

# Inflamación en las espondiloartritis: aspectos diferenciales

Juan D. Cañete Crespillo

Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

## Introducción

Las espondiloartritis (Esp) son un grupo de enfermedades reumáticas inflamatorias que comparten características clínicas, radiográficas e inmunogenéticas. El concepto incluye la espondiloartritis anquilosante, la artritis psoriásica, las artritis reactivas, las artritis asociadas a las enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, la espondiloartritis juvenil y las espondiloartritis indiferenciadas. En conjunto las Esp tienen una prevalencia similar a la de la artritis reumatoide (AR). Durante los últimos años se ha ampliado el conocimiento sobre su fisiopatología, se diagnostican cada vez más precozmente y, más importante aún, se han desarrollado terapias extraordinariamente eficaces en todas las manifestaciones de este grupo de enfermedades.

Las Esp se caracterizan como grupo por la variedad de los órganos afectados y, como consecuencia de ello, por la riqueza de sus manifestaciones clínicas. La inflamación puede afectar al intestino (colitis), los ojos (uveítis), piel (psoriasis), entesis (entesitis/osteítis) y articulaciones (sinovitis).

Aquí revisaremos los aspectos diferenciales de la inflamación en la Esp respecto de la AR. Comentaremos en primer lugar las diferencias entre la sinovitis de las Esp y la AR, resaltando la importancia que está adquiriendo el sistema inmunitario innato en la patogenia de las Esp y se mencionan los aspectos más relevantes de la entesitis/osteítis, una lesión propia de las Esp. A continuación revisaremos las diferencias en las lesiones óseas entre las Esp y la AR, tan distintas radiográficamente y probablemente también en sus mecanismos. En la AR la lesión característica es la erosión con osteopenia, mientras que en las Esp, además de las erosiones, lo son la osteólisis, la esclerosis ósea y la neoformación ósea.

## Patogenia de las espondiloartritis: interacción entre HLA-B27 y bacterias

La implicación del HLA-B27 y de las bacterias intestinales en la patogenia de las Esp resulta del conocimiento de que las artritis reactivas son desencadenadas por bacterias que invaden el intestino (o la mucosa uretral) en personas generalmente con HLA-B27 positivo. El modelo de rata transgénica para el gen HLA-B27 ha demostrado que la expresión de este gen produce inflamación de articulaciones axiales y periféricas, colitis, psoriasis y onicopatía. Sin embargo, estas ratas necesitan crecer en un ambiente con gérmenes para desarrollar artritis y colitis. Por lo tanto, se ha propuesto que el HLA-B27 está implicado en el desarrollo de una interacción anormal entre la bacteria y el huésped HLA-B27 positivo<sup>1,2</sup>.

La función fundamental de las moléculas HLA-clase I es presentar antígenos endógenos a la células T CD8<sup>+</sup>. Por ello, el HLA-B27 podría presentar péptidos bacterianos específicos o péptidos endógenos artritogénicos con reacción cruzada con antígenos bacterianos e inducir la activación de células T CD8<sup>+</sup> específicas para tales antígenos. El HLA-B27 igualmente podría compartir secuencias peptídicas con antígenos bacterianos conduciendo a lesiones por mimetismo molecular. Sin embargo, esta teoría no ha sido confirmada en el modelo de ratas transgénicas con HLA-B27, puesto que las células T CD8<sup>+</sup> no intervienen en su patogenia<sup>3,4</sup>.

Por lo tanto, el HLA-B27 podría tener un papel patogénico independiente de la presentación de antígenos a células T CD8<sup>+</sup>. El HLA-B27 tiene anomalías en el plegamiento durante el proceso de su ensamblaje intracelular, conduciendo a la formación de homodímeros compuestos por cadenas pesadas de HLA-B27, que se expresan en la superficie celular y pueden activar receptores tipo Ig. Los defectos en el plegamiento también pueden conducir a la sobrecarga del retículo endoplásmico y causar una señal de estrés que activa NF-κB, que se ha demostrado interviene en la patogenia del modelo de rata transgénica. La activación de NF-κB conduce a la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias<sup>5,6</sup>.

