

Darmmicrobiota als oorzaak van axiale spondyloartritis en de invloed op therapie

Zohra Kerami, Marleen van de Sande

Samenvatting

De immunopathologische link tussen het maag-darmstelsel en axiale spondyloartritis (axSpA) is nog niet volledig opgehelderd. Mechanismen die een rol kunnen spelen, zijn het verstoorde darmmicrobioom of dysbiose, een gestoorde intestinale barrièrefunctie en afwijkende type-17-immuniteit. Het is niet bekend of dysbiose een oorzaak of een gevolg is bij axSpA. HLA-B27 speelt mogelijk een rol bij het ontstaan van dysbiose. Tot op heden is er geen specifieke verandering gevonden in genus of species van het microbiom van axSpA-patiënten. In vrijwel alle studies wordt wel een afname gezien van diversiteit in het darmmicrobioom bij SpA-patiënten. Indien er een oorzakelijk verband met axSpA wordt aangetoond zou dit een aangrijpingspunt voor therapie kunnen zijn. Dit artikel geeft een overzicht van de rol van genetische factoren, het microbiom en het samenspel tussen beide in de pathogenese van axSpA.

Summary

The immunopathological link between the gut and axial spondyloarthritis (axSpA) is not completely understood. Different mechanisms like disturbances of gut microbiota or dysbiosis, gut barrier dysfunction, and abnormal type-17 immunity may play a role. So far, it is not known if dysbiosis is a cause or consequence of axSpA. HLA-B27 is an important risk factor in axSpA and may play a role in development of gut dysbiosis. Although a reduction of microbial biodiversity has been observed in most studies, the observed alterations in specific genus or species vary between the different studies. If dysbiosis proves to be causally linked to axSpA, then this provides opportunities for therapeutic interventions. In this manuscript, we will focus on the role of genetic factors and gut microbiota, and the interplay between them in the pathogenesis of axSpA.

Introductie

Axiale spondyloartritis (axSpA) is een chronische inflammatoire gewrichtsaandoening met een geschatte prevalentie van 0,5 tot 1 procent, die tot de groep van de spondyloartritis (SpA) behoort [1]. SpA wordt gekenmerkt door een combinatie van musculoskeletale manifestaties, zoals sacroiliitis, spondylitis, artritis en enthesitis, vaak met extra-musculoskeletale manifestaties zoals uveïtis, psoriasis of inflammatoire darmziekten (IBD). De pathogenese van axSpA is nog niet volledig opgehelderd, maar er zijn aanwijzingen voor een complex samenspel tussen genetische factoren, omgevingsfactoren, het microbiom en biomechanische factoren [2]. Bij het ontstaan van axSpA wordt het immuunsysteem geactiveerd in de darm, huid of enthesen. Daarbij is er interactie tussen het maag-darmstelsel en de gewrichten, waarbij veranderingen in het microbiom mogelijk een belangrijke rol spelen. Daarnaast kunnen veranderingen in het microbiom de effectiviteit van bepaalde medicijnen beïnvloeden. Inzicht in de verschillende processen kunnen mogelijk bijdragen aan het verder verbeteren van de behandeling van axSpA-patiënten.

Dit artikel geeft een overzicht van genetische factoren en veranderingen in het microbiom die een rol spelen bij het ontstaan van axSpA, en van het effect van het microbiom op de behandeling.

Amsterdam Universitair Medische Centra, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam, afdeling Klinische immunologie en reumatologie, Z. Kerami, reumatoloog in opleiding, M.G.H. van de Sande, reumatoloog.
Correspondentieadres: Z. Kerami
(z.kerami@amsterdamumc.nl).

Rol van genetica bij het ontstaan van spondyloartritis

Bepaalde genetische factoren vormen een risicofactor voor het ontwikkelen van axSpA [3]. HLA-B27, een gen dat codeert voor oppervlakteantigeen op kernhoudende cellen en trombocyten en belangrijk voor antigeenpresentatie, is de belangrijkste genetische factor bij axSpA [4]. 80 tot 90 procent van de AS-patiënten, de radiografische vorm van axSpA, is HLA-B27 positief. HLA-B27 komt echter bij ongeveer 8 tot 10 procent van de Europese bevolking voor, van wie 1 tot 5 procent uiteindelijk AS ontwikkelt [1].

