

COMMUNICATION

Implication de la voie Th17 dans la physiopathologie des spondyloarthrites

MOTS-CLÉS : SPONDYLARTHRITE. CELLULES TH17. INTERLEUKINE-17. INTERLEUKINE-23

Involvement of Th17 pathway in spondyloarthritis

KEY WORDS : SPONDYLARTHROSIS. TH17 CELLS. INTERLEUKIN-17. INTERLEUKIN 23

Daniel WENDLING *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La spondyloarthrite est un rhumatisme inflammatoire chronique faisant intervenir dans sa physiopathologie un rôle particulier aux agents infectieux, à certains facteurs génétiques et à l'intestin, l'ensemble aboutissant à une inflammation dans différents tissus cibles ostéo articulaires et extra rhumatologiques. La voie Th17 correspond à la polarisation des cellules CD4 naïves vers les Th17 (cellules produisant principalement de l'IL-17 et de l'IL-22) sous l'influence principale de l'IL-23, réalisant ainsi l'axe IL-23/Th17. Cette voie est activée à différents niveaux dans la spondyloarthrite : par le contact des micro organismes en particuliers digestifs (microbiote), par HLA-B27 (misfolding), et par l'inflammation intestinale. Des cellules exprimant le récepteur de l'IL-23 ont été mises en évidence dans l'enthèse de modèles animaux, et en migration depuis l'intestin vers le sang, la moelle osseuse et l'articulation chez l'homme. Cette implication dégage des perspectives de thérapie ciblée sur l'IL-23 ou l'IL-17 dans la spondyloarthrite.

SUMMARY

Spondyloarthritis is a chronic inflammatory disease, whose pathogeny involves microbial agents, genetic factors and the gut, leading to inflammation in several target tissues. The Th17 pathway corresponds to polarization of CD4 naïve cells towards Th17 cells (produ-

* Service de Rhumatologie, CHRU de Besançon, et EA 4266, Université de Franche-Comté, Boulevard Fleming, 25030 Besançon ; e-mail : dwendling@chu-besancon.fr

Tirés-à-part : Professeur Daniel WENDLING, même adresse.

Article reçu le 21 août 2015, accepté le 26 octobre 2015.

cing predominantly IL-17 and IL-22) under the influence of IL-23, completing the IL-23/Th17 axis. This pathway is activated and involved at several levels in spondyloarthritis : microbial contact (microbiota and dysbiosis), HLA-B27 (misfolding) and gut inflammation. IL-23 receptor expressing cells were found in entheses of animal model, and migrating from gut to blood, bone marrow and joint in humans. The involvement of this pathway allows insight into targeted therapies against IL-17 or IL-23 in spondyloarthritis.

Introduction : La spondyloarthrite et la voie Th17

Les spondyloarthrites représentent un groupe d'affections rhumatologiques inflammatoires caractérisées par une atteinte axiale (rachis et articulations sacro iliaques) fréquente et majoritaire, la possibilité d'atteinte des enthèses, avec des phénomènes d'ossification secondaire et la possibilité de manifestations extra articulaires associées (psoriasis, uvéite, entérocolopathie inflammatoire, ostéoporose). L'association fréquente (80 %) à la présence du groupe d'histocompatibilité HLA-B27 représente le lien immunogénétique caractéristique de cette maladie. On inclut sous le vocable spondyloarthrite différentes entités nosologiques classiques : spondylarthrite ankylosante (SA), arthrites réactionnelles, rhumatisme psoriasique, rhumatismes inflammatoires associés aux entérocolopathies, et spondyloarthrites indifférenciées. Il est actuellement proposé une classification plus phénotypique (spondyloarthrite axiale, radiographique ou non radiographique, spondyloarthrite périphérique, spondyloarthrite enthésitique, avec pour chaque forme, la possibilité de manifestations extra articulaires) [1]. Il s'agit d'une maladie fréquente, avec une prévalence estimée en France de 0,32 % en 2001 (étude EPIRHUM). Des critères de classification ont récemment été actualisés pour les formes axiales et périphériques. Il s'agit de maladies chroniques, débutant chez le sujet jeune, potentiellement à l'origine d'un retentissement socio-professionnel. La prise en charge associe des éléments non pharmacologiques et pharmacologiques ; pour ces derniers, il est fait appel aux anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en première ligne, aux traitements d'action lente conventionnels pour les formes périphériques, et aux biomédicaments anti TNF (bloquant le Tumor Necrosis Factor) en cas de réponse inadéquate à ces premières lignes thérapeutiques [2].

