

# نقش‌های ایمونولوژیک سلول‌های سینوویوسیت شبه فیبروبلاست (FLS) در بیماری آرتریت روماتوئید

محمد رضا رویایی<sup>۱</sup>، محمد طاهر طه‌پوری<sup>۱\*</sup>

## مقاله مروری

**مقدمه:** سینوویوسیت‌های شبه فیبروبلاست (FLS)، که به عنوان سینوویوسیت‌های نوع B شناخته می‌شوند، سلول غالب تشکیل‌دهنده ساختار اینتیمای سینوویال هستند. در سینوویوم روماتیسمی، ساختار پوشش سه‌لایه‌ای سالم سینوویال به یک ساختار پانوس مانند تبدیل می‌شود. برخی شرایط پیش التهابی در مفاصل بیماران آرتریت روماتوئید، شامل سطوح بالای سایتوکاین‌ها، عوامل رشد، و نفوذ سلول‌های التهابی، FLS را فعال می‌کنند. شرایط محیطی در مفاصل بیماران مبتلا به (Rheumatoid Arthritis) RA، مانند فشار بالا و هیپوکسی، تغییراتی را القا می‌کنند که در فعال‌سازی FLS و فنوتیپ‌های التهابی نقش دارند. افزایش تکثیر و مهاجرت، کاهش آپوپتوز، تغییراتی است که به عنوان فنوتیپ شبه توموری در این سلول‌ها توصیف می‌شود. به علاوه ترشح سایتوکاین‌های التهابی توسط این سلول‌ها در تشدید التهاب و فراخوانی سلول‌های ایمنی به ناحیه مفصلی موثر است. این سلول‌ها از طریق تولید ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs)، کلاژناز، آگریکاناز و کاتپسین‌ها در تجزیه ماتریکس خارج سلولی و تخریب غضروف و استخوان نقش دارند. استراتژی‌های درمانی نوین با تمرکز بر هدف‌گیری مسیرهای سیگنالینگ فعال‌کننده این سلول‌ها و مهار فاکتورها و سایتوکاین‌های تولید شده توسط این سلول‌ها بر بهبود علائم التهابی و کاهش آسیب به مفصل تمرکز کرده‌اند.

**نتیجه‌گیری:** سلول‌های FLS از اجزای اصلی حفظ سلامت مفصل هستند. این سلول‌ها با تولید سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، عوامل رگ‌زایی، عوامل تجزیه ماتریکس و غضروف، تکثیر و عدم آپوپتوز عامل اصلی تغییرات در مفصل ملتهب هستند. استراتژی‌های درمانی با تمرکز بر هدف‌گیری مسیرهای سیگنالینگ فعال‌کننده این سلول‌ها بر بهبود علائم التهابی و کاهش آسیب به مفصل تمرکز کرده‌اند. پیش‌بینی می‌شود در آینده نه‌چندان دور این استراتژی‌های درمانی در کنار درمان‌های پیشین به‌کار گرفته شوند.

**واژه‌های کلیدی:** خودایمنی، آرتریت روماتوئید، سینوویوسیت شبه فیبروبلاست (FLS)

**ارجاع:** رویایی محمد رضا، طه‌پوری محمد طاهر. نقش‌های ایمونولوژیک سلول‌های سینوویوسیت شبه فیبروبلاست (FLS) در بیماری آرتریت روماتوئید. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۱): ۷۳۹۶-۷۴۰۴.

۱- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۰۰۲۰۵۰۱؛ پست الکترونیکی: immuno.2006@yahoo.com، صندوق پستی: ۸۹۱۵۱۷۳۱۴۹