De werkelijke pathofysiologische rol van HLA-B27 bij het ontstaan van axSpA is nog onduidelijk. Er zijn drie hypothesen [5]:

- Er is sprake van abnormale peptidebinding, waarbij binding van een specifiek peptide aan CD8+-T-cellen activatie van een cytotoxische respons veroorzaakt.
- Er is sprake van abnormale ontplooiing van HLA-B27, waarbij accumulatie van abnormaal ontplooid HLA-B27 in het endoplasmatisch reticulum zorgt voor het ontstaan van een stressrespons en productie van pro-inflammatoire cytokines.
- Er is sprake van homodimerisatie, waarbij homodimeren van HLA-B27 via interactie met T-cellen en NK-cellen een interleukine (IL)-17-respons activeren.

Rol van darmmicrobioom bij het ontstaan van spondyloartritis

In verschillende epidemiologische studies wordt een link gezien tussen het maag-darmstelsel en axSpA [6]. De prevalentie van IBD bij patiënten met axSpA is 5 tot 10 procent [7]. Verder blijkt dat 60 procent van de SpA-patiënten een subklinische darmontsteking heeft zonder klachten, maar met endoscopische en histologische inflammatie [8]. Het risico op het ontwikkelen van IBD is twintigmaal hoger bij patiënten met axSpA in vergelijking met de gezonde populatie [8]. Het causale verband is duidelijker bij reactieve artritis (ReA), waarbij een gastro-intestinale infectie met onder andere *Campylobacter*-, *Salmonella*- of *Shigella*-species een perifere artritis kan uitlokken [9]. De precieze pathogenetische mechanismen die de link tussen de darmen en axSpA kunnen verklaren zijn nog

niet bekend. Mechanismen die mogelijk een rol spelen zijn: dysbiose [10], gestoorde intestinale barrière-functie en afwijkende type-17-immuniteit [11]. In de volgende paragrafen zullen wij deze factoren toelichten.

Microbiële dysbiose

Het darmmicrobioom is een complex homeostatisch ecosysteem dat uit miljarden bacteriën, schimmels, protozoa en virussen bestaat. Verstoring in normale samenstelling en functie van het darmmicrobioom, wordt dysbiose genoemd. Dysbiose is beschreven bij inflammatoire aandoeningen zoals IBD, axSpA, artritis psoriatica en psoriasis [12].

Diverse studies, met verschillende methodologische technieken in verschillende type monsters (zoals feces en darmbiopten), hebben laten zien dat het darmmicrobioom van axSpA-patiënten qua samenstelling verschilt van dat van gezonde personen [13].

In een Franse studie naar het microbioom in fecesmonsters met twee cross-sectionele cohorten, die elk bestonden uit drie groepen – SpA, reumatoïde artritis (RA) en gezonde controlepersonen – bleken *Ruminococcus gnavus* en *Blautia*-species in verhoogde mate aanwezig te zijn bij SpA-patiënten [14].

Bij een andere studie, waarbij de biopten uit terminale ileum van anti-TNF naïeve AS-patiënten via 16S-rDNA-sequensen werden vergeleken met gezonde controlepersonen, bleken *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* en *Bacteroidaceae* toegenomen, en *Veillonellaceae* en *Prevotellaceae* afgenomen zijn [15].

Daarnaast liet in drie Chinese studies een analyse van fecesmonsters van SpA-patiënten via metagenomic shotgun sequencing een afname zien van *Coprococcus comes* en *Eubacterium rectale* en een toename van *Bifidobacterium adolescentis* [16-18].

Verder werd in een systematische review een significant verschil gezien in bètadiversiteit (een maat voor soortendiversiteit) tussen SpA-patiënten en controlepersonen. Dit geeft aan dat SpA een duidelijk afwijkend microbioomprofiel heeft. Alfadiversiteit (het aantal soorten binnen een monster) leek afgenomen of onveranderd te zijn [13]. Verder werden op taxaniveau diverse verschillen gevonden tussen het darmmicrobioom van SpA (en de subtypen)-patiënten en dat van controlepersonen.