La voie Th17 correspond à la voie de différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs vers des cellules Th17 qui produisent principalement de l'interleukine 17 (IL-17). Cette polarisation est induite par l'action de diverses cytokines : IL-6, TGF- β et surtout IL-23. On parle ainsi d'axe IL-23/Th17, qui démontre une cohérence dans l'implication de nombre de maladies inflammatoires [3]. L'interleukine 23 est une cytokine dimérique, (formée de 2 sous unités : une sous-unité p40, commune avec l'IL-12, et une sous-unité p19, spécifique de l'IL-23) [4] produite principalement par les monocytes et les cellules dendritiques sous l'effet de la stimulation par les lipopolysaccharides et de l'activation des récepteurs de l'immunité innée (Toll like Récepteurs : TLR). Le lymphocyte Th17 qui exprime des récepteurs de surface pour le TGF- β et l'IL-23, produit différentes isoformes de l'IL-17 (IL-17A à F), de

l'IL-22, de l'IL-6, IL-23 et TGF- β (permettant ainsi un rôle d'amplification). L'IL-17 est une cytokine pro inflammatoire, impliquée dans le contrôle des pathogènes extra cellulaires, la destruction de la matrice, et qui développe une synergie avec le TNF- α et l'IL-1 [5]. Les cellules cibles sont diverses, expliquant ainsi les effets de cette cytokine (Tableau I), et sont activées par l'intermédiaire d'une famille de récepteurs. L'IL-22 est impliquée dans la prolifération des cellules épithéliales et dans l'induction de protéines anti microbiennes dans les kératinocytes. L'activation de cette voie utilise les systèmes de signalisation intra cellulaire STAT3 et ROR- γ t dans les cellules Th17 exprimant des récepteurs de l'IL-23.

TABLEAU 1. — Cibles cellulaires et effets principaux de l'IL-17, d'après (5)

Cellule cible	Production induite par IL-17	Effet biologique
Macrophage Cellule dendritique	IL-1, TNF, IL-6 CRP	inflammation
Cellule endothéliale	IL-6, MM Coagulation	Activation vasculaire
Fibroblaste	IL-6, chémokines Facteurs de croissance MMP	Destruction de la matrice extra-cellulaire
Ostéoblaste	RANK-L MMP	Érosion osseuse
Chondrocyte	MMP	Dégradation cartilage

CRP : protéine C-Réactive ; MMP : métalloprotéinases matricielles

Voie Th17 : données dans la spondyloarthrite

Diverses constatations suggèrent l'implication de cette voie immunologique au cours de cette maladie inflammatoire. Ainsi, il a été mis en évidence des taux d'IL-17 circulante plus élevés chez les patients comparativement à des sujets sains dans certaines études [6-8]. Un travail avait trouvé des taux sériques d'IL-17 et d'IL-23 significativement plus élevés chez 62 patients atteints de spondyloarthrite comparativement à des sujets sains, avec une corrélation entre les taux d'IL-17 et l'existence d'une atteinte inflammatoire de l'enthèse et d'une atteinte périphérique [9]. Des taux d'IL-23 (p40) plus élevés dans le liquide synovial par rapport au sérum de patients atteints de spondyloarthrite avec atteinte périphérique [10], suggèrent une production locale articulaire. Une augmentation du nombre de cellules circulantes TCD4+ produisant de l'IL-17 a été observée au cours de la spondyloarthrite par différents auteurs [8], et ceci a été confirmé dans des formes récentes de la maladie [11].