Puesto que se desconoce en qué medida los estudios *in vitro* o los modelos experimentales reflejan la enferme-

Correspondencia: Dr. J.D. Cañete Crespillo.  
Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología  
Hospital Clínic.  
C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona España.  
Correo electrónico: jcañete@clinic.ub.es

dad humana, los estudios sobre la inmunopatología de la membrana sinovial en las Esp pueden informarnos sobre las vías moleculares y celulares que tienen relevancia en la inflamación de las Esp. Para ello se han comparado de forma sistemática los componentes celulares y moleculares característicos de la sinovitis de la AR y las Esp, se ha analizado la correlación entre la expresión de estos componentes y la actividad de la enfermedad y, por último, se ha realizado un análisis translacional de la inmunomodulación de la sinovitis tras el bloqueo del TNF $\alpha$ <sup>7</sup>.

### Aspectos diferenciales de la sinovitis en las espondiloartritis

Desde el punto de vista macroscópico (es decir, vista a través del artroscopio), la membrana sinovial en las Esp activas aparece con vasos tortuosos, ingurgitados, mientras que en la AR los vasos característicos son rectos y ramificados<sup>8</sup>. Además, las Esp tienen una mayor densidad de vasos<sup>9</sup>, lo que refleja mayor actividad angiogénica, y mayor expresión de factores proangiogénicos, como el VEGF y la angiopoyetina 2<sup>10</sup>. El papel patogénico de la angiogénesis inflamatoria en las Esp ha quedado confirmado por la asociación entre la reducción de la neovascularización y de diferentes factores proangiogénicos y una buena respuesta clínica al tratamiento con anti-TNF $\alpha$ <sup>11</sup>. Recientemente se ha confirmado que la inmunopatología de las sinovitis es similar en todas las Esp y diferente de la AR<sup>12</sup>. Respecto a la relevancia patogénica de cada una de las células sinoviales, los linfocitos T están reducidos respecto a la AR, y no predominan los T CD8<sup>+</sup>, que sería lo esperado en enfermedades asociadas a un antígeno HLA clase I. Otros hallazgos que restan credibilidad al papel del linfocito T es el bajo valor de expresión de CD69 (un marcador temprano de activación T) y su baja producción de IFN $\gamma$  y otras citocinas proinflamatorias, que se normaliza cuando se trata eficazmente con anti-TNF $\alpha$ <sup>13,14</sup>. No obstante, alefacto (una terapia anticélula T) ha resultado moderadamente eficaz en la artritis psoriásica (APs)<sup>15</sup>.

En cuanto al linfocito B, la ausencia de autoanticuerpos en la Esp (sólo el 3-8% de los pacientes con APs tienen anticuerpos anticitrulina positivos) es el principal argumento en contra de su relevancia en la patogenia de las Esp. También se ha detectado una tendencia a un menor número de células B y plasmáticas que en la AR, y un estudio encontró un aumento de las células B plasmáticas en las Esp tras en tratamiento con anti-TNF $\alpha$ , a pesar de que se produjo una mejoría clínica significativa en todos los pacientes<sup>16</sup>. Sin embargo, recientemente hemos demostrado que en la sinovial de la APs existen agregados linfocitarios maduros con todas las características celulares y moleculares de centro germinal típico de ganglio linfático. Además,

estos agregados sólo desaparecen totalmente en los pacientes que tienen una larga remisión de la enfermedad tras el tratamiento con anti-TNF $\alpha$ . Este estudio indica que las células B pueden tener un papel fisiopatológico relevante, al menos en la APs, y sienta las bases para un estudio más profundo de la función de estas células en las Esp<sup>17</sup>.

Frente a las hipótesis que abogan por el papel fundamental de linfocitos en la patogénesis de las Esp, las evidencias a partir de los estudios en pacientes indican que la inflamación sinovial en estas enfermedades está mediada por células de la inmunidad innata. En diferentes estudios realizados por Baeten et al, se ha encontrado de forma consistente un aumento de macrófagos residentes CD163<sup>+</sup> y de neutrófilos en las Esp respecto a la AR<sup>7,18</sup>. El aumento de ambos tipos celulares se correlaciona con la actividad de las Esp, asimismo la mejoría de los pacientes tras el tratamiento con anti-TNF $\alpha$  se correlaciona con la reducción significativa de estas células. Por ello se ha propuesto que los macrófagos CDS163<sup>+</sup> y los neutrófilos son biomarcadores sinoviales de respuesta terapéutica<sup>7,19</sup>.