Naast verschillen tussen SpA-patiënten en controlepersonen, is aangetoond dat dysbiose bij AS-patiënten

frequenter voorkomt dan bij nr-axSpA (= groep met passende kliniek, echter zonder passende radiologie) en controlepersonen [19]. Dit suggereert dat dysbiose mogelijk ook geassocieerd is met meer structurele schade en ziekteactiviteit.

Hoewel alle studies bij axSpA-patiënten, vergeleken met controlepersonen, een veranderd fecaal microbioom met afname van diversiteit (zowel absoluut als relatief) laten zien, blijkt hier tot op heden geen sprake van specifieke verandering in species of genus [12,13].

Verder is het opmerkelijk dat de bevindingen van microbioomstudies met fecesmonsters verschillen van studies waarin darmbiopten (terminale ileum of colon) werden geanalyseerd. In de darmbiopten wordt, in tegenstelling tot in de feces, een hoge diversiteit in het darmmicrobiom gezien, met name in gebieden met een hoge mate van ontsteking [15,20]. Mogelijke verklaringen zijn:

- een gestoorde barrièrefunctie met verhoogde doorlaatbaarheid richting luminale microbiota;
- het ontbreken van de mucosa-geassocieerde darmbacteriën in fecesmonsters [12].

Rol van dysbiose bij het ontstaan van axiale spondyloarthritis

De oorzaak van dysbiose en de rol ervan bij het ontstaan van axSpA is nog niet geheel opgehelderd. Het is niet bekend of dysbiose een oorzaak of een gevolg is van het ontstekingsproces dat actief is bij axSpA. Het antwoord op deze vraag is erg relevant, aangezien een oorzakelijk verband tussen SpA en dysbiose een mogelijk aangrijpingspunt voor therapie zou kunnen zijn.

Verschiedende risicofactoren zijn betrokken bij het ontstaan van dysbiose in axSpA, zoals genetische factoren (HLA-B27), intestinale barrièredisfunctie, darmontsteking en een abnormale immuunrespons [11,12].

Onderzoek bij SpA-diermodellen heeft laten zien dat de genetische achtergrond van de gastheer een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van dysbiose [21]. HLA-B27-transgene ratten die in een bacterievrije omgeving leven, ontwikkelden alleen SpA na re-introductie van (bijvoorbeeld commensale) bacteriën [6,14]. Wildtype ratten daarentegen ontwikkelden na

deze re-introductie geen SpA. Opvallend is dat verschillende stammen van HLA-B27-transgene ratten verschillende afwijkende microbiomen laten zien, maar eenzelfde activatie van inflammatoire signaalroutes [21]. Dit suggereert dat de disbalans in de samenstelling van het microbiom belangrijker is bij het ontwikkelen van SpA dan de verandering in een specifiek type bacteriën. Het verschil in microbiom tussen gezonde HLA-B27-positieve nakomelingen van SpA-patiënten en gezonde HLA-B27-negatieve nakomelingen suggereert dat ook bij de mens HLA-B27 effect heeft op het microbiom [14].

Eenduidige interpretatie van de resultaten is momenteel niet goed mogelijk, omdat de beschikbare studies erg verschillend van opzet zijn, bijvoorbeeld wat betreft bestudeerd organisme (mens versus diermodel), ernst van de ziekte en toegepaste methode [13].

Naast deze genetische factoren speelt inflammatie mogelijk een rol bij het ontstaan van dysbiose en afname van diversiteit [22]. Hierbij leiden de toegenomen doorbloeding en oxidatieve stress in de darmmucosa, met als gevolg disfunctie van het darmepitheel, tot een veranderde samenstelling van het microbiom, bijvoorbeeld door afname van groei van strikt anaeroben en uitbreiding van facultatieve anaeroben en aerotolerante soorten. Bevindingen bij SpA-diermodellen waarbij er ook sprake is van darmontsteking ondersteunen de mogelijke rol van dit mechanisme. Data bij de mens ontbreken echter [12]. Kortom, de exacte oorzaak van de afname van diversiteit in darmmicrobiom bij axSpA-patiënten is nog niet duidelijk en aanvullende studies zijn nodig om dit te onderzoeken.

