Uncorrected Proof

doi: 10.69107/koomesh-149455

جلد ۲۶، شماره ۳، پیاپی ۱۰۱، خرداد و تیر ۱۴۰۳

مقاله پژوهشی

آخرین یافته‌های علمی درباره اتوفاژی به‌عنوان یک شمشیر دولبه در پیشرفت و درمان بیماری آرتریت روماتوئید

مبینا عمادی [۱]، محمدجواد موسوی [۲]، حسین خرمدل آزاد [۳]، رسول بهارلو [۴]، مریم معصومی [۵،]، جعفر کرمی [۶،*]**

[۱] کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم پزشکی خمین، خمین، ایران

[۲] گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

[۳] گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

[۴] گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

[۵] بیمارستان شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

[۶] گروه علوم پایه، دانشکده علوم پزشکی خمین، خمین، ایران

***نویسنده‌ی مسئول:** جعفر کرمی، گروه علوم پایه، دانشکده علوم پزشکی خمین، خمین، ایران. ایمیل: jafar_karami@yahoo.com، شماره همراه: ۰۹۱۲۰۲۱۳۲۴۹

****نویسنده‌ی مسئول:** مریم معصومی، بیمارستان شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران. ایمیل: m.masoumiy@gmail.com، شماره همراه: ۰۹۱۹۰۱۲۳۰۹۸

دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۰۶ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۱۳

چکیده

اتوفاژی به عنوان یک مکانیسم فیزیولوژیک مهم درون سلولی در نظر گرفته می‌شود که اجزا و اندامک‌های داخل سیتوپلاسمی را برداشت کرده و جهت تامین انرژی تجزیه می‌کند. اتوفاژی همچنین از طریق برداشت پاتوژن‌های داخل سلولی، اندامک‌های آسیب‌دیده، و پروتئین‌های تجمع یافته غیرنرمال در پایش سلول‌ها نقش دارد و دارای اثرات محافظتی برای سلول‌ها می‌باشد. درواقع، اتوفاژی با پایش کردن سیتوزول در حفظ و بقای سلول نقش دارد. از سوی دیگر گزارش‌هایی از ارتباط بین اتوفاژی و بیماری‌های خودایمن مانند آرتریت روماتوئید وجود دارد. اتوفاژی در فرآیندهای مختلفی مانند بلوغ سلولی، بقا، و تکثیر سلول‌ها نقش دارد که می‌تواند نقش مهمی در پاتوژنز بیماری آرتریت روماتوئید ایفا کند. علاوه بر این، به نظر می‌رسد اتوفاژی در فرآیند سیترولینه شدن پروتئین‌ها که یک فرآیند مهم در بیماری آرتریت روماتوئید است، نقش داشته باشد و همچنین در عرضه این پروتئین‌ها به لنفوسیت‌های T دخیل می‌باشد.

مشخص گردیده است که ارائه پپتیدهای سیترولینه از طریق مولکول‌های MHC (Major histocompatibility complex) به لنفوسیت‌های T منجر به پاسخ ایمنی و التهاب مزمن در بیماری آرتریت روماتوئید می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که اتوفاژی می‌تواند منجر به مقاومت به آپوپتوز در سلول‌های سینوویوسیت‌های شبه فیبروبلاستی گردد، استئوکلاستوژنز (تخریب بافت استخوان) را افزایش داده و در نهایت منجر به تخریب شدید استخوان و غضروف گردد. با توجه به این‌که اتوفاژی می‌تواند یک پدیده مهم در پاتوژنز بیماری آرتریت روماتوئید باشد، ما نقش اتوفاژی را در مکانیسم‌های مهمی که در این بیماری نقش دارند را بررسی کردیم. در حقیقت، این مقاله مروری نقش اتوفاژی را در مکانیسم‌هایی مانند سیترولینه شدن پروتئین‌ها، استئوکلاستوژنز، بقا سینوویوسیت‌های شبه فیبروبلاستی، مقاومت سلول‌ها به آپوپتوز، هموستاز لنفوسیت و نقش آن ها در تظاهرات بالینی بیماری آرتریت روماتوئید ارائه نموده است.

واژگان کلیدی: آرتریت روماتوئید، خودخواری (اتوفاژی)، پاتوژنز، درمان.

