'ampia varietà di cellule del sistema immunitario innato (ad esempio, neutrofili, macrofagi, cellule linfoidi innate) sia una malattia autoimmune in cui intervengono linfociti autoreattivi (Mauro et al., 2021). Il successo del trattamento dei pazienti affetti da SA con terapie che inibiscono il TNF- α e l'IL-17 conferma il coinvolgimento di entrambi i bracci, innati e adattativi, del sistema immunitario nel processo della malattia.

Tutte le prove disponibili indicano che **l'asse IL-23/IL-17** è fondamentale nella patogenesi (Sieper et al., 2019).

Lo stress biomeccanico, soprattutto nei siti entesici, sembra giocare un ruolo importante nella fase di esordio della malattia in individui (geneticamente) suscettibili (Watad et al., 2018).

La forte associazione (80-95% dei pazienti) con il gene HLA-B27, un antigene di superficie di classe I codificato dal locus B del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), sostiene in modo determinante **il ruolo centrale dell'HLA-B27** nella patogenesi della SA (Thomas & Brown, 2010).

Oltre all'HLA-B27 e ad altri geni MHC di classe I e II, gli studi di associazione genomica (GWAS) hanno identificato una serie di polimorfismi a singolo nucleotide in altri locus genetici come fattori di rischio per lo sviluppo della SA. Questi locus genetici, tra gli altri, includono geni codificanti molecole coinvolte nell'elaborazione dell'antigene, come le aminopeptidasi 1 e 2 associate al reticolo endoplasmatico (ERAP1 ed ERAP2) e geni direttamente o indirettamente

coinvolti nell'asse IL-23/IL-17 e nelle risposte Th17⁵ e Th1⁶ (compresi i geni che codificano per IL-23R, IL-17A, IFN- γ) (Liu et al., 2020).

7.1. Il difficile ruolo dei geni

La SA è ampiamente considerata una malattia ereditaria, caratterizzata da un'alta associazione con l'**HLA-B27** la cui prevalenza si aggira attorno al 90%. Tuttavia l'allele HLA-B27 rappresenta solo il 20% dell'effetto genetico ed altri locus genetici possono essere implicati.

I casi di SA che non presentano positività per HLA-B27 sono > 10% e i tassi di concordanza tra gemelli non sono del 100%. Sono stati riportati tassi di concordanza del 63% e del 27%, rispettivamente, per i gemelli monozigoti (17 su 27 pazienti) e dizigoti (4 su 15 pazienti) con positività per l'HLA-B27 (Brown et al., 1997). Tuttavia, l'HLA-B27 è ancora considerato un importante fattore fortemente associato allo sviluppo della SA, in particolare per la frequente correlazione tra positività per l'HLA-B27 e l'entità e la gravità delle lesioni dell'edema midollare nelle articolazioni sacroiliache già nelle fasi iniziali della malattia (Bennett et al., 2008).

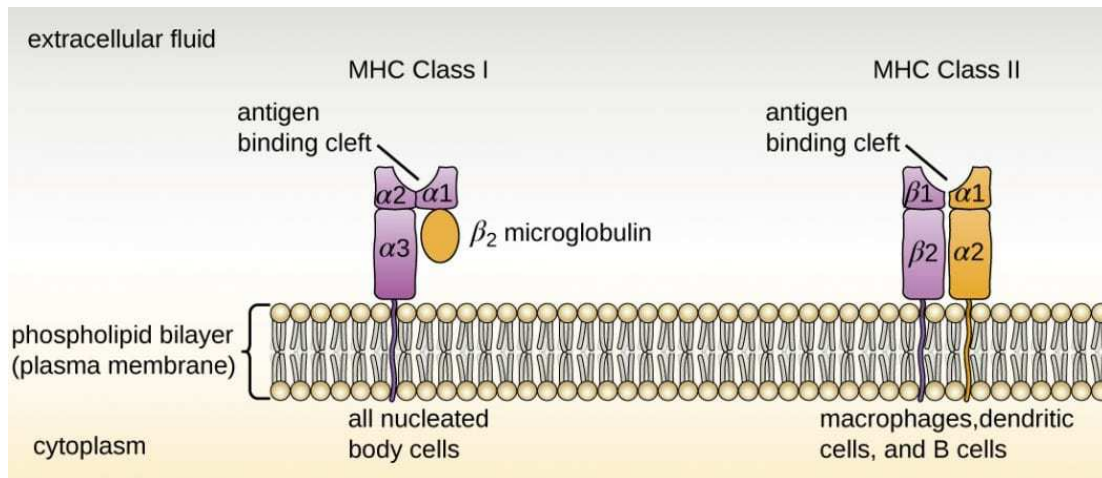
La scoperta più significativa degli ultimi anni è stata l'**interazione ERAP1**, la proteina del reticolo endoplasmatica aminopeptidasi, con gli alleli del locus HLA-B, con conseguente aumento del rischio di sviluppo della SA. Il meccanismo patogenetico con cui tale molecola determina un aumentato rischio di sviluppo della patologia rimane tuttora sconosciuto: tuttavia è noto che la presenza di questo gene non è correlata alla gravità radiografica della malattia (Garcia-Montoya et al., 2018)

⁵ Il ruolo dei linfociti Th17 è principalmente la risposta a funghi e batteri (soprattutto nel tratto gastrointestinale) richiamando i leucociti in sede di infezione.

⁶ Il ruolo dei linfociti Th1 è principalmente la risposta a microbi intracellulari tramite l'attivazione di macrofagi.

7.2. HLA

Figura 2: complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC)



L'antigene di istocompatibilità (human leukocyte antigen, HLA) rappresenta una parte importante del sistema immunitario ed è codificato da geni che sono localizzati sul cromosoma 6. Esso codifica per le molecole della superficie cellulare specializzate nel presentare i peptidi antigenici al recettore delle cellule T.

Le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità che presentano l'antigene sono suddivise in 2 classi principali ma ci soffermeremo a descrivere la prima classe, quella più interessante alla trattazione.

Le molecole del **complesso maggiore di istocompatibilità di classe I** sono presenti come glicoproteine transmembrana localizzate sulla superficie di tutte le cellule nucleate (figura 2). Sono formate da una catena pesante α legata a una molecola di β 2-microglobulina. La catena pesante consiste in 2 domini deputati al legame del peptide, un dominio immunoglobulina (Ig)-simile, ed in una regione transmembrana con una coda citoplasmatica. La catena pesante della molecola di classe I viene codificata da geni situati nei loci HLA-A, HLA-B e HLA-C.

Ai singoli antigeni appartenenti al sistema HLA, codificati dai loci dei geni di classe I e II e definiti sierologicamente, è stata assegnata una **nomenclatura** standard: HLA-A1, -B5, -C1, -DR1. Gli alleli definiti con il sequenziamento del DNA sono denominati in modo da identificare il gene, seguiti da un asterisco, da numeri che rappresentano il gruppo allelico, da due punti e da numeri che rappresentano l'allele specifico. A volte vengono aggiunti dei numeri dopo i due punti per identificare varianti alleliche che codificano proteine uguali, e dopo altri due

punti, vengono aggiunti altri numeri per indicare i polimorfismi intronici o nelle regioni non codificanti in 5' o 3'. Es: A*02:101:01:02, DRB1*03:01:01:02 (Delves, 2021).

7.3. HLA-B27

La SA è stata a lungo associata all'eredità dell'allele HLA-B27 (Schlosstein, Terasaki, Bluestone, & Pearson, 1973), rappresentando una delle associazioni genetiche più forti di qualsiasi malattia umana comune.

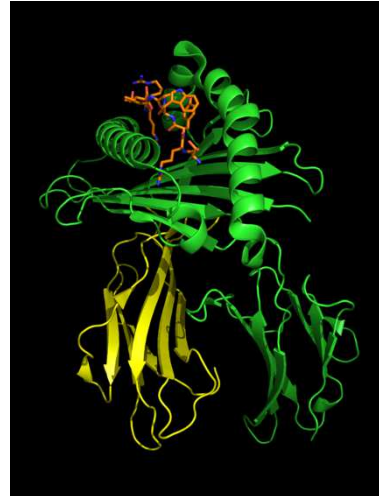
La famiglia HLA-B27 presenta un **elevato grado di polimorfismo genetico** ed è composta da 328 alleli e 231 sottotipi proteici che vanno da HLA-B*27:01 a HLA-B*27:232 (il sottotipo HLA-B*27:22 è risultato errato ed è stato ritirato); questi sottotipi differiscono l'uno dall'altro solo per pochi aminoacidi, che possono alterare la specificità di legame peptidico della molecola (Bennett et al., 2008).

La probabile forma ancestrale di HLA-B27 è B*27:05, che è il sottotipo più comune nelle popolazioni bianche europee. Dei 136 sottotipi segnalati di HLA-B27: B*27:02, B*27:03, B*27:04, B*27:05 e B*27:10 sono stati identificati come gli alleli maggiormente predisponenti al rischio di sviluppo della SA in varie popolazioni ed etnie, mentre: B*27:06 e B*27:09 appaiono come alleli non associati alla malattia. Le varianti producono modifiche nella struttura biochimica della proteina, portando a una conformazione alterata della catena pesante HLA o alla presentazione alternativa di peptidi (Bowness, 2015).

7.4. Teorie patogenetiche

Nonostante l'intensa ricerca, **il ruolo patogeno dell'HLA-B27 rimane tuttora poco chiaro**. Quattro teorie principali sono state avanzate con vari gradi di evidenza (figura 4): la teoria dei peptidi artritogenici, l'ipotesi HLA-B27 mal ripiegata, l'ipotesi degli omodimeri della superficie cellulare e gli studi sul microbioma intestinale (Simone et al., 2018).

*Figura 3: HLA-B*2705-peptide (catena A mostrata nella vignetta verde, catena B mostrata nella vignetta gialla) complessato a un frammento della nucleoproteina dell'influenza NP383-391 (arancione).*



7.4.1. I peptidi artritogenici

La teoria dei **peptidi artritogenici** propone che HLA-B27 svolga un ruolo patogeno centrale nella presentazione di peptidi specifici per le articolazioni alle cellule T citotossiche CD8+.

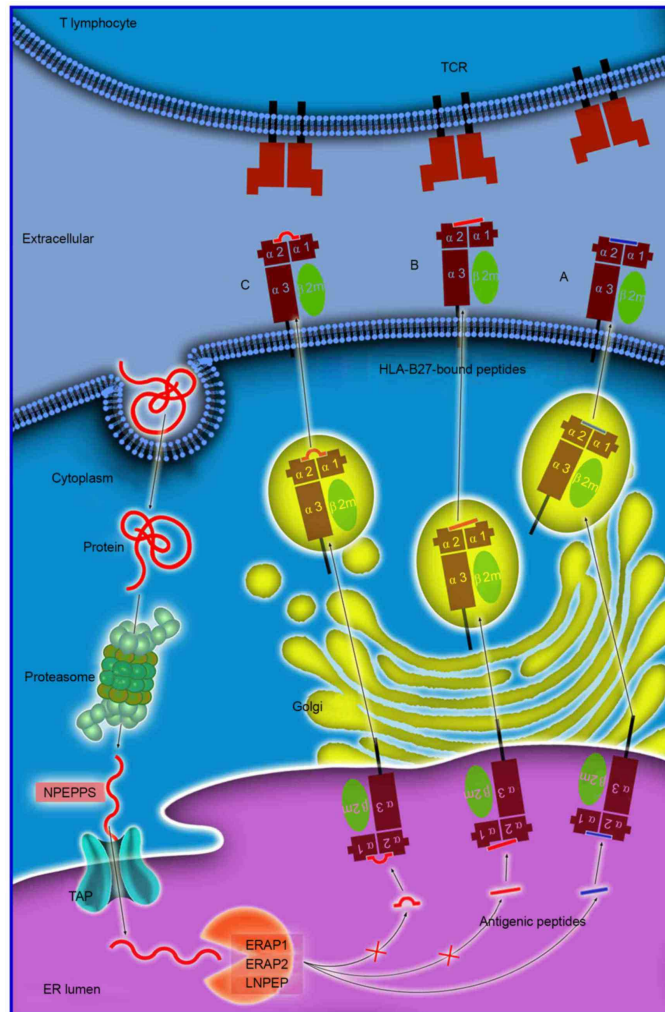
Specifici peptidi self o ambientali sono proposti per legarsi ed essere presentati da HLA-B27, al fine di attivare le cellule CD8+.

Numerose proteine vengono inizialmente degradate in frammenti peptidici di lunghezza fino a 25 aminoacidi dal complesso proteasoma a più unità, seguito da NPEPPS. TAP trasporta preferenzialmente peptidi di antigene di 8-16 residui nell'ER. I precursori estesi all'N-

terminale saranno ulteriormente scissi da ERAP1/ERAP2/LNPEP in oligopeptidi di 8 o 9 residui, lunghezza ottimale per il legame con HLA-B27. I peptidi entrano successivamente (A) nell'apparato di Golgi per la generazione di epitopi maturi. Tuttavia, vari peptidi più lunghi possono legarsi all'HLA-B27, dove risiedono nel solco peptidico dell'HLA-B27 con (B) un terminale C sporgente o (C) un rigonfiamento al centro. Questi peptidi legati all'HLA-B27 possono essere altamente immunogeni e possono stimolare un repertorio di risposta delle cellule T estremamente selettivo (B. Chen et al., 2017).

Finora non sono stati identificati peptidi artritogenici convincenti nella SA (Appel et al., 2004). Inoltre, la malattia si verifica nel modello di ratto transgenico HLA-B27 anche in assenza di cellule CD8+ (Taurog et al., 2009).

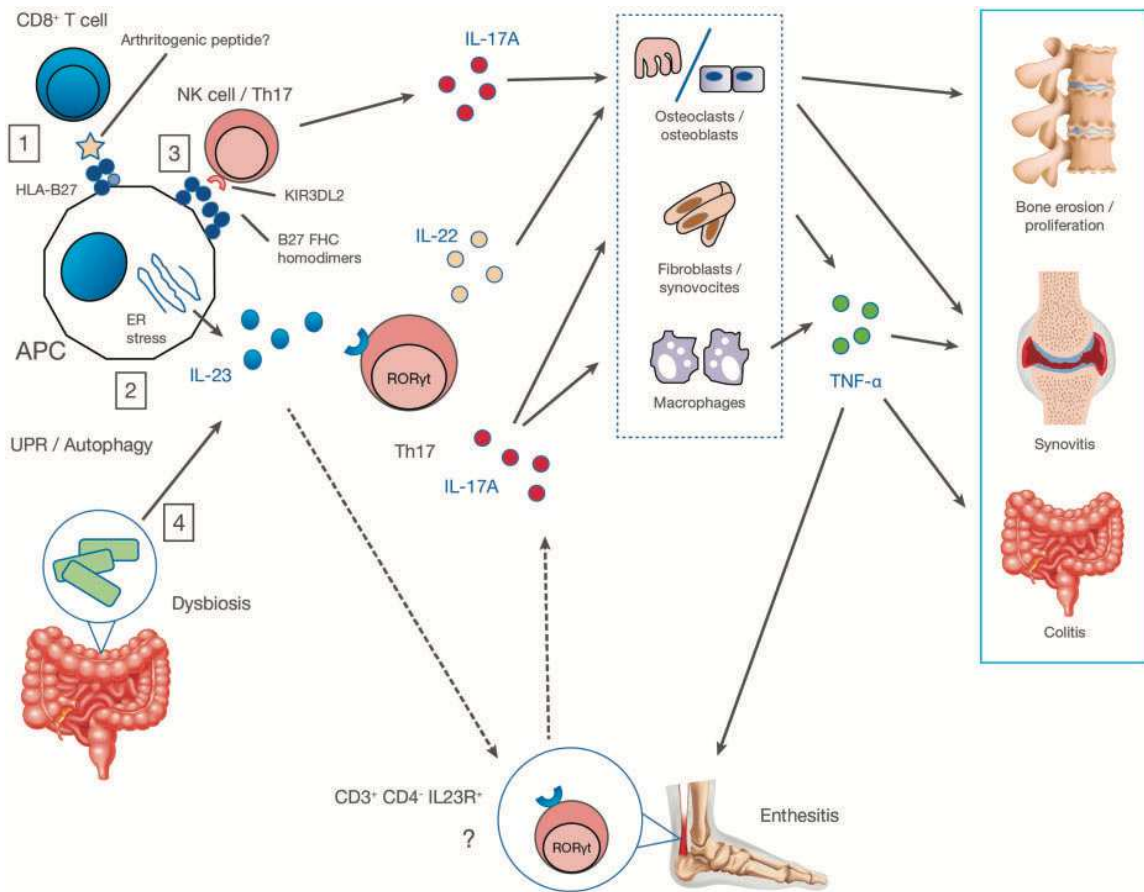
Figura 4: meccanismi patogenetici proposti nella SA



7.4.2. HLA-B27 mal ripiegato

La seconda ipotesi "**misfolding di HLA-B27**" suggerisce che HLA-B27 tende a ripiegarsi male e ad accumularsi nel reticolo endoplasmatico, innescando una risposta allo stress che si traduce nel rilascio di IL-23 (Mear et al., 1999). Ciò è stato osservato nel modello transgenico del ratto HLA-B27, in cui il ripiegamento errato HLA-B27 nei macrofagi ha portato alla sovra regolazione di IL-23 (DeLay et al., 2009). Tuttavia, nei pazienti con SA, gli studi sulle biopsie intestinali non hanno mostrato alcuna evidenza di risposta a proteine mal ripiegate ma hanno invece evidenziato processi di autofagia (la risposta intracellulare osservata nei macrofagi determinante la degradazione delle proteine correttamente piegate) (Ciccia et al., 2014). Quindi, il ruolo dell'UPR⁷ nell'infiammazione guidata da HLA-B27 rimane non provato.

Figura 5: legenda NPEPPS, aminopeptidasi sensibile alla puromicina; TAP, transporter, ATP-binding cassette subfamily B member; HLA, human leukocyte antigen; ER, reticolo endoplasmatico; ERAP1/2, aminopeptidasi 1/2 del reticolo endoplasmatico; LNPEP, leucyl cysti



⁷ L'unfolded protein response: risposta a proteine mal ripiegate

7.4.3. L'omodimero

La terza ipotesi è il "**modello di omodimero HLA-B27**", che supporta l'opinione che gli omodimeri HLA-B27 abbiano un'interazione anormale con le cellule T natural killer e CD4. Le catene pesanti HLA-B27 hanno una spiccata tendenza a legarsi tra di loro e a formare omodimeri in virtù della presenza di un residuo di cisteina in posizione 67 nel dominio 1. Questi omodimeri sono stati rilevati sulla superficie cellulare e sono riconosciuti dai recettori KIR⁸ e dai recettori leucocitari simili alle immunoglobuline. Come e se l'omodimerizzazione influisca sulla predisposizione alla SA non è chiaro, soprattutto perché i sottotipi HLA-B27 associati alla SA (HLA-B*27:02, B*27:04, B*27:05, B*27:07) e quelli non associati alla malattia (B*27:06, B*27:09) condividono questa proprietà (Sian et al., 2019).

7.4.4. Il microbioma intestinale

Sulla base delle attuali conoscenze della patogenesi della SA, è molto probabile che il microbioma svolga un ruolo, soprattutto in coloro che sono già geneticamente predisposti. In uno studio trasversale che ha valutato la relazione tra l'attività della malattia e le infezioni tra i pazienti messicani con diverse forme di SpA, è stato riscontrato un maggior numero di infezioni tra i soggetti con positività all'HLA-B27, in particolare infezioni enteriche (Martínez et al., 2004), sostenendo così un ruolo della genetica e delle infezioni microbiche nello sviluppo della SA.

L'HLA-B27 può aumentare la suscettibilità allo sviluppo della SA alterando il microbioma intestinale e visualizzando una serie separata e divergente di peptidi nell'intestino, introducendo così un microambiente che porta allo squilibrio microbico, all'infiammazione e alla conseguente sovrapproduzione di IL-23 e di altri mediatori pro infiammatori (Martínez et al., 2004).

⁸ KIR (Killer-cell Immunoglobulin-like receptors): recettori inibitori extracellulari presenti su le cellule NK

7.5. Le citochine

7.5.1. Interleuchine-23 (IL-23)

L'interleuchina-23 (IL-23) è una citochina pro infiammatoria composta da due subunità, IL-23A (p19) e IL-12/23B (p40), quest'ultima condivisa con l'interleuchina-12 (IL-12) (figura 6). L'IL-23 è prodotta principalmente dai **macrofagi** e dalle cellule **dendritiche**, in risposta a segnali esogeni o endogeni, e guida la differenziazione e l'attivazione delle cellule T helper 17 (Th17) con conseguente produzione di IL-17A, IL-17F,

IL-6, IL-22 e fattore di necrosi tumorale α (TNF- α). Sebbene l'IL-23 svolga un ruolo centrale nella risposta immunitaria protettiva alle infezioni batteriche e fungine, è stato dimostrato che la sua disregolazione esacerba l'infiammazione cronica immuno-mediata.

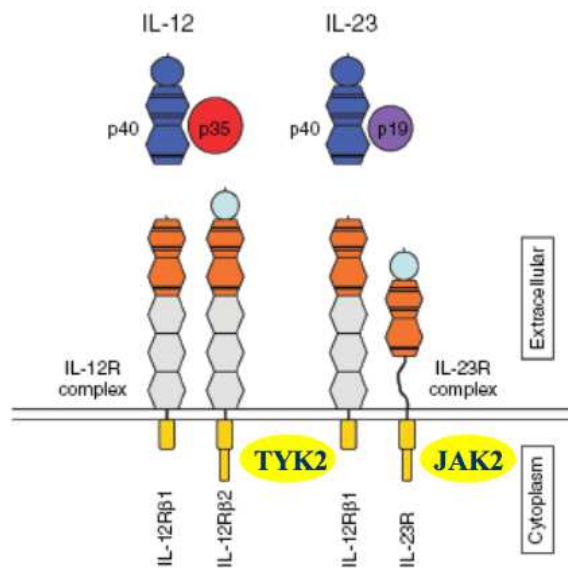
Il ruolo principale dell'IL-23 è quello di indurre la differenziazione delle cellule $\alpha\beta$ T CD4+ naïve (cellule Th0) in cellule T helper di tipo 17 (cellule Th17), considerate protagoniste dell'autoimmunità (Langrish et al., 2005). L'IL-12 e l'IL-23 (figura 6) fungono da ponte tra i bracci innato e adattativo della risposta immunitaria (Langrish CL M. B., 2004). La valutazione delle funzioni dell'IL-23 in vivo in diversi modelli murini supporta l'ipotesi che l'IL-23 possa agire sia nei linfonodi che nei tessuti periferici per guidare la differenziazione terminale delle cellule Th17 effettrici in vivo, promuovendo l'infiammazione Th17 mediata. A conferma di queste osservazioni, in assenza di IL-23, le cellule Th17 subiscono un "arresto dello sviluppo" con conseguente compromissione della funzione (McGeachy et al., 2009).

7.5.3. Interleuchina-17A (IL-17A)

L'interleuchina-17A (IL-17A) è un polipeptide omodimerico glicosilato di 20-30 kDa, prodotto dall'attivazione di **linfociti T (CD4 +)** della memoria (**CD45+ RO+**) (Rassu et al., 2003).

Sembra svolgere un ruolo pro-infiammatorio ed è il primo membro descritto della famiglia delle citochine IL-17, che comprende sei membri, da IL-17A a IL-17F (Gu et al., 2013).

Figura 6: raffigurazione IL-23 e IL-12 con i rispettivi recettori



I suoi effetti sono sinergici con quelli del TNF- α e controbilancia quelli dalle citochine antinfiammatorie (IL-4, IL-13, IL-10).