درمان RA داشته‌اند. این چرخه مبتنی بر سایتوکاین منجر به التهاب، فراگیری سینوویال، جذب لنفوسیت‌ها و تولید پروتئین‌های اثرگذار می‌شود. ماکروفاژها تولیدکنندگان اصلی IL-1 $\beta$  و TNF هستند، در حالی که FLS در لایه‌های داخلی به عنوان منبع اصلی IL-6 شناخته می‌شوند. هم‌چنین، فاکتورهای محرک کلونی (GM-CSF و M-CSF) که اصلی‌ترین تولیدکنندگان آن‌ها در لایه‌های داخلی سلول‌های FLS شناخته می‌شوند. افزایش تولید GM-CSF توسط FLS تحت تحریک IL-1 $\beta$ /TNF در گسترش موضعی ماکروفاژها نقش دارد. GM-CSF به جای IFN- $\gamma$  نقش مهمی در افزایش بیان HLA کلاس II در ماکروفاژها در سینوویوم RA ایفا می‌کند (۳). در سینوویوم روماتیسمی ملتهب، ساختار پوشش سه‌لایه‌ای سالم سینوویال به یک ساختار پانوس مانند تبدیل می‌شود که شامل پوشش مفصلی هایپرپلاستیک حاوی تعداد بالای FLS فعال شده و ماکروفاژهایی که به فضای مفصلی گسترش می‌یابند، به سطح غضروف متصل می‌شوند (اتصال پانوس غضروف) و باعث تهاجم و تخریب غضروف و در نهایت آسیب مفصلی می‌شوند. محرک‌های متعدد، FLS را در شروع بیماری، تداوم و مراحل تخریب نهایی فعال می‌کنند. در مرحله آغاز، محرک‌های اولیه مانند الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMP)، میکروپارتیکل‌های سلولی، فعال‌سازی کانال‌های کلسیم یا تحریک از طریق اعصاب سینوویال، سیترولینیشن سینوویال، کمپلمان و کمپلکس‌های آنتی‌بادی در فعال‌سازی FLS مهم هستند. به‌علاوه، برخی شرایط پیش التهابی در مفاصل بیماران آرتریت روماتوئید، شامل سطوح بالای سایتوکاین‌ها، عوامل رشد، و نفوذ سلول‌های التهابی، به شدت FLS را فعال می‌کند. علاوه بر این، شرایط محیطی خاص در مفاصل بیماران مبتلا به RA، مانند فشار بالا و هیپوکسی، تغییراتی را القا می‌کنند که در فعال‌سازی FLS و شکل‌گیری فنوتیپ‌های تهاجمی نیز نقش دارند (۵-۲).

**فنوتیپ نرمال سلول‌های FLS:** FLS در محیط کشت، زیر میکروسکوپ نوری دارای ظاهری طویل، گاهی اوقات بیضی یا چند ضلعی با سیتوپلاسم شاخه‌دار است. هنگام مشاهده توسط

سینوویست‌های شبه فیبروبلاست (FLS)، که به‌عنوان فیبروبلاست‌های سینوویال یا سینوویست‌های نوع B نیز شناخته می‌شوند، سلول غالب تشکیل‌دهنده ساختار اینتیمال سینوویال هستند. آن‌ها در دو تا سه‌لایه از سلول‌ها سازماندهی می‌شوند و ۷۵ تا ۸۰ درصد از کل سینوویست‌ها را در سینوویوم نرمال انسان و حیوانات دیگر مانند موش و خرگوش تشکیل می‌دهند. مکانیسم تجمع سلول‌های FLS در پوشش درونی می‌تواند به دلیل مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی از گردش خون یا گسترش ذخیره سلول‌های بنیادی در سینوویوم باشد. هم‌چنین پیش‌سازهای FLS می‌توانند از طریق منافذ موجود در کورتکس استخوان، به سینوویوم مهاجرت کنند (۱). سلول‌های FLS با یکدیگر و با ماتریکس خارج سلولی (ECM) از طریق مولکول‌های مختلف شامل  $\alpha 1\beta 1$  اینتگرین،  $\alpha 2\beta 1$  اینتگرین و کاده‌رین‌ها تعامل می‌کنند. در این میان، ماکروفاژهای سینوویال یا سینوویوست‌های نوع A در این شبکه سلول استرومایی قرار گرفته‌اند. اخیراً ثابت شده‌است که FLS یک عامل ضروری در تشکیل یک پوشش سینوویال سازمان یافته نرمال است. این سلول‌ها دارای ظرفیتی ذاتی برای ایجاد یک فضای پیچیده سه‌بعدی از پوشش مفصلی هستند که با سازماندهی چند سلولی از پوشش مفصلی فشرده و تولید ترکیبات مایع مفصلی (SF) مشخص می‌شود (۲). در شرایط سلامت، مونوسیت‌های ساکن در لایه‌های داخلی و زیرلایه بافت‌های سینوویال وجود دارند، اما فعال‌سازی این بافت‌ها منجر به نئوآنژیوژنز و آزادسازی کموکاین‌ها می‌شود که مونوسیت‌های حاشیه‌ای را به سینوویوم جذب می‌کند. در پاسخ به سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، سلول‌های FLS کموکاین‌ها مانند CCL2، CCL5، CCL8، CXCL5 و CXCL10 را انتشار می‌دهند که منجر به جذب مونوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌شود. شبکه‌های سایتوکاینی که اصلی‌ترین تولیدکنندگان آن‌ها ماکروفاژها و FLS هستند، به‌طور قابل‌توجهی در پاتوژنز آرتریت روماتوئید (RA) نقش دارند. درمان‌های ضد سایتوکاین، به منظور مهار TNF و IL-6، بهبود چشمگیری در نتایج