۱. مقدمه

آرتریت روماتوئید یک بیماری خودایمن همراه با التهاب مزمن و پیشرونده است. در این بیماری استخوان و غضروف دچار آسیب جدی شده و در نهایت کیفیت زندگی افت پیدا کرده و سبب ناتوانی بیمار می‌شود به گونه‌ای که در انجام فعالیت‌های روزانه دچار مشکل خواهد شد (۱, ۳). برای شروع این بیماری همراهی ژنتیک و عوامل محیطی مستعدکننده لازم است. مشخص شده است که عوامل مستعدکننده ژنتیکی و ریسک فاکتورهای محیطی تقریبا به یک اندازه در پاتوژنز بیماری آرتریت روماتوئید نقش دارند (۴, ۸). با بررسی‌های صورت گرفته مشخص گردیده که سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های لنفوسیت B، اتوآنتی‌ژن‌ها را پردازش کرده و به لنفوسیت

Copyright © 2024, Emadi et al. This open-access article is available under the Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY 4.0) International License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows for unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

T عرضه می‌کنند که منجر به شروع پاسخ‌های التهابی، تداوم التهاب و خودایمنی می‌گردد (۳, ۹, ۱۰). التهاب مزمن در مفاصل منجر به ترشح اتوآنتی‌بادی‌ها و سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود که در نهایت منجر به افزایش تکثیر سینوویوسیت‌ها، فعال شدن استئوکلاست‌ها، و همچنین تخریب استخوان و غضروف می‌گردد (۱۱). دو رویکرد درمانی رایج که برای بیماران آرتریت روماتوئید پیشنهاد می‌شود عبارتند از: (۱) درمان‌های بیولوژیکی و (۲) داروهای ضد التهابی DMARD (Disease-modifying antirheumatic drugs). نتایج کارآزمایی بالینی نشان داد که درمان با هر دو عامل ذکر شده باعث کاهش التهاب می‌شود، از تخریب مفاصل جلوگیری کرده و عملکردهای روزانه را در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بهبود می‌بخشد (۱۲, ۱۴). علیرغم اثرات مفید موارد ذکر شده، داروهای بیولوژیک دو مشکل عمده دارند: یکی هزینه زیاد و دیگری افزایش شیوع عفونت‌ها بعد از استفاده از این نوع داروها است (۱۵, ۱۶). درمورد اثرات جانبی درمان با داروهای ضد التهابی DMARD، اثرات سمی و کنترل نشده، مشکلات اصلی استفاده از این نوع داروها در درمان بیماری آرتریت روماتوئید هستند (۱۷, ۱۸). بنابراین، تحقیقات بیشتری باید صورت گیرد تا بتوان یک روش درمانی موثرتر برای بیماران آرتریت روماتوئید پیدا کرد.

تحقیقاتی که اخیرا انجام شده، نقش مکانیسم اتوفاژی در پاتوژنز آرتریت روماتوئید را مورد توجه قرار داده است (۱۹). مطالعاتی در این زمینه انجام شده و مشخص گردیده است که ممکن است اختلالاتی در اتوفاژی و پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید اتفاق افتاده باشد. اتوفاژی به‌عنوان یک مکانیسم کاتابولیکی درون سلولی شناخته می‌شود که در حالت طبیعی و فیزیولوژیک قادر به تخریب و از بین بردن پاتوژن‌های داخل سلولی، اندامک‌های آسیب‌دیده و تجمعات پروتئینی غیرطبیعی می‌باشد. از این مواد هضم‌شده در جهت ساخت ماکرومولکول‌های مورد نیاز خود، تولید انرژی و افزایش بقای سلولی استفاده می‌کند (۲۰, ۲۱). علاوه‌براین، اتوفاژی می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم حامی بقا سلولی باشد که این عمل را از طریق تخریب محتویات ناکارآمد و غیرضروری انجام می‌دهد. هرچند مکانیسم اتوفاژی در برخی شرایط می‌تواند به صورت یک شمشیر دولبه عمل کند (۲۲, ۲۳). در واقع، اتوفاژی یک فرآیند فیزیولوژیک می‌باشد که سلول برای محافظت از خود در برابر مولکول‌های خطرناک و ناکارآمد در داخل سلول از آن بهره می‌برد درحالی‌که همین مکانیسم مفید و فیزیولوژیک در شرایطی می‌توانند منجر به آسیب بافتی در انسان گردد (۲۴, ۲۶). حداقل سه شکل مختلف اتوفاژی را می‌توان براساس عملکرد سلولی نام برد: ۱- ماکرواتوفاژی، ۲- میکرواتوفاژی، و ۳- اتوفاژی با واسطه چاپرون (۲۷). از این پس ماکرواتوفاژی تمرکز اصلی این مقاله است و به طور کلی به آن اتوفاژی می‌گوییم.