In condizioni fisiologiche, l'IL-17 è uno dei principali responsabili della difesa dell'ospite contro le infezioni microbiche. In particolare, la via dell'IL-17 regola l'immunità antimicotica, nell'uomo e nel topo, inducendo la sovra regolazione di citochine pro-infiammatorie, peptidi antimicrobici e chemochine che reclutano i neutrofili, che portano a limitare la crescita di tali microrganismi (Conti & Gaffen, 2015).

7.5.5. SA e IL-23/IL-17A

L'attuale comprensione della patogenesi della SA suggerisce che l'asse IL-23/IL-17A agisce come motore principale nello sviluppo della malattia (Zhu et al., 2019).

Il ruolo fondamentale svolto dall'asse IL-23/IL-17A deriva da diverse linee di evidenza che mostrano un chiaro **aumento dei livelli sierici di IL-23 e IL-17 nei pazienti affetti da SA** (Mei et al., 2011). Questa osservazione si accompagna all'aumentata prevalenza di cellule Th17 nel sangue periferico dei pazienti. A questo proposito, le teorie più intriganti e recenti suggeriscono che l'interfaccia tra ambiente e sistema immunitario nella SA possa essere rappresentata dalla barriera epiteliale intestinale, dove l'IL-17A esercita le sue funzioni nel mantenimento dell'immunità mucosale e delle funzioni di barriera (Rizzo et al., 2018).

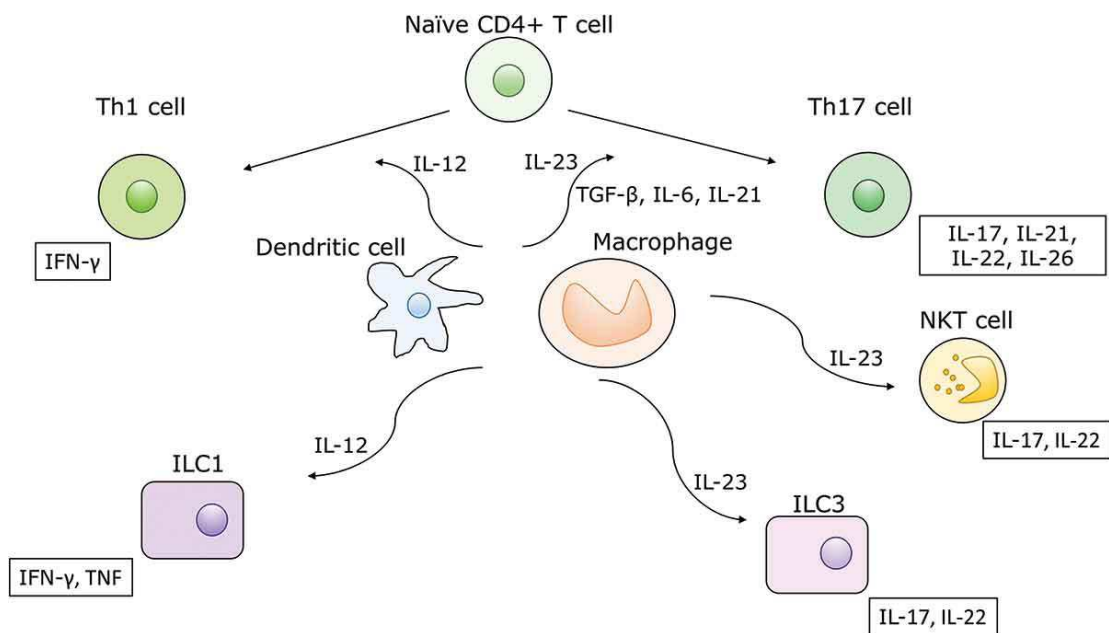
Tra i pazienti con SA e malattia di Crohn, è stata osservata una marcata sovra regolazione dei trascritti di IL-23p19 nell'ileo terminale, suggerendo un'associazione tra i polimorfismi del recettore di IL-23 e l'infiammazione intestinale (Ciccia et al., 2009).

Diverse popolazioni cellulari coinvolte nell'immunità epiteliale e nell'infiammazione articolare/entesica, come i Th17, le ILC, le cellule $\gamma\delta$ e le cellule T invariante associate alla mucosa (MAIT), nonché le cellule coinvolte nell'omeostasi mucosale, come le cellule di Paneth, producono IL-23 a livello intestinale. Le ILC3 sono espanse nell'intestino e si differenziano in seguito alla stimolazione di IL-17 e TNF- α , diventando un'importante fonte di IL-23 e IL-17 (Ciccia et al., 2015).

Secondo la teoria dell'asse intestino-articolazione, l'attivazione intestinale di diverse sottopopolazioni di cellule immunitarie, tra quelle sopra descritte, seguita dal loro ricircolo nel sangue, può portare alla loro localizzazione finale nell'articolazione e nell'entesi, dove si svolge il processo infiammatorio. L'intestino sembra essere il sito principale di produzione dell'IL-23 ed è anche il luogo in cui agisce maggiormente.

Nell'ambito dell'ampia varietà di cellule produttrici di IL-17, è stata descritta una nuova popolazione di cellule T CD8+ secernenti IL-17, denominata cellule Tc17, che è risultata aumentata sia nel sangue periferico che nel liquido sinoviale dei pazienti affetti da SA (C. Wang et al., 2015). Altre possibili fonti di IL-17 che meritano un'indagine più approfondita sono le cellule T memoria residenti nei tessuti (TRM), i mastociti e le cellule NK CD3- CD56+ (Chowdhury et al., 2017). Nei tessuti assiali le cellule che producono IL-23 sono macrofagi e DC, mentre le fonti di IL-17 sono le cellule mieloidi come i neutrofilii (van Tok et al., 2018).

Figura 7: immagine schematica della cascata di citochine e fattori di trascrizione coinvolti nella differenziazione delle cellule Th1 e Th17. IL-23 e IL-12 sono sintetizzate principalmente dalle cellule dendritiche e dai macrofagi.



7.5.6. Altre interleuchine

In un'analisi citometrica a flusso di sangue periferico di pazienti con SA, individui HLA-B27+ senza SA e controlli sani, la percentuale di cellule T regolatorie nei pazienti con SA era inferiore a quella dei soggetti sani (Duan et al., 2017). Inoltre, i pazienti con SA presentavano una minore espressione dei regolatori negativi del checkpoint, come PD-1 e Tim-3, sui linfociti T e una minore produzione di IL-10 da parte delle cellule T CD4, con una maggiore produzione di IL-6 da parte delle cellule T CD8 rispetto agli individui sani; questi dati suggeriscono una possibile compromissione della regolazione negativa della risposta immunitaria (Duan et al., 2017). In un altro studio i pazienti con SA, rispetto ai volontari sani e ai pazienti con artrite

reumatoide e osteoartrite, presentavano livelli sierici significativamente più elevati di fattore inibitore della migrazione dei macrofagi (MIF), che funge inoltre da predittore indipendente di progressione della SA (Ranganathan et al., 2017). La produzione di MIF porta alla generazione di TNF- α nei monociti e all'attivazione della β -catenina negli osteoblasti e induce la mineralizzazione osteoblastica (Ranganathan et al., 2017).

7.6. ERAP

Nell'ultimo decennio sono stati identificati polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in geni che codificano per aminopeptidasi espresse nel reticolo endoplasmatico (ER), come ERAP1 ed ERAP2 (York et al., 2002). Si suppone che le mutazioni negli enzimi ERAP portino alla formazione del cosiddetto "peptide artritogenico" che, attraverso meccanismi legati al mimetismo molecolare, innesca le cellule immunitarie a reagire contro gli auto-antigeni situati nei siti articolari ed entesici (Guiliano et al., 2014). Gli effetti di ERAP1 e HLA-B27 sono collegati in modo epistatico, il che significa che gli effetti delle mutazioni di ERAP1 si osservano solo nei pazienti HLA-B27 positivi (Cortes et al., 2015). Sono in corso studi di approfondimento inerenti all'analisi dei meccanismi funzionali di associazione tra le varianti di ERAP1 ed ERAP2 e la SA.

7.7. Cellule B

Per molto tempo, il ruolo delle cellule B nella patogenesi della SA ha ricevuto un'attenzione marginale. Tuttavia, negli ultimi decenni, un numero crescente di studi ha iniziato a dimostrare il coinvolgimento delle cellule B nel processo patologico della SA, contro il dogma prevalente. Nella SA, la modulazione delle cellule B è determinata dalle varianti genetiche, così come la funzione e lo sviluppo di tali cellule B possono essere influenzate dall'azione delle citochine. L'analisi fenotipica delle cellule B del sangue periferico indica un'aumentata prevalenza di cellule B con un fenotipo attivato nei pazienti affetti da SA. La dimostrazione della presenza di una serie di autoanticorpi diretti contro, ad esempio, il CD74/CLIP e le proteine coinvolte nell'omeostasi ossea, nonché di anticorpi contro antigeni microbici, supporta il coinvolgimento delle cellule B nella SA. Tuttavia, per un'accurata valutazione del valore diagnostico e/o prognostico di questi anticorpi risultano necessari la standardizzazione dei metodi di rilevazione di questi nuovi (auto)anticorpi e la valutazione di coorti di pazienti ampie e meglio definite. La presenza di cellule B, plasmacellule e strutture linfoidi ectopiche

nei siti infiammatori classici della SA è altamente suggestiva di una partecipazione attiva delle cellule B nel processo della malattia. Un'analisi dettagliata delle funzioni delle cellule B nei siti infiammatori permetterebbe in un prossimo futuro di ottenere maggiori informazioni sul loro ruolo locale. Infine, ma non certo per importanza, il coinvolgimento delle cellule B nella SA è ulteriormente avvalorato dagli effetti benefici della terapia di deplezione delle cellule B in una sottocategoria di pazienti affetti da SA. Queste sperimentazioni possono anche aiutare a svelare il contributo patogenetico delle cellule B nella SA (Wilbrink et al., 2021).

8. FATTORI DI RISCHIO

8.1. Lo stress meccanico

È stato riscontrato che lo stress meccanico è coinvolto nello sviluppo dell'entesite nel tendine di Achille (Jacques et al., 2014), dove lo scarico dell'arto posteriore può efficacemente impedire lo sviluppo dell'entesite in questi siti. In un lavoro più recente (Cuthbert et al., 2019), che ha esaminato il tessuto entesico spinale umano, è stato dimostrato che le sottopopolazioni V δ 1 e V δ 2 dei linfociti T sono cellule residenti nel tessuto capaci di produzione inducibile di IL-17A e che la sottopopolazione V δ 1 secreta IL-17 α indipendentemente dall'espressione di IL-23R.

È ormai assodato che i pazienti con SA che svolgono lavori fisicamente impegnativi hanno maggiori probabilità di andare incontro a invalidità lavorativa permanente o temporanea (Ward et al., 2008), soprattutto nelle occupazioni che richiedono flessibilità dinamica (cioè la capacità di piegarsi, allungarsi, torcersi o allungarsi ripetutamente). Questa constatazione è stata sottolineata da un recente studio che ha dimostrato che la progressione radiografica della SA è maggiore negli operai rispetto agli impiegati (Ramiro et al., 2015). Questo dato suggerisce che un giovane paziente con SA, nella fase di valutazione del suo futuro impiego, dovrebbe considerare di evitare mansioni fisicamente impegnative.

8.2. Il fumo di sigaretta

Il fumo corrente (ma non l'anamnesi di fumo) sembra essere un fattore di rischio per la SA ed è correlato al livello di attività della malattia. Ciò non sorprende, visti i noti effetti pro-infiammatori e pro-ossidativi del fumo, soprattutto nel contribuire all'insorgenza della malattia in un individuo geneticamente predisposto e all'evoluzione della SpA-nonRx in SA.

Nello studio sanitario Nord-Trøndelag, la SA è stata associata al fumo corrente e all'ipertensione (Videm et al., 2014). Inoltre, una meta-analisi che ha valutato le associazioni tra il fumo e l'esito della malattia tra i pazienti cinesi con SA ha mostrato che i fumatori attuali, precedenti o di sempre avevano un BASDAI⁹ significativamente più alto e una peggiore capacità funzionale rispetto ai non fumatori (Nikiphorou et al., 2020). Tra i pazienti francesi affetti da AxSpA il fumo è stato associato in modo indipendente ad una maggiore prevalenza di segni infiammatori di sacroileite attiva alla risonanza magnetica a ogni visita in un periodo di follow-up di 5 anni (Nikiphorou et al., 2020). Sebbene non siano disponibili dati sui pazienti con SA che fumano sigarette elettroniche, i dati di un modello murino di artrite hanno rilevato che la nicotina esacerba l'artrite infiammatoria (Lee et al., 2017), suggerendo quindi che i prodotti contenenti nicotina, comprese le sigarette elettroniche, possono avere effetti deleteri sui pazienti con SA.

8.3. Vitamina D

Sebbene ci si sia concentrati poco sul potenziale ruolo immunomodulatore della vitamina D nella SA, i dati attuali suggeriscono che essa possa avere effetti benefici significativi sull'immunità sia innata che acquisita e che la sua carenza possa essere associata sia alla suscettibilità che alla gravità della malattia nella SA e in altre malattie autoimmuni (Zhao et al., 2014). Livelli più elevati di vitamina D nel siero sono stati associati a una riduzione del rischio di SA e ad una diminuzione dell'attività di malattia.

9. CONCLUSIONI

Nonostante i progressi compiuti nella comprensione delle funzioni e dei potenziali ruoli patogeni delle molecole coinvolte nell'eziopatogenesi della SA, rimangono ancora in gran parte sconosciute le complesse interazioni. Sono necessari ulteriori studi con disegni longitudinali per verificare se l'ottimizzazione dei livelli di vitamina D nella SA sia un potenziale intervento modificante la malattia. Il fumo (compreso quello delle sigarette elettroniche) dovrebbe essere scoraggiato nei soggetti a maggior rischio di sviluppare la SA (ad esempio,

⁹ Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index è un nuovo approccio che permette di valutare il dolore e il fastidio avvertiti dal paziente nell'ultima settimana

quelli con una storia familiare di SA o che sono HLA-B27 positivi). Il ruolo dello stress meccanico entesico nell'innescare la malattia dovrebbe essere preso in considerazione, soprattutto nella pianificazione del futuro impiego. L'esatto innesco dell'insorgenza della SA e il raggiungimento di un controllo ancora più efficace attraverso l'eliminazione dei fattori di rischio noti (ove possibile), insieme al miglioramento dei trattamenti modificanti la malattia, contribuiranno a ridurre l'onere e la gravità della SA (Hwang et al., 2021).

2 – IL TRATTAMENTO

FARMACOLOGICO

1. LINEE GUIDA

Gli scopi della terapia della SA sono: ridurre l'intensità del dolore e della rigidità, migliorare la funzionalità, contrastare la progressione del danno radiologico e prevenire la disabilità. L'approccio terapeutico è multidisciplinare e varia da semplici interventi di tipo educativo fino alla chirurgia, talora necessaria per la correzione delle deformità (Angelo & Olivieri, 2008).

In letteratura sono disponibili cinque linee-guida sulla terapia farmacologica della SA e delle spondiloartriti (Bezzi et al., 2017) con relativi aggiornamenti:

1. ASAS/EULAR¹⁰ sulla terapia della SA
2. Le raccomandazioni ASAS sull'uso degli anti TNF- α nelle SpAa
3. CRA/SRCC¹¹
4. ACR/SAA/SRTN¹²
5. ASAS/EULAR 2016 sulla terapia della SpAa

1.1 ASAS/EULAR

Esistono 3 versioni aggiornate di queste linee guida. La prima risale al 2003 e si pone l'obiettivo di ottenere un consenso internazionale sull'uso degli anti-TNF α per il trattamento dei pazienti con SA. Tali raccomandazioni sono state sviluppate attraverso una revisione dei dati raccolti e pubblicati da studi RCTs in combinazione con l'opinione di esperti e una riunione di consenso del gruppo di lavoro ASsesments in SA (ASAS). Questa dichiarazione di consenso

¹⁰ ASAS: ASsesments in SA; EULAR: European League against Rheumatism

¹¹ CRA: Canadian Rheumatology Association; SRCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

¹² ACR: American College of Rheumatology; SAA: Spondylitis Association of America; SRTN: Spondyloarthritis Research and Treatment Network

ha il fine di risultare utile sia come guida per il processo decisionale clinico sia come base scientifica per l'elaborazione e lo sviluppo di future linee guida (Braun et al., 2003).

Nel 2006 Zochling J. et al sono stati coinvolti nel processo di aggiornamento delle linee guida con l'obiettivo di valutare le strategie di gestione terapeutica della SA allora disponibili utilizzando un approccio sistematico, come parte dello sviluppo di raccomandazioni basate sull'evidenza.

Sono stati identificati interventi farmacologici e non farmacologici ritenuti di interesse per i medici. Questa ampia revisione della letteratura costituisce la base di evidenza scientifica presa in considerazione per lo sviluppo delle nuove raccomandazioni ASAS/EULAR per la gestione della SA (Zochling et al., 2006).

Preso atto che il campo conoscitivo della spondiloartrite è in rapida e continua evoluzione, nel 2011 si è sentita la necessità di un nuovo aggiornamento delle linee guida precedenti. Degno di nota è che, differentemente dalla prima versione delle raccomandazioni di gestione sviluppata senza la partecipazione dei pazienti, è stata presa in considerazione la possibilità di discrepanza tra la prospettiva del paziente e quella del medico relativamente alla percezione della malattia e del dolore e pertanto, in questa occasione i pazienti sono stati coinvolti nel gruppo di progetto fin dall'inizio. Inoltre, anche altri stakeholder, come i fisioterapisti, sono stati rappresentati nella task force degli esperti (Braun et al., 2011).

1.2. Le raccomandazioni ASAS sull'uso degli anti TNF- α nelle SpAa

Questo documento presenta il secondo aggiornamento della dichiarazione di consenso dell'Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS) sull'uso degli anti-TNF α nei pazienti con spondiloartrite assiale (SpA). Un cambiamento importante rispetto alle raccomandazioni precedenti è che sia i pazienti che soddisfano i criteri ASAS per la SpA assiale, sia i pazienti che soddisfano i criteri di New York modificati per la SA, possono essere trattati in fase precoce con agenti anti-TNF α qualora la malattia sia attiva. Ciò rende possibile un inizio più precoce del trattamento con maggiori possibilità di giungere ad un più rapido e mantenuto controllo della malattia. Un secondo cambiamento importante è l'accorciamento dei tempi di pretrattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei prima di poter iniziare il trattamento con agenti anti-TNF α . Tutti i pazienti devono aver provato almeno due farmaci antinfiammatori non steroidei per un totale di almeno 4 settimane. Si tratta di un periodo

significativamente più breve rispetto al precedente requisito di 3 mesi, come era richiesto dalle precedenti raccomandazioni. Come in precedenza, i pazienti con sintomi assiali non necessitano di ulteriori trattamenti preliminari. I pazienti con sintomi periferici sintomatici devono normalmente aver effettuato un adeguato trial terapeutico con un farmaco antireumatico modificante la malattia, preferibilmente la sulfasalazina, che non è più obbligatoria in questo gruppo di pazienti. Infine, l'efficacia deve essere valutata dopo almeno 12 settimane. Le altre raccomandazioni sono rimaste sostanzialmente invariate (van der Heijde et al., 2011).

1.3. CRA/SRCC

L'obiettivo di questo gruppo è l'aggiornamento delle raccomandazioni per la gestione della spondiloartrite (SpA) in Canada. È stato costituito un gruppo di lavoro composto dal comitato esecutivo dello SPARCC, da reumatologi leader dei siti che collaborano con lo SPARCC, da reumatologi canadesi di tutto il Paese interessati alla SpA (sia accademici che di comunità), da uno specializzando in reumatologia interessato alla SpA, da un epidemiologo/ricercatore di servizi sanitari, da un membro dell'esecutivo del CRA, da un membro del comitato terapeutico del CRA e da un rappresentante dei pazienti dell'Associazione canadese per la spondilite. È stata condotta un'ampia revisione della letteratura pubblicata dal 2007 al 2014 sulla gestione della SpA.

Sono state create delle linee guida per la gestione della SpA da applicare a un contesto sanitario canadese (Rohekar et al., 2015).

1.4. ACR/SAA/SRTN

Nel 2015 questo gruppo di lavoro si poneva come obiettivo: fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per il trattamento dei pazienti con SA e spondiloartrite assiale non radiografica (SpA-nonRx).

Il gruppo premette che “anche se ci sono somiglianze cliniche tra la SA e le SpA-nonRx, nel documento le due forme sono considerate separatamente poiché gli studi tipicamente includono o pazienti con SA o pazienti con SpAa-nonRx” (Ward et al., 2016).

Le raccomandazioni sono state elaborate secondo la metodologia GRADE che le distingue in: positiva forte, positiva debole, negativa debole, negativa forte.

Le raccomandazioni positive forti includevano l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), l'uso di inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF α) quando l'attività persiste nonostante il trattamento con FANS, il non uso di glucocorticoidi sistemici, l'uso della terapia fisica e l'uso dell'artroplastica dell'anca per i pazienti con artrite dell'anca avanzata. Nei pazienti con SpA-nonRx attiva nonostante il trattamento con FANS, viene raccomandato condizionatamente il trattamento con anti-TNF α (Ward et al., 2016).

Nel 2019 si è sentito il bisogno di aggiornare le linee guida, anche in vista dell'arrivo di nuovi farmaci biologici e biosimilari. È stata condotta una revisione sistematica aggiornata della letteratura per 20 quesiti clinici sul trattamento farmacologico affrontati nelle linee guida del 2015 e per 26 nuovi quesiti sul trattamento farmacologico, sulla strategia treat-to-target e sull'uso dell'imaging. Queste raccomandazioni, che rimangono simili per la SA e la SpA-nonRx, forniscono indicazioni aggiornate sull'uso dei nuovi farmaci e della diagnostica per immagini assiale nella gestione dei pazienti in USA (Ward et al., 2019).

1.5. ASAS/EULAR 2016 sulla terapia della SpAa

Nel 2016 ASAS e EULAR hanno aggiornato e integrato le raccomandazioni per la gestione e l'uso dei farmaci biologici sia nella SA sia nella spondiloartrite assiale (axSpA) in un'unica raccolta di linee guida applicabile all'intero spettro di pazienti con axSpA. Dopo la discussione dei risultati in seno al gruppo direttivo e la presentazione alla task force, sono stati formulati principi e raccomandazioni generali. In totale sono stati concordati 5 principi generali e 13 raccomandazioni (van der Heijde et al., 2016), tuttora vigenti in Europa.

2. PRINCIPI E RACCOMANDAZIONI

I destinatari di queste raccomandazioni sono gli operatori sanitari che si occupano di pazienti con axSpA: reumatologi praticanti, medici specialisti di una disciplina diversa, medici generici, fisioterapisti e altri operatori sanitari, nonché studenti di medicina. Queste raccomandazioni mirano a educare i pazienti a un processo decisionale informato e condiviso (van der Heijde et al., 2016).

2.1. I 5 principi

1. **L'axSpA è una malattia potenzialmente grave con manifestazioni diverse, che di solito richiede una gestione multidisciplinare coordinata dal reumatologo:** questo

principio generale è importante perché sottolinea che le manifestazioni muscoloscheletriche della malattia possono interferire in modo importante con la vita quotidiana dei pazienti e sottolinea il fatto che i pazienti con axSpA presentano spesso manifestazioni extra-articolari (Stolwijk et al., 2015).