Verstoorde barrièrefunctie

De mucosale darmbarrière is de voornaamste bescherming van het lichaam tegen schadelijke factoren en vormt de eerste linie in de aangeboren immuniteit. Bij gezonde mensen wordt translocatie van bacteriën en bacteriële antigenen naar de bloedbaan gereguleerd door de epitheliale en vasculaire darmbarrière [23].

Bij patiënten met axSpA en hun eerstegraads familieleden is er sprake van toegenomen darmpermeabiliteit door een verstoorde barrièrefunctie [24]. De exacte oorzaak van toegenomen darmpermeabiliteit bij

axSpA-patiënten is nog niet bekend. In de darm komt het lichaam via voeding in contact met veel antigenen. Mucosale tolerantie zorgt ervoor dat er over het algemeen geen inflammatoire respons wordt opgewekt tegen voedselantigenen. Een aantal strikt anaerobe bacteriën uit de darmmicrobiota, zoals *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*-families, *Faecalibacterium praeunitionis*, *Coprococcus catus* en *Roseburia inulinivorans*, draagt bij aan deze mucosale tolerantie door de aanmaak van de korteketenvezuren butyraat en propionaat. Deze korteketenvezuren induceren de vorming van regulatoire T-cellen en beïnvloeden de mucusproductie door gobletcellen in de darmmucosa, waardoor de barrièrefunctie versterkt wordt [12]. Metagenomische studies laten zien dat in axSpA diverse bacteriën in mindere mate aanwezig zijn. Dat geldt bijvoorbeeld voor *Ruminococcaceae*, *Clostridiales* en *Lachnospiraceae* [16-18].

Naast korteketenvezuren kan ook de productie van polysaccharide A door onder meer *Bacterioides fragilis* bijdragen aan het behoud van mucosale immunologische tolerantie in axSpA. Eén studie heeft aangetoond dat deze anaerobe bacteriën afgenomen zijn bij patiënten met axSpA, vergeleken met gezonde controlepersonen [16]. Daarnaast wordt er bij patiënten met SpA een toename van sommige bacteriën gezien die een pro-inflammatoire functie kunnen hebben [14]. Een goed voorbeeld is *R. gnavus*, die door pro-inflammatoire eigenschappen in staat is om PG mucin-2, een belangrijk onderdeel van darmmucosa, af te breken. Dit kan leiden tot verzwakking van de barrièrefunctie. Deze studies ondersteunen de mogelijke link tussen dysbiose en de barrièrefunctie bij axSpA.

Naast veranderde mucosale tolerantie kan disfunctie van 'tight junctions' tussen epitheliale cellen van de darm de darmp permeabiliteit versterken. Daarbij speelt zonulin, een endogeen enterotoxine dat uitgescheiden wordt door epitheliale cellen van het ileum en een regulator van de 'tight junctions', een belangrijke rol. In het ileum van AS-patiënten wordt toename van zonulin en duidelijke afname van 'tight junctions' gezien [23]. De afgenomen barrièrefunctie kan leiden tot translocatie van invasieve bacteriën en bacteriële endotoxines, zoals lipopolysaccharide (LPS). Toename van LPS in het serum van axSpA-patiënten kan leiden tot verhoogde expressie van IL-23 en daarmee inflammatie induceren [23].

Kortom, veranderingen in het darmmicrobioom kunnen leiden tot een verhoogde darmp permeabiliteit, wat uiteindelijk resulteert in activatie van inflammatoire processen die betrokken zijn bij pathogenese van SpA. Dat betekent dat toegenomen darmp permeabiliteit een belangrijke pathologische route is die kan bijdragen aan het ontstaan van axSpA.