مهاجرت بالا مجموع تغييراتی است که به عنوان فنوتیپ شبه توموری در این سلول‌ها توصیف می‌شود. FLS‌ها در ساختار پانوس ایجاد شده آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز (MMPs) تولید می‌کنند که پروتئین‌های مختلف در غضروف و ساختارهای پایه‌ای را تجزیه می‌کنند. این فرآیند گسترش و تجاوز بیشتر پانوس را تسهیل می‌کند. به علاوه، FLS‌ها اثرات تحریکی بر التهاب دارند که از طریق تولید سایتوکین‌هایی مانند interleukin-6 (IL-6) و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت ماکروفاژ (GM-CSF)، تعامل سلول‌های T و B را فعال می‌کنند. هم‌چنین عوامل کموتاکتیک مانند C-C Motif Chemokine Ligand 2 (CCL2) و IL-8 (CXCL8) برای جذب سلول‌های مایلوئید، Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) برای تحریک سلول‌های استئوکلاست و Dickkopf-related protein 1 که بازسازی استخوان توسط اوستئوبلاست‌ها را مهار می‌کند، ترشح می‌کنند (۹).

**تغييرات ایمونومتابولیک متعاقب فعاليت سلول‌های FLS:** بسیاری از محرک‌هایی که واکنش FLS را تحریک می‌کنند، یک گیرنده یا کانال خاص واقع بر سطح سلول و یا داخل سلول را تحریک می‌کنند که به دنباله تحریک آن‌ها مسیرهای سیگنالینگ در سلول‌های FLS فعال می‌شوند. مسیرهای MAPK و NF- $\kappa$ B، که به طور گسترده در FLS مطالعه شده‌اند و در فعال‌سازی FLS و فنوتیپ تهاجمی حیاتی هستند، تحت تاثیر این محرک‌ها فعال می‌شوند. مسیر PI3K از طریق سیگنالینگ AKT1 و mTOR و متعاقباً در پایین‌دست آن (HIF-1)، یک عامل تعیین‌کننده اصلی تغييرات متابولیک است. مسیر AMP (AMPK)، به دلیل توانایی آن در کنترل تکثیر سلولی در زمان فعال شدن استرس انرژی سلولی، به عنوان یک نقطه کنترل متابولیک مهم در نظر گرفته می‌شود (۱۰). بعد از فعال‌سازی سلولی، متابولیسم هر چهار گروه عمده ماکرومولکول‌ها شامل کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک دچار تغيير می‌شوند. مطالعات اخیر به تغييرات متابولیک در مفاصل ملتهب بیماران RA

میکروسکوپ الکترونی، FLS حاوی مقادیر فراوانی از شبکه آندوپلاسمی خشن و شواهدی از دستگاه‌های ترشحي فعال است. مارکرهای CD90 و کادهرین ۱۱ بعنوان مارکرهای اختصاصی جهت شناسایی این سلول‌ها شناخته می‌شوند (۶،۷). این سلول‌ها با تولید انواع مختلفی از سایتوکین‌های التهابی، کموکین‌ها و آنزیم‌های التهابی و فراهم کردن محیط التهابی، نقش مهمی را در پاتوژنز آرتريت روماتوئيد بازی می‌کنند (۵). فیبروبلاست‌های سینوویال کشت شده به خودی خود پروتئوگلیکان‌ها، سایتوکین‌ها، فاکتورهای رشد، MMPs، پروستاگلاندین‌ها و مدیاتورهای دیگر را در طی چند هفته اول در کشت تولید می‌کنند. حتی FLS کشت شده در دراز مدت برخی از سایتوکین‌ها و فاکتورهای رشد از جمله IL-6، TGF- $\beta$  و فاکتور رشد فیبروبلاست را بدون هیچ گونه محرک ترشح می‌کند (۷).