2. **Gli obiettivi primari del trattamento del paziente con axSpA sono: massimizzare la qualità di vita correlata alla salute a lungo termine attraverso il controllo dei sintomi e dell'infiammazione; prevenire la progressione della malattia e relativo danno strutturale progressivo; conservare/normalizzare la funzione e la partecipazione sociale** (van der Heijde et al., 2016).
3. **La gestione ottimale dei pazienti con axSpA richiede una combinazione di modalità di trattamento di tipo non farmacologico e farmacologico:** rispetto ad altre malattie reumatiche infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica, la gestione non farmacologica ha un posto relativamente importante nella gestione dei pazienti con axSpA.
4. **Il trattamento dell'axSpA deve mirare alla migliore cura e deve essere basato su una decisione condivisa tra il paziente e il reumatologo:** il "processo decisionale condiviso" è un concetto importante di questo principio generale e si riferisce alla relazione formale e informale tra paziente e reumatologo, che collaborano durante tutte le fasi del loro incontro, al fine di decidere collettivamente la migliore gestione possibile, considerando tutti i fattori che possono essere rilevanti per tale decisione.
5. **L'axSpA comporta elevati costi individuali, medici e sociali, che devono essere presi in considerazione nella gestione da parte del reumatologo curante:** questo principio generale sottolinea innanzitutto il fatto che esistono costi elevati associati alla malattia stessa e al suo trattamento. Questi si riferiscono al paziente (costi individuali) e possono essere visti come costi monetari, ma anche come onere della malattia. Quando si valuta l'onere finanziario per la società, si devono prendere in considerazione complessivamente nella valutazione del rapporto costo-efficacia di qualsiasi intervento terapeutico tutti i costi, sia quelli diretti derivati dal trattamento in sé (potenzialmente elevati) sia quelli indiretti dovuti alla perdita di produttività lavorativa (Westhovens & Annemans, 2016).

2.2. Le 13 raccomandazioni

In totale sono state formulate 13 raccomandazioni (tabella 6). Due di queste (#3, #11) sono nuove rispetto a pubblicazioni precedenti, una raccomandazione è stata divisa in due (la vecchia #9 nella nuova #9, #10) e una raccomandazione è stata cancellata (la vecchia #4). Le raccomandazioni attuali sono più specifiche e forniscono informazioni più precise sul comportamento gestionale da adottare in determinate situazioni cliniche (van der Heijde et al., 2016).

Tabella 6: aggiornamento 2016 delle raccomandazioni ASAS-EULAR per la gestione dell'axSpA

N°	Raccomandazione	LoA ¹³
1	Il trattamento dei pazienti con axSpA deve essere individualizzato in base ai segni e ai sintomi attuali della malattia (manifestazioni assiali, periferiche ed extra-articolari) e alle caratteristiche del paziente, comprese le comorbidità e i fattori psicosociali.	9.7
2	Il monitoraggio della malattia dei pazienti con axSpA deve includere gli esiti riferiti dal paziente, i risultati clinici, gli esami di laboratorio e la diagnostica per immagini, tutti i dati raccolti con strumenti appropriati e pertinenti alla presentazione clinica. La frequenza del monitoraggio deve essere decisa su base individuale in base ai sintomi, alla gravità e al trattamento.	9.6
3	Il trattamento deve essere guidato in base ad un obiettivo terapeutico predefinito.	8.9
4	I pazienti devono essere istruiti sull'axSpA e incoraggiati a fare esercizio fisico regolare e a smettere di fumare; la terapia fisica deve essere presa in considerazione.	9.6
5	I pazienti che soffrono di dolore e rigidità dovrebbero utilizzare un FANS come trattamento farmacologico di prima linea fino alla dose massima, tenendo conto di rischi e benefici. Per i pazienti che rispondono bene ai FANS è preferibile l'uso continuativo	9.4

¹³ LoA: Livello di consenso da 0 a 10

6	Gli analgesici, come il paracetamolo e i farmaci oppioidi, possono essere presi in considerazione per il controllo del dolore residuo dopo che i trattamenti precedentemente raccomandati hanno fallito, sono controindicati e/o mal tollerati.	8.8
7	Si possono prendere in considerazione iniezioni di glucocorticoidi dirette al sito locale dell'infiammazione muscoloscheletrica. I pazienti con malattia assiale non dovrebbero ricevere un trattamento a lungo termine con glucocorticoidi sistemici	9.4
8	I pazienti con malattia puramente assiale non dovrebbero di norma essere trattati con DMARD; la sulfasalazina può essere presa in considerazione nei pazienti con artrite periferica.	9.2
9	I DMARD biologici dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti con attività di malattia persistentemente elevata nonostante i trattamenti convenzionali; la pratica attuale è quella di iniziare con una terapia a base di agenti anti-TNF.	9.6
10	Se la terapia con anti-TNF fallisce, si deve prendere in considerazione il passaggio a un altro anti-TNF o a una terapia anti-IL-17.	9.6
11	Se il paziente è in remissione prolungata, si può considerare la diminuzione della dose o della frequenza del DMARD biologico	9.1
12	L'artroplastica totale dell'anca deve essere presa in considerazione nei pazienti con dolore o disabilità refrattari e con evidenza radiografica di danno strutturale, indipendentemente dall'età; l'osteotomia correttiva della colonna vertebrale in centri specializzati può essere presa in considerazione nei pazienti con deformità gravemente invalidante.	9.4
13	Se si verifica un cambiamento significativo ed imprevisto nel decorso della malattia, devono essere prese in considerazione cause diverse dall'infiammazione, come una frattura spinale, e deve essere eseguita una valutazione appropriata, compresa la diagnostica per immagini.	9.9

3. TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

3.1 FANS

I farmaci antiinfiammatori non steroidei sono raccomandati da tutte le linee guida come primo trattamento sia per la SA che per le SpAa-nonRx, anche se la maggioranza degli studi pubblicati riguarda il trattamento della SA.

A differenza di altre patologie artritiche croniche, l'uso dei FANS è in grado di controllare non solo il dolore, ma anche l'attività infiammatoria, modificando quindi il decorso della malattia nella maggior parte dei pazienti (Bezzi et al., 2017).

Sia i FANS tradizionali che quelli selettivi inibitori della COX-2 si sono dimostrati ugualmente efficaci anche se i FANS inibitori della COX-2 sono considerati un'opzione terapeutica di prima linea (Evans et al., 2011).

Nella maggior parte dei casi, la somministrazione continua di farmaci antinfiammatori ha mostrato risultati promettenti in termini di riduzione della progressione della malattia (minore formazione di nuovo osso) rispetto ai pazienti che assumevano farmaci solo quando provavano dolore (Wanders et al., 2005). Tuttavia, l'assunzione continuativa del FANS tende ad aumentare il rischio di insorgenza di complicanze cardiovascolari, gastrointestinali o renali (Sieper et al., 2016).

Per ridurre il rischio di complicanze, è ammissibile utilizzare una combinazione di due diversi FANS per 4 settimane o utilizzare il primo FANS per la prima settimana e continuare con il secondo FANS per le restanti 3 settimane o utilizzare il primo per le prime 2 settimane e il secondo per le restanti 2 settimane per completare la terapia. Pertanto, la selezione, il dosaggio e le modalità di somministrazione dei FANS rimangono delle scelte terapeutiche importanti che possono variare da paziente a paziente (Rademacher & Poddubnyy, 2018).

3.2. Glucocorticoidi

L'uso dei glucocorticoidi va differenziato tra sistemico e locale.

L'uso sistemico nelle axSpA non è supportato da evidenze e non è raccomandato dalle principali linee guida; soprattutto le linee guida ACR/SAA/SRTN pongono una controindicazione forte al loro utilizzo per via sistemica nella SA attiva (Bezzi et al., 2017).

Le infiltrazioni locali di glucocorticoidi sono invece raccomandate da tutte le linee guida nelle forme localizzate (articolari o entesitiche), quando la sede non rappresenti una controindicazione (tendini di Achille, patellari, quadricipitali) (Bezzi et al., 2017).

3.3. DMARD

L'uso di farmaci antireumatici modificanti la malattia¹⁴ (DMARD, dall'inglese disease-modifying antirheumatic drug) per il trattamento della malattia assiale nelle spondiloartriti è stato piuttosto deludente. I trattamenti efficaci nella soppressione dell'attività di malattia e nel rallentamento della progressione nell'artrite reumatoide hanno fallito notevolmente nei pazienti con spondiloartriti, soprattutto in coloro che presentavano malattia assiale (Braun et al., 2006).

I DMARD dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti con attività di malattia persistentemente elevata nonostante i trattamenti convenzionali. Questi trattamenti convenzionali includono ovviamente la gestione non farmacologica e i FANS. E nei pazienti con sintomi (principalmente) periferici, la "gestione convenzionale" può anche includere un'iniezione locale di glucocorticoidi (se ritenuta appropriata) e normalmente un trattamento con sulfasalazina (in caso di artrite periferica). Questa raccomandazione sottolinea che un trattamento "dovrebbe essere preso in considerazione" ed il risultato di questo processo di considerazione dipende dalla valutazione dei rischi e dei benefici attesi. Come sempre, il processo decisionale condiviso è fondamentale (van der Heijde et al., 2016).

Sebbene sia dimostrato che la sulfasalazina, il metotrexato e la talidomide non sono efficaci per il controllo dei sintomi assiali, possono esserci situazioni eccezionali in cui per un determinato paziente non rimane altra opzione di trattamento farmacologico per motivi di tossicità, controindicazioni o costi (J. Chen et al., 2014). In tali situazioni eccezionali, una decisione condivisa potrebbe essere quella di provare un DMARD per un periodo di tempo limitato.

3.3.1. Metotrexato

Il metotrexato (MTX) è un farmaco chemioterapico e immunosoppressore ampiamente utilizzato per il trattamento di vari tipi di tumore, come ad esempio cancro al seno, cancro ai

¹⁴ DMARD si distinguono in farmaci tradizionali e farmaci biologici, trattati separatamente in questo elaborato.

polmoni, leucemia, linfoma e osteosarcoma. È stato anche impiegato per trattare malattie autoimmuni, tra cui l'artrite reumatoide, la psoriasi e il morbo di Crohn (Xi et al., 2019).

Viene generalmente utilizzato nei pazienti con artrite reumatoide per migliorare i sintomi e rallentare la progressione della malattia erosiva. Tuttavia, tale miglioramento non si riscontra nella spondilite anchilosante, suggerendo l'intervento di un altro meccanismo patogenico (Braun & Sieper, 2007). Una revisione sistematica sull'uso del metotrexato nella SA ha dimostrato l'assenza di efficacia sul controllo della lombalgia infiammatoria e un'evidenza inconcludente di efficacia sul controllo della malattia articolare periferica (J. Chen et al., 2013).

Gli effetti collaterali più comunemente segnalati del trattamento con metotrexato a dosi equivalenti a quelle utilizzate nella pratica reumatologica includono nausea (RR 2,12, 95% CI 1,50-2,98) ed alterazioni degli indici di funzionalità epatica (RR 4,12, 95% CI 2,22-7,63). Altri eventi avversi comuni che tendono a presentarsi in corso di uso di dosaggi maggiori di metotrexato non si sono verificati con una prevalenza significativamente maggiore nei pazienti con SA trattati rispetto ai controlli (Zochling et al., 2006). Nei pazienti con SA, uno studio osservazionale sull'interruzione del trattamento a causa della tossicità del farmaco ha rilevato che il 21% dei pazienti aveva interrotto il trattamento con metotrexato entro 12 mesi a causa di eventi avversi significativi (n = 14) (Ward & Kuzis, 2002).

3.3.2. Sulfasalazina

La sulfasalazina è un farmaco con azione anti-infiammatoria, immunosoppressiva ed antibatterica che viene usato per il trattamento di diversi stati patologici infiammatori, come ad esempio quelli della mucosa intestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) e dell'artrite reumatoide (CHMP, 2022).

Le ultime linee guida confermano che la sulfasalazina può essere usata come opzione terapeutica nei pazienti con artrite periferica mentre i pazienti con malattia puramente assiale non dovrebbero essere trattati con DMARD (van der Heijde et al., 2016).

Infatti, alcune evidenze suggeriscono che la sulfasalazina può essere efficace sul controllo dell'artrite periferica e della rigidità mattutina. Pertanto, si ipotizza che i DMARD possano giovare ai pazienti affetti da SA con artrite periferica ma non con esclusiva malattia assiale (J. Chen et al., 2014).

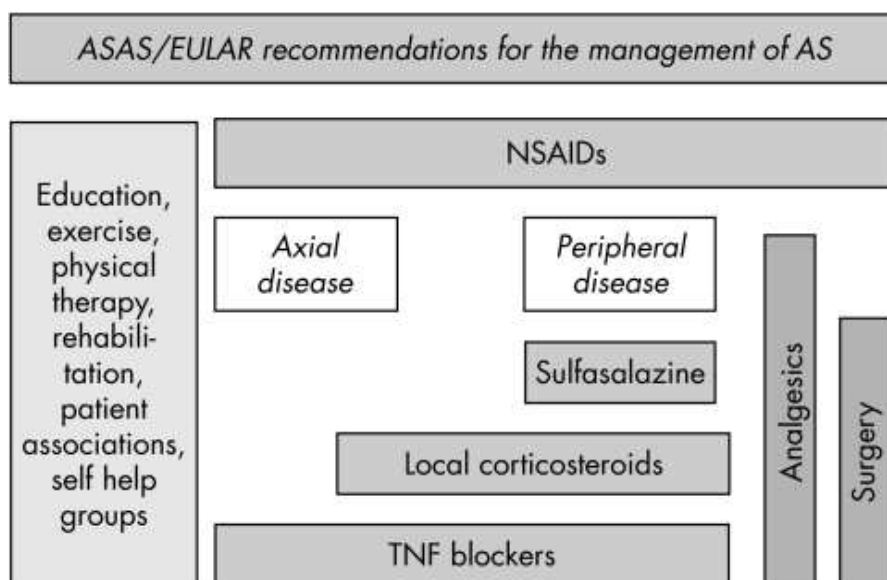
Questo è diverso rispetto alle raccomandazioni ASAS del 2010, in quanto in tali raccomandazioni il metotrexato era anche raccomandato come possibile trattamento per i pazienti con sintomi periferici. Poiché non ci sono dati che dimostrino l'efficacia del metotrexato in questa categoria di pazienti, mentre ce ne sono per quanto riguarda la sulfasalazina, si è tornati a quest'ultima (Zochling et al., 2006).

3.3.3. Talidomeide

La talidomide ha ricevuto attenzione come farmaco di seconda linea per il trattamento di SA grave resistente a terapie convenzionali non biologiche (FANS, metotrexato e sulfasalazina), in quanto si è dimostrata efficace nel raggiungimento del miglioramento del dolore e della funzione assiale ma non sono stati riportati gli effetti sulla malattia periferica (F. Huang et al., 2002).

La tossicità è sostanziale: gli studi in aperto riportano problemi consistenti di sonnolenza, vertigini, secchezza delle fauci, cefalea, costipazione e nausea (tutti tassi di incidenza del 15%) e alti tassi di sospensione del trattamento a causa degli effetti collaterali (Zochling et al., 2006). In uno studio condotto su 207 pazienti affetti da SA, è stato dimostrato che una dose elevata di talidomide può indurre neuropatia periferica entro un anno dal trattamento (Xue et al., 2015).

Figura 8: diagramma di flusso dell'Assessment of Ankylosing Spondylitis (ASAS) e delle raccomandazioni della European League Against Rheumatism (EULAR) per la gestione della spondilite anchilosante.



4. TERAPIA BIOLOGICA

I farmaci biotecnologici approvati per il trattamento della spondilite anchilosante sono: infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), etanercept (Enbrel), golimumab (Simponi), certolizumab (Cimzia), appartenenti alla classe di anti-TNF α , e secukinumab (Cosentyx) e ixekizumab (Taltz), inibitori dell'IL-17. A questi si aggiungono i farmaci biosimilari approvati recentemente dall'Agencia Europea dei Medicinali (European Medicines Agency – EMA) simili per qualità, efficacia e sicurezza al prodotto biologico di riferimento. La disponibilità dei prodotti biosimilari rappresenta un fattore importante per il mantenimento della sostenibilità economica del servizio sanitario nazionale, visti anche i costi elevati delle terapie biologiche. Nelle prossime righe verranno descritte singolarmente le terapie, il loro meccanismo d'azione e le indicazioni terapeutiche. Infine verrà condiviso ciò che è emerso dalle recenti meta-analisi che pongono a confronto le diverse classi di farmaci.

4.1. TNF α

Il fattore di necrosi tumorale α (TNF α), noto anche come cachettina o TNF, è un membro della superfamiglia delle citochine TNF di 17,5 kDa e 157 aminoacidi, un potente fattore linfoide con effetti su un'ampia gamma di cellule bersaglio. Il TNF α attivo è prodotto sotto forma di omotrimeri solubili e ancorati alla membrana da macrofagi, cellule NK e linfociti T e B (A. Nash & J. Surg, 2020).

Il TNF è prodotto, dapprima, come una proteina transmembrana lunga 212 amminoacidi e arrangiata in uno stabile omotrimerico (Tang et al., 1996). Da questa forma legata alla membrana, diventa una citochina solubile omotrimerica grazie al taglio proteolitico di una metalloproteasi detta enzima convertitore di TNF α (Black et al., 1997).

Due recettori, **TNF-R1** e **TNF-R2** legano il TNF. TNF-R1 è espresso costitutivamente nella maggior parte dei tessuti e può essere attivato contemporaneamente sia dalla frazione di TNF legata alla membrana sia dalla forma trimerica solubile. Invece, il TNF-R2 si trova solo nelle cellule del sistema immunitario e risponde solo alla forma solubile del TNF.

Dopo il contatto con i loro ligandi, i recettori formano, anch'essi, dei trimeri. Ciò provoca un cambiamento conformazionale, portando alla dissociazione della proteina inibitoria SODD dal dominio intracellulare detto "di morte" (Death Domain - DD). In tal modo la proteina

adattatrice TRADD è in grado di legarsi al DD, servendo appunto da adattatrice per successive proteine. Legata TRADD possono incominciare tre diverse vie biochimiche:

1. **Attivazione di NF- κ B:** un fattore di trascrizione eterotrimerico che, traslocato nel nucleo, media la trascrizione di un vasto numero di proteine coinvolte nella sopravvivenza cellulare e nella proliferazione, nella risposta infiammatoria, nella funzione anti-apoptotica.
2. **Attivazione della via della MAP chinasi:** che, a seguito di una cascata enzimatica, attiva JNK che entra nel nucleo e attiva fattori di trascrizione come c-Jun e ATF2. La via di JNK è coinvolta nel differenziamento cellulare, nella proliferazione ed è generalmente pro-apoptotica.
3. **Induzione di segnali di morte:** come tutti i membri della superfamiglia del TNFR che contengono domini di morte (DD), TNF-R1 è coinvolta nel processo di morte cellulare programmata (Gaur & Aggarwal, 2003).

Le miriadi di effetti, spesso conflittuali, mediati dalle vie del TNF sopracitate, indicano la presenza di un estensivo e complesso dialogo incrociato (cross-talk) di segnali biochimici (G. Chen & Goeddel, 2002).

La segnalazione del TNF regola quindi la sorveglianza immunitaria e la disregolazione di tale molecola o dei suoi recettori è implicata in numerosi stati patologici, tra cui cancro, osteoporosi, diabete, aterosclerosi e malattie autoimmuni. Per questo motivo, la classe degli anti-TNF appare un'interessante categoria di farmaci usati per SA.

4.2. Anti-TNF α

Generalmente, il TNF risulta elevato in corso di patologie infiammatorie autoimmuni e può essere utilizzato come bersaglio per le terapie farmacologiche.

La terapia con inibitori del TNF viene prescritta per diminuire l'infiammazione e favorire il processo di guarigione dei tessuti danneggiati. Inoltre, consente di attenuare i sintomi, prevenire eventuali complicanze ed incentivare la remissione della patologia autoimmune. Solitamente, tale terapia prevede la somministrazione di una serie iniziale di infusioni endovena o di iniezioni sottocutanee, seguite da ulteriori somministrazioni periodiche ad intervalli di una-due settimane o mensile, in base alla patologia e al tipo di farmaco (AA.VV., 2020).

Prima di iniziare il trattamento con i farmaci biologici è importante escludere la presenza di malattie infettive latenti o pregresse, come la tubercolosi o le infezioni da virus dell'epatite o HIV, o neoplasie (AA. VV, 2017).

4.2.1. Infliximab (Remicade)

Il primo farmaco biologico approvato dall'EMA, per il trattamento della SA (1999) è infliximab (Remicade). In commercio sono presenti anche i corrispettivi biosimilari: Flixabi, Inflectra, Remsima e Zessly.

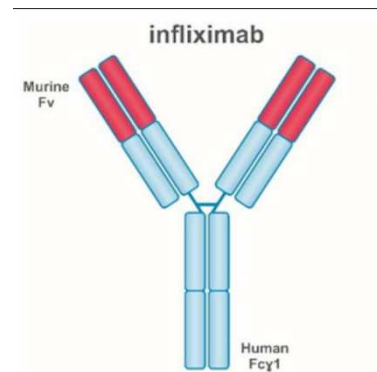
Il farmaco è stato approvato per le seguenti patologie: artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa, artrite psoriasica, psoriasi e spondilite anchilosante. Inoltre

Remicade viene utilizzato anche nei pazienti di età compresa tra i 6 e i 17 anni affetti da morbo di Crohn grave e attivo o da colite ulcerosa gravemente attiva, quando non hanno risposto o non possono assumere altri farmaci o trattamenti.

È un anticorpo chimerico, umano-murino, monoclonale, che si lega con alta affinità sia alla forma solubile che a quella transmembrana del $TNF\alpha$, ma non alla linfotossina α ($TNF\beta$)¹⁵.

Viene somministrato per infusione in ambiente ospedaliero e per il trattamento della SA viene suggerita una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute dopo un tempo che può variare dalle 6 alle 8 settimane. Se un paziente non risponde entro 6 settimane (cioè dopo 2 dosi) si raccomanda il cambio terapeutico per inefficacia primaria.

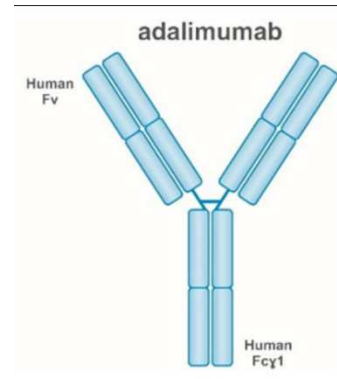
Vengono descritte reazioni avverse correlate all'infusione e favorite dalla natura chimerica dell'anticorpo che può portare ad una ipersensibilità ritardata o ad immunogenicità (CHMP, 1999).



¹⁵ Proteina che agisce contro la proliferazione cellulare e induce la distruzione delle cellule tumorali.

4.2.2. Adalimumab (Humira)

Adalimumab (Humira) è un anticorpo monoclonale umano ricombinante prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary). La sua forma farmaceutica è una soluzione iniettabile in siringa preriempita e viene somministrato attraverso iniezioni sottocutanee. Per questo i pazienti possono autosomministrarsi il farmaco, dopo le adeguate istruzioni.

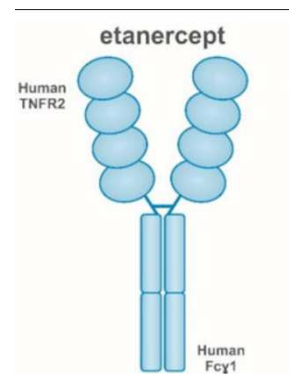


Il suo meccanismo d'azione è duplice: adalimumab si lega selettivamente al TNF e ne neutralizza la funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori di membrana cellulare e modula anche le risposte biologiche che sono indotte o regolate dal TNF, inclusi i cambiamenti dei livelli delle molecole di adesione responsabili della migrazione dei leucociti. La sua prima autorizzazione al commercio risale al 2003, per questo sono presenti diversi biosimilari autorizzati dall'EMA come: Amgevita, Hyrimoz, Imraldi, Idacio; mentre: Trudexa e Solymbic sono stati ritirati.