Dans les tissus, le prélèvement per opératoire de structures zygapophysaires de patients atteints de spondylarthrite ankylosante a permis de mettre en évidence une fréquence plus élevée de cellules mononuclées exprimant IL-17 [12] et de cellules IL-23 P19+ [13] dans la moelle osseuse par rapport à des prélèvements provenant de sujets arthrosiques. Dans la muqueuse intestinale, il a été mis en évidence une augmentation d'expression d'IL-23 (p19), mais pas d'IL-17A, comparativement à

des sujets témoins, en rapport avec une inflammation intestinale infra clinique [14]. D'un point de vue génétique, des polymorphismes nucléotidiques du gène du récepteur de l'IL-23 sont associés à la spondyloarthrite (et également aux entérocolopathies et au rhumatisme psoriasique). Ainsi la mutation Arg381Gln empêche l'activation du récepteur de l'IL-23, avec un effet protecteur vis-à-vis de la maladie [15], avec moindre expression des gènes Th17 et Th1 [8].

Physiopathologie de la spondyloarthrite et voie Th17

L'implication de la voie IL-23/Th17 est suggérée dans les différents grands axes de la physiopathogénie de la spondyloarthrite, faisant intervenir des facteurs d'environnement, des facteurs génétiques et des modifications immunologiques.

III.1. Micro organismes

Le rôle des agents infectieux dans le déclenchement et l'évolution de la spondyloarthrite est connu de longue date. Les micro organismes [16], par l'intermédiaire des PAMPS (Pathogen-associated molecular patterns, qui comprennent les lipopolysaccharides bactériens, la flagelline, le peptidoglycane, reconnus par les cellules par l'intermédiaire des TLR impliquant ainsi l'immunité innée), sont à l'origine d'une activation des monocytes et cellules dendritiques qui induit la production d'IL-23.

L'implication des micro organismes intestinaux et de leur environnement (microbiote) est également clairement montrée depuis les études portant sur les rats transgéniques. Dans un autre modèle animal (souris SKG), il a été récemment montré que l'injection d'un agent bactérien (Curdlan) aboutissait à une atteinte inflammatoire articulaire périphérique et axiale et une inflammation iléale, médiée et amplifiée par l'IL-23 [17].

L'étude du microbiote intestinal est un sujet actuel d'investigation dans la plupart des maladies inflammatoires chroniques. Les MICI (Crohn et rectocolite) reconnaissent des profils particuliers de microbiote (dysbiose), caractérisés par une moindre diversité bactérienne [18]. Ces modifications du microbiote conduisent à un déséquilibre entre bactéries pro et anti inflammatoires, pouvant favoriser une orientation vers la voie Th 17.

Il a été suggéré un lien entre HLA-B27 et altération du microbiote intestinal [19], la rupture de l'équilibre du microbiote intestinal favorise l'inflammation intestinale et l'augmentation de perméabilité épithéliale [20] et donc l'introduction non contrôlée de molécules antigéniques. Certaines espèces bactériennes pourraient jouer un rôle plus important. Cela semble être le cas pour les bactéries intestinales segmentées filamenteuses (SFB) qui induisent au niveau intestinal une réponse IgA et Th17 [21], et dans certains modèles animaux, la seule colonisation de l'intestin par SFB chez des animaux élevés en ambiance stérile se révélait suffisante pour développer l'atteinte articulaire inflammatoire [20]. L'analyse du microbiote dans la spondyloarthrite a livré ses premiers résultats, chez l'adulte dans des biopsies iléales [22] en

objectivant des modifications du profil du microbiote chez les malades par rapport aux sujets contrôles ; mais ces résultats portent sur de petits échantillons et d'autres travaux sont en cours.

HLA

Dans modèle animal de rat transgénique pour HLA-B27 [23] il a été mis en évidence une expansion des cellules Th17, induite par les cellules dendritiques, illustrant le lien entre génétique et activation de la voie Th17.

Le comportement de la molécule HLA-B27 elle-même pourrait représenter une autre source d'IL-23. En effet les molécules HLA-B27 se replient plus lentement dans le reticulum endoplasmique, à l'origine d'un encombrement local et d'un stress à l'origine de la production d'IL-23 [24] selon le mécanisme UPR (unfolded protein response), qui pourrait être amplifié par un défaut de fonctionnement d'aminopeptidases. Il faut signaler par ailleurs que des variants d'ERAP-1 (Endoplasmic Reticulum AminoPeptidase-1) sont associés à la susceptibilité génétique de la SA.