اتوفاگوزوم‌ها دراصل از دستگاه گلژی (۲۸)، شبکه آندوپلاسمی (۲۹) و غشای پلاسمایی (۳۰) منشا می‌گیرند که دارای ساختار غشایی دو لایه پیش اتوفاگوزومی به نام فاگوفور می‌باشند. مرحله بعدی ادغام اتوفاگوزوم و لیزوزوم و تشکیل اتوفاگولیزوزوم است. به دنبال تشکیل اتوفاگولیزوزوم، هیدرولازهای لیزوزومی شروع به تجزیه محتویات وزیکول می‌کنند. در ادامه، مولکول‌های کوچک ناشی از تجزیه ماکرومولکول‌ها مانند لیپیدها، کربوهیدرات‌ها و اسیدهای آمینه می‌توانند از اتوفاگوزوم‌ها به سیتوپلاسم منتقل شوند. این مولکول‌های کوچک در سیتوزول با توجه به نیاز سلول می‌توانند به روش‌های مختلف مصرف شوند. ممکن است به عنوان مولکول‌های واسط جهت تولید انرژی یا ساخت مولکول‌های درشت نیز استفاده شوند (۳۱). باتوجه به نقش اساسی و مهم مکانیسم اتوفاژی در هموستاز سلولی، جای تعجب نخواهد بود که هرگونه تغییر در روند و عملکرد اتوفاژی با پاتوژنز بیماری‌های خودایمنی مرتبط باشد (۳۲, ۳۶). براساس آخرین نتایج حاصل از مطالعات در زمینه اتوفاژی، اختلال در اتوفاژی می‌تواند در پاتوژنز انواع مختلف بیماری‌های خودایمن از جمله آرتریت روماتوئید دخیل باشد (۲۰).

۲. اهداف

برای مشخص شدن مکانیسم دقیق اتوفاژی در این بیماری و ارائه رویکردهای درمانی جدید نیاز است تحقیقات بیشتری در جهت مشخص کردن نقش دقیق مکانیسم اتوفاژی در پاتوژنز آرتریت روماتوئید انجام شود. در این مقاله مروری، ما پیشرفت‌های اخیر که منجر به درک دقیق‌تری از عملکرد اتوفاژی و پیامدهای آن در پاتوژنز بیماری آرتریت روماتوئید شده است را شرح می دهیم. از طرفی به دلیل عدم وجود مقاله‌ای با زبان فارسی درباره اتوفاژی و نقش آن در درمان و پیشرفت بیماری نیاز به نگارش این مقاله پررنگ‌تر می‌شود. در نهایت ما در مورد آخرین دستاوردها در زمینه دستکاری اتوفاژی که منجر به بهبود علائم بالینی بیماران آرتریت روماتوئید می‌شود، بحث می کنیم.