در عین حال، سلول‌های سینوویال دارای توانایی تولید سایتوکین‌ها و عوامل ضدالتهابی نیز هستند که احتمالاً می‌توانند التهاب مفصل را کاهش دهند. سلول‌های شبه‌فیبروبلاستی کشت‌شده (FLS) پس از تحریک با لیگاند‌های TLR3، IFN $\beta$  را به میزان قابل‌توجهی تولید می‌کنند. هم‌چنین می‌توانند به عنوان منبعی از TGF $\beta$  عمل کنند که تولید پروتئاز و سایتوکین‌های ضد-التهابی را کاهش می‌دهد. IL-1Ra پروتئین طبیعی است که با IL-1 برای گیرنده‌های IL-1 رقابت می‌کند و دو شکل برش خورده آن وجود دارد: یکی ترشحي است و دیگری در داخل سلول باقی می‌ماند. در حالیکه FLS کشت‌شده مقدار قابل‌توجهی از IL-1Ra را بیان می‌کنند، اما به طور کلی این فرم به شکل داخل سلولی است. بنابراین، برای رقابت در فضای خارجی سینوویال با IL-1 ناتوان است. این موضوع امکان ایجاد اثر قوی‌تری توسط IL-1 در آرتريت روماتوئيد (RA) را فراهم می‌کند (۸). فنوتیپ تهاجمی FLS در آرتريت روماتوئيد: سینوویست‌های شبه فیبروبلاست، در شرایط مفصل ملتهب به‌دنبال تاثیر فاکتورهایی که در بالا ذکر شد تغيير فنوتیپ داده و به فرم تهاجمی در می‌آیند (۲). افزایش تکثیر، کاهش آپوپتوز و

بقای FLS، جذب سلول‌های میلوئید، آنژیوژنز، و مهاجرت و حرکت FLS کمک می‌کند. علاوه بر این، این موضوع باعث افزایش تولید واسطه‌های التهابی در FLS RA می‌شود که تعاملات با سلول‌های دیگر سینوویال را، از جمله سلول‌های T و B، حفظ می‌کند (۱۲). امروزه باز برنامه‌ریزی متابولیک برای بهبود ایمونوترابی و تکمیل درمان‌های موجود در زمینه بیماری‌های ایمنی به زمینه علم بیماری‌های ایمنی مطرح شده است. در واقع، مهارکننده‌های گلیکولیتیک نه تنها فنوتیپ تهاجمی FLS را در *in vitro* کاهش داده اند بلکه گزارش شده است که آسیب استخوان و غضروف را در چندین مدل موشی آرتریت کاهش داده‌اند. علاوه بر این، درمان با یک ساپونین که فعالیت سوکسینات دهیدروژناز (SDH) را مهار می‌کند، علائم بالینی آرتریت، نفوذ سلول‌های التهابی و فیبروز را بهبود می‌بخشد. به علاوه، درمان با دی‌متیل‌مالونات، یک مهارکننده دیگر SDH، محتوای سوکسینات را در بافت سینوویال مدل‌های موشی آرتریت را کاهش داده و همچنین بهبود بیماری شده است. در نهایت، مهار آنزیم  $\text{ChoK}\alpha$  و  $\text{GLS1}$  نیز شدت آرتریت تجربی را بهبود بخشیده است (۱۲).

**اختلالات آنژیوژنز:** هایپرپلازی FLS منجر به تکثیر بیش از حد بافت سینوویال می‌شود که منجر به افزایش مصرف اکسیژن در سینوویوم و در نتیجه شکل‌گیری یک محیط هایپوکسیک می‌شود. این موضوع مکانیزم اصلی در توسعه عروق جدید و رگ‌زایی است. وضعیت هایپوکسیک منجر به فعال‌سازی HIF (Hypoxia-inducible factors) و بیان ژن‌های پاسخگو به HIF، از جمله فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) می‌شود که در فرآیندهای رگ‌زایی سینوویوم و تداوم RA مهم هستند. VEGF و دیگر فاکتورهای رشد حیاتی برای رگ‌زایی، مانند آنژیوپوئین - 2، فاکتورهای رشد جفتی و فاکتورهای رشد فیبروبلاستی توسط سلول‌های FLS و ماکروفاژهای سینوویال ترشح می‌شوند. مهم‌تر اینکه، هایپوکسی موجب ترشح واسطه‌های گلیکولیتیک مانند لاکتات و سوکسینات به خارج از سلول‌ها می‌شود که محرک‌های قوی رگ‌زایی هستند و در نتیجه رگ‌زایی را تداوم می‌بخشند (۱۰).

