مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و دو، شماره یک، فروردین ۱۴۰۳
تاریخ دریافت:۱۴۰۲/۱۰/۱۸
تاریخ پذیرش:۱۴۰۲/۱۰/۲۷

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

محمدرضا رویایی[۱]، محمدطاهر طهوری*[۱]

مقاله مروری

مقدمه: سینوویسیت‌های شبه فیبروبلاست (FLS)، که به عنوان سینوویسیت‌های نوع B شناخته می‌شوند، سلول غالب تشکیل‌دهنده ساختار اینتیما سینوویال هستند. در سینویوم 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 RA (Rheumatoid Arthritis)، مانند فشار بالا و هیپوکسی، تغییراتی را القا می‌کنند که در فعال‌سازی FLS و فنوتیپ‌های تهاجمی 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 هست. 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 هدف گیری مسیر های سیگنالینگ فعال‌کننده 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 به‌کار گرفته شوند.

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

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

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

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15225]

مقدمه

سینوویسیت‌های شبه فیبروبلاست (FLS)، که به‌عنوان فیبروبلاست‌های سینوویال یا سینوویسیت‌های نوع B نیز شناخته می‌شوند، سلول غالب تشکیل‌دهنده ساختار اینتیما سینوویال هستند. آن‌ها در دو تا سه‌لایه از سلول‌ها سازماندهی می‌شوند و ۷۵ تا ۸۰ درصد از کل سینوویسیت‌ها 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 α1β1 اینتگرین، α2β1 اینتگرین و کادهرین‌ها تعامل می‌کنند. در این میان، ماکروفاژهای سینوویال یا سینوویوسیت‌های نوع A در این شبکه سلول استرومایی قرار گرفته‌اند. اخیرا 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 درمان RA داشته‌اند. این چرخه مبتنی بر سایتوکاین منجر به التهاب، فراگیری سینوویال، جذب لنفوسیت‌ها و تولید پروتئین‌های اثرگذار می‌شود. ماکروفاژها تولیدکنندگان اصلی IL-1β و TNF هستند، در حالیکه 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-1β/TNF در گسترش موضعی ماکروفاژها نقش دارد. GM-CSF به جای IFN-γ نقش مهمی در افزایش بیان HLA کلاس II در ماکروفاژها در سینوویوم RA ایفا می‌کند (۳). در سینویوم 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 می شوند. 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 شکل گیری 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

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15225]

CC BY-NC 4.0

میکروسکوپ الکترونی، FLS حاوی مقادیر فراوانی از شبکه آندوپلاسمی خشن و شواهدی از دستگاه‌های ترشحی 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 سایتوکاین‌های التهابی، کموکاین‌ها و آنزیم‌های التهابی و فراهم کردن محیط التهابی، نقش مهمی را در پاتوژنز آرتریت روماتوئید بازی می‌کنند (۵). فیبروبلاست‌های سینوویال کشت شده به خودی خود پروتئوگلیکآن‌ها، سایتوکاین‌ها، 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 سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد از جمله IL-6,TGF-β و فاکتور رشد فیبروبلاست را بدون هیچ گونه محرک ترشح می‌کند (۷).

در عین حال، سلول‌های سینوویال دارای توانایی تولید سایتوکاین‌ها و عوامل ضدالتهابی نیز هستند که احتمالاً می‌توانند التهاب مفصل را کاهش دهند. سلول‌های شبه‌فیبروبلاستی کشت‌شده (FLS) پس از تحریک با لیگاندهای TLR3، IFNβ را به میزان قابل‌توجهی تولید می‌کنند. هم‌چنین می‌توانند به عنوان منبعی از TGFβ عمل کنند که تولید پروتئاز و سایتوکاین‌های 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 ترشحی 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 آرتریت روماتوئید (RA) را فراهم می‌کند (۸).

فنوتیپ تهاجمی FLS در آرتریت روماتوئید: سینوویسیت‌های شبه فیبروبلاست، در شرایط مفصل ملتهب به‌دنبال تاثیر فاکتورهایی که در بالا ذکر شد تغییر فنوتیپ داده و به فرم تهاجمی در می‌آیند (۲). افزایش تکثیر، کاهش آپوپتوز و مهاجرت بالا مجموع تغییراتی است که به‌عنوان 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، FLS ها 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 B و T را فعال می‌کنند. هم‌چنین عوامل کموتاکتیک مانند C-C Motif Chemokine Ligand 2 (CCL2) و IL-8 (CXCL8) را 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).