Sobre el significado patológico de los macrófagos *scavenger* CD163<sup>+</sup>, se sabe que CD163 es un receptor para los complejos hemoglobina-haptoglobina; curiosamente, cuando este complejo se une a CD163<sup>+</sup>, los macrófagos tienen una actividad antiinflamatoria. Además el CD163 soluble disminuye la actividad linfocitaria. Sin embargo, estas células son grandes productoras de citocinas proinflamatorias cuando son estimuladas a través de los receptores tipo Toll (TLR). La relevancia patogénica de estas células viene apoyada por su presencia en el intestino de pacientes con enfermedad de Crohn, y de pacientes con Esp, incluso antes de tener clínica intestinal<sup>7</sup>.

Los mastocitos también se encuentran aumentados en la sinovial de las Esp respecto a la AR (datos propios no publicados), y se sabe que estas células de la inmunidad innata participan en la artritis a través de receptores de inmunocomplejos y TLR.

Los TLR son receptores de la inmunidad innata que reconocen patrones moleculares asociados con patógenos. Actúan como sensores celulares que detectan moléculas de agentes patógenos en el ambiente y su unión a dichas moléculas desencadena una cascada de reacciones que culmina en la secreción de citocinas proinflamatorias a través de la vía NF- $\kappa$ B e IFN $\beta$ . Se trata de una familia de receptores, entre los que en la artritis destacan TLR2 y TLR4, que se unen a lipopolisacáridos y ADN bacteriano, respectivamente. Una explicación para la predilección de las Esp por sitios de gran estrés físico es que las proteínas propias presentes en la articulación y liberadas durante el estrés físico (proteínas del choque térmico, fibronectina, fibrinógeno, ácido hialurónico y heparansulfato) podrían unirse a TLR y desencadenar inflamación local en individuos con una expresión de TLR anormalmente alta. El hecho de que

algunas de estas proteínas propias puedan inducir artritis en modelos animales apoyaría esta hipótesis<sup>7,20</sup>.

Por otra parte, en las Esp se ha encontrado un aumento de la expresión de TLR2 y TLR4, comparado con AR. La expresión es más marcada en macrófagos CD163<sup>+</sup> que, como hemos dicho, secretan concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias cuando se activan sus TLR<sup>21</sup>. Apoyando esta hiperfunción de los TLR en las Esp, un estudio demuestra una expresión elevada de TLR4 en fibroblastos sinoviales de APs<sup>22</sup>.

A excepción de la APs, las Esp se caracterizan por una relación Th1/Th2 (IFN $\gamma$ /IL-4) inferior que la AR<sup>23</sup>. Esta anomalía se revierte en pacientes con respuesta terapéutica a anti-TNF $\alpha$ . En cuanto a la expresión de las citocinas proinflamatorias estudiadas no hay diferencias significativas entre Esp y AR, lo que indica que las terapias anticitocinas serán igualmente efectivas en ambos tipos de reumatismos articulares<sup>24</sup>.

El sistema RANKL/RANK como promotor de la osteoclastogénesis actúa en la artritis psoriásica de la misma forma que en la AR, como han demostrado Ritchlin et al<sup>25</sup>. Concretamente, TNF $\alpha$  induce la migración de células CD11<sup>+</sup> (precursores de osteoclastos) desde la médula ósea a la articulación. En la articulación, estas células, que expresan RANK, son activadas por los fibroblastos sinoviales a través de RANKL concomitantemente con TNF $\alpha$  y MCSF, y se convierten en osteoclastos que producen erosiones. Este mismo proceso puede ocurrir desde la médula ósea al hueso subcondral. En este contexto el RANKL sería producido por una célula de la estroma de la médula ósea o un osteoblasto.

La osteoprotegerina (OPG) es el inhibidor natural del RANKL. Algunos estudios han demostrado que la relación RANKL/OPG es inferior en Esp que en AR, lo que sería concordante con el hecho de que las Esp son menos erosivas en general que la AR<sup>26</sup>. Sin embargo, otras moléculas como la p53, cuya expresión está aumentada en la AR y se correlaciona con enfermedad erosiva y con mayor destrucción articular durante el seguimiento, no parece tener los mismos efectos patogénicos en la APs<sup>27</sup>.

### Lesiones óseas específicas de las espondiloartritis: neoformación ósea

Las lesiones óseas más características de las Esp son las que resultan en neoformación ósea, concretamente la formación de cartílago y hueso en las entesis, lo que refleja una remodelación articular con tejido patológico.