پرداخته‌اند و نشان داده‌اند که متابولیسم گلوکز با افزایش همراه است. متابولیسم تسریع شده گلوکز یک نشانه از حضور سلول‌های پرولیفراتیو و فعال است. هم‌چنین سوخت‌وساز بالای گلوکز برای فراهم کردن مقادیر کافی حد واسطه‌های متابولیک برای حمایت از فرآیندهای آنابولیک مانند ساخت اسید نوکلئیک، چربی و سنتز پروتئین مورد نیاز است. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که فلوروو - 2 - داکسی گلوکز (FDG)، که توسط سلول‌های گلیکولایتیک برای تشکیل FDG - فسفات برداشت می‌شود و در مفاصل متورم تجمع می‌یابد؛ را می‌توان توسط توموگرافی انتشار پوزیترون (PET)، شناسایی کرد. درک مسیرهای متابولیک فعال در FLS RA حوزه‌ای جدید در امر مطالعات است (۱۱). در بیماران آرتریت روماتوئید (RA)، بافت سینوویال سطح بالاتری از لاکتات نسبت به بافت سینوویال بدون التهاب دارد. افزایش نسبت لاکتات به گلوکز در بافت سینوویال RA، نشان‌دهنده افزایش متابولیسم سلولی بی‌هوازی در داخل سلول‌های ساکن است که به علت التهاب و محیط هوازی کم اکسیژن معمولاً در مفاصل RA تشخیص داده می‌شود. این ناهنجاری توسط افزایش لاکتات و گلوکز در سرم بیماران RA نیز تأیید می‌شود. به علاوه، سطوح گلوکز در مایع سینوویال بیماران RA نسبت به مایع سینوویال بدون التهاب پایین‌تر است. این موضوع توسط مطالعات متابولیک با استفاده از اسپکترومتری جرمی نیز حمایت می‌شود که پروفایل متابولیک متفاوتی در FLS RA و FLS آرتریز (OA) نشان می‌دهد (۱۲).

تغییر از فسفریلاسیون اکسیداتیو به تولید ATP گلیکولیتیک ویژگی مشترک سلول‌های فعال و واکنشی مانند فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها است. عوامل محیطی در مفصل آرتریت روماتوئید (RA) به نظر می‌رسد این تغییر متابولیک در FLS و ماکروفاژها را تقویت می‌کنند. بافت سینوویال با غنی‌شدن از  $\text{HIF1}\alpha$  که یک عامل نوکلئوتیدی فعال در محیط‌های کم‌اکسیژنی است که در چندین مرحله از پاتوژنز آرتریت روماتوئید (RA) نقش دارد (۱۳)، از جمله حمایت از فعالیت گلیکولیتیک افزایش یافته. تأثیر  $\text{HIF1}\alpha$  بر گلیکولیز به

آپوپتوز با افزایش بیان مهار کننده‌های آپوپتوز مانند Bcl-X (L) همراه است. به علاوه، عامل بقاء لنفوسیت‌های B به نام BAFF نیز توسط FLS‌های RA تولید می‌شود (۲).

**درمان و مهار سینوویسیت‌ها:** درمان‌های بیولوژیک فعلی برای آرتريت روماتويد (RA) به‌طور اصلی بر روی عوامل التهابی سیستمیک مانند TNF یا IL-6 تمرکز دارند. اخیراً، توجه‌های بیشتری به عناصر مزانشیمی در داخل غضروف مفصل معطوف شده است تا اثرات سیستمیک مهارکننده‌های ایمنی درمان‌های فعلی را کاهش دهد. RA تغییرات قابل توجهی در مفصل به‌ویژه گسترش و تغییر رفتار سلول‌های مشابه فیبروبلاست (FLS) و انواع فنوتیپ‌های مختلف فیبروبلاست در لایه‌های مختلف مفصل ایجاد می‌کند (۹). داروهای سنتتیک مرسوم (DMARD)، از جمله متوترکسات، نقش اساسی در درمان RA دارند. متوترکسات مهارکننده دی‌هیدروفولات ردوکتاز است و روی سنتز پورین تأثیر می‌گذارد و غلظت آدنوزین را افزایش می‌دهد. این دارو همچنان ستون اصلی درمان RA است و با کاهش بیان MMP1 و MMP3 و کاهش بیان IL-6 و IL-17 و تأثیر بر ژن‌های مختلف، بر FLS اثر می‌گذارد. متوترکسات همچنین رشد FLS را با اختلال در پورین‌های ضروری برای سنتز DNA کاهش می‌دهد. علاوه بر این، با کاهش بیان RANKL، تشکیل استئوکلاست‌ها و آسیب استخوانی را محدود می‌کند. لفلونومید (leflunomide) از دیگر DMARD های مرسوم در هدفگیری FLS ها است. این عامل به‌عنوان یک مهارکننده دی‌هیدرواوروات‌دهیدروژناز عمل می‌کند و اثرات ضد التهابی خود را از طریق سرکوب سنتز پیریمیدین‌ها به اجرا می‌گذارد. در FLS، لفلونومید و متابولیت فعال آن، تریفلونومید تولید پرواستاگلاندین E2، MMP1 و IL-6 را مهار می‌کنند. لفلونومید همچنین تولید اسید هیالورونیک توسط FLS را کاهش می‌دهد (۹). در یک مدل موشی از التهاب مفصلی، درمان ترکیبی لفلونومید و متوترکسات باعث تأثیر بیشتر در کاهش زنده‌مانی FLS و کاهش در بیان ژن‌های محرک استئوکلاست‌ها نسبت به مصرف تک در هر دو دارو شد (۹). مهارکننده‌های TNF نظیر golimumab، adalimumab، etanercept، infliximab