تغییرات ایمونومتابولیک متعاقب فعالیت 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 مسیر های سیگنالینگ در سلول‌های FLS فعال می‌شوند. مسیرهای MAPK و NF-κB، که به طور گسترده در FLS مطالعه شده‌اند و در فعال‌سازی FLS و فنوتیپ تهاجمی حیاتی هستند، تحت تاثیر این محرک ها فعال می‌شوند. مسیر PI3K، از طریق سیگنالینگ AKT1 و mTOR و متعاقباً در پایین‌دست آن (HIF-1)، یک عامل تعیین‌کننده اصلی تغییرات متابولیک است. مسیر AMP (AMPK)، به دلیل توانایی آن در کنترل تکثیر سلولی در زمان فعال شدن استرس انرژتیک 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 تغییر می‌شوند. مطالعات اخیر به تغییرات متابولیک در مفاصل ملتهب بیماران RA

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15225]

CC BY-NC 4.0

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 واسط‌های متابولیک برای حمایت از فرآیندهای آنابولیک مانند ساخت اسید نوکلئیک، چربی و سنتز پروتئین مورد نیاز است. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که فلوروو -۲ - 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 RA FLS 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 آرتروز (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 (HIF1α) 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 افزایش‌یافته. تأثیر HIF1α بر گلیکولیز به 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 ایمونوتراپی و تکمیل درمان‌های موجود در زمینه بیماری‌های ایمنی به زمینه علم بیماری‌های ایمنی مطرح شده است. در واقع، مهارکننده‌های گلیکولیتیک نه‌تنها 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. به‌علاوه، 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 ChoKα و GLS1 نیز شدت آرتریت تجربی را بهبود بخشیده‌است (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 آنژیوپوئتین - 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).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15225]

CC BY-NC 4.0

چسبندگی، مهاجرت و تهاجم به غضروف: سلول‌های FLS در RA نه‌تنها 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 β1 هستند، در RA FLS 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 کلاژناز 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-13، MMP-1، MMP-2و 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 BCL-2 و Bax 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 فعال سازی 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 لفنوسیت های T و B ارتشاح یافته از طریق تنظیم پاسخ آپوپتوزی آن‌ها از طریق تعامل سلول به سلول و یا فاکتورهای محلول تاثیرگذار هستند. آپوپتوز لنفوسیت‌های T در in vitro در حضور FLS های کشت‌شده به طول می‌انجامد. SDF-1α، 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، FLSهای RA می‌توانند وظیفه سلول‌های دندریتیک فولیکولی را به عهده بگیرند و بر بقای لفنوسیت‌های B تاثیرگذار باشند. کاهش 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 آرتریت روماتوئید (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 متوتروکسات، نقش اساسی در درمان RA دارند. متوترکسات مهارکننده دی هیدروفولات 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 FLSها است. این عامل به‌عنوان یک مهارکننده دی‌هیدرواوروتات دهیدروژناز 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 تاثیر 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 infliximab، etanercept، adalimumab، golimumab، و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15225]

CC BY-NC 4.0

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 تاثیرات TNF بر FLS از جمله تولید سایتوکین‌ها، MMPها و پروستانوئیدها تداخل می‌یابد. مهارکننده‌های خاصی مانند infliximab سطوح ID-1 در FLS را کاهش می‌دهند که بر تکثیر و ترشح سایتوکاین‌ها تاثیر می‌گذارد. این مهارکننده‌ها هم‌چنین تولید CCL20 توسط FLS را کاهش می‌دهند که بر مهاجرت سلول‌های Th17 ملتهب تاثیر می‌گذارد. علاوه بر این، infliximab، 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 تحت‌تأثیر قرار می‌دهند. تغییرات اپی‌ژنتیکی در سلول‌های سینوویسیت‌های 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 in 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).

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 اصلی ترین عامل در تخریب و آسیب به مفصل در بیماری های 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 هدف گیری مسیر های 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 به‌کار 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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15225]

CC BY-NC 4.0

References:

1- Smolen 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- Tsaltskan 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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15225]

CC BY-NC 4.0

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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15225]

CC BY-NC 4.0

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 32| NO 1 | Mar 2024
Received: 8 Jan 2024
Accepted: 17 Jan 2024

Immunological Roles of Fibroblast-Like Synoviocyte Cells in Rheumatoid Arthritis

Mohammad Reza Royaei[1], Mohammad Taher Tahoori[*1]

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.

[1]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

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-29]
[DOI: 10.18502/ssu.v32i1.15225]