Intestin

Les anomalies intestinales sont fréquentes au cours de la spondyloarthrite, sous forme d'inflammation histologique volontiers asymptomatique et corrélée à l'activité inflammatoire de la maladie rhumatologique [25]. Il s'agit d'un acteur important, à l'interface entre environnement et système immunitaire [25]. L'intestin est une source potentielle d'IL-23. Ciccia et *al.* ont montré le rôle majeur de l'intestin dans l'activation de la voie IL-23. Ils ont ainsi mis en évidence dans un premier temps une surexpression de l'IL-23 associée à l'inflammation intestinale infra clinique dans la spondylarthrite ankylosante (SA) [14], puis le rôle de l'autophagie dans la régulation de l'expression intestinale d'IL-23 en cas d'inflammation digestive dans la SA [26]. Ainsi, à partir de biopsies intestinales de patients (n=20) atteints de SA, HLA-B27 positive, et de sujets normaux (n=10) ils ont suggéré que le mauvais repliement ou misfolding de la molécule HLA-B27 pouvait survenir dans la muqueuse intestinale de patients atteints de spondyloarthrite, et s'accompagnait d'une intense activation du processus d'autophagie, plutôt que d'une réponse UPR (unfolded protein response). Cette activation de l'autophagie est associée à une surexpression d'IL-23 dans l'intestin des patients atteints de SA. Compte tenu du rôle de l'autophagie dans la défense anti microbienne (dans le cadre de l'immunité innée, l'autophagie éliminant les pathogènes intra cellulaires, ou dans l'immunité adaptative, la dégradation des protéines par autophagie générant des peptides ensuite présentés par les molécules HLA), ces résultats suggèrent un lien entre le microbiome intestinal et la surexpression d'IL-23 observée dans la SA. L'intestin peut donc être un site d'hyper production d'IL-23.

Cellules IL-23R+

Cette implication semble renforcée par la mise en évidence et la distribution d'une population lymphocytaire particulière, exprimant le récepteur de l'IL-23, dans un modèle animal de spondyloarthrite [27, 28]. Il s'agit d'un modèle murin d'arthrite induite par des anticorps spécifiques du collagène de type II (CAIA), qui développe des enthésites sévères et des synovites. Il a été objectivé, dans les enthèses, des cellules T ROR- γ tCD3+CD4-CD8- qui expriment des récepteurs à l'IL-23, à l'interface de l'enthèse, entre le tendon et l'os (enthèses axiales et périphériques). Après activation par l'IL-23, ces cellules produisent de l'IL-17A, et de l'IL-22, mais aussi de la BMP7 (Bone Morphogenic Protein) (impliquée dans les mécanismes d'ossification de l'enthèse), et aussi, du TNF, de l'IL-6, des chémokines, et des facteurs de transcription ostéoblastique (Runx2, osterix) impliqués dans la neo ostéogénèse et donc l'ossification des enthèses. L'IL-23 induit une enthésite dans ce modèle, même en cas de déplétion des cellules Th17. Un traitement par anticorps anti p19 IL-23 réduit l'expression clinique et l'inflammation histologique dans ce modèle. L'enthésite apparaît rapidement. Après exposition prolongée à l'IL-23, on observe des arthrites destructrices. Ces mêmes Lymphocytaires T IL-23R+ sont mis en évidence dans l'uvée et la crosse de l'aorte, autres tissus classiquement cibles de l'inflammation dans la spondyloarthrite.