A diferencia de lo que ha ocurrido con las lesiones erosivas, que son inhibidas eficazmente por la terapia anti-TNF $\alpha$ , no hay estudios que demuestren que esta terapia detenga o retrase el desarrollo de anquilosis. Sin embargo, un estudio indica que los antiinflamatorios no

esteroideos (AINE) podrían inhibir la progresión de la anquilosis en la EA. Estos hallazgos plantean la hipótesis de que la inflamación y la neoformación ósea sean independientes. Ejemplos de neoformación ósea sin inflamación los tenemos en la hiperostosis vertebral difusa idiopática y en la artrosis<sup>28</sup>.

Recientemente, Lories et al han publicado diversos artículos cuyos resultados indican que anquilosis e inflamación pueden discurrir por vías independientes. Sus conclusiones están basadas en el modelo de entesitis anquilosante del ratón DBA/1. El modelo tiene una serie de peculiaridades, pues en la patología intervienen factores como el sexo (sólo se desarrolla en machos) y el estrés (los ratones están hacinados). Un pequeño/moderado porcentaje de los ratones expuestos desarrollan dactilitis, onicopatía y entesitis anquilosante. En este modelo la inflamación y las erosiones tienen poca relevancia. Los autores han demostrado que la anquilosis en el ratón es el resultado de la activación de genes (*Wnt*) que participan en el desarrollo embrionario del hueso y el cartílago y codifican para los factores de transcripción Smad y la familia de proteínas morfogenéticas del hueso (BMP)<sup>29</sup>.

En el modelo se produce un período corto de inflamación, proliferación celular del periostio y la entesis, la diferenciación condrogénica y, por último, la formación ósea. Estos autores han demostrado recientemente que en este modelo de ratón la inhibición del TNF $\alpha$  no afecta la incidencia ni la gravedad de la entesitis anquilosante. A pesar de que existía expresión tisular de TNF $\alpha$ , la administración reiterada de etanercept no modificó la evolución respecto del placebo. En este modelo el TNF $\alpha$ , y sobre todo IL-1, inhibe la anquilosis inducida por TGF $\beta$  y Smad, lo que indica que en este modelo la inhibición del TNF $\alpha$  podría tener un efecto facilitador de la anquilosis. Los autores consiguieron inhibir la anquilosis administrando *Noggin*, un inhibidor natural de BMP. Paralelamente al estudio en el modelo animal, los autores demostraron la expresión de Smad, que activa la transcripción de BMP, en las entesis de pacientes<sup>30</sup>.

Estos trabajos plantean la posibilidad de que la neoformación ósea progrese en los pacientes con Esp a pesar de que éstos estén en remisión clínico-biológica. Al margen de que los modelos animales de enfermedades no son equiparables a la enfermedad humana en muchos casos, son necesarios nuevos estudios prospectivos con la potencia necesaria para contestar esta trascendental pregunta.

### Entesitis

Se ha propuesto que la entesitis es la lesión más característica de las Esp como grupo y que la sinovitis de las Esp sería secundaria a la entesitis, debido a la liberación de citocinas proinflamatorias desde la entesis. Sin em-

bargo, la sinovitis de la AR sería una sinovitis primaria autoinmunitaria. Esta hipótesis está basada en estudios de resonancia magnética (RM) de rodilla en pacientes con AR y Esp; los pacientes con Esp tenían entesitis y sinovitis en la misma articulación, mientras que con AR, sólo sinovitis<sup>31</sup>.

Como resumen de las aportaciones más relevantes respecto a esta lesión, hay trabajos que indican que la extensión de la osteítis es mayor en los pacientes portadores de HLA-B27. En cuanto al edema óseo captado por la RM, los estudios preliminares en ratones demuestran que es el reflejo del infiltrado inflamatorio en el hueso. Los pocos estudios histológicos realizados en humanos apuntan a que en la entesitis/osteítis predominan los linfocitos T CD8<sup>+</sup> y macrófagos, así como la expresión de TNF $\alpha$  o TGF $\beta$ , en función de si se trata de una lesión reciente o muy evolucionada. Es importante resaltar que la entesitis/osteítis responde eficazmente al tratamiento anti-TNF $\alpha$ , y este hallazgo demuestra que esta citocina participa de forma relevante en la patogénesis de todas las manifestaciones de las Esp<sup>32</sup>.

No obstante necesitamos más estudios sobre la patogenia de la entesitis/osteítis para conocer mejor su historia natural y sus implicaciones clinicopatológicas.