IL-23-/IL-17-cytokines en de darm

Bij axSpA-patiënten zijn de cytokines IL-17A en IL-23 verhoogd in het perifere bloed, vergeleken met gezonde controlepersonen [6]. Ook is het aantal IL-17-producerende immuuncellen in het perifere bloed, gewrichten en enthesen van axSpA-patiënten toegenomen. In de darm speelt IL-17 een belangrijke rol bij het behouden van de integriteit van de epitheliale barrière. Hierbij wordt deze productie voornamelijk gereguleerd door ILC3's (type 3 innate lymphoid cells). In de context van colitis ontstaat er echter pathologische IL-17-productie met name door CD4-T-helper-17-lymfocyten (Th-17) [6]. De hypothese bestaat dat de IL-17-producerende cellen vanuit de darm kunnen recirculeren naar enthesen en gewrichten en daar het ontstekingsproces verder kunnen activeren. Tot op heden zijn er echter beperkte data die deze hypothese ondersteunen.

Effect van behandeling van spondyloarthritis op het darmmicrobioom

Dankzij nieuwe inzichten in immunologische en moleculaire mechanismen die een rol spelen in de pathogenese van axSpA, zijn er in de afgelopen drie decennia diverse nieuwe behandelingen ontwikkeld, zoals verschillende therapeutische monoklonale antilichamen gericht tegen TNF-alfa of IL-17A, en voor AS ook orale Janus-kinase (JAK)-remmers. Er is voornamelijk geen plaats voor probiotica in de behandeling van SpA. In een recente meta-analyse van het effect van probioticumsuppletie op symptomen van patiënten met inflammatoire ziekten, werd alleen een mogelijk effect gezien bij patiënten met reumatoïde artritis [25].

Het effect van de behandeling op het darmmicrobioom bij SpA-patiënten is nog niet goed onderzocht. In een studie met AS-patiënten die met anti-TNF waren behandeld, werd verbetering van de darmmicrobioom gezien in fecesmonsters, vergeleken met de

controlegroep [18]. Ook in een AS muis-model, waarbij de ziekte met proteoglycan-injectie wordt geïnduceerd, resulteerde behandeling met anti-TNF in veranderingen in de samenstelling van het darmmicrobioom waardoor deze overeen ging komen met dat van gezonde muizen [26]. Dit suggereert dat het gunstige effect van behandeling op het darmmicrobioom secundair is aan de onderdrukking van inflammatie.

Sinds de laatste jaren is er toegenomen bewijs dat ook de effectiviteit van medicatie en bijwerkingen sterk gerelateerd zijn aan het microbioom van de patiënt. Verschillende studies laten zien dat variabiliteit in de samenstelling van het darmmicrobioom hierbij een unieke rol speelt [27]. Dit heeft er mee te maken dat de modificatie van de chemische structuur van een medicament afhankelijk is van enzymatische activiteit van het darmmicrobioom. Dat betekent dat men door manipulatie van het darmmicrobioom de effectiviteit van een behandeling mogelijk kan verbeteren en dat het bijwerkingsprofiel voorspeld kan worden op basis van het microbioom (reviewed in [27]). Dit is echter nog niet aangetoond bij SpA.

In een pilotstudie werd het mogelijk voorspellende effect van het darmmicrobioom op de effectiviteit van TNF-blokkers bij SpA-patiënten niet aangetoond [28]. Verder onderzoek naar de voorspelbaarheid van therapierespons op basis van het microbioom is nodig om meer duidelijkheid te krijgen over de toepassingsmogelijkheden.

De verandering in darmmicrobiota kan tevens van invloed zijn op het ontstaan van bepaalde bijwerkingen tijdens de behandeling. Hoewel de directe link ontbreekt, bestaat de hypothese [29] dat de toename van *Candida albicans* in het microbioom, die gezien wordt bij een deel van de patiënten onder behandeling met anti-IL17A, gerelateerd is aan een opvlaming van IBD. Verbetering van kennis op dit gebied kan veelbelovend zijn voor microbioomgebaseerde gepersonaliseerde geneeskunde.