۳. مواد و روش‌ها

۱.۳. نقش اتوفاژی در پاتوژنز بیماری آرتریت روماتوئید

۱.۱.۳. اتوفاژی و سیترولینه شدن پروتئین‌ها در بیماری آرتریت روماتوئید

سیترولینه شدن یا دآمیناسیون شدن یک فرآیند شیمیایی پس از ترجمه است که آمینواسید آرژینین موجود در پروتئین را با استفاده از آنزیم پپتیدیل آرژینین دآمیناز وابسته به یون کلسیم در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن {APC ها (Professional antigen presenting cells)} به آمینواسید سیترولین تبدیل می‌کند. مطالعات قبلی نشان داده است که اتوفاژی می‌تواند فرآیند سیترولینه شدن را تحت تاثیر قرار دهد (۳۷, ۳۸). به طور خلاصه سیترولینه شدن در نتیجه‌ی فرآیند پس از ترجمه، نئوآنتی‌ژن‌ها را ایجاد می‌کند. درواقع، این نئوآنتی‌ژن‌های حاصل از سیترولیناسیون می‌تواند به سلول‌های ایمنی عرضه شود و یک پاسخ ایمنی اختصاصی را آغاز کند (۳۹). فعال شدن سیستم ایمنی در برابر این نئوآنتی‌ژن‌ها منجر به تولید آنتی‌بادی‌هایی علیه پروتئین‌های سیترولینه (ACPAs) می‌شود. کاملا مشخص نیست که آیا سیترولیناسیون در APC ها اتفاق می‌افتد یا خیر. با این وجود یافته‌های تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که اتوفاژی می‌تواند در سیترولینه کردن پروتئین‌ها و فرآیندهای عرضه این نئوآنتی‌ژن‌ها توسط APC ها دخیل باشد. توجه به این نکته بسیار حائز اهمیت است که اتوفاژی نه تنها در ارائه پپتیدهای سیترولینه دخیل است، بلکه قادر است در فرآیند دآمیناسیون آرژینین در اتوفاگوزوم‌ها نیز دخالت کند. این نقش‌های مهم، اتوفاژی را به عنوان یک مکانیسم مهم در تولید ACPA تبدیل می‌کند. APCA ها، فاکتور روماتوئید و برخی دیگر از آنتی‌بادی‌های مرتبط با آرتریت روماتوئید چند سال قبل از شروع علائم اولیه آرتریت روماتوئید ایجاد می‌شوند. درمیان آنتی‌بادی‌های مرتبط با آرتریت روماتوئید، وجود APCAها می‌تواند خاص‌ترین اتوآنتی‌بادی باشد و در واقع سطوح بالای APCA می‌تواند بالاترین ارزش پیش‌بینی‌کننده برای ایجاد بیماری را داشته باشد (۲۷). اتوفاژی در سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها به صورت اساسی و دائمی اتفاق می‌افتد که آن‌ها را به APC های اصلی در ارائه پروتئین‌های سیترولینه تبدیل می‌کند. مسدود کننده‌های اتوفاژی مانند ۳ متیل آدنین می‌توانند به صورت موثری از عرضه پروتئین‌های سیترولینه جلوگیری کنند. در لنفوسیت‌های B ارائه پروتئین‌های سیترولینه می‌تواند از طریق القای اتوفاژی صورت گیرد که جهت القای اتوفاژی در این سلول‌ها فعال شدن گیرنده آنتی ژن لنفوسیت B یا کاهش مواد مغذی در سرم لازم است. از سوی دیگر ارائه پروتئین‌های سیترولینه شده به سلول‌های T می‌تواند توسط ۳ متیل آدنین مهار گردد و همچنین این مسیر می‌تواند توسط مهار بیان Autophagy protein ۵ (ATG۵) مسدود شود (۳۸, ۴۰). بررسی‌هایی که بر روی سلول‌های سینوویوسیت‌های شبه فیبروبلاستی بیماران آرتریت روماتوئید صورت گرفت، مشخص گردید که القای اتوفاژی توسط راپامایسین می‌تواند پروتئین‌های سیترولینه مانند آلفا انولاز و ویمنتین را افزایش دهد. بررسی مونوسیت‌های مشتق شده از مراحل اولیه بیماران آرتریت روماتوئید ارتباط مستقیمی بین تیتر آنتی‌بادی ضد پروتئین‌های سیترولینه و سطح پروتئین‌های مرتبط با میکروتوبول نشان داد (۴۱). درمجموع، این یافته‌ها پیشنهاد کرد که عرضه پروتئین‌های سیترولینه را می‌توان به وسیله مکانیسم اتوفاژی تنظیم کرد. علاوه براین، تشکیل و ارائه پروتئین‌های سیترولینه می‌تواند منجر به از دست دادن تحمل به خود شود که نشان‌دهنده اهمیت بسیار زیاد مکانیسم اتوفاژی به‌عنوان یک بازیگر مهم در پاتوژنز بیماری‌های خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید می‌باشد.