Chez l'homme, des cellules lymphoïdes innées (ILC) exprimant le récepteur de l'IL-23, dérivées de l'intestin partagent des similarités avec les cellules T résidentes des enthèses mises en évidence par les travaux précédents chez l'animal [27, 28]. Ciccia [29] a étudié des biopsies iléales de 20 patients atteints de spondylarthrite ankylosante HLA-B27 positive, et de 15 sujets sains. Des prélèvements de sang périphérique et de liquide synovial ont été étudiés chez 10 patients SA et 10 patients atteints d'arthrose, et de moelle osseuse de 5 biopsies de sacro iliaque inflammatoire et de 5 biopsies effectuées pour suspicion de gammopathie monoclonale ont été analysés. Une expansion significative de cellules CD3+/CD3- CD4- CD8- Tbet+ CD56 + est observée dans l'intestin, le liquide synovial et la moelle osseuse des patients SA comparativement aux sujets contrôle, avec une production de taux élevés d'IL-17 et d'IL-22 en réponse à l'IL-23. Certains marqueurs membranaires présents sur ces cellules dans le sang et le liquide synovial suggèrent leur origine intestinale. Ces résultats actualisent les données plus anciennes de migration cellulaire (itéropathie, homing) impliquant également les molécules d'adhésion, depuis l'intestin jusqu'à des tissus cibles, après une activation par l'IL-23.

Conséquences thérapeutiques

Cette implication à plusieurs niveaux de l'axe IL-23/Th17 dans les grands mécanismes physiopathologiques de la spondyloarthrite (Figure 1) permettent d'emblée de dégager des perspectives thérapeutiques. Celles-ci sont basées actuellement sur l'inhibition sélective de l'IL-17 et de l'IL-23 par des biomédicaments [30].

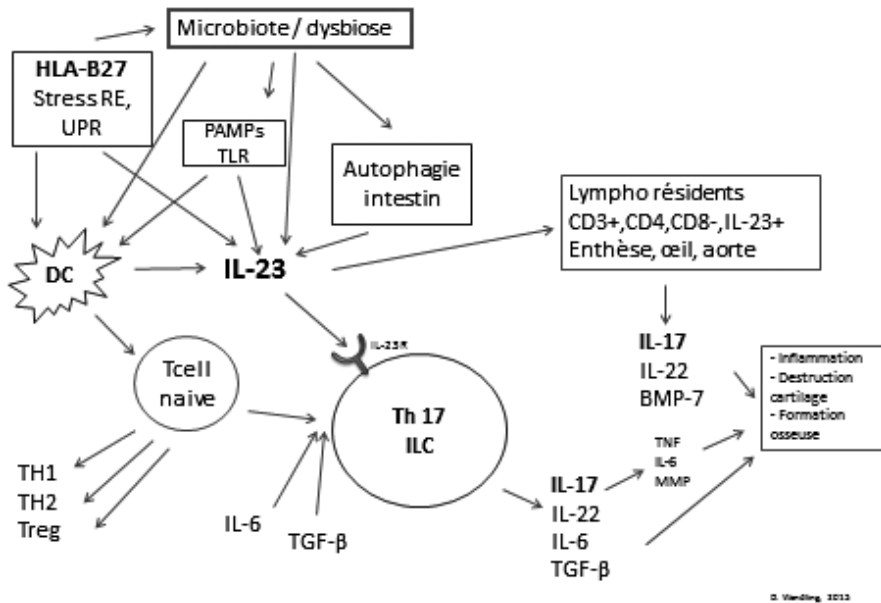


Fig. 1. — Axe IL-23/Th17 dans la spondyloarthrite : schéma général. PAMP : pathogen associated molecular pattern ; TLR : toll like receptor ; DC : cellule dendritique ; RE : reticulum endoplasmique ; UPR : unfolded protein response ; ILC : cellule lymphoïde innée ; IL-23R : récepteur de l'IL-23

Bénéficiant d'évaluation préalable et d'utilisation dans d'autres domaines (psoriasis et rhumatisme psoriasique en particulier), des études de phase II et III offrent des résultats encourageants dans l'indication de la spondyloarthrite. Celles-ci concernent actuellement un anticorps monoclonal dirigé contre la sous unité p40 de l'IL-23 (commune avec l'IL-12), l'ustekinumab [31], déjà autorisé dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, et un anticorps monoclonal anti IL-17A (secukinumab) [32], avec pour ce dernier, une importante étude de phase III rapportée aux congrès ACR 2014 et EULAR 2015 dans la spondyloarthrite axiale. D'autres options de blocage de la voie IL-23/Th17 sont possibles : anticorps monoclonaux dirigés contre la sous unité p19 de l'IL-23, autres anticorps monoclonaux anti IL-17 A (ixekizumab), récepteurs solubles de l'IL-23 ou de l'IL-17, ou encore anticorps anti récepteur de l'IL-23 et de l'IL-17.