Questo farmaco è stato autorizzato per il trattamento sia della SA sia della SpA-nonRx (CHMP, 2003).

4.2.3. Etanercept (Enbrel)

Etanercept (Enbrel) è una proteina di fusione del recettore umano TNF-R2 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto cinese. Il farmaco è stato autorizzato sia per il trattamento di SA, sia per SpA-nonRx. Etanercept è somministrato per iniezione sottocutanea e la polvere deve essere ricostituita in 1 ml di solvente prima dell'uso.



Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole aggiuntive a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

La dose raccomandata è di 25 mg di Etanercept somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato (CHMP, 2000). Anche per questo farmaco sono entrati in commercio biosimilari: Benepali, Erelzi.

4.2.4. Golimumab (Simponi)

Golimumab (Simponi) è anticorpo monoclonale umano IgG1 κ prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini con tecnologia DNA ricombinante. Si trova in soluzione iniettabile in penna preriempita per iniezione sottocutanea, adatta all'autosomministrazione.

Golimumab forma complessi stabili ad elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- α umano, impedendo il legame del TNF- α ai suoi recettori.

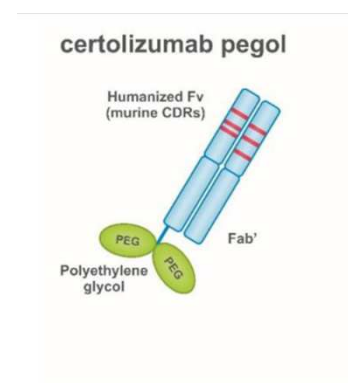
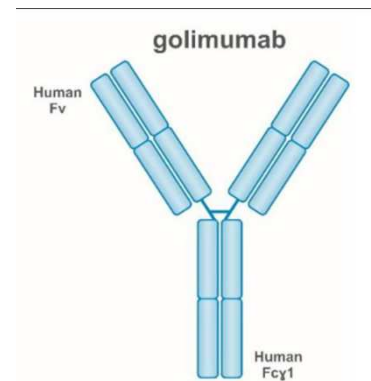
Un miglioramento dei livelli di proteina C-reattiva (PCR) è stato osservato nei pazienti con SA e SpA-nonRx rispetto ai gruppi trattati con placebo. Queste variazioni sono state osservate nella prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di Simponi e sono generalmente durate fino alla settimana 24 (CHMP, 2009b).

4.2.5. Certolizumab pegol (Cimzia)

Certolizumab pegol (Cimzia) è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro TNF α , espresso in Escherichia Coli e coniugato con polietilenglicole (PEG). Si trova in soluzione in una siringa preriempita per iniezioni sottocutanee.

È indicato per il trattamento di SA e SpA-nonRx.

La posologia è suddivisa in due parti: la dose di carico raccomandata in pazienti adulti è di 400 mg (somministrata in 2 iniezioni sottocutanee da 200 mg ciascuna) alle settimane 0, 2 e 4. Successivamente, la dose di mantenimento raccomandata è di 200 mg ogni 2 settimane o di



400 mg ogni 4 settimane. Dopo almeno 1 anno di trattamento, nei pazienti con remissione prolungata, è possibile considerare una riduzione della dose di mantenimento pari a 200 mg ogni 4 settimane.

Certolizumab ha un'alta affinità per il TNF α umano a cui si lega con una costante di dissociazione (Kd) di 90 pM ma non neutralizza la linfofossina α (TNF β).

Certolizumab è in grado di neutralizzare in maniera dose-dipendente il TNF α umano, sia nella sua forma solubile che in quella associata alla membrana cellulare.

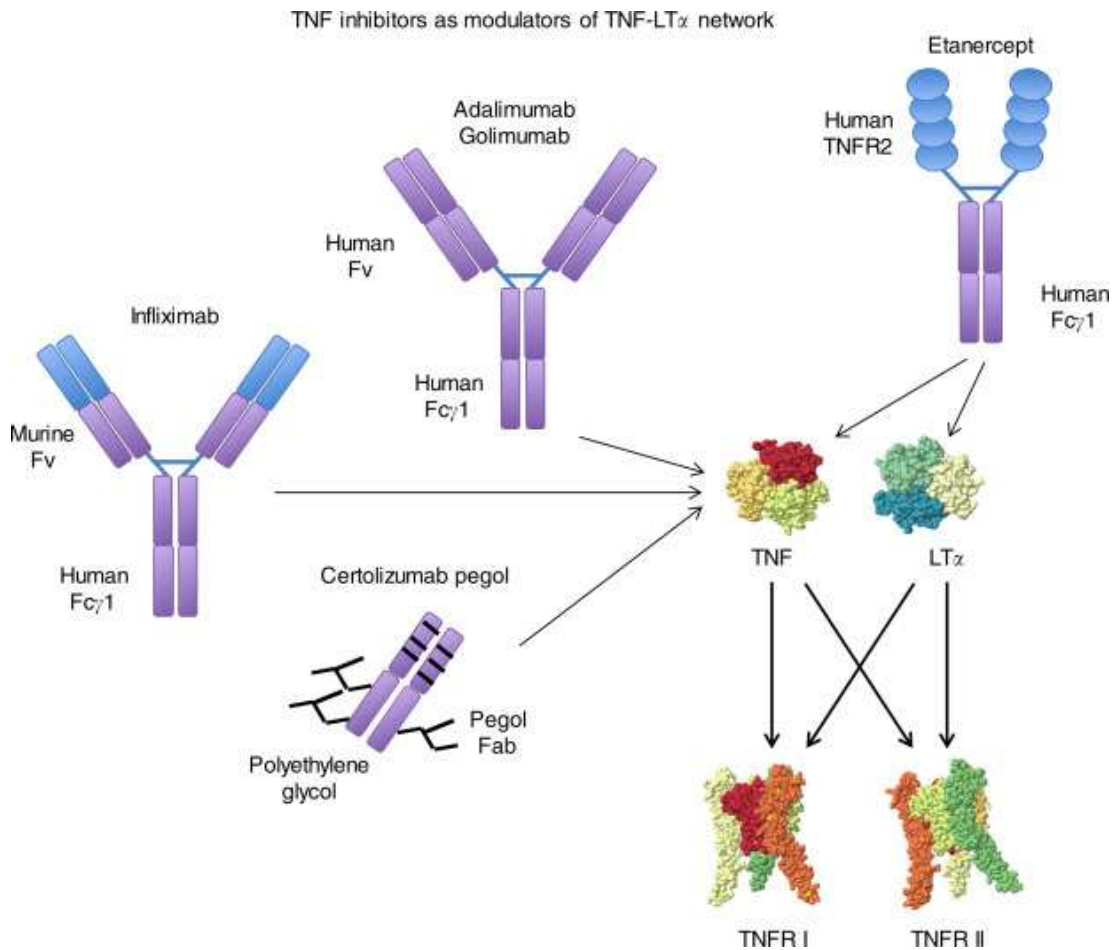
Il farmaco non contiene il frammento cristallizzabile (Fc), che è normalmente presente in un anticorpo completo, e quindi non fissa il complemento né causa citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, non induce apoptosi in vitro in monociti o in linfociti derivanti dal sangue periferico umano, o degranolazione dei neutrofili (CHMP, 2009a).

Tabella 7: anti TNF a confronto (riportato da RCP www.ema.europa.eu—ultimo accesso 31/08/2022)

Farmaco (anno prima autorizzazione) Forma farmaceutica	Indicazioni terapeutiche	Posologia	Struttura	Meccanismo d'azione
Infliximab (13 agosto 1999) polvere per concentrato per soluzione per infusione	SA	Dose: una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute dopo un tempo che può variare dalle 6 alle 8 settimane. Uso ospedaliero	Anticorpo monoclonale umano-murino chimerico prodotto in cellule di ibridoma murino con tecnologia DNA ricombinante	Si lega con alta affinità sia alla forma solubile che a quella transmembrana del TNF α
Adalimumab (08 settembre 2003) soluzione iniettabile sottocutanea in	SA SpA-nonRx	Dose: 40 mg di adalimumab a settimane alterne	Anticorpo monoclonale umano ricombinante prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO)	Si lega selettivamente al TNF e ne neutralizza la funzione biologica

siringa preriem-pita				
Etanercept (03 Febbraio 2000) polvere per soluzione iniettabile sottocutanea	SA SpA-nonRx	Dose: 25 mg somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana	Proteina di fusione del recettore umano TNF-R2 con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante	Inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR
Golimumab (01 ottobre 2009) soluzione iniettabile sottocutanea in penna preriem-pita.	SA SpA-nonRx	Dose: 50 mg somministrato una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese	Anticorpo monoclonale umano	Forma complessi stabili ad elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- α umano
Certolizumab (01 Ottobre 2009) soluzione iniettabile sottocutanea di siringa preriem-pita	SA SpA-nonRx	Dose di carico: 400 mg (somministrata in 2 iniezioni sottocutanee da 200 mg ciascuna) alle settimane 0, 2 e 4. Dose di mantenimento: 200 mg ogni 2 settimane o di 400 mg ogni 4 settimane.	Frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato espresso in Escherichia Coli e coniugato con polietilenglicole (PEG).	Neutralizza in maniera dose- dipendente il TNF α umano sia solubile sia associata alla membrana cellulare.

Figura 9: il diagramma illustra i farmaci biologici anti-TNF (Firestein, 2017)



4.3. Inibitori dell'IL-17A

IL-17A è una citochina di origine naturale che è coinvolta nelle normali risposte infiammatorie e immunitarie e gioca un ruolo chiave nella patogenesi della psoriasi a placche, dell'artrite psoriasica e della spondiloartrite assiale. La frequenza di cellule produttrici IL-17 è significativamente maggiore nel midollo osseo subcondrale a livello delle faccette articolari di pazienti con SA. Un aumento del numero di linfociti che producono IL-17A è stato riscontrato anche in pazienti con SpA-nonRx. L'inibizione dell'IL-17A si è dimostrata efficace nel trattamento della SA, stabilendo così il ruolo chiave di questa citochina.

4.3.1. Secukinumab (Cosentyx)

Secukinumab (Cosentyx) è un anticorpo monoclonale ricombinante interamente umano prodotto in cellule ovariche di criceto cinese. La sua approvazione da parte dell'EMA risale al 2015 sia per il trattamento della SA sia per SpA-nonRx, riducendo i segni e i sintomi della malattia e migliorando la sua funzione fisica.

Secukinumab lega selettivamente e neutralizza la citochina pro infiammatoria IL-17A e ne inibisce l'interazione con il suo recettore che è espresso su diversi tipi di cellule. Di conseguenza secukinumab inibisce il rilascio di citochine pro infiammatorie, chemochine e mediatori di danno tissutale e riduce il contributo mediato da IL-17A alla patogenesi delle malattie autoimmuni e infiammatorie. Livelli clinicamente rilevanti di secukinumab sono reperibili a livello cutaneo dove riducono i marker infiammatori locali.

La dose raccomandata per SA è 150 mg per iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Sulla base della risposta clinica, la dose può essere aumentata a 300 mg (qualora coesista un interessamento cutaneo psoriasico moderato-severo). Ogni dose da 300 mg viene somministrata mediante una iniezione sottocutanea da 300 mg o mediante due da 150 mg.

La dose raccomandata per SpA-nonRx è 150 mg per iniezione sottocutanea con dosaggio iniziale alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile (CHMP, 2015).

4.3.2. Ixekizumab (Taltz)

Ixekizumab (Taltz) è un anticorpo monoclonale IgG4 contro l'IL-17A, recentemente approvato per il trattamento della SA. I programmi di studio COAST-V, COAST-W e COAST-X hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di ixekizumab sia nella SA che nella SpA-nonRx (Perrotta et al., 2022).

Viene prodotto in cellule CHO con la tecnica del DNA ricombinante e viene preparato in siringa preriempita per iniezione sottocutanea. La dose raccomandata per SA e SpA-nonRx è 160 mg (due iniezioni da 80 mg) somministrata per via sottocutanea alla settimana 0, seguita da una dose di 80 mg ogni 4 settimane (CHMP, 2016).

4.4. Terapie a confronto

A differenza di altri tipi di artrite più comuni, come l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica, l'uso di farmaci biologici nella SA è più spesso richiesto per ottenere il controllo della malattia, poiché solo una minima parte dei pazienti raggiunge una bassa attività della malattia con farmaci antireumatici non biologici (DMARD) o con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (Sfikakis, 2010).

La mancanza di studi di confronto diretto tra i profili di efficacia e sicurezza degli agenti anti-TNF nella SA rende difficile la scelta del farmaco da somministrare e spesso si basa sull'esperienza personale o sui costi, invece con minor frequenza la scelta del trattamento si basa su parametri di efficacia e sicurezza o tiene in considerazione il sottogruppo o fenotipo di malattia o la presenza di fattori prognostici di risposta alla terapia o la coesistenza di manifestazioni extra-articolari (impegno intestinale od oculare) o di altre comorbidità. Gli studi di registro basati sull'uso di agenti anti-TNF sembrano evidenziare risultati simili per i diversi farmaci, generando così confusione nei modelli di prescrizione dei farmaci biologici per tale malattia (A. Migliore et al., 2021).

In una recente meta-analisi non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra un agente biologico direttamente approvato e un altro; tuttavia, è stato possibile delineare una tendenza. È interessante notare che infliximab si è rivelato il trattamento caratterizzato dalla più alta probabilità di indurre una risposta ASAS20¹⁶ nei pazienti affetti da SA. Prendendo in considerazione solo gli anti-TNF sottocutanei, il golimumab si è rivelato il farmaco con la più alta probabilità di ottenere una risposta ASAS20; questo dato è stato confermato anche da un altro studio che ha dimostrato che il golimumab è il farmaco con la più alta probabilità di indurre una risposta ASAS20 dopo i farmaci infusionali, come infliximab biosimilare (Betts et al., 2016).

¹⁶ Per la valutazione di risposta della SA vengono usati i criteri ASAS20, 40, 50, 70. I criteri di risposta ASAS (ASAS 20) sono definiti come un miglioramento di almeno il 20% e un miglioramento assoluto di almeno 10 unità su una scala 0-100 in almeno tre dei seguenti domini: valutazione globale del paziente, valutazione del dolore, funzione (BASFI) e infiammazione (ultime 2 domande del BASDAI).

Gli ASAS 40, 50 e 70 sono definiti come sopra con miglioramenti di almeno il 40%, 50% e 70% rispettivamente.

5. TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

Oltre al trattamento farmacologico, il malato di SA può trovare giovamento anche da trattamenti non farmacologici come fisioterapia, esercizio fisico e cambiamento dello stile di vita, con lo scopo di diminuire i fattori di rischio e aumentare quelli protettivi. Ma cosa dice la letteratura scientifica al riguardo?

5.1. Fisioterapia

L'effetto della fisioterapia è stato esaminato in una revisione sistematica Cochrane (Dagfinrud et al., 2008) che riassume i risultati di sei studi. Tra gli studi inclusi, Kraag et al. hanno riportato che un programma individuale di esercizio terapeutico combinato con l'educazione e le informazioni sulla malattia ha migliorato significativamente la funzione a 4 mesi, rispetto a nessun intervento. Non vi è stato alcun effetto significativo sui livelli di dolore. Dopo il periodo di prova di 4 mesi, il miglioramento della funzione è stato mantenuto con un trattamento continuo minimo (1,5 visite medie del fisioterapista tra il quarto e l'ottavo mese).

Hidding et al. hanno confrontato la terapia fisica di gruppo combinata con gli esercizi domiciliari con i soli esercizi domiciliari, dopo un programma di formazione intensivo per entrambi i gruppi, e hanno riscontrato che, sebbene il dolore e la funzionalità siano migliorati in modo significativo in entrambi i gruppi di intervento, non c'è stata alcuna differenza significativa tra i gruppi per queste due misure di risultato (Hidding et al., 1993). Il miglioramento degli indici di valutazione globale del paziente e di mobilità spinale è risultato statisticamente più elevato nel braccio dei pazienti sottoposti alla fisioterapia di gruppo ($p,0,05$).

Un piccolo RCT sull'esercizio a domicilio, non incluso nella revisione Cochrane, ha mostrato miglioramenti significativi dopo 8 settimane sia dei livelli del dolore sia della funzione in giovani pazienti con SA (età media 28 anni) che in precedenza erano stati sedentari (Lim et al., 2005).

I risultati suggeriscono che un programma individuale di esercizi a domicilio o supervisionato è migliore di nessun intervento; che la fisioterapia di gruppo supervisionata è migliore degli esercizi a domicilio; e che la terapia combinata termale-esercizio fisico seguita da fisioterapia di gruppo è migliore della sola fisioterapia di gruppo (Dagfinrud et al., 2008).

5.2. Attività fisica e stile di vita

Ai pazienti con SA viene suggerito il nuoto come esercizio perché evita un sovraccarico funzionale sulla colonna vertebrale e altri sport aerobici, pur prendendo le dovute precauzioni. Gli esercizi aerobici favoriscono l'espansione del torace e dei muscoli respiratori e aprono le vie respiratorie dei polmoni (Xi et al., 2019).

Smettere di fumare può essere utile; tre studi trasversali hanno dimostrato valori peggiori degli indici di funzione fisica nei pazienti con SA che fumano (Ward, 2002), ma non ci sono stati studi interventistici a sostegno di questa osservazione. Una dieta a basso contenuto di amido è risultata efficace nel ridurre il dolore in uno studio caso per caso (Ebringer & Wilson, 1996), ma l'unico studio aperto disponibile non riportava il dolore o la funzione come esiti. Un piccolo studio caso-controllo sulla restrizione dei latticini in pazienti con artrite ha mostrato che un numero significativamente maggiore di pazienti con SpA rispetto a quelli con artrite reumatoide ($p,0,001$) ha riportato un miglioramento soggettivo moderato o buono (Appelboom & Durez, 1994).

Il collegio Americano di Reumatologia incoraggia i malati di SA a mangiare cibi ricchi di calcio e Ω -3, a consumare verdura e frutta, a consumare più erbe e spezie, a evitare quantità eccessive di zucchero, grassi e sodio, a limitare il consumo di alcol e a prendere in considerazione i probiotici (Ward et al., 2019).

5.3. Educazione

L'effetto dell'educazione per la SA non è chiaro. C'è stato uno studio controllato di corsi di autogestione per pazienti con SA (Barlow & Barefoot, 1996), che ha mostrato miglioramenti precoci nel funzionamento nel gruppo di trattamento dopo 3 settimane, ma non ha mostrato miglioramenti significativi nel dolore o nella funzione rispetto ai controlli a 6 mesi. È importante notare che l'educazione ha portato notevoli miglioramenti nell'autoefficacia e nella motivazione. Un piccolo studio controllato di terapia cognitivo-comportamentale mirata al rilassamento, alla modifica di pensieri e sentimenti e alla programmazione di attività positive non ha mostrato miglioramenti significativi del dolore; tuttavia, si è registrato un miglioramento convincente dell'ansia (Basler & Rehfisch, 1991).

6. CONCLUSIONI

L'Unione Europea contro il Reumatismo e l'Associazione Internazionale della Spondilite Anchilosante raccomandano farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), farmaci biologici, farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), analgesici, steroidi, trattamenti non farmacologici (tra cui l'educazione, l'esercizio fisico e la terapia fisica) e interventi chirurgici per alleviare i sintomi della SA. Tra questi, i FANS sono un trattamento di prima linea. Tuttavia, alcuni pazienti hanno controindicazioni al loro uso o trovano la monoterapia insufficiente. Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) sono agenti biologici di prima linea per i pazienti con elevata attività di malattia. Sebbene non siano tollerati o non permettano di raggiungere un adeguato controllo della malattia in tutti i pazienti (Cao et al., 2022), gli inibitori del TNF- α rappresentano un trattamento innovativo. Possono alleviare rapidamente la maggior parte dei sintomi causati dalla SA normalizzando i reagenti di fase acuta e riducendo lo stato infiammatorio delle articolazioni e della colonna vertebrale. Gli studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza degli inibitori del TNF- α hanno dato risultati contrastanti (Nash, 2020). Inoltre, fino al 40% dei pazienti non tollera o non risponde a questi trattamenti, il che suggerisce la necessità di terapie alternative (Jethwa et al., 2016).

3 – NUOVI FARMACI

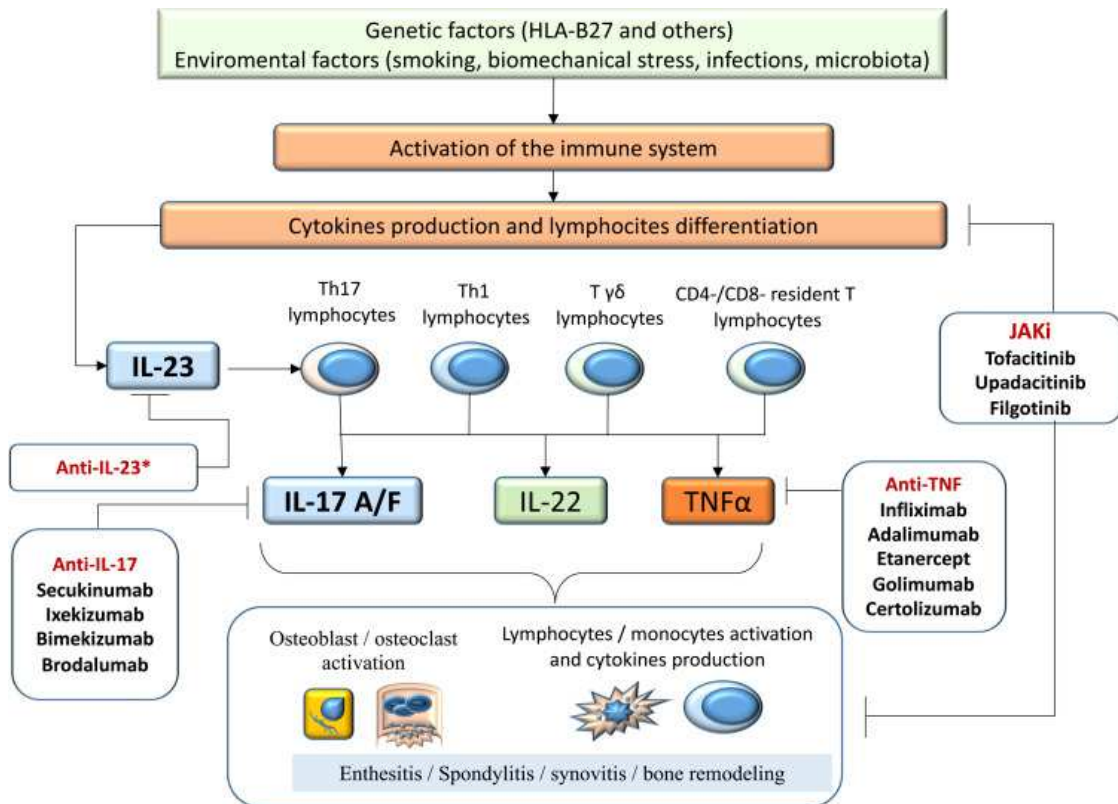
Il trattamento farmacologico dell'axSpA è stato rivoluzionato dall'introduzione dei farmaci biologici. I farmaci anti-TNF sono stati i primi biologici approvati per la SA e, più di recente, per l'intero gruppo delle axSpA, dimostrando efficacia e capacità di ridurre l'infiammazione spinale, il dolore e di migliorare la funzione e la qualità di vita (Rodrigues-Manica et al., 2021). Tuttavia, persistono ancora esigenze cliniche insoddisfatte per quei pazienti intolleranti o non rispondenti al trattamento anti-TNF, che possono manifestare dolore cronico, perdita di mobilità e una grave riduzione della qualità di vita (Lubrano et al., 2018). Resta quindi viva l'esigenza di trovare nuovi target farmacologici per il trattamento delle axSpA.