Conclusie

In dit artikel hebben we beschreven dat er een nauwe link bestaat tussen het maag-darmstelsel en inflammatie bij axSpA, en dat HLA-B27 een mogelijke rol speelt bij het ontstaan van dysbiose. Tevens is er een rol voor intestinale barrièredisfunctie en darmontsteking. Indien in toekomstige studies een oorzakelijk verband kan worden aangetoond tussen

het ontstaan van dysbiose en het ontstaan van axSpA, geeft dit mogelijkheden voor nieuwe behandelstrategieën gericht op het herstellen van dysbiose of van de onderliggende processen zoals intestinale barrièredisfunctie. Daarnaast kan een beter begrip van de invloed van het microbioom op de effectiviteit van medicamenteuze therapie positieve gevolgen hebben voor behandelkeuzes.

Referenties

1. European League Against Rheumatism, B.J.W.J.H.r.S.J.A.P.d., EULAR textbook on rheumatic diseases. 2018, London: BMJ publishing group.
2. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules*. 2020;10(10).
3. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1823-8.
4. Amer Wahed AD. *Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control: A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice*. 2021.
5. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377:2127-37.
6. Gracey E, Dumas E, Yerushalmi M, Qaiyum Z, Inman RD, Elewaut D. The ties that bind: skin, gut and spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:62-9.
7. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewe R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:196.
8. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, de Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol*. 1991;18:1542-51.
9. Ajene AN, Fischer Walker CL, Black RE. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of *Campylobacter*, *salmonella* and *Shigella*-associated reactive arthritis. *J Health Popul Nutr*. 2013;31:299-307.
10. Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human beta2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One*. 2014;9:e105684.
11. Sharif K, Bridgwood C, Dubash S, McGonagle D. Intestinal and enthesitis innate immunity in early axial spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:iv67-iv78.
12. Breban M, Beaufrere M, Glatigny S. Intestinal dysbiosis in spondyloarthritis - chicken or egg? *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33:341-7.
13. Wang L, Wang Y, Zhang P, et al. Gut microbiota changes in patients with spondyloarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151925.
14. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1614-22.
15. Costello ME, Ciccio F, Willner D, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:686-91.
16. Wen C, Zheng Z, Shao T, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis. *Genome Biol*. 2017;18:142.
17. Zhou C, Zhao H, Xiao XY, et al. Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2020;107:102360.
18. Yin J, Sternes PR, Wang M, et al. Shotgun metagenomics reveals

an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:132-4.

19. Sagard J, Olofsson T, Mogard E, et al. Gut dysbiosis associated with worse disease activity and physical function in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24:42.

20. Tito RY, Cypers H, Joossens M, et al. Brief Report: Dialister as a Microbial Marker of Disease Activity in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:114-21.

21. Gill T, Asquith M, Brooks SR, Rosenbaum JT, Colbert RA. Effects of HLA-B27 on Gut Microbiota in Experimental Spondyloarthritis Implicate an Ecological Model of Dysbiosis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:555-65.

22. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:128-39.

23. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1123-32.

24. Martinez-Gonzalez O, Cantero-Hinojosa J, Paule-Sastre P, Gomez-Magan JC, Salvatierra-Rios D. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br J Rheumatol*. 1994;33:644-7.

25. Sanchez P, Letarouilly JG, Nguyen Y, et al. Efficacy of Probiotics in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(2).

26. Liu B, Yang L, Cui Z, et al. Anti-TNF-alpha therapy alters the gut microbiota in proteoglycan-induced ankylosing spondylitis in mice. *Microbiologyopen*. 2019;8:e927.

27. Scher JU, Nayak RR, Ubeda C, Turnbaugh PJ, Abramson SB, et al. Pharmacomicrobiomics in inflammatory arthritis: gut microbiome as modulator of therapeutic response. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:282-92.

28. Bazin T, Hooks KB, Barnette T, et al. Microbiota Composition May Predict Anti-Tnf Alpha Response in Spondyloarthritis Patients: an Exploratory Study. *Sci Rep*. 2018;8:5446.

29. Colombel JF, Sendid B, Jouault T, Poulain D. Secukinumab failure in Crohn's disease: the yeast connection? *Gut*. 2013;62:800-1.