چسبندگی، مهاجرت و تهاجم به غضروف: سلول‌های FLS در RA نه تنها هایپرپلاستیک می‌شوند بلکه مهاجرت و تحرک خود را افزایش داده، به غضروف حمله می‌کنند و موجب تخریب آن می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که غضروف آسیب‌دیده، اتصال سلول‌ها را تسهیل می‌کند. بنابراین، انواع اینتگرین‌ها، به‌ویژه آن‌هایی که از خانواده  $\beta 1$  هستند، در FLS RA بیش از حد بیان شده‌اند، و مسدود کردن این اینتگرین‌ها بر روی سطح RA FLS اتصال و ظرفیت تهاجمی آن‌ها را کاهش می‌دهد (۱۴). همچنین، FLS در پی فعال شدن کلاژناژ و ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP)، مانند MMP-9، ترشح می‌کند که شروع به تجزیه غضروف پس از فعال‌سازی می‌کند. سایر MMP های تولیدی عبارتند از: MMP-1، MMP-13، MMP-2 و MMP-3 (۱۴).

**آپوپتوز سینوویسیت‌ها:** هیپرپلازی پوشش سینوویال می‌تواند به دلیل تغییرات در چندین مکانیسم هوموستاتیک از جمله ورود سلول، خروج، تکثیر و مرگ باشد. پروتئین‌های Bax و BCL-2 به‌عنوان کلیدهای آپوپتوز شناخته می‌شوند. پروتئین BCL-2 به‌عنوان یک عامل anti-apoptotic و پروتئین Bax به‌عنوان یک عامل pro-apoptotic در حفظ چرخه بقای سلولی نقش دارند. نسبت BCL-2 به Bax معمولاً به‌عنوان نشانه‌ای از میزان آپوپتوز سلولی ارزیابی می‌شود. این نسبت در سلول‌های FLS به‌دنبال فعال‌سازی مسیرهای سگنالینگ نظیر NF-kB دارای افزایش بوده و با بقای بیشتر و کاهش آپوپتوز سلولی همراه است. (۱۵،۱۶). سلول‌های شبه‌فیبروبلاستی (FLS) بر تجمع لنفوسیت‌های T و B ارتشاح یافته از طریق تنظیم پاسخ آپوپتوزی آن‌ها از طریق تعامل سلول به سلول و یا فاکتورهای محلول تأثیرگذار هستند. آپوپتوز لنفوسیت‌های T در *in vitro* در حضور FLS های کشت‌شده به طول می‌انجامد. SDF-1 $\alpha$ ، لیگاند گیرنده کموکاین CXCR4، توسط FLS ها تولید می‌شود و از طریق مسیرهای PI3K و MAPK، آپوپتوز لنفوسیت‌های T را مهار می‌کند. علاوه بر این، FLS های RA می‌توانند وظیفه سلول‌های دندریتیک فولیکولی را به عهده بگیرند و بر بقای لنفوسیت‌های B تأثیرگذار باشند. کاهش

## نتیجه‌گیری

همانطور که گفته شد سلول‌های FLS از اجزای اصلی حفظ سلامت و تغذیه مفصل هستند. تغییرات ناشی از التهاب در این سلول‌ها در بسیاری از مطالعات به عنوان اصلی‌ترین عامل در تخریب و آسیب به مفصل در بیماری‌های التهابی مفصلی شناخته شده است. این سلول‌ها با تولید مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، عوامل رگ‌زایی، عوامل تجزیه ماتریکس و غضروف، تکثیر و عدم آپوپتوز عامل اصلی تمام تغییرات مهم در مفصل ملتهب هستند. استراتژی‌های درمانی و مطالعات نوین با تمرکز بر هدف‌گیری مسیرهای سیگنالینگ فعال‌کننده این سلول‌ها و مهار فاکتورها و سایتوکاین‌های تولید شده توسط این سلول‌ها بر بهبود علائم التهابی و کاهش آسیب به مفصل تمرکز کرده‌اند. پیش‌بینی می‌شود در آینده نه چندان دور این استراتژی‌های درمانی در کنار درمان‌های پیشین به کار گرفته شوند (۱۷).

## سپاس‌گزاری

نویسندگان مقاله از همکاران در گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی و دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد کمال سپاس‌گزاری را دارند.

حامی مالی: ندارد

تعارض در منافع: وجود ندارند.

## ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد با کد IR.SSU.MEDICINE.REC.1402.314 به تصویب رسیده است.

## مشارکت نویسندگان

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندگان مشارکت داشتند.

certolizumab، اثر خود را از طریق مسدود کردن تعامل TNF با گیرنده‌های آن بر روی انواع سلول‌ها اعمال می‌کنند. سیگنالینگ TNF در سلول‌های شبه فیبروبلاست (FLS) به التهاب کمک می‌کند و مهار این اتصال با تأثیرات TNF بر FLS از جمله تولید سایتوکاین‌ها، MMPها و پروستانوئیدها تداخل می‌یابد. مهارکننده‌های خاصی مانند infliximab سطوح ID-1 در FLS را کاهش می‌دهند که بر تکثیر و ترشح سایتوکاین‌ها تأثیر می‌گذارد. این مهارکننده‌ها همچنین تولید CCL20 توسط FLS را کاهش می‌دهند که بر مهاجرت سلول‌های Th17 ملتهب تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، infliximab و adalimumab و etanercept ممکن است در FLS باعث آپوپتوز شوند، که اتانرسپت احتمالاً موثرتر است. همچنین، مشابه متوترکسات، infliximab بیان RANKL را کاهش می‌دهد که منجر به کاهش تشکیل اوستئوکلاست‌ها می‌شود (۹). مهارکننده‌های گیرنده IL-6 مانند tocilizumab و arilumab، که برای درمان RA در ایالات متحده تأیید شده‌اند، به نحوی مشابه مهارگرهای TNF عملکرد FLS را تحت تأثیر قرار می‌دهند. تغییرات اپی‌ژنتیکی در سلول‌های سینوویست‌های شبه‌فیبروبلاست (RA FLS) تأثیر قابل‌توجهی در مسیر IL-6 دارند که در توسعه آرتریت روماتوئید (RA) حائز اهمیت می‌شود. به‌عنوان مثال، tocilizumab تولید RANKL را در FLS در vitro مهار می‌کند. درمان با tocilizumab منجر به کاهش تولید CCL20 توسط FLS می‌شود، هرچند این اثر احتمالاً از طریق یک فرآیند غیرمستقیم اتفاق می‌افتد، زیرا تحریک FLS با IL-6 به افزایش تولید CCL20 منجر نمی‌شود. به‌علاوه، توسیلیزوماب باعث کاهش قابل‌توجه بیان پروتئین Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) در FLS-PBMC co-cultures می‌شود. این کاهش نشان می‌دهد که توسیلیزوماب فرآیند جذب سلول‌های تک‌هسته‌ای به مفصل را مختل کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که نقش پیچیده تغییرات اپی‌ژنتیکی و تأثیر پتانسیل درمانی مهارگرهای گیرنده IL-6 در RA بسیار مهم است (۹).



## References:

- 1-Smolens JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. *Rheumatoid Arthritis*. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 18001.
- 2-Bartok B, Firestein GS. *Fibroblast-Like Synoviocytes: Key Effector Cells in Rheumatoid Arthritis*. Immunol Rev 2010; 233(1): 233-55.
- 3-Yoshitomi H. *Regulation of Immune Responses and Chronic Inflammation by Fibroblast-Like Synoviocytes*. Front Immunol 2019; 10: 1395.
- 4-Farrugia M, Baron B. *The Role of TNF-Alpha in Rheumatoid Arthritis: A Focus on Regulatory T Cells*. J Clin Transl Res 2016; 2(3): 84-90.
- 5-Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, et al. *Rheumatoid Factor as a Potentiator of Anti-Citrullinated Protein Antibody-Mediated Inflammation in Rheumatoid Arthritis*. Arthritis Rheumatol 2014; 66(4): 813-21.
- 6-Tu J, Hong W, Zhang P, Wang X, Körner H, Wei W. *Ontology and Function of Fibroblast-Like and Macrophage-Like Synoviocytes: How do they Talk to Each other and Can they be Targeted for Rheumatoid Arthritis Therapy?* Front Immunol 2018; 9: 1467.
- 7-Valencia X, Higgins JM, Kiener HP, Lee DM, Podrebarac TA, Dascher CC, et al. *Cadherin-11 Provides Specific Cellular Adhesion between Fibroblast-Like Synoviocytes*. J Exp Med 2004; 200(12): 1673-9.
- 8-Firestein GS, Boyle DL, Yu C, Paine MM, Whisenand TD, Zvaifler NJ, et al. *Synovial Interleukin-1 Receptor Antagonist and Interleukin-1 Balance in Rheumatoid Arthritis*. Arthritis Rheum 1994; 37(5): 644-52.
- 9-Tsalktsan V, Firestein GS. *Targeting Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis*. Curr Opin Pharmacol 2022; 67: 102304.
- 10-Wang CH, Yao H, Chen LN, Jia JF, Wang L, Dai JY, et al. *CD147 Induces Angiogenesis Through a Vascular Endothelial Growth Factor and Hypoxia-Inducible Transcription Factor 1alpha-Mediated Pathway in Rheumatoid Arthritis*. Arthritis Rheum 2012; 64(6): 1818-27.
- 11-Pucino V, Certo M, Varricchi G, Marone G, Ursini F, Rossi FW, et al. *Metabolic Checkpoints in Rheumatoid Arthritis*. Front Physiol 2020; 11: 347.
- 12-de Oliveira PG, Farinon M, Sanchez-Lopez E, Miyamoto S, Guma M. *Fibroblast-Like Synoviocytes Glucose Metabolism as a Therapeutic Target in Rheumatoid Arthritis*. Front Immunol 2019; 10: 1743.
- 13-Guo X, Chen G. *Hypoxia-Inducible Factor is Critical for Pathogenesis and Regulation of Immune Cell Functions in Rheumatoid Arthritis*. Front Immunol 2020; 11: 1668.
- 14-Firestein GS. *Invasive Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis. Passive Responders or Transformed Aggressors?* Arthritis Rheum 1996; 39(11): 1781-90.
- 15-Guan Y, Zhao X, Liu W, Wang Y. *Galuteolin Suppresses Proliferation and Inflammation in TNF-Alpha-Induced RA-FLS Cells by Activating HMOX1 to Regulate Ikkbeta/NF-Kappab Pathway*. J Orthop Surg Res 2020; 15(1): 484.