1. INTERLEUCHINA 17

Come descritto in precedenza, l'asse **IL-23/IL-17** svolge un ruolo centrale nella patogenesi dell'axSpA. L'IL-23 è la principale citochina coinvolta nell'attivazione della risposta immunitaria di tipo Th17, che è uno dei principali assi immunologici espressi nei pazienti con axSpA. Le cellule Th17 sono presenti nei pazienti affetti da SA e sono la principale fonte di produzione di IL-17, che ha dimostrato di guidare l'infiammazione sinoviale ed entesica e il rimodellamento articolare sia in modelli animali che in studi clinici. Inoltre recenti studi hanno identificano un sottogruppo di cellule (V δ 1) in grado di produrre IL-17 indipendentemente dalla stimolazione di IL-23. Per questo motivo, l'inibizione di questa citochina chiave è stata studiata nella axSpA e diversi agenti **anti-IL-17** sono stati sviluppati o sono attualmente in fase II e III di sperimentazione per il trattamento di malattie reumatiche e infiammatorie (Sieper et al., 2019).

Nelle prossime righe si descrivono i farmaci ancora in fase di studio per il trattamento delle axSpA. Secukinumab e Ixekizumab, in quanto già approvati da EMA e FDA per il trattamento di SA e SpA-nonRx, sono stati descritti nel capitolo precedente.

Figura 10: fasi fisiopatologiche della spondiloartrite assiale e attuali strategie di trattamento che bloccano citochine e vie cellulari chiave. *Efficacia dimostrata solo nei pazienti con artrite psoriasica con coinvolgimento



1.1. Interleuchina 17 A e 17 F

Tra i membri della famiglia IL-17, l'**IL-17F** condivide la massima omologia (55%) con l'**IL-17A**. Entrambe le citochine possono esistere come omodimeri legati al disolfuro o come eterodimeri IL-17A/IL-17F. È stato ipotizzato che l'IL-17F sia coprodotta con l'IL-17A dalle cellule Th17 e che trasmetta il segnale attraverso lo stesso recettore eterodimerico costituito da **IL-17RC** e **IL-17RA**. Come l'IL-17A, anche se in misura minore, l'IL-17F può creare sinergia con altre molecole pro-infiammatorie, in particolare con TNFα, ma anche con IL-1β, interferone (IFN)-γ e lipopolisaccaride, amplificando il suo potenziale infiammatorio (Yeremenko, 2021).

Data la sovrapposizione della biologia di queste due citochine, alcuni ricercatori hanno ipotizzato che la doppia neutralizzazione di IL-17A e IL-17F possa fornire una risposta clinica più profonda nelle malattie IL-17-mediate rispetto alla sola inibizione di IL-17A (Adams et al., 2020).

1.1.1. Bimekizumab

Bimekizumab, soluzione iniettabile in siringa preriempita, è stato autorizzato dall'EMA nel 2021 per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti (CHMP, 2021).

È un anticorpo monoclonale che inibisce selettivamente sia **IL-17A** che **IL-17F**. Gli anticorpi bispecifici hanno come bersaglio due diverse citochine contemporaneamente, offrendo potenzialmente un migliore controllo della malattia, considerando che nella SA non solo l'IL-17A ma anche l'IL-17F sono aumentate. Nei pazienti con SA attiva, l'efficacia e la sicurezza di bimekizumab in diversi regimi di trattamento sono state recentemente valutate in uno studio di fase IIb (van der Heijde et al., 2020).

Inoltre, bimekizumab ha dimostrato efficacia nella riduzione dell'attività di malattia. Nei diversi regimi di trattamento con bimekizumab è stata osservata anche una rapida riduzione della CRP e dell'edema midollare alla risonanza magnetica. Nel complesso, bimekizumab è risultato ben tollerato. Il profilo di sicurezza è stato simile a quello riportato negli studi di fase III sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica (Schreiber et al., 2019).

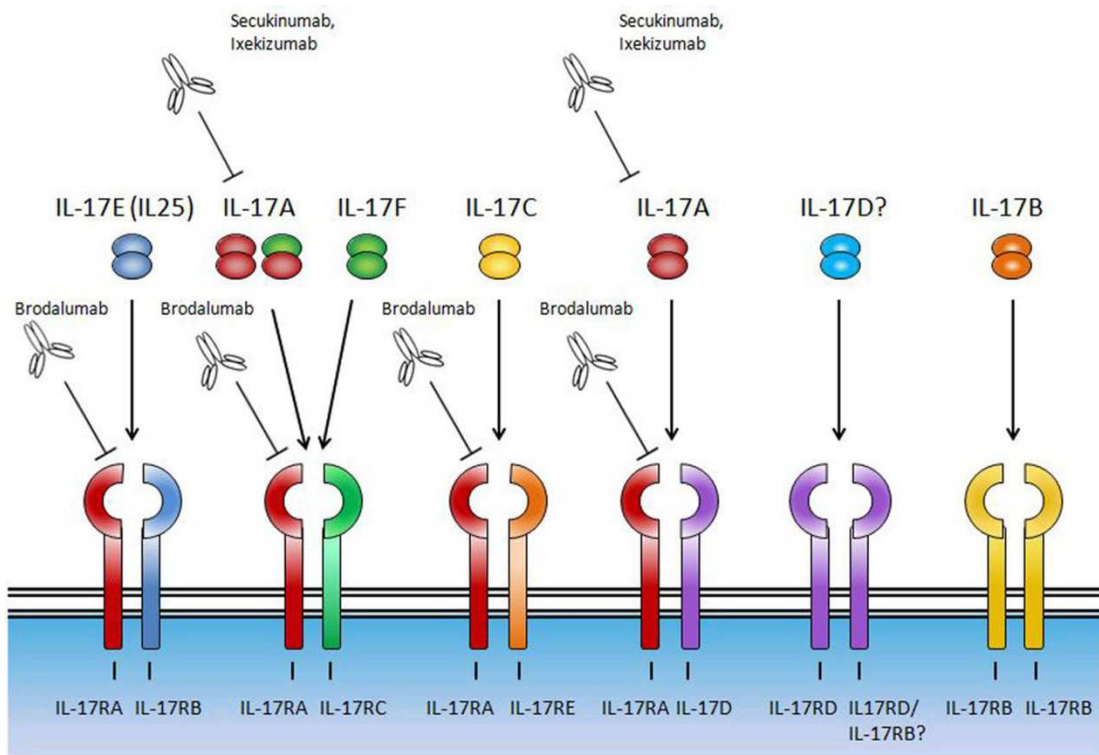
1.1.2. Brodalumab

Brodalumab è un anticorpo monoclonale ricombinante interamente umano che si lega con alta affinità al recettore **IL-17RA** umano e blocca le attività biologiche delle citochine pro-infiammatorie: IL-17A, IL-17F, l'eterodimero IL-17A/F, IL-17C e IL-17E (anche nota come IL-25). Approvato per la prima volta dall'EMA nel 2017 è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo (CHMP, 2017a). Viene somministrato attraverso iniezioni sottocutanee.

L'efficacia e la sicurezza di brodalumab nei pazienti con axSpA sono state valutate in uno studio di fase 3 multicentrico, controllato con placebo. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere brodalumab 210 mg per via sottocutanea (n = 80) o placebo (n = 79) per un periodo di 16 settimane in doppio cieco. L'endpoint primario, la risposta ASAS40 alla settimana 16, è stato raggiunto in 35 pazienti con axSpA (43,8%) nel gruppo brodalumab contro 19 pazienti (24,1%) nel gruppo placebo. La risposta ASAS40 è risultata leggermente superiore tra i pazienti naïve all'anti-TNF, in cui è stata del 45,3%, rispetto al 37,5% dei pazienti failure ad

anti-TNF, alla settimana 16. Anche il tasso di risposta ASAS40 alla settimana 16 era più alto nei pazienti con positività HLA-B27 rispetto a quelli con negatività HLA-B27 (Wei et al., 2021). Non sono stati segnalati decessi. Studi precedenti sulla psoriasi hanno riportato ideazione suicida o comportamento suicida in alcuni pazienti trattati con brodalumab e negli Stati Uniti esiste un boxed warning riguardante l'ideazione e il comportamento suicida. Tuttavia, non sono emersi problemi di sicurezza dopo 3 anni di monitoraggio di farmacovigilanza su pazienti con psoriasi trattati con brodalumab e non sono stati riscontrati comportamenti suicidi o ideazione suicida negli studi clinici per l'axSpA (Wei et al., 2021).

Figura 11: schema del meccanismo d'azione degli anticorpi monoclonali il cui target sono IL-17 e recettori



2. JANUS CHINASI (JAK)

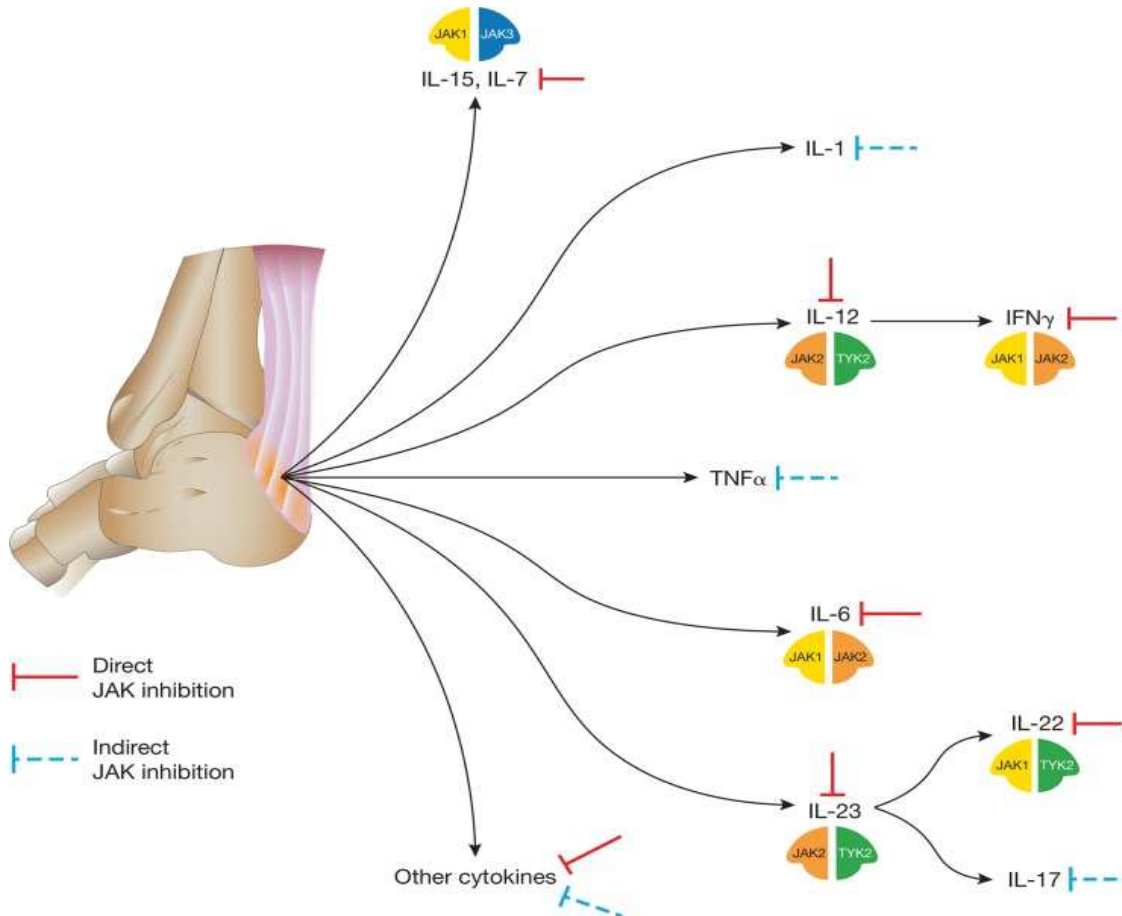
Le JAK sono una famiglia di proteine tirosin-chinasi non recettoriali composta da quattro membri: JAK1, JAK2, JAK3 e tirosin-chinasi 2 (Tyk2). Combinazioni distinte di omodimeri di proteine JAK si associano selettivamente a diversi recettori per le citochine. L'attivazione di JAK, dopo l'interazione tra la citochina e il suo recettore, porta alla fosforilazione delle

proteine della famiglia dei trasduttori e attivatori del segnale di trascrizione (STAT). I dimeri delle STAT traslocano nel nucleo, dove regolano l'espressione dei geni che rispondono alle citochine (Veale et al., 2019).

JAK1 riveste un ruolo importante nella mediazione dei segnali delle citochine infiammatorie, JAK2 nella mediazione di mielopoiesi ed eritropoiesi, mentre JAK3 riveste un ruolo essenziale nell'omeostasi immunitaria e nella linfopoiesi (CHMP, 2020).

Nella patogenesi della SpA, le cellule linfoidi innate sembrano svolgere un ruolo centrale e dipendono dalla segnalazione di IL-7. Anche IFN- γ e IL-12 dipendono dalle combinazioni JAK1/JAK2 e JAK2/TYK2 e sono fondamentali per la risposta delle cellule Th1 che modulano la produzione di TNF α da parte dei macrofagi (Perrotta et al., 2022). È importante notare che, dato il ruolo dell'asse IL-23/IL-17 nella SpA, le JAK influenzano la segnalazione di diverse citochine chiave coinvolte in questa via. Infatti, la combinazione JAK2/TYK2 è essenziale per la segnalazione dell'IL-23 prodotta dalle cellule dendritiche attivate.

Figura 12: inibizione di JAK delle vie delle citochine coinvolte nella patogenesi della SpA



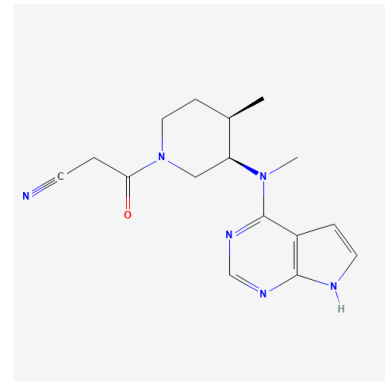
2.1. Gli inibitori delle JAK

Gli inibitori della JAK sono una classe emergente di farmaci che hanno dimostrato efficacia per il trattamento delle malattie infiammatorie, nelle quali hanno ampi effetti sulla produzione di citochine (Veale et al., 2019). Oltre al blocco diretto della segnalazione dell'IL-23, una conseguenza indiretta dell'inibizione di JAK è il blocco a valle della produzione di IL-17.

Diversi studi di fase II e III hanno dimostrato l'efficacia degli inibitori della JAK per il trattamento della SA attiva nonostante il trattamento con FANS. In questi studi sono stati osservati miglioramenti di diverse misure, tra cui la risposta all'ASAS20/40, il dolore e la qualità della vita (Perrotta et al., 2022).

2.1.1. Tofacitinib

Il tofacitinib è un farmaco approvato dall'EMA nel 2017 per l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica e la colite ulcerosa. La sua forma farmaceutica è la compressa rivestita con film. È un potente e selettivo inibitore della famiglia delle JAK. Nei saggi enzimatici, tofacitinib inibisce JAK1, JAK2, JAK3 e in misura minore Tyk2. Nelle cellule umane, tofacitinib inibisce preferenzialmente la trasduzione del segnale



mediata da recettori eterodimerici delle citochine che si associano con JAK3 e/o JAK1 con una selettività funzionale su recettori delle citochine che trasducono attraverso coppie di JAK2. L'inibizione di JAK1 e JAK3 ad opera di tofacitinib riduce il segnale di interleuchine (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) e di interferoni di tipo I e tipo II, che determinerà la modulazione della risposta immunitaria ed infiammatoria (CHMP, 2017b).

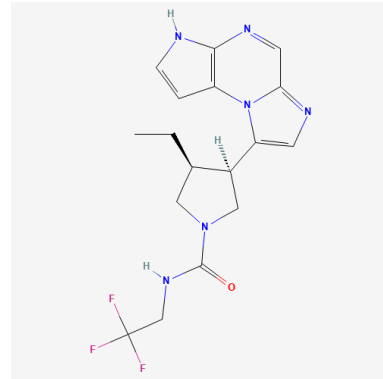
Recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio di fase 3 per il trattamento della SA. In questo studio il tasso di risposta ASAS20 è stato significativamente maggiore ($p < 0,0001$) con tofacitinib (75 su 133; 56,4%) rispetto al placebo (40 su 136; 29,4%) alla settimana 16. (Deodhar et al., 2021).

2.1.2. Upadacitinib

Upadacitinib è un farmaco in forma di compresse rivestite approvato nel 2017 dall'EMA per diverse patologie: artrite reumatoide, artrite psoriasica, dermatite atopica, colite ulcerosa e anche per la SA. La dose raccomandata è 15mg /die.

Nei test cellulari umani upadacitinib inibisce preferenzialmente il segnale da parte di JAK1 o JAK1/3 con una selettività funzionale rispetto a quella dei recettori delle citochine che avviene tramite coppie di JAK2. (CHMP, 2019).

Non sono emersi problemi di sicurezza, con nessuna infezione grave, herpes zoster, neoplasia, eventi tromboembolici venosi o decessi riportati durante il periodo di studio. Lo studio SELECT-AXIS 2 è attualmente in corso e mira a valutare l'efficacia e la sicurezza nella SpA-nonRx.

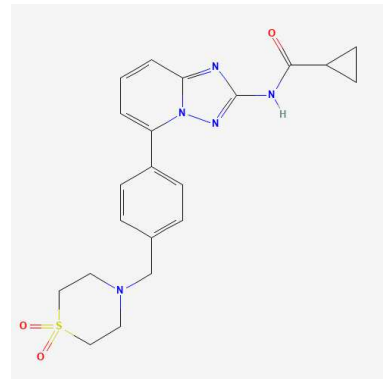


2.1.3. Filgotinib

Il filgotinib è un inibitore selettivo reversibile di JAK1 competitivo con l'adenosina trifosfato. Recentemente approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide e della colite ulcerosa, la sua forma farmaceutica è la compressa rivestita con film.

In test biochimici, filgotinib ha inibito in via preferenziale l'attività delle JAK1 ed è stata osservata una potenza 5 volte superiore per le JAK1 rispetto a JAK2, JAK3 e TYK2. GS-829845, il metabolita primario di filgotinib, è risultato circa 10 volte meno attivo di filgotinib (CHMP, 2020).

È stato condotto uno studio di fase II (TORTUGA) per valutare l'efficacia e la sicurezza di filgotinib in pazienti con SA attiva no-responder ai FANS. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale (1:1) a ricevere filgotinib 200 mg o placebo per via orale una volta al giorno per 12 settimane. Alla fine delle 12 settimane, una risposta ASAS20 è stata raggiunta da 44 (76%) dei 58 pazienti trattati con filgotinib e da 23 (40%) dei 58 pazienti che hanno ricevuto il placebo ($p < 0,0001$). La risposta ASAS40 è stata raggiunta da 22 (38%) pazienti assegnati a



filgotinib e da 11 (19%) pazienti assegnati al placebo ($p = 0,019$). Le segnalazioni di qualsiasi infezione non differivano significativamente tra i gruppi (van der Heijde et al., 2018).

Tabella 8: principali sperimentazioni cliniche di nuovi biologici e piccole molecole per SA e SpA-nonRx

Farmaco	Meccanismo d'azione	Studi clinici per la SA	Studi clinici per la SpA-nonRx	Fase studio - Approvazione FDA/EMA
Brodalumab	Anticorpo monoclonale contro il recettore A dell'IL-17	ASAS 40 (16 settimane) 43.8% (brodalumab 210 mg)	ASAS40 (16 settimane) 35.3% (brodalumab 210 mg)	Fase III completata
Bimekizumab	Anticorpo monoclonale contro IL-17A e IL-17F solubili	ASAS40 (week 12) 45.9% (bimekizumab 320 mg)	-	FASE IIb
Tofacitinib	Piccola molecola che inibisce la segnalazione di JAK1 e JAK 3	ASAS20 (16 settimane): 56.4% ASAS40 (16 settimane): 40.6%	-	Approvato dall'FDA per SA
Upadacitinib	Piccola molecola che inibisce il segnale JAK1	SELEZIONA ASSE 1: ASAS40 (14 settimane) 52%	SELECT-AXIS 2: in corso	Approvato da FDA e EMA per SA
Filgotinib	Piccola molecola che inibisce il segnale JAK1	TORTUGA: ASAS20 (12 settimane) 76%; ASAS40 (12 settimane) 38%	-	-

3. GM-CSF

Il fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) è un'importante citochina con effetti pleiotropici sulle cellule mieloidi, tra cui monociti, macrofagi e cellule dendritiche. I dati provenienti da modelli animali e studi clinici sull'artrite reumatoide hanno dimostrato che l'inibizione del GM-CSF con anticorpi monoclonali porta a una significativa riduzione del dolore e a un miglioramento dell'infiammazione articolare. Inoltre, altre evidenze hanno mostrato che la sovraespressione di GM-CSF e del suo recettore è stata riscontrata nelle articolazioni di pazienti affetti da axSpA, dove potrebbe promuovere il danno articolare inducendo la differenziazione di granulociti e macrofagi in un fenotipo più infiammatorio (Perrotta et al., 2022). Pertanto, l'inibizione di GM-CSF potrebbe essere un promettente trattamento futuro per i pazienti con axSpA.

4. INTERLEUCHINA 23

Il mondo della ricerca, esplorando nuovi target farmacologici, ha sollevato la questione del valore terapeutico di colpire gli attivatori a monte delle cellule Th17, piuttosto che l'IL-17 stessa, ponendosi così come target l'interleuchina 23.

Questo concetto è stato ampiamente esplorato in modelli artificiali in vitro e animali, dove l'IL-23 è stata identificata come un fattore chiave nella differenziazione, nell'attivazione e nella patogenicità delle cellule Th17. Soprattutto, i farmaci che hanno come bersaglio la subunità p40 specifica dell'IL-23 o la subunità p19, condivisa da IL-23 e IL-12, hanno dimostrato un'efficacia degna di attenzione nella psoriasi cutanea (Reich et al., 2019).

Studi testa a testa hanno persino dimostrato la superiorità dell'inibizione dell'IL-23 rispetto all'inibizione dell'IL-17 in questa malattia, in linea con un "modello a cascata" in cui l'IL-23 "a monte" guida le citochine effettrici a valle, compresa, ma non solo, l'IL-17A.

Considerando il legame clinico e biologico tra psoriasi e spondiloartrite e l'efficacia del blocco dell'IL-17 in entrambe le condizioni, uno studio clinico di fase II, randomizzato e controllato con placebo, ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'anticorpo anti-p19 risankizumab nella SA (Baeten et al., 2018). Mentre non sono stati identificati segnali di sicurezza o intolleranza, lo studio non ha mostrato alcuna evidenza di miglioramento clinicamente significativo degli

endpoint primari e secondari. In sostanza il blocco dell'IL-23 non ha mostrato alcuna evidenza di efficacia clinica nella AxSpA (Baeten & Adamopoulos, 2021).

Alla luce di queste informazioni inattese si sono appresi due importanti concetti sul ruolo dell'asse IL-23/IL-17 nelle AxSpA che meritano di essere approfonditi.

In primo luogo, è possibile che l'IL-23 contribuisca all'esordio della malattia ma diventi ridondante nella malattia conclamata. In altre parole: l'IL-23 potrebbe contribuire a far deragliare una risposta IL-17 che, una volta evoluta in uno stato di infiammazione cronica, persiste anche in assenza di IL-23. Sebbene intrigante dal punto di vista scientifico, questa ipotesi potrebbe non essere utile dal punto di vista clinico, poiché al momento è difficile individuare e diagnosticare i pazienti affetti da AxSpA nella fase iniziale o addirittura preclinica (Baeten & Adamopoulos, 2021).