En conclusión, la inflamación sinovial en las Esp parece estar mediada por la inmunidad innata (macrófagos, neutrófilos, matocitos y TLR), aunque permanece sin aclarar el papel de los linfocitos T y B. Aunque hay mecanismos comunes de destrucción ósea entre Esp y AR, también hay diferencias, por ejemplo en cuanto al papel de la p53. Hay datos experimentales que apoyan que la anquilosis no depende directamente de la inflamación, y que aunque nuestra comprensión de la entesitis ha aumentado, se necesitan más estudios sobre su patogenia y su implicación en otras manifestaciones, como la sinovitis.

El nuevo paradigma propuesto de acuerdo a los hallazgos en el tejido sinovial supone cambiar la hipótesis del mecanismo de la inmunidad adquirida por la inmunidad innata: las células de la inmunidad innata expresarían más TLR, probablemente determinado por la asociación a HLA-B27 o CARD15, que serían estimulados por las proteínas propias resultantes del estrés mecánico o de antígenos bacterianos resultantes de infecciones, actuando en la articulación y el intestino para producir inflamación y daño tisular<sup>7</sup>.

## Bibliografía

1. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLAB27-associated human disorders. *Cell*. 1990;63:1099-112.
2. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994;180:2359-64.
3. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet*. 1993;342:646-50.
4. May E, Dorris ML, Satumtira N, et al. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol*. 2003;170:1099-105.
5. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2972-82.
6. Tran TM, Satumtira N, Dorris ML, et al. HLA-B27 in transgenic rats forms disulfide-linked heavy chain oligomers and multimers that bind to the chaperone BiP. *J Immunol*. 2004;172:5110-9.
7. De Rycke L, Kruithof E, Vandooren B, Tak PP, Baeten D. Pathogenesis of spondyloarthritis: insights from synovial membrane studies. *Curr Rheum Rep*. 2006;8:275-82.
8. Cañete JD, Rodríguez JR, Salvador GS, Gómez A, Muñoz J, Sanmartí R. Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in chronic arthritis. A systematic survey of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32:378-87.
9. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, et al. Comparative study of synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:945-53.
10. Leong TT, Fearon U, Veale DJ. Angiogenesis in psoriasis and psoriatic arthritis: clues to disease pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7:325-9.
11. Cañete JD, Pablos JL, Sanmartí R, Mallofré C, Marsal S, Maymó J, et al. Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R569-80.
12. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthritis more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R569-80.
13. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:36-42.
14. Baeten D, Van Damme N, Van den Bosch F, et al. Impaired Th1 cytokine production in spondyloarthritis is restored by anti-TNFalpha. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:750-5.
15. Kraan MC, Van Kuijk AW, Dinant HJ, et al. Alefacept treatment in psoriatic arthritis: Reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2776-84.
16. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2001;44:186-95.
17. Cañete JD, Santiago B, Canta T, et al. Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:720.
18. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, et al. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthritis. *J Pathol*. 2002;196:343-50.
19. Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, et al. Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early phase clinical trials in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1795-804.
20. Iwahashi M, Yamamura M, Aita T, et al. Expression of Toll-like receptor 2 on CD16+ blood monocytes and synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1457-67.
21. De Rycke L, Vandooren B, Kruithof E, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade treatment down-modulates the increased systemic and local expression of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2146-58.
22. Candia L, Marquez J, Hernández C, Zea AH, Espinoza LR. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: a pathogenic role for innate immunity? *J Rheumatol*. 2007;34:374-9.
23. Cañete JD, Martínez SE, Farrés J, Sanmartí R, Blay M, Gómez A, et al. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon  $\gamma$  is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:263-8.
24. Van Kuijk AWR, Reinders-Blankert P, Smeets TJM, Dijkman BAC, Tak PP. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1551-7.
25. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF $\alpha$  - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003;111:821-31.
26. Crott TN, Smith MD, Weedon H, Ahern MJ, Findlay DM, Kraan M, et al. Receptor activator NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, osteo-

- arthritis, and from normal patients: semiquantitative and quantitative analysis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:1047-54.
27. Salvador G, Sanmarti R, García-Peiró A, Rodríguez-Cros JR, Muñoz-Gómez J, Cañete JD. p53 expression in rheumatoid and psoriatic arthritis synovial tissue and association with joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:183-7.
  28. Lories RJU, Derese I, De Bari C, Luyten FP. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:489-97.
  29. De Vlam K, Lories RJ, Luyten FP. Mechanisms of pathologic new bone formation. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:332-7.
  30. Lories RJU, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest.* 2005;115:1571-9.
  31. McGonagle D, Benjamin M, Marzo-Ortega H, Emery P. Advances in the understanding of enthesal inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:500-6.
  32. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2112-7.