16- Zhang Y, Wang G, Wang T, Cao W, Zhang L, Chen X. *Nrf2-Keap1 Pathway-Mediated Effects of Resveratrol on Oxidative Stress and Apoptosis in Hydrogen Peroxide-Treated Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes*. Ann N Y Acad Sci 2019; 1457(1): 166-78.

17- Nygaard G, Firestein GS. *Restoring Synovial Homeostasis in Rheumatoid Arthritis by Targeting Fibroblast-Like Synoviocytes*. Nat Rev Rheumatol 2020; 16(6): 316-33.



# Immunological Roles of Fibroblast-Like Synoviocyte Cells in Rheumatoid Arthritis

Mohammad Reza Royaei<sup>1</sup>, Mohammad Taher Tahoori<sup>\*1</sup>

## Review Article

**Introduction:** Fibroblast-like synoviocytes (FLS), also known as synovial fibroblasts or type B synoviocytes, are the primary cells responsible for the structure of the synovial lining. They are crucial for the formation of a healthy, organized synovial lining. In rheumatic synovium affected by inflammation, the typical three-layered synovial lining transforms into a pannus-like structure. Various pro-inflammatory conditions in the joints of rheumatoid arthritis (RA) patients, characterized by elevated levels of cytokines, growth factors, and infiltration of inflammatory cells, strongly activate FLS cells. Moreover, environmental conditions in the joints of RA patients, such as high pressure and hypoxia, induce changes that further contribute to FLS activation and the development of aggressive characteristics. These changes include increased proliferation, reduced apoptosis, and enhanced cell migration, collectively referred to as a tumor-like phenotype. Additionally, FLS cells release inflammatory cytokines, amplifying inflammation and attracting immune cells to the joint. They also play a role in degrading the extracellular matrix and causing cartilage and bone damage through the production of enzymes like matrix metalloproteinases (MMPs), collagenase, aggrecans, and cathepsins. Recent therapeutic approaches have been directed at targeting the signaling pathways that activate FLS cells and inhibiting factors and cytokines produced by these cells to alleviate inflammatory symptoms and reduce joint damage. It is anticipated that these treatment strategies will complement existing therapies in the near future.

**Conclusion:** FLS cells are the main components of maintaining the health and nutrition of joints. These cells produce various cytokines, chemokines, angiogenic factors, as well as factors that contribute to the breakdown of matrix and cartilage. The main drivers of significant changes in inflamed joints are proliferation and resistance to apoptosis. Treatment strategies have been developed to target the signaling pathways that activate these cells, with a focus on improving inflammatory symptoms. It is expected that these treatment strategies will be incorporated into existing therapies in the near future.

**Keywords:** Autoimmunity, Rheumatoid arthritis, Fibroblast-like synoviocytes (FLS).

**Citation:** Royaei M.R, Tahoori M.T. **Immunological Roles of Fibroblast-Like Synoviocyte Cells in Rheumatoid Arthritis.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 32(1): 7396-7404.

<sup>1</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 0983538203410, email: immuno.2006@yahoo.com