Una seconda importante intuizione è che l'IL-17 non è prodotta solo dalle cellule Th17 canoniche, ma anche da una varietà di linfociti innati, tra cui le cellule MAT, le cellule $T\gamma\delta$, le cellule iNKT e ILC3 (Gracey, Qaiyum, et al., 2016). È stato suggerito che queste popolazioni cellulari siano meno dipendenti dall'IL-23 per la loro produzione di IL-17. Nel complesso, è quindi plausibile che vie indipendenti dall'IL-23 modulino gli esiti della malattia osservati nei pazienti con AxSpA.

5. RNA NON CODIFICANTI: FUTURI TARGET FARMACOLOGICI

Gli RNA non codificanti (ncRNA) sono trascritti di acido ribonucleico lunghi anche più di 200 nucleotidi che non codificano per proteine.

Essi sono in grado di colpire i membri delle vie di segnalazione che contribuiscono a diverse malattie autoimmuni, suggerendo così che i ncRNA rappresentino bersagli molecolari per la diagnosi della SA e lo sviluppo di farmaci terapeutici contro le malattie autoimmuni. (C. Chen et al., 2019)

È stato inoltre riconosciuto il contributo dei microRNA (miRNA), una sottofamiglia di piccoli ncRNA, potenzialmente coinvolti nei meccanismi specifici alla base della patogenesi dell'SA (Z. Li et al., 2015).

5.1. Via di segnalazione Wnt

La segnalazione Wnt è essenziale per i processi cellulari, tra cui la determinazione del destino cellulare, la migrazione e la polarizzazione, l'organogenesi, l'omeostasi tissutale e la riparazione dei tessuti dopo ictus o lesioni traumatiche.

Dati raccolti da molteplici studi clinici indicano che la segnalazione di Wnt ha implicazioni cliniche nella patogenesi delle malattie autoimmuni, tra cui la SA, grazie al suo ruolo nella morfogenesi e nell'omeostasi ossea attraverso l'induzione dell'osteoblastogenesi delle cellule mesenchimali. Questo processo può essere un importante contributo al metabolismo anabolico coinvolto nel rimodellamento articolare nei pazienti con SA e/o osteoartrite (Corr, 2014).

La proteina Dickkopf-1 (**DKK1**), un potente inibitore della via di segnalazione Wnt canonica, è considerato un biomarcatore per l'individuazione precoce della formazione di nuovo osso nei pazienti con SA (Kwon et al., 2012).

Huang et al. hanno riportato una maggiore espressione del **miR-29a**¹⁷ nei pazienti con SA rispetto ai pazienti con artrite reumatoide o agli individui sani, il che suggerisce il potenziale del miR-29a come nuovo biomarcatore per la SA (J. Huang et al., 2014). Dal punto di vista funzionale, uno studio ha dimostrato che il miR-29a media la perdita ossea indotta dal TNF α attraverso la soppressione selettiva di DKK1 e della glicogensintasi chinasi 3 β (GSK3 β), che attiva la via canonica di segnalazione Wnt/ β -catenina (C. Li et al., 2015). In sintesi, questi risultati indicano che il miR-29a è essenziale per la regolazione del differenziamento osteogenico mediato dal TNF α , almeno in parte attraverso la regolazione di DKK1 e GSK3 β , e quindi aumenta la segnalazione Wnt canonica (C. Li et al., 2015).

5.2. Via di segnalazione del TNF

Gli inibitori del TNF hanno la riconosciuta capacità di inibire la progressione radiografica della colonna vertebrale nei pazienti affetti da SA. Si ipotizza che questo processo possa avvenire attraverso l'interazione di questi inibitori con **DKK-1**. infatti, l'adalimumab è un efficace agente antinfiammatorio nei pazienti affetti da SA, ma il suo effetto è accompagnato anche da una ridotta espressione di DKK-1 nel siero e da un aumento della deposizione focale di

¹⁷ MicroRNA: Piccola molecola di RNA non codificante

grasso nella colonna lombare. Si ipotizza che il rilascio di DKK1 indotto dal TNF inibisca la segnalazione Wnt, che a sua volta riduce l'osteoblastogenesi, aumentando invece l'attività e l'erosione degli osteoclasti. Ciò è coerente con le riduzioni dei livelli sierici di DKK1 osservate nei pazienti con artrite reumatoide trattati con inibitori del TNF (Molnar et al., 2018). Inoltre, uno studio in un modello murino di SA geneticamente modificato ha dimostrato che il trattamento con anticorpi bloccanti DKK1 promuove la fusione delle articolazioni sacroiliache (Uderhardt et al., 2010).

5.3. Via di segnalazione TGF β -BMP

Le BMP¹⁸, membri della superfamiglia TGF β , sono rilasciate da vari tipi di cellule, tra cui osteoblasti, condrociti e cellule endoteliali. Diversi oligopeptidi secreti, come la Noggina (NOG) e la Sclerostina, sequestrano le BMP attraverso un approccio di inibizione competitiva e impediscono il legame con i recettori del TGF β . La segnalazione delle BMP è coinvolta nell'osteogenesi patologica che si verifica nella SA (Baum & Gravallesse, 2016).

Uno squilibrio tra **BMP2** e **NOG** contribuisce all'aumento della differenziazione osteogenica mediata da BMP2 delle cellule staminali mesenchimali nei pazienti con SA. Xie et al. hanno eseguito analisi microarray con cellule staminali mesenchimali di pazienti affetti da SA e di individui sani di controllo, dopo 10 giorni in condizioni che promuovono la differenziazione osteogenica. I loro risultati hanno dimostrato differenze nell'espressione di lncRNA e mRNA tra questi due gruppi. Infatti, l'analisi ha rivelato che diversi lncRNA, tra cui lnc-ZNF354A-1, lnc-LIN54-1, lnc-FRG2C-3 e lnc-USP50-2, contribuiscono all'osteogenesi nei pazienti SA (Xie et al., 2016).

5.4. Via di segnalazione pro sopravvivenza mediata dalle cellule T

Wang et al. hanno osservato una significativa downregulation dei geni correlati all'autofagia¹⁹, come LC3, Beclin1, ATG5 e miRNA-199a-5p, nelle cellule T dei pazienti affetti

¹⁸ La proteina morfogenetica dell'osso (BMP) è una famiglia di proteine coinvolta nell'embriogenesi e specializzata nella formazione e nella crescita ossea e cartilaginea.

¹⁹ L'autofagia permette la degradazione e il riciclo dei componenti cellulari. Durante questo processo i costituenti citoplasmatici danneggiati sono isolati dal resto della cellula all'interno di una vescicola a

da SA. Quando Rheb, un bersaglio noto del **miRNA-199a-5p**, è stato inibito, sono stati osservati risultati sorprendentemente, con l'effetto di una maggiore autofagia delle cellule T. Pertanto, la sovraespressione del miRNA-199a-5p rappresenta una strategia terapeutica potenzialmente utile per potenziare l'autofagia e inibire la patogenesi della SA (Y. Wang et al., 2017).

Inoltre, le citochine pro-infiammatorie regolano l'espressione del **miR-10b**, che funziona come inibitore a feedback negativo autocrino/paracrino dell'espressione di IL-17A attraverso l'interazione con MAP3K7. Chen et al. ritengono che il miR-10b sia un potenziale agente terapeutico per il trattamento della SA grazie alla sua capacità di sopprimere la funzione patogena delle cellule Th17, ma sono necessarie ulteriori ricerche incentrate sul miR-10b (L. Chen et al., 2017).

5.5. Via di attivazione NF- κ B

L'attivatore del recettore del ligando NF- κ B²⁰ (RANKL) funziona sinergicamente con le citochine pro-infiammatorie per promuovere la differenziazione dei monociti in osteoclasti nei tessuti sinoviali. I tessuti sinoviali oggetto di infiammazione contengono linfociti e sinoviociti simili a fibroblasti che producono RANKL in varie condizioni patologiche. Il **miR-155**, un membro dei miRNA indotti dall'IFN- β , media la soppressione dell'IFN- β nella differenziazione degli osteoclasti (Zhang et al., 2012). L'iper regolazione del miR-155 porta a un aumento del rilascio di citochine pro-infiammatorie IL-6 e IL-23, che promuovono la maturazione di cellule Th17 autoreattive e il rilascio di TNF α .

Xu et al. hanno scoperto una correlazione tra lo **miR-146a**, **rs2910164** e la SA in pazienti cinesi (Xu et al., 2015) e hanno riportato che il miR-146a è un nuovo biomarcatore per la SA. La

doppia membrana. La membrana dell'autofagosoma si fonde poi con quella di un lisosoma ed il contenuto viene degradato e riciclato

²⁰ NF- κ B è un complesso proteico funzionante come fattore di trascrizione. Si può trovare in tutti i tipi di cellule ed è coinvolto in tutte le reazioni delle cellule agli stimoli, quali stress, citochine, radicali liberi, irradiazione con ultravioletti e attacco proveniente dagli antigeni dei batteri o virus. NF- κ B gioca un ruolo chiave nella regolazione della risposta immunitaria alle infezioni e sue disfunzioni sono state collegate al cancro (come il mieloma multiplo), ai processi infiammatori, alle patologie autoimmuni, agli shock settici, alle infezioni virali e alle malattie del sistema immunitario.

riduzione dell'espressione del miR-146 contribuisce al rilascio prolungato di citochine infiammatorie che si verifica dopo l'attivazione della via di segnalazione NF- κ B da parte del lipopolisaccaride e di altri mediatori pro-infiammatori (Xu et al., 2015).

La ricerca degli ultimi anni ha rivelato il ruolo degli ncRNA come regolatori essenziali di processi cellulari vitali sia in condizioni normali che patologiche. Tuttavia, la nostra conoscenza delle loro funzioni come regolatori dell'espressione genica rimane incompleta e prossima zona di sviluppo per le future ricerche. È importante notare che sono stati identificati diversi ncRNA che rappresentano non solo potenziali biomarcatori per la diagnosi della SA in fase iniziale, ma anche promettenti bersagli terapeutici per il trattamento della stessa (C. Chen et al., 2019).

6. LE NANOTECNOLOGIE

I farmaci convenzionali possono fornire un rapido beneficio ai pazienti dal punto di vista clinico, ma, se si pensa alla sicurezza a lungo termine, gli approcci terapeutici richiedono una frequente somministrazione di farmaci che può aumentare l'onere finanziario e diminuire la qualità della vita del paziente. Inoltre, tali trattamenti farmacologici determinano intensi processi di degradazione, eliminazione e clearance da parte dell'organismo con conseguente aumento del rischio di sviluppo di altre comorbidità, effetti collaterali e tossicità (Xi et al., 2019).

Recentemente, sono stati applicati diversi approcci di somministrazione di farmaci basati sulle nanotecnologie per combattere questi problemi e fornire farmaci per il trattamento di malattie croniche infiammatorie. Purtroppo, attualmente non sono state riportate formulazioni basate sulle nanotecnologie per la SA, ma esistono molte formulazioni studiate per altre malattie infiammatorie come l'osteoartrite e l'artrite reumatoide che possono essere utilizzate in futuro.

6.1. I liposomi

I liposomi sono vescicole rotonde costituite da fosfolipidi e hanno la capacità di contenere farmaci sia idrofili che idrofobici. Sono generalmente preparati con lipidi biodegradabili non tossici e hanno una buona capacità di ritenzione nel sito d'azione (Bhardwaj & Burgess, 2010).

Alcune preparazioni di **FANS** a base di liposomi segnalate per il trattamento di successo dell'AR e dell'osteoartrite sono indometacina, diclofenac e ibuprofene. Queste nano-preparazioni liposomiali aumentano l'emivita del farmaco rispetto alle preparazioni convenzionali. Per esempio, lo ioexolo liposomiale è diminuito molto lentamente con un'emivita di eliminazione di 134 ore rispetto allo ioexolo libero, non rilevabile dopo 3 ore dalla somministrazione (G. Huang & Zhang, 2012).

Un lavoro riportato da Inbar Elron-Gross ha migliorato il tempo di ritenzione del diclofenac e ha utilizzato i collagomeri²¹ per preparare coniugati collagene-lipidi per incapsulare il diclofenac per un lento rilascio nell'area sinoviale dopo l'iniezione. (Elron-Gross et al., 2009) In un altro lavoro, è stato utilizzato il corticosteroide desametasone per l'incapsulamento insieme al diclofenac per ridurre l'attività della COX nel trattamento dell'osteoartrite. Allo stesso modo, per contrastare gli effetti collaterali gastrointestinali causati dall'indometacina durante il trattamento dell'AR, sono state preparate microsfeere a base di lipidi (Elron-Gross et al., 2009).

Le formulazioni liposomiali mediate dal **TNF- α** (tra cui liposomi stealth a lunga circolazione, liposomi cationici, liposomi modificati in superficie o una combinazione di liposomi come TNF- α + agente antitumorale) hanno mostrato un eccezionale potenziale terapeutico per il trattamento di numerosi tumori. Il liposoma stealth incapsulante una bassa dose di TNF- α ha aumentato l'effetto antitumorale della doxorubicina in ratti portatori di sarcoma dei tessuti molli. D'altra parte, il liposoma TNF- α ha potenziato gli effetti delle radiazioni contro uno xenotrapianto di colon umano (Kim et al., 2001), mentre i liposomi incapsulati con citochine GM-CSF e TNF- α hanno mostrato una migliore farmacocinetica e attività biologica con una tossicità minima nei topi (Kedar et al., 1997).

Queste osservazioni forniscono dati supportati da solide evidenze scientifiche per l'uso di liposomi per veicolare con successo numerosi farmaci per colpire e trattare varie condizioni di infiammazione o infezione. Pertanto, la forma liposomiale mirata attualmente descritta potrebbe essere estremamente promettente per l'uso nei pazienti affetti da SA.

²¹ Sono micro e macro particelle bio-adesive generate collegando un fosfolipide al collagene. I collagomeri intrappolano e rilasciano successivamente un'ampia gamma di molecole

6.2 Nanoparticelle polimeriche

Le nanoparticelle polimeriche sono particelle colloidali (10-1000 nm) costituite da diversi tipi di polimeri e che contengono un principio attivo disperso, incapsulato, adsorbito oppure legato alla loro superficie.

Sono generalmente preparate a partire da polimeri diversi come: poli (acido L-lattico) (PLA), copoli (acido lattico/acido glicolico) (PLGA) e poli(δ -valerolattone) (PV) (Lin et al., 2000).

Tunçay et al. hanno preparato microsfele di PLGA incorporate nel diclofenac sodico iniettabile per il trattamento di malattie infiammatorie croniche (Tunçay et al., 2000). Per ridurre la frequenza di dosaggio, è stata preparata una microparticella di PLGA a lento rilascio da somministrare per via orale per il trattamento dell'osteoartrite. Analogamente, Saravanan et al. hanno preparato microsfele magnetiche di gelatina sodica di diclofenac per colpire l'infiammazione articolare attraverso la somministrazione intra-articolare. Le microparticelle preparate mostrano una migliore efficacia terapeutica rispetto alla terapia convenzionale con diclofenac sodico per via iniettiva, che potrebbe essere ulteriormente migliorata con l'uso di nanoparticelle (Saravanan et al., 2011).

In conclusione, le nanoparticelle polimeriche modificate in superficie o nude potrebbero essere una strategia importante per trattare la SA e i disturbi infiammatori localizzati.

6.3. Gli idrogeli

Gli idrogel sono reti polimeriche tridimensionali, idrofile, composte da omopolimeri o copolimeri che hanno la capacità di trattenere un'elevata quantità di acqua o di liquidi biologici. Dopo la reticolazione, formano veicoli stabili che non possono essere solubili in acqua, ma possono aumentare di volume (Peppas et al., 2000). Questa tecnica di idrogel è stata utilizzata per preparare idrogel Hyal reticolati al 50% per superare il problema della rapida eliminazione dell'acido ialuronico polisaccaridico per il trattamento dell'osteoartrite (Barbucci et al., 2002).

Gli idrogel sono nuovi sistemi di rilascio dei farmaci e svolgono un ruolo fondamentale affrontando i problemi associati alle formulazioni convenzionali, tra cui la stabilità, il carico di farmaco, la cinetica di rilascio in vitro e la farmacocinetica in vivo. Negli ultimi anni, numerose formulazioni idrogel sono state impiegate a livello locale, orale e sistemico per trattare vari tipi di infiammazione. A questo proposito, Xiong-Bin et al hanno preparato un idrogel a base

di microemulsione (MBH) per un sistema di rilascio topico di farmaci nel trattamento dell'osteoartrite. In modelli di coniglio con OA indotta da papaina, i risultati hanno indicato che la somministrazione topica di BTM-MBH ha mostrato notevoli effetti anti-OA, con una riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie. Questi risultati indicano che la formulazione idrogel di BTM-MBH potrebbe essere una strategia promettente per il trattamento dell'OA (Hu et al., 2019).

Inoltre, il sistema di rilascio del farmaco a base di idrogel è stato impiegato con successo per inibire la secrezione di TNF- α . A questo proposito, Lei et al. hanno prodotto un idrogel cationico trapiantato per veicolare oligodesinucleotidi antisenso (ASO) per colpire l'mRNA del TNF- α . Lo studio in vivo ha dimostrato che gli ASO hanno raggiunto in modo specifico la milza con una concentrazione fino a 50 volte superiore rispetto agli ASO nudi. Inoltre, ciò è stato dimostrato in tre diversi tipi di modelli animali, tra cui l'artrite indotta da adiuvante (AA), l'artrite indotta da carragine/lipopolisaccaridi e l'artrite indotta da collagene. Sorprendentemente, gli ASO non solo hanno ridotto in modo significativo le citochine infiammatorie, ma hanno anche ridotto la tumefazione articolare e il danno tissutale (Dong et al., 2009).

7. CONCLUSIONI

Le recenti conoscenze sulla patogenesi dell'infiammazione assiale, grazie alla scoperta della rete di citochine chiave, consentono di sviluppare nuove strategie terapeutiche mirate a interferire con specifici bersagli molecolari e vie intracellulari. Oltre all'inibizione del TNF, gli inibitori dell'IL-17 e gli inibitori della JAK hanno dimostrato efficacia e sicurezza nella riduzione del dolore e della rigidità, nel miglioramento dell'infiammazione a carico del distretto assiale (articolazioni sacroiliache e colonna), della funzione articolare e della qualità di vita e nella prevenzione degli esiti invalidanti e del danno strutturale.

I promettenti studi su ncRNA, stanno invece battendo nuovi sentieri biofarmaceutici che possono portare a migliorare le nostre conoscenze sia sulla patogenesi della SA, sia su nuovi indicatori biochimici e su nuovi target farmaceutici.

Infine, le innovazioni tecnologiche nel settore farmaceutico, possono aiutare a rendere più efficienti farmaci già esistenti, migliorandone la farmacocinetica e diminuendo così la tossicità.

In termini di pratica clinica, l'accesso a un'ampia gamma di opzioni terapeutiche potrebbe consentire, nel prossimo futuro, un approccio più preciso nella gestione dei pazienti e un trattamento più personalizzato per ciascun paziente (Perrotta et al., 2022).

4 – CONCLUSIONI

In psichiatria non si parla di guarigione ma di “**recovery**”, indicando quando la malattia mentale può evolvere positivamente fino ad arrivare alla guaribilità, il che non significa tornare ad essere come si era prima della malattia ma elaborare ed attuare nuovi comportamenti per condurre una vita soddisfacente e produttiva, nonostante le limitazioni che la malattia induce (Anthony, 1993).

Da ex riabilitatrice psichiatrica e attuale paziente, sono convinta che si possa prendere in prestito questo concetto anche per la SA, in quanto non si torna “come prima” ma si può lavorare sulla consapevolezza di come potere gestire tale malattia, affrontando i nuovi limiti con nuove risorse.

All’inizio, quando viene diagnosticata, si ha un momento di sconforto, un momento in cui serve energia per assimilare la diagnosi, per orientare le nuove priorità e iniziare il percorso di recovery. E si è responsabile di quel percorso. Non si ha il potere sulla patologia ma si può capire come poter migliorare la propria salute o come poter rallentare il processo che viene descritto.

Anche sotto questo approccio e questa consapevolezza è nato questo lavoro sulla SA.

Nel primo capitolo ho capito meglio la mia patologia, la sua classificazione e distribuzione nella popolazione. Interessante è stato osservare come la conoscenza delle differenze di genere, anche nell’espressione della malattia stessa, possa indirizzare meglio il clinico verso una terapia di genere e una precoce diagnosi.

Questo è inoltre possibile grazie al continuo aggiornamento delle evidenze scientifiche raccolte dagli studi clinici: dalle tecniche e procedure diagnostiche ai criteri classificativi, con l’obiettivo di arrivare sempre più ad una diagnosi precoce della malattia in modo da limitare i danni maggiori. I paradigmi che erano validi negli anni ‘80, infatti, hanno ceduto il passo ad altri più innovativi ed adeguati alle migliori tecnologiche e agli studi di patogenesi.

Certo, molte domande su come nasce e si sviluppa questa patologia restano ancora aperte a stimolare la ricerca di altri possibili modelli di spiegazione e di ipotesi di eziopatogenesi. Le attuali teorie di patogenesi (i peptidi artritogenici, l’HLB-27 mal ripiegato, l’omodimero)

rimangono ancora dei modelli meritevoli di una piena conferma da parte della comunità scientifica, ma piano piano ci si sta avvicinando sempre più ad un modello coerente.

Ciò che un paziente può fare è sicuramente conoscere i fattori di rischio da evitare se possibile o da ridurre ed attivare i fattori protettivi in questo processo educativo.

Ricordo ancora le parole della dottoressa quando mi è stato detto che avevo la SA: “Per fortuna non siamo negli anni ‘90 e i farmaci a disposizione ti permetteranno di avere una buona qualità della vita”. Leggendo il secondo capitolo non si può che darle ragione!

I farmaci per affrontare questa patologia sono sempre di più e sempre più specifici. Il mondo della ricerca sta approfondendo le conoscenze e sta migliorando le tecniche per fornire farmaci specifici e con profili tossicologici più sicuri.

I FANS, i corticosteroidi, i farmaci antireumatici modificanti la malattia stanno cedendo il passo a farmaci biologici, anti TNF- α e IL-17, anticorpi monoclonali o proteine di fusione dal profilo farmacocinetico più sicuro.

La cornice teorica di riferimento in cui inserire il percorso di diagnosi e cura si è evoluto negli anni di pari passo con le migliori tecnologie e farmacologiche. I principi generali e le linee guida orientano il sapere dei medici nelle decisioni terapeutiche e i pazienti nel percorso di recovery.

Come detto in precedenza, i punti di domanda restano aperti come i tentativi di risposta, argomento affrontato nel terzo capitolo. Molti interrogativi si soffermano sui meccanismi patogenetici, i quali possono fornire futuri target farmacologici, visto che esistono pazienti non rispondenti alle attuali terapie.

È stato affascinante approfondire queste conoscenze. Ho avuto la possibilità di abbracciare tipologie di farmaci che vanno dai più tradizionali ai più recenti. Ho trovato interessante notare l’evoluzione dei farmaci che rispetta pienamente quello del mondo farmaceutico: dalle singole molecole, alle proteine di fusione e anticorpi monoclonali, per finire con ncRNA e farmaci antisenso.

L’ottimizzazione dei farmaci con tecniche nuove (liposomi, nanoparticelle polimeriche, idrogeli), così da migliorare il profilo farmacocinetico e diminuire gli effetti collaterali, è un’altra strategia che potrebbe essere approfondita nei prossimi anni.

In conclusione....

È stato un percorso affascinante quello compiuto in questi mesi durante la scrittura della tesi. Le parole che leggevo e che scrivevo non erano lettera morta ma in qualche modo risuonavano dentro di me e mi aiutavano a capire meglio questa compagna con cui mi ritrovo a convivere. Non ho scelto lei ma ho scelto come posso avvicinarmi a lei.