Conclusion

La voie Th17 fait le lien entre les facteurs d'environnement, le terrain génétique, les organes immunologiques (intestin) et les tissus cibles de l'atteinte inflammatoire ostéo articulaire et extra rhumatologique de la spondyloarthrite. Ces éléments

justifient les investigations complémentaires et le développement de stratégies de thérapeutiques ciblant cet axe IL-23/Th17 ; les premiers résultats favorable de leur utilisation dans la spondyloarthrite axiale représentent par ailleurs un argument complémentaire en faveur du rôle joué par cet axe dans cette maladie.

RÉFÉRENCES

- [1] Wendling D, Claudepierre P, Prati C, Dougados M. Spondyloarthritis: A concept or a disease? *Joint Bone Spine*. 2015 Jul 7. pii: S1297-319X(15)00129-3. doi:10.1016/j.jbspin.2015.06.006. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26162634.
- [2] Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):6-14.
- [3] Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(7):415-29.
- [4] Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory Diseases. *Immunology* 2011;135:112-24
- [5] Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin17 and Type 17 Helper T cells. *N Engl J Med* 2009; 361:888-98
- [6] Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):304-5
- [7] Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc*. 2012;75:303-8.
- [8] Smith JA, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:231-41
- [9] Romero-Sanchez C, Jaimes DA, Londoño J, De Avila J, Castellanos JE, Bello JM, et al. Association between Th-17 cytokine profile and clinical features in patients with spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(5):828-34.
- [10] Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum and synovial fluid levels of p40 IL12/23 in spondyloarthropathy patients. *Clin Rheumatol*. 2009;28(2):187-90
- [11] Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, Huizinga TW, van der Heijde D, Toes RE, van Gaalen FA. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):728-35.
- [12] Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R95.
- [13] Appel H, Maier R, Bleil J, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1522-9.
- [14] Ciccia F, Bombardieri M, Principato A, et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:955-65.
- [15] Duan Z, Pan F, Zeng Z, et al. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012;32:1209-14.

- [16] Gaston JS, Goodall JC, Baeten D. Interleukin-23: a central cytokine in the pathogenesis of spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3668-71.
- [17] Benham H, Rehaume LM, Hasnain SZ, et al. Interleukin-23 mediates the intestinal response to microbial β -1,3-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1755-67.
- [18] Schaevebeke T, Truchetet ME, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2013;80:349-52.
- [19] Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One.* 2014;9(8):e105684.
- [20] Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(4):319-25.
- [21] Lécuyer E, Rakotobe S, Lengliné-Garnier H, et al. Segmented filamentous bacterium uses secondary and tertiary lymphoid tissues to induce gut IgA and specific T helper 17 cell responses. *Immunity.* 2014;40(4):608-20.
- [22] Costello ME, Ciccica F, Willner D, et al. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov 21. doi: 10.1002/art.38967. [Epub ahead of print]
- [23] Glatigny S, Fert I, Blaton MA, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:110-20.
- [24] Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol.* 2014;57:44-51.
- [25] Wendling D, Vuitton L, Koch S, Prati C. Spondyloarthritis and the gut: a new look. *Joint Bone Spine.* 2015 Mar ; 82(2):77-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.12.004. Epub 2015 Jan 5. PubMed PMID: 25572015.
- [26] Ciccica F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1566-74.
- [27] Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1069-76.
- [28] Sherlock JP, Buckley CD, Cua DJ. The critical role of interleukin-23 in spondyloarthropathy. *Mol Immunol.* 2014;57(1):38-43.
- [29] Ciccica F, Guggino G, Rizzo A, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr 22. pii: annrheumdis-2014-206323. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206323. [Epub ahead of print]
- [30] Wendling D, Guillot X, Prati C. The IL-23/Th 17 pathway in spondyloarthritis: the royal road? *Joint Bone Spine.* 2015;82(1):1-4.
- [31] Poddubny D, Hermann KG, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:817-23.
- [32] Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1705-13.