Sia come futura farmacista, sia come attuale paziente, questo percorso è stato significativo, quasi catartico.

RIFERIMENTI

- A. Migliore, G: Gigliucci, D. Integlia, N. Isailovic, & B. Frediani. (2021). Differences in biologics for treating ankylosing spondylitis: the contribution of network meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. www.isheo.com
- A. Nash, & J. Surg. (2020). *TNF- α (human), (recombinant) - ADI-908-066 - Enzo Life Sciences*. <https://www.enzolifesciences.com/ADI-908-066/tnf-alpha-human-recombinant/>
- AA.VV. (2017). *Spondilite anchilosante | ior*. <https://www.ior.it/curarsi-al-rizzoli/malattie-trattamenti/spondilite-anchilosante>
- AA.VV. (2020). *Inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF) e Anticorpi anti-inibitori del TNF | Lab Tests Online-IT*. <https://labtestsonline.it/tests/inibitori-del-fattore-di-necrosi-tumorale-tnf-e-anticorpi-anti-inibitori-del-tnf>
- Adams, R., Maroof, A., Baker, T., Lawson, A. D. G., Oliver, R., Paveley, R., Rapecki, S., Shaw, S., Vajjah, P., West, S., & Griffiths, M. (2020). Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F. *Frontiers in Immunology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.01894>
- Amor, B., Dougados, M., & Mijiyawa, M. (1990). [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Revue Du Rhumatisme et Des Maladies Osteo-Articulaires*, *57*(2), 85–89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2181618/>
- Angelo, S. D. ', & Olivieri, I. (2008). *La spondilite anchilosante* (pagg. 43–47).
- Anthony, W. A. (1993). Recovery from mental illness: The guiding vision of the mental health service system in the 1990s. *Psychosocial Rehabilitation Journal*, *16*(4), 11–23. <https://doi.org/10.1037/H0095655>
- Appel, H., Kuon, W., Kuhne, M., Wu, P., Kuhlmann, S., Kollnberger, S., Thiel, A., Bowness, P., & Sieper, J. (2004). Use of HLA-B27 tetramers to identify low-frequency antigen-specific T cells in Chlamydia-triggered reactive arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, *6*(6). <https://doi.org/10.1186/AR1221>
- Appelboom, T., & Durez, P. (1994). Effect of milk product deprivation on spondyloarthropathy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *53*(7), 481–482. <https://doi.org/10.1136/ARD.53.7.481>

- Asim Khan, M. (1996). Epidemiology of HLA-B27 and Arthritis. *Clinical Rheumatology*, 15 Suppl 1(SUPPL. 1), 10–12. <https://doi.org/10.1007/BF03342637>
- Baeten, D., & Adamopoulos, I. E. (2021). IL-23 Inhibition in Ankylosing Spondylitis: Where Did It Go Wrong? *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.623874>
- Baeten, D., Østergaard, M., Wei, J. C. C., Sieper, J., Järvinen, P., Tam, L. S., Salvarani, C., Kim, T. H., Solinger, A., Datsenko, Y., Pamulapati, C., Visvanathan, S., Hall, D. B., Aslanyan, S., Scholl, P., & Padula, S. J. (2018). Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(9), 1295–1302. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2018-213328>
- Barbucci, R., Lamponi, S., Borzacchiello, A., Ambrosio, L., Fini, M., Torricelli, P., & Giardino, R. (2002). Hyaluronic acid hydrogel in the treatment of osteoarthritis. *Biomaterials*, 23(23), 4503–4513. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00194-1](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00194-1)
- Barlow, J. H., & Barefoot, J. (1996). Group education for people with arthritis. *Patient Education and Counseling*, 27(3), 257–267. [https://doi.org/10.1016/0738-3991\(95\)00844-6](https://doi.org/10.1016/0738-3991(95)00844-6)
- Basler, H. D., & Rehfisch, H. P. (1991). Cognitive-behavioral therapy in patients with ankylosing spondylitis in a German self-help organization. *Journal of Psychosomatic Research*, 35(2–3), 345–354. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(91\)90089-7](https://doi.org/10.1016/0022-3999(91)90089-7)
- Baum, R., & Gravallesse, E. M. (2016). Bone as a Target Organ in Rheumatic Disease: Impact on Osteoclasts and Osteoblasts. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 51(1). <https://doi.org/10.1007/S12016-015-8515-6>
- Bennett, A. N., McGonagle, D., O'Connor, P., Hensor, E. M. A., Sivera, F., Coates, L. C., Emery, P., & Marzo-Ortega, H. (2008a). Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis and Rheumatism*, 58(11), 3413–3418. <https://doi.org/10.1002/ART.24024>
- Betts, K. A., Griffith, J., Song, Y., Mittal, M., Joshi, A., Wu, E. Q., & Ganguli, A. (2016). Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin

- Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology and Therapy*, 3(2), 323–336. <https://doi.org/10.1007/S40744-016-0038-Y>
- Bezzi, A., Ferri, C., Fusconi, M., Govoni, M., Malavolta, N., Salvarani, C., & Sebastiani, M. (2017). *Trattamento sistemico della Spondilite Anchilosante e delle Spondiloartriti assiali-non Rx nell'adulto Linee guida terapeutiche-Settembre 2017 pag.*
- Bhardwaj, U., & Burgess, D. J. (2010). Physicochemical properties of extruded and non-extruded liposomes containing the hydrophobic drug dexamethasone. *International Journal of Pharmaceutics*, 388(1–2), 181–189. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2010.01.003>
- Black, R. A., Rauch, C. T., Kozlosky, C. J., Peschon, J. J., Slack, J. L., Wolfson, M. F., Castner, B. J., Stocking, K. L., Reddy, P., Srinivasan, S., Nelson, N., Boiani, N., Schooley, K. A., Gerhart, M., Davis, R., Fitzner, J. N., Johnson, R. S., Paxton, R. J., March, C. J., & Cerretti, D. P. (1997). A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature*, 385(6618), 729–733. <https://doi.org/10.1038/385729A0>
- Boel, A., Molto, A., van der Heijde, D., Ciurea, A., Dougados, M., Gensler, L. S., Santos, M. J., de Miguel, E., Poddubnyy, D., Rudwaleit, M., van Tubergen, A., van Gaalen, F. A., & Ramiro, S. (2019). Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Results from eight cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(11), 1545–1549. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2019-215707>
- Bowness, P. (2015). HLA-B27. *Annual Review of Immunology*, 33, 29–48. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-032414-112110>
- Braun, J., Landewé, R., Hermann, K. G. A., Han, J., Yan, S., Williamson, P., & van der Heijde, D. (2006). Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis and Rheumatism*, 54(5), 1646–1652. <https://doi.org/10.1002/ART.21790>
- Braun, J., Pham, T., Sieper, J., Davis, J., van der Linden, S., Dougados, M., & van der Heijde, D. (2003). International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(9), 817. <https://doi.org/10.1136/ARD.62.9.817>

- Braun, J., & Sieper, J. (2007). Ankylosing spondylitis. In *Lancet* (Vol. 369, Issue 9570, pagg. 1379–1390). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60635-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60635-7)
- Braun, J., van den Berg, R., Baraliakos, X., Boehm, H., Burgos-Vargas, R., Collantes-Estevez, E., Dagfi, H., Dijkmans, B., Dougados, M., Emery, P., Geher, P., Hammoudeh, M., Inman, R. D., Jongkees, M., Khan, M. A., Kiltz, U., Kvien, T. K., Leirisalo-Repo, M., Maksymowych, W. P., ... van der Heijde, D. (2011). 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Recommendations Ann Rheum Dis*, *70*, 896–904. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151027>
- Brown, M. A., Kennedy, L. G., MacGregor, A. J., Darke, C., Duncan, E., Shatford, J. L., Taylor, A., Calin, A., & Wordsworth, P. (1997). Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis and Rheumatism*, *40*(10), 1823–1828. <https://doi.org/10.1002/ART.1780401015>
- Calin, A., & Elswood, J. (1988). The relationship between pelvic, spinal and hip involvement in ankylosing spondylitis--one disease process or several? *British Journal of Rheumatology*, *27*(5), 393–395. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/27.5.393>
- Cao, Z., Guo, J., Li, Q., Li, Y., & Wu, J. (2022). Optimal Biologic Drugs for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: Results from a Network Meta-Analysis and Network Metaregression. *BioMed Research International*, *2022*, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2022/8316106>
- Chen, B., Li, J., He, C., Li, D., Tong, W., Zou, Y., & Xu, W. (2017). Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Molecular Medicine Reports*, *15*(4), 1943–1951. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6248>
- Chen, C., Rong, T., Li, Z., & Shen, J. (2019). Noncoding RNAs Involved in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. In *BioMed Research International* (Vol. 2019). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/6920281>
- Chen, G., & Goeddel, D. v. (2002). TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science (New York, N.Y.)*, *296*(5573), 1634–1635. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1071924>
- Chen, J., Lin, S., & Liu, C. (2014). Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2014*(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004800.PUB3>

- Chen, J., Veras, M. M. S., Liu, C., & Lin, J. (2013). Methotrexate for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(2).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004524.PUB4>
- Chen, L., Al-Mossawi, M. H., Ridley, A., Sekine, T., Hammitzsch, A., de Wit, J., Simone, D., Shi, H., Penkava, F., Kurowska-Stolarska, M., Pulyakhina, I., Knight, J. C., Kim, T. J., & Bowness, P. (2017). MiR-10b-5p is a novel Th17 regulator present in Th17 cells from ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(3), 620–624.
<https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-210175>
- CHMP. (1999). infliximab - Riassunto caratteristiche del prodotto. *EMA*.
- CHMP. (2000). etanercept - Riassunto caratteristiche del prodotto. *EMA*.
- CHMP. (2003). adalimumab - Riassunto caratteristiche del prodotto. *EMA*.
- CHMP. (2009a). certolizumab - Riassunto caratteristiche del prodotto. *EMA*.
- CHMP. (2009b). golimumab - Riassunto caratteristiche del prodotto. *EMA*.
- CHMP. (2015). *ALLEGATO I RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO*.
- CHMP. (2016). ixekizumab - Riassunto caratteristiche del prodotto. *EMA*.
- CHMP. (2017a). brodalumab - Riassunto caratteristiche del prodotto. *EMA*.
- CHMP. (2017b). tofacitinib - Riassunto caratteristiche del prodotto. *EMA*.
- CHMP. (2019). upadacitinib - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. *EMA*.
- CHMP. (2020). filgotinib - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. *EMA*.
- CHMP. (2021). bimekizumab - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. *EMA*.
- CHMP. (2022). sulfasalazina - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. *AIFA*.
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000040_012048_RCP.pdf&sys=m0b1l3
- Chowdhury, A. C., Chaurasia, S., Mishra, S. K., Aggarwal, A., & Misra, R. (2017). IL-17 and IFN- γ producing NK and $\gamma\delta$ -T cells are preferentially expanded in synovial fluid of patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthritis. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 183, 207–212. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2017.03.016>
- Ciccia, F., Accardo-Palumbo, A., Rizzo, A., Guggino, G., Raimondo, S., Giardina, A., Cannizzaro, A., Colbert, R. A., Alessandro, R., & Triolo, G. (2014). Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients

- with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(8), 1566–1574. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2012-202925>
- Ciccia, F., Bombardieri, M., Principato, A., Giardina, A., Tripodo, C., Porcasi, R., Peralta, S., Franco, V., Giardina, E., Craxi, A., Pitzalis, C., & Triolo, G. (2009). Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*, 60(4), 955–965. <https://doi.org/10.1002/ART.24389>
- Ciccia, F., Guggino, G., Rizzo, A., Saieva, L., Peralta, S., Giardina, A., Cannizzaro, A., Sireci, G., de Leo, G., Alessandro, R., & Triolo, G. (2015). Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(9), 1739–1747. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2014-206323>
- Consoli, G. ; D. M. L. (1996). La spondilite anchilosante. In *Manuale di reumatologia Cervini, Claudio. P.* (UTET, pagg. 103–113).
- Conti, H. R., & Gaffen, S. L. (2015). IL-17-Mediated Immunity to the Opportunistic Fungal Pathogen *Candida albicans*. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 195(3), 780–788. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1500909>
- Corr, M. (2014). Wnt signaling in ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology* 2014 33:6, 33(6), 759–762. <https://doi.org/10.1007/S10067-014-2663-6>
- Cortes, A., Pulit, S. L., Leo, P. J., Pointon, J. J., Robinson, P. C., Weisman, M. H., Ward, M., Gensler, L. S., Zhou, X., Garchon, H. J., Chiocchia, G., Nossent, J., Lie, B. A., Førre, Ø., Tuomilehto, J., Laiho, K., Bradbury, L. A., Elewaut, D., Burgos-Vargas, R., ... Brown, M. A. (2015). Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nature Communications*, 6. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS8146>
- Cuthbert, R. J., Watad, A., Fragkakis, E. M., Dunsmuir, R., Loughenbury, P., Khan, A., Millner, P. A., Davison, A., Marzo-Ortega, H., Newton, D., Bridgewood, C., & McGonagle, D. G. (2019). Evidence that tissue resident human enthesis $\gamma\delta$ T-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(11), 1559–1565. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2019-215210>

- Dagfinrud, H., Kvien, T. K., & Hagen, K. B. (2008). Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002822.PUB3>
- de Angelis, R., Salaffi, F., & Grassi, W. (2007). Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 36(1), 14–21. <https://doi.org/10.1080/03009740600904243>
- DeLay, M. L., Turner, M. J., Klenk, E. I., Smith, J. A., Sowders, D. P., & Colbert, R. A. (2009). HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis and Rheumatism*, 60(9), 2633–2643. <https://doi.org/10.1002/ART.24763>
- Delves, P. J. (2021, settembre 30). *Sistema degli antigeni leucocitari umani*. Manuale MSD - Versione per i Professionisti.
- Deodhar, A., Sliwiska-Stanczyk, P., Xu, H., Baraliakos, X., Gensler, L. S., Fleishaker, D., Wang, L., Wu, J., Menon, S., Wang, C., Dina, O., Fallon, L., Kanik, K. S., & van der Heijde, D. (2021). Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(8), 1004–1013. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-219601>
- Dong, L., Xia, S., Chen, H., Chen, J., & Zhang, J. (2009). Spleen-specific suppression of TNF-alpha by cationic hydrogel-delivered antisense nucleotides for the prevention of arthritis in animal models. *Biomaterials*, 30(26), 4416–4426. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2009.04.045>
- Dougados, M., Linden, S. van der, Juhlin, R., Huitfeldt, B., Amor, B., Calin, A., Cats, A., Dijkmans, B., Olivieri, I., Pasero, G., Veys, E., & Zeidler, H. (1991). The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis and Rheumatism*, 34(10), 1218–1227. <https://doi.org/10.1002/ART.1780341003>
- Duan, Z., Gui, Y., Li, C., Lin, J., Gober, H. J., Qin, J., Li, D., & Wang, L. (2017). The immune dysfunction in ankylosing spondylitis patients. *BioScience Trends*, 11(1), 69–76. <https://doi.org/10.5582/BST.2016.01171>

- Ebrahimiadib, N., Berijani, S., Ghahari, M., & Pahlaviani, F. G. (2021). Ankylosing spondylitis. In *Journal of Ophthalmic and Vision Research* (Vol. 16, Issue 3, pagg. 462–469). Knowledge E. <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i3.9440>
- Ebringer, A., & Wilson, C. (1996). The Use of a Low Starch Diet in the Treatment of Patients Suffering from Ankylosing Spondylitis. *Clinical Rheumatology*, 15(S1), 62–66. <https://doi.org/10.1007/BF03342649>
- Ellinghaus, D., Jostins, L., Spain, S. L., Cortes, A., Bethune, J., Han, B., Park, Y. R., Raychaudhuri, S., Pouget, J. G., Hübenthal, M., Folseraas, T., Wang, Y., Esko, T., Metspalu, A., Westra, H. J., Franke, L., Pers, T. H., Weersma, R. K., Collij, V., ... Franke, A. (2016). Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nature Genetics*, 48(5), 510–518. <https://doi.org/10.1038/NG.3528>
- Elron-Gross, I., Glucksam, Y., & Margalit, R. (2009). Liposomal dexamethasone-diclofenac combinations for local osteoarthritis treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 376(1–2), 84–91. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2009.04.025>
- Evans, D. M., Spencer, C. C. A., Pointon, J. J., Su, Z., Harvey, D., Kochan, G., Opperman, U., Dilthey, A., Pirinen, M., Stone, M. A., Appleton, L., Moutsianis, L., Leslie, S., Wordsworth, T., Kenna, T. J., Karaderi, T., Thomas, G. P., Ward, M. M., Weisman, M. H., ... Donnelly, P. (2011). Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nature Genetics*, 43(8), 761–767. <https://doi.org/10.1038/NG.873>
- Feldtkeller, E., Khan, M. A., van der Heijde, D., van der Linden, S., & Braun, J. (2003). Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International*, 23(2), 61–66. <https://doi.org/10.1007/S00296-002-0237-4>
- Frallonardo, P., Ramonda, R., Nigro, A. lo, Modesti, V., Campana, C., & Punzi, L. (2011). La storia naturale della spondilite anchilosante nel XXI secolo The natural history of ankylosing spondylitis in the 21 st century. In *Reumatismo* (Vol. 63, Issue 1).
- Garcia-Montoya, L., Gul, H., & Emery, P. (2018). Recent advances in ankylosing spondylitis: Understanding the disease and management [version 1; peer review: 2 approved]. In

- Gaur, U., & Aggarwal, B. B. (2003). Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochemical Pharmacology*, 66(8), 1403–1408. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(03\)00490-8](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00490-8)
- Giltay, E. J., van Schaardenburg, D., Gooren, L. J. G., Popp-Snijders, C., & Dijkmans, B. A. C. (1999). Androgens and ankylosing spondylitis: a role in the pathogenesis? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 876, 340–365. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1999.TB07658.X>
- Golder, V., & Schachna, L. (2013). Ankylosing spondylitis: an update. *Australian Family Physician*, 42(11), 780–784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217097/>
- Gracey, E., Qaiyum, Z., Almaghlouth, I., Lawson, D., Karki, S., Avvaru, N., Zhang, Z., Yao, Y., Ranganathan, V., Baglaenko, Y., & Inman, R. D. (2016). IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(12), 2124–2132. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2015-208902>
- Gracey, E., Yao, Y., Green, B., Qaiyum, Z., Baglaenko, Y., Lin, A., Anton, A., Ayearst, R., Yip, P., & Inman, R. D. (2016a). Sexual Dimorphism in the Th17 Signature of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 68(3), 679–689. <https://doi.org/10.1002/ART.39464>
- Gracey, E., Yao, Y., Green, B., Qaiyum, Z., Baglaenko, Y., Lin, A., Anton, A., Ayearst, R., Yip, P., & Inman, R. D. (2016b). Sexual Dimorphism in the Th17 Signature of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 68(3), 679–689. <https://doi.org/10.1002/ART.39464>
- Gran, J. T.; O. M.; H. G. (1985). *A clinical comparison between males and females with ankylosing spondylitis* - PubMed. *J Rheumatol.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3872366/>
- Gu, C., Wu, L., & Li, X. (2013). IL-17 family: Cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*, 64(2), 477–485. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.07.022>
- Guiliano, D. B., Fussell, H., Lenart, I., Tsao, E., Nesbeth, D., Fletcher, A. J., Campbell, E. C., Yousaf, N., Williams, S., Santos, S., Cameron, A., Towers, G. J., Kellam, P., Hebert, D. N.,

- Gould, K. G., Powis, S. J., & Antoniou, A. N. (2014). Endoplasmic reticulum degradation-enhancing α -mannosidase-like protein 1 targets misfolded HLA-B27 dimers for endoplasmic reticulum-associated degradation. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, *66*(11), 2976–2988. <https://doi.org/10.1002/ART.38809>
- Hidding, A., van der Linden, S., Boers, M., Gielen, X., de Witte, L., Kester, A., Dijkmans, B., & Moolenburgh, D. (1993). Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, *6*(3), 117–125. <https://doi.org/10.1002/ART.1790060303>
- Hu, X. bin, Kang, R. R., Tang, T. T., Li, Y. J., Wu, J. Y., Wang, J. M., Liu, X. Y., & Xiang, D. X. (2019). Topical delivery of 3,5,4'-trimethoxy-trans-stilbene-loaded microemulsion-based hydrogel for the treatment of osteoarthritis in a rabbit model. *Drug Delivery and Translational Research*, *9*(1), 357–365. <https://doi.org/10.1007/S13346-018-00604-Z>
- Huang, F., Gu, J., Zhao, W., Zhu, J., Zhang, J., & Yu, D. T. Y. (2002). One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*, *47*(3), 249–254. <https://doi.org/10.1002/ART.10396>
- Huang, G., & Zhang, Z. (2012). Micro- and nano-carrier mediated intra-articular drug delivery systems for the treatment of osteoarthritis. *Journal of Nanotechnology*. <https://doi.org/10.1155/2012/748909>
- Huang, J., Song, G., Yin, Z., Luo, X., & Ye, Z. (2014). Elevated miR-29a expression is not correlated with disease activity index in PBMCs of patients with ankylosing spondylitis. *Modern Rheumatology*, *24*(2), 331–334. <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.854077>
- Huang, W. N., Tso, T. K., Kuo, Y. C., & Tsay, G. J. (2012). Distinct impacts of syndesmophyte formation on male and female patients with ankylosing spondylitis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *15*(2), 163–168. <https://doi.org/10.1111/J.1756-185X.2011.01687.X>
- Hwang, M. C., Ridley, L., & Reveille, J. D. (2021). Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. In *Clinical Rheumatology* (Vol. 40, Issue 8, pagg. 3079–3093). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05679-7>

- Jacques, P., Lambrecht, S., Verheugen, E., Pauwels, E., Kollias, G., Armaka, M., Verhoye, M., van der Linden, A., Achten, R., Lories, R. J., & Elewaut, D. (2014). Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *73*(2), 437–445. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2013-203643>
- Jethwa, H., Bowness, P., & of Experimental Rheumatology, P. (2016). *The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: new advances and potentials for treatment*. <https://doi.org/10.1111/cei.12670>
- Jimenez-Balderas, F. J., Tapia-Serrano, R., Madero-Cervera, J. I., Murrieta, S., & Mintz, G. (1990). *Ovarian function studies in active ankylosing spondylitis in women. Clinical response to estrogen therapy - PubMed*. *J Rheumatol*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2348430/>
- Kedar, E., Palgi, O., Golod, G., Babai, I., & Barenholz, Y. (1997). Delivery of cytokines by liposomes. III. Liposome-encapsulated GM-CSF and TNF-alpha show improved pharmacokinetics and biological activity and reduced toxicity in mice. *Journal of Immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)*, *20*(3), 180–193. <https://doi.org/10.1097/00002371-199705000-00003>
- Kim, D. W., Andres, M. L., Li, J., Kajioka, E. H., Miller, G. M., Seynhaeve, A. L. B., ten Hagen, T. L. M., & Gridley, D. S. (2001). Liposome-encapsulated tumor necrosis factor-alpha enhances the effects of radiation against human colon tumor xenografts. *Journal of Interferon & Cytokine Research : The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, *21*(11), 885–897. <https://doi.org/10.1089/107999001753289497>
- Kwon, S. R., Lim, M. J., Suh, C. H., Park, S. G., Hong, Y. S., Yoon, B. Y., Kim, H. A., Choi, H. J., & Won, P. (2012). Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Rheumatology International*, *32*(8), 2523–2527. <https://doi.org/10.1007/S00296-011-1981-0>
- Langrish, C. L., Chen, Y., Blumenschein, W. M., Mattson, J., Basham, B., Sedgwick, J. D., McClanahan, T., Kastelein, R. A., & Cua, D. J. (2005). IL-23 drives a pathogenic T cell

- population that induces autoimmune inflammation. *The Journal of Experimental Medicine*, 201(2), 233–240. <https://doi.org/10.1084/JEM.20041257>
- Lee, J., Luria, A., Rhodes, C., Raghu, H., Lingampalli, N., Sharpe, O., Rada, B., Sohn, D. H., Robinson, W. H., & Sokolove, J. (2017). Nicotine drives neutrophil extracellular traps formation and accelerates collagen-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 56(4), 644–653. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEW449>
- Li, C., Zhang, P., & Gu, J. (2015). miR-29a modulates tumor necrosis factor- α -induced osteogenic inhibition by targeting Wnt antagonists. *Development Growth and Differentiation*, 57(3), 264–273. <https://doi.org/10.1111/DGD.12207>
- Li, Z., Yu, X., Shen, J., Chan, M. T. V., & Wu, W. K. K. (2015). MicroRNA in intervertebral disc degeneration. *Cell Proliferation*, 48(3), 278–283. <https://doi.org/10.1111/CPR.12180>
- Lim, H. J., Moon, Y. I., & Lee, M. S. (2005). Effects of home-based daily exercise therapy on joint mobility, daily activity, pain, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International*, 25(3), 225–229. <https://doi.org/10.1007/S00296-004-0536-Z>
- Lin, S. Y., Chen, K. S., Teng, H. H., & Li, M. J. (2000). In vitro degradation and dissolution behaviours of microspheres prepared by three low molecular weight polyesters. *Journal of Microencapsulation*, 17(5), 577–586. <https://doi.org/10.1080/026520400417630>
- Linden, S. van der, Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and Rheumatism*, 27(4), 361–368. <https://doi.org/10.1002/ART.1780270401>
- Liu, Y., Zhang, G., Guan, Y., Zhao, X., Wang, Q., Li, H., & Qi, J. (2020). Association of IFN- γ polymorphisms with ankylosing spondylitis risk. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(18), 10615–10620. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15680>
- Lubrano, E., de Socio, A., & Perrotta, F. M. (2018). Unmet Needs in Axial Spondyloarthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 55(3), 332–339. <https://doi.org/10.1007/S12016-017-8637-0>
- Mahendira, D., Thavaneswaran, A., Carty, A., Haroon, N., Anton, A., Passalent, L., Alnaqbi, K. A., Savage, L., Aslanyan, E., & Inman, R. D. (2014). Analysis of the effect of the oral contraceptive pill on clinical outcomes in women with ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology*, 41(7), 1344–1348. <https://doi.org/10.3899/JRHEUM.130996>

- Martínez, A., Pacheco-Tena, C., Vázquez-Mellado, J., & Burgos-Vargas, R. (2004). Relationship between disease activity and infection in patients with spondyloarthropathies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63(10), 1338–1340. <https://doi.org/10.1136/ARD.2003.011882>
- Mauro, D., Thomas, R., Guggino, G., Lories, R., Brown, M. A., & Ciccia, F. (2021). Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nature Reviews Rheumatology*, 17(7), 387–404. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00625-y>
- McGeachy, M. J., Chen, Y., Tato, C. M., Laurence, A., Joyce-Shaikh, B., Blumenschein, W. M., McClanahan, T. K., O’Shea, J. J., & Cua, D. J. (2009). The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nature Immunology*, 10(3), 314–324. <https://doi.org/10.1038/NI.1698>
- Mear, J. P., Schreiber, K. L., Münz, C., Rammensee, H. G., Zhu, X., Stevanović, S., Rowland-Jones, S. L., & Colbert, R. A. (1999). *Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies - PubMed*. *J Immunol*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10586062/>
- Mei, Y., Pan, F., Gao, J., Ge, R., Duan, Z., Zeng, Z., Liao, F., Xia, G., Wang, S., Xu, S., Xu, J., Zhang, L., & Ye, D. (2011). Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*, 30(2), 269–273. <https://doi.org/10.1007/S10067-010-1647-4>
- Molnar, C., Scherer, A., Baraliakos, X., de Hooge, M., Micheroli, R., Exer, P., Kissling, R. O., Tamborrini, G., Wildi, L. M., Nissen, M. J., Zufferey, P., Bernhard, J., Weber, U., Landewé, R. B. M., van der Heijde, D., & Ciurea, A. (2018). TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(1), 63–69. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2017-211544>
- Nash, P. (2020). 2019 update: EULAR RA management recommendations, efficacy and safety systematic literature reviews. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 679–680. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2019-216821>
- Nikiphorou, E., Ramiro, S., Sepriano, A., Ruysen-Witrand, A., Landewé, R. B. M., & van der Heijde, D. (2020). Do Smoking and Socioeconomic Factors Influence Imaging Outcomes

- in Axial Spondyloarthritis? Five-Year Data From the DESIR Cohort. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 72(11), 1855–1862. <https://doi.org/10.1002/ART.41408>
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 50(1), 27–46. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4)
- Perrotta, F. M., Scriffignano, S., Ciccia, F., & Lubrano, E. (2022). *Therapeutic Targets for Ankylosing Spondylitis-Recent Insights and Future Prospects*. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S295033>
- Poddubnyy, D. (2020). Classification vs diagnostic criteria: The challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*, 59, IV6–IV17. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa250>
- Poddubnyy, D., van Tubergen, A., Landewé, R., Sieper, J., & van der Heijde, D. (2015). Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(8), 1483–1487. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2014-207151>
- Rademacher, J., & Poddubnyy, D. (2018). Emerging drugs for the treatment of axial spondyloarthritis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 23(1), 83–96. <https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1445719>
- Ramiro, S., Landewé, R., van Tubergen, A., Boonen, A., Stolwijk, C., Dougados, M., van den Bosch, F., & van der Heijde, D. (2015). Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open*, 1(1). <https://doi.org/10.1136/RMDOPEN-2015-000153>
- Ranganathan, V., Ciccia, F., Zeng, F., Sari, I., Guggino, G., Muralitharan, J., Gracey, E., & Haroon, N. (2017). Macrophage Migration Inhibitory Factor Induces Inflammation and Predicts Spinal Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*, 69(9), 1796–1806. <https://doi.org/10.1002/ART.40175>
- Rassu, S., Gulletta, E., Foti, D. P., Galliera, E., & Corsi, M. M. (2003). Citochine e Chemochine Italiano ... il futuro ha il cuore antico Medical SySteMS Spa. In *Dir. resp.: Sergio Rassu-Editore: Medical Systems S.p.A. Genova-Contiene I.P.* www.medicalsystems.it

- Reich, K., Armstrong, A. W., Langley, R. G., Flavin, S., Randazzo, B., Li, S., Hsu, M. C., Branigan, P., & Blauvelt, A. (2019). Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, *394*(10201), 831–839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31773-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31773-8)
- Rizzo, A., Guggino, G., Ferrante, A., & Ciccia, F. (2018). Role of Subclinical Gut Inflammation in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Frontiers in Medicine*, *5*(MAY). <https://doi.org/10.3389/FMED.2018.00063>
- Rodrigues-Manica, S., Silva, J., Cruz-Machado, R., Coelho, C., Duarte, J., Vieira-Sousa, E., Tavares-Costa, J., & Pimentel-Santos, F. M. (2021). Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and patient-reported outcomes in axial SpA: a systematic review and a call for action. *Clinical Rheumatology*, *40*(1), 33–41. <https://doi.org/10.1007/S10067-020-05209-X>
- Rohekar, S., Chan, J., Tse, S. M. L., Haroon, N., Chandran, V., Bessette, L., Mosher, D., Flanagan, C., Keen, K. J., Adams, K., Mallinson, M., Thorne, C., Rahman, P., Gladman, D. D., & Inman, R. D. (2015). 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/spondyloarthritis research consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis. Part I: principles of the management of spondyloarthritis in Canada. *The Journal of Rheumatology*, *42*(4), 654–664. <https://doi.org/10.3899/JRHEUM.141000>
- Rudwaleit, M., Feldtkeller, E., & Sieper, J. (2006). Easy assessment of axial spondyloarthritis (early ankylosing spondylitis) at the bedside. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *65*(9), 1251–1252. <https://doi.org/10.1136/ARD.2005.051045>
- Rudwaleit, M., Haibel, H., Baraliakos, X., Listing, J., Märker-Hermann, E., Zeidler, H., Braun, J., & Sieper, J. (2009). The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis and Rheumatism*, *60*(3), 717–727. <https://doi.org/10.1002/ART.24483>
- Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Khan, M. A., Braun, J., & Sieper, J. (2004). How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *63*(5), 535–543. <https://doi.org/10.1136/ARD.2003.011247>

- Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewé, R., Listing, J., Akkoc, N., Brandt, J., Braun, J., Chou, C. T., Collantes-Estevez, E., Dougados, M., Huang, F., Gu, J., Khan, M. A., Kirazli, Y., Maksymowych, W. P., Mielants, H., Sørensen, I. J., Ozgocmen, S., Roussou, E., ... Sieper, J. (2009). The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *68*(6), 777–783. <https://doi.org/10.1136/ARD.2009.108233>
- Rusman, T., van Vollenhoven, R. F., & van der Horst-Bruinsma, I. E. (2018). Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. In *Current Rheumatology Reports* (Vol. 20, Issue 6). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0744-2>
- Saraux, A., Guedes, C., Allain, J., Devauchelle, V., Valls, I., Lamour, A., Guillemin, F., Youinou, P., & le Goff, P. (1999). Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Journal of Rheumatology*, *26*(12), 2622–2627.
- Saravanan, M., Bhaskar, K., Maharajan, G., & Pillai, K. S. (2011). Development of gelatin microspheres loaded with diclofenac sodium for intra-articular administration. *Journal of Drug Targeting*, *19*(2), 96–103. <https://doi.org/10.3109/10611861003733979>
- Schett, G., Lories, R. J., D'Agostino, M. A., Elewaut, D., Kirkham, B., Soriano, E. R., & McGonagle, D. (2017). Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nature Reviews. Rheumatology*, *13*(12), 731–741. <https://doi.org/10.1038/NRRHEUM.2017.188>
- Schreiber, S., Colombel, J. F., Feagan, B. G., Reich, K., Deodhar, A. A., McInnes, I. B., Porter, B., das Gupta, A., Pricop, L., & Fox, T. (2019). Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *78*(4), 473–479. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2018-214273>
- Sfikakis, P. P. (2010). The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Current Directions in Autoimmunity*, *11*, 180–210. <https://doi.org/10.1159/000289205>
- Sian, T. C. C. L. K., Indumathy, S., Halim, H., Greule, A., Cryle, M. J., Bowness, P., Rossjohn, J., Gras, S., Purcell, A. W., & Schittenhelm, R. B. (2019). Allelic association with ankylosing

- spondylitis fails to correlate with human leukocyte antigen B27 homodimer formation. *The Journal of Biological Chemistry*, 294(52), 20185–20195. <https://doi.org/10.1074/JBC.RA119.010257>
- Sieper, J., Listing, J., Poddubnyy, D., Song, I. H., Hermann, K. G., Callhoff, J., Syrbe, U., Braun, J., & Rudwaleit, M. (2016). Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(8), 1438–1443. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2015-207897>
- Sieper, J., Poddubnyy, D., & Miossec, P. (2019). The IL-23–IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(12), 747–757. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0294-7>
- Sieper, J., & van der Heijde, D. (2013). Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis and Rheumatism*, 65(3), 543–551. <https://doi.org/10.1002/ART.37803>
- Simone, D., al Mossawi, M. H., & Bowness, P. (2018). Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. In *Rheumatology (Oxford, England)* (Vol. 57, Issue 6). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key001>
- Stolwijk, C., van Tubergen, A., Castillo-Ortiz, J. D., & Boonen, A. (2015). Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(1), 65–73. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2013-203582>
- Tang, P., Hung, M. C., & Klostergaard, J. (1996). Human pro-tumor necrosis factor is a homotrimer. *Biochemistry*, 35(25), 8216–8225. <https://doi.org/10.1021/BI952182T>
- Taurog, J. D., Dorris, M. L., Satumtira, N., Tran, T. M., Sharma, R., Dressel, R., van den Brandt, J., & Reichardt, H. M. (2009). Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis and Rheumatism*, 60(7), 1977–1984. <https://doi.org/10.1002/ART.24599>
- Thomas, G. P., & Brown, M. A. (2010). Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunological Reviews*, 233(1), 162–180. <https://doi.org/10.1111/J.0105-2896.2009.00852.X>

- Tsui, H., Inman, R. D., Paterson, A. D., Reveille, J. D., & Tsui, F. W. (2005). ANKH variants associated with ankylosing spondylitis: gender differences. *Arthritis Research & Therapy*, 7(3), R513. <https://doi.org/10.1186/AR1701>
- Tsui, H. W., Inman, R. D., Reveille, J. D., & Tsui, F. W. L. (2007). Association of a TNAP haplotype with ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*, 56(1), 234–243. <https://doi.org/10.1002/ART.22307>
- Tunçay, M., Çaliş, S., Kaş, H. S., Ercan, M. T., Peksoy, I., & Hincal, A. A. (2000). Diclofenac sodium incorporated PLGA (50:50) microspheres: formulation considerations and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 195(1–2), 179–188. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00394-4](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00394-4)
- Uderhardt, S., Diarra, D., Katzenbeisser, J., David, J. P., Zwerina, J., Richards, W., Kronke, G., & Schett, G. (2010). Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(3), 592–597. <https://doi.org/10.1136/ARD.2008.102046>
- van der Heijde, D., Baraliakos, X., Gensler, L. S., Maksymowych, W. P., Tseluyko, V., Nadashkevich, O., Abi-Saab, W., Tasset, C., Meuleners, L., Besuyen, R., Hendriks, T., Mozaffarian, N., Liu, K., Greer, J. M., Deodhar, A., & Landewé, R. (2018). Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*, 392(10162), 2378–2387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32463-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32463-2)
- van der Heijde, D., Gensler, L. S., Deodhar, A., Baraliakos, X., Poddubnyy, D., Kivitz, A., Farmer, M. K., Baeten, D., Goldammer, N., Coarse, J., Oortgiesen, M., & Dougados, M. (2020). Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(5), 595–604. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-216980>
- van der Heijde, D., Ramiro, S., Landewé, R., Baraliakos, X., van den Bosch, F., Sepriano, A., Regel, A., Ciurea, A., Dagfinrud, H., Dougados, M., van Gaalen, F., Géher, P., van der Horst-Bruinsma, I., Inman, R. D., Jongkees, M., Kiltz, U., Kvien, T. K., Machado, P. M., Wiek, D., & Braun, J. (2016). *2016 update of the ASAS-EULAR management*

- recommendations for axial spondyloarthritis.* 17.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>
- van der Heijde, D., Sieper, J., Maksymowych, W. P., Dougados, M., Burgos-Vargas, R., Landewé, R., Rudwaleit, M., & Braun, J. (2011). 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(6), 905–908.
<https://doi.org/10.1136/ARD.2011.151563>
- van Tok, M. N., Na, S., Lao, C. R., Alvi, M., Pots, D., van de Sande, M. G. H., Taurog, J. D., Sedgwick, J. D., Baeten, D. L., & van Duivenvoorde, L. M. (2018). The Initiation, but Not the Persistence, of Experimental Spondyloarthritis Is Dependent on Interleukin-23 Signaling. *Frontiers in Immunology*, 9(JUL). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.01550>
- Veale, D. J., McGonagle, D., McInnes, I. B., Krueger, J. G., Ritchlin, C. T., Elewaut, D., Kanik, K. S., Hendrikx, T., Berstein, G., Hodge, J., & Telliez, J. B. (2019). The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 58(2), 197–205. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEY070>
- Videm, V., Cortes, A., Thomas, R., & Brown, M. A. (2014). Current smoking is associated with incident ankylosing spondylitis -- the HUNT population-based Norwegian health study. *The Journal of Rheumatology*, 41(10), 204–211.
<https://doi.org/10.3899/JRHEUM.140353>
- Wanders, A., van der Heijde, D., Landewé, R., Béhier, J. M., Calin, A., Olivieri, I., Zeidler, H., & Dougados, M. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*, 52(6), 1756–1765. <https://doi.org/10.1002/ART.21054>
- Wang, C., Liao, Q., Hu, Y., & Zhong, D. (2015). T lymphocyte subset imbalances in patients contribute to ankylosing spondylitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 9(1), 250–256. <https://doi.org/10.3892/ETM.2014.2046>
- Wang, Y., Luo, J., Wang, X., Yang, B., & Cui, L. (2017). MicroRNA-199a-5p Induced Autophagy and Inhibits the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis by Modulating the mTOR Signaling via Directly Targeting Ras Homolog Enriched in Brain (Rheb). *Cellular Physiology and Biochemistry*, 42(6), 2481–2491. <https://doi.org/10.1159/000480211>

- Ward, M. M. (2002). Predictors of the Progression of Functional Disability in Patients with Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Rheumatology*. www.jrheum.org
- Ward, M. M., Deodhar, A., Akl, E. A., Lui, A., Ermann, J., Gensler, L. S., Smith, J. A., Borenstein, D., Hiratzka, J., Weiss, P. F., Inman, R. D., Majithia, V., Haroon, N., Maksymowych, W. P., Joyce, J., Clark, B. M., Colbert, R. A., Figgie, M. P., Hallegua, D. S., ... Caplan, L. (2016). American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, *68*(2), 282–298. <https://doi.org/10.1002/ART.39298>
- Ward, M. M., Deodhar, A., Gensler, L. S., Dubreuil, M., Yu, D., Khan, M. A., Haroon, N., Borenstein, D., Wang, R., Biehl, A., Fang, M. A., Louie, G., Majithia, V., Ng, B., Bigham, R., Pianin, M., Shah, A. A., Sullivan, N., Turgunbaev, M., ... Caplan, L. (2019). 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care and Research*, *71*(10), 1285–1299. <https://doi.org/10.1002/acr.24025>
- Ward, M. M., & Kuzis, S. (2002). Medication toxicity among patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*, *47*(3), 234–241. <https://doi.org/10.1002/ART.10399>
- Ward, M. M., Reveille, J. D., Learch, T. J., Davis, J. C., & Weisman, M. H. (2008). Occupational physical activities and long-term functional and radiographic outcomes in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*, *59*(6), 822–832. <https://doi.org/10.1002/ART.23704>
- Watad, A., Bridgwood, C., Russell, T., Marzo-Ortega, H., Cuthbert, R., & McGonagle, D. (2018). The Early Phases of Ankylosing Spondylitis: Emerging Insights From Clinical and Basic Science. *Frontiers in Immunology*, *9*(NOV). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.02668>
- Wei, J. C. C., Kim, T. H., Kishimoto, M., Ogusu, N., Jeong, H., & Kobayashi, S. (2021). Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.

- Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(8), 1014–1021.
<https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-219406>
- Westhovens, R., & Annemans, L. (2016). Costs of drugs for treatment of rheumatic diseases. *RMD Open*, 2(2). <https://doi.org/10.1136/RMDOPEN-2016-000259>
- Wilbrink, R., Spoorenberg, A., Verstappen, G. M. P. J., & Kroese, F. G. M. (2021). B cell involvement in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 24). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms222413325>
- Xi, Y., Jiang, T., Chaurasiya, B., Zhou, Y., Yu, J., Wen, J., Shen, Y., Ye, X., & Webster, T. J. (2019). Advances in nanomedicine for the treatment of ankylosing spondylitis. In *International Journal of Nanomedicine* (Vol. 14, pagg. 8521–8542). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJN.S216199>
- Xie, Z., Li, J., Wang, P., Li, Y., Wu, X., Wang, S., Su, H., Deng, W., Liu, Z., Cen, S., Ouyang, Y., Wu, Y., & Shen, H. (2016). Differential Expression Profiles of Long Noncoding RNA and mRNA of Osteogenically Differentiated Mesenchymal Stem Cells in Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Rheumatology*, 43(8), 1523–1531. <https://doi.org/10.3899/JRHEUM.151181>
- Xu, H. Y., Wang, Z. Y., Chen, J. F., Wang, T. Y., Wang, L. L., Tang, L. L., Lin, X. Y., Zhang, C. W., & Chen, B. C. (2015). Association between Ankylosing Spondylitis and the miR-146a and miR-499 Polymorphisms. *PLOS ONE*, 10(4), e0122055. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0122055>
- Xue, H. X., Fu, W. Y., Cui, H. D., Yang, L. L., Zhang, N., & Zhao, L. J. (2015). High-dose thalidomide increases the risk of peripheral neuropathy in the treatment of ankylosing spondylitis. *Neural Regeneration Research*, 10(5), 814–818. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.156988>
- Yeremenko, N. (2021). *Out of the shadow of interleukin-17A: the role of interleukin-17F and other interleukin-17 family cytokines in spondyloarthritis*. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000805>
- York, I. A., Chang, S. C., Saric, T., Keys, J. A., Favreau, J. M., Goldberg, A. L., & Rock, K. L. (2002). The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8-9 residues. *Nature Immunology*, 3(12), 1177–1184. <https://doi.org/10.1038/NI860>

- Zhang, J., Zhao, H., Chen, J., Xia, B., Jin, Y., Wei, W., Shen, J., & Huang, Y. (2012). Interferon- β -induced miR-155 inhibits osteoclast differentiation by targeting SOCS1 and MITF. *FEBS Letters*, 586(19), 3255–3262. <https://doi.org/10.1016/J.FEBSLET.2012.06.047>
- Zhao, S., Duffield, S. J., Moots, R. J., & Goodson, N. J. (2014). Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 53(9), 1595–1603. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEU042>
- Zhu, W., He, X., Cheng, K., Zhang, L., Chen, D., Wang, X., Qiu, G., Cao, X., & Weng, X. (2019). Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Research*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/S41413-019-0057-8>
- Zochling, J., & Smith, E. U. R. (2010). Seronegative spondyloarthritis. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 24(6), 747–756. <https://doi.org/10.1016/J.BERH.2011.02.002>
- Zochling, J., van der Heijde, D., Dougados, M., Braun, J., Ruhrgebiet, R., & Josefs-Krankenhaus, S. (2006). *Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis*. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.041129>

RINGRAZIAMENTI

“Una strada facile non ha mai fatto un buon esploratore”

Erano diversi anni che mi immaginavo questo momento: scrivere i ringraziamenti della tesi. Mi domandavo quale metafora avrei usato per descrivere il percorso fino ad adesso intrapreso, quali persone avrei ringraziato, chi mi sarei dimenticata e quali scuse avrei portato per salvarmi dalla brutta figura.

Poi ho pensato a me, al mio percorso, al mio obiettivo e ai mille sacrifici che mi hanno portato fino a qui, con l’idea di diventare una brava farmacista.

Ho quindi dedicato queste ultime righe alle mie personalissime virtù cardinali del buon farmacista.

Quindi voglio ringraziare la **consapevolezza**: questa compagnia e compagna difficile, da coltivare e rincorrere allo stesso tempo.

Voglio ringraziare la **noia** perché in fondo è lei che mi ha spinto a muovermi dalla zona di confort, a cercare di essere “stay hungry stay foolish”, una versione migliore me.

Voglio ringraziare la **curiosità**, l’arte di cercare risposte ma soprattutto di farsi delle domande; virtù incarnata da ogni persona che prova ad unire i puntini in maniera diversa.

Infine voglio ringraziare la **paura**, attenta guardiana del cammino intrapreso e previdente segnalatrice.

E voglio ringraziare tutti coloro che incarnano, anche solo per una sfumatura, queste virtù, tutti coloro che mi hanno accompagnato e mi accompagneranno: la mia famiglia, i miei parenti, la mia compagna e la sua famiglia, le professoresse e le dottoresse, la squadra, gli amici che c’erano, che ci sono e che ci saranno perché un cammino a volte è bene farlo da soli, altre volte in compagnia.