۲.۱.۳. عملکرد اتوفاژی در استئوکلاستوژنز

استئوکلاست‌ها از رده مونوسیت-ماکروفاژی مشتق شده‌اند و سلول‌های تمایزیافته نهایی هستند (۴۲). اتوفاژی می‌تواند در تمایز استئوکلاست از مونوسیت‌ها در مغز استخوان نقش داشته باشد (۴۳). تحقیقات مختلف نشان می‌دهد که یک رابطه بین اتوفاژی و استئوکلاستوژنز وجود دارد. در مطالعه‌ای تجربی نشان داده شده است که مهار اتوفاژی با رویکردهای ژنتیکی یا دارویی از تمایز استئوکلاست‌ها جلوگیری می‌کند (۴۴). استئوکلاست‌ها به عنوان اصلی‌ترین بازیگران فروپاشی استخوان، در تخریب سیستمیک استخوان و غضروف مرتبط با آرتریت روماتوئید ایفای نقش می‌کنند (۴۵, ۴۶). مطالعات قبلی نشان داد که سیستم اتوفاژی-لیزوزومی در استئوکلاست‌های جدا شده از بیماران آرتریت روماتوئید و آرتریت تجربی فعال بوده است. علاوه‌براین، پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی مانند Beclin1 و ATG7 در بیماران آرتریت روماتوئید در مقایسه با بیماران استئوآرتریت بیان بالاتری داشتند (۴۷). در یک مطالعه بر روی موش‌ها نشان داده شد که بیان بیش از حد Beclin1 باعث افزایش اتوفاژی در استئوکلاست‌های موش شد. فعال شدن اتوفاژی به طور قابل توجهی تعداد استئوکلاست‌های چندهسته‌ای را افزایش داد. علاوه براین، میانگین اندازه استئوکلاست‌ها با بیان بیش از حد Beclin1 افزایش یافت (۴۴). یک مطالعه بر روی یک مدل تجربی آرتریت نشان داد که ارتقای اتوفاژی نه تنها باعث تحریک استئوکلاستوژنز می‌شود بلکه باعث تحلیل استخوان به واسطه استئوکلاست‌ها نیز می‌شود. از سوی دیگر مهار اتوفاژی در سلول‌های مونوسیتی از طریق دارو یا دستکاری

ژنتیکی باعث مهار استئوکلاستوژنز و حفظ استخوان و غضروف می‌شود (۴۴). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که عملکرد استئوکلاست ممکن است از طریق برخی پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی مانند LC3، ATG5، ATG4B و ATG7 تنظیم شود. این‌ها همگی پروتئین‌های مرتبط با اتوفاژی هستند که در تنظیم انواع مختلفی از مکانیسم‌ها مانند تجزیه و تخریب استخوان به واسطه استئوکلاست، ادغام لیزوزوم‌های ترشحی با غشای سیتوپلاسمی و همچنین ادغام فاگوزوم‌ها با لیزوزوم‌ها شرکت می‌کنند. پروتئین‌هایی مانند B7 و سایر پروتئین‌های مرتبط در این زمینه در غشا تجمع پیدا می‌کنند که این عمل کاملا بستگی به ATG5 دارد. در مقابل کمبود ATG7 یا درمان با بافیلومایسین، یک مهارکننده انتخابی اتوفاژی، بیان ژن‌های مرتبط با استئوکلاست را کاهش داد (۴۴). علاوه براین، مولکول‌هایی مانند ATG 4B\LC3 و ATG7 برای لوکالیزه شدن B7، ادغام بیرون‌زدگی غشا، و تخریب بافت غضروف و استخوان لازم می‌باشند (۴۸). داده‌های اخیر ارتباط احتمالی بین استئوکلاستوژنز و مکانیسم اتوفاژی را پیشنهاد می‌کنند. مشخص شده است که رویدادهای سلولی القاکننده اتوفاژی مانند هیپوکسی در بلوغ استئوکلاست‌ها نقش دارد (۴۹). مطالعه‌ای بر روی سلول مونوسیت/ماکروفاژ موش نشان داد که سرکوب فرآیندهای اتوفاژی می‌تواند به شدت استئوکلاستوژنز را مهار کند (۵۰). علاوه براین، عدم بیان P62 که یک سوبسترای اتوفاژی است با کاهش ژن‌های مرتبط با استئوژنز همراه است (۵۱). همچنین گزارش شده است که مهارکننده‌های اتوفاژی می‌توانند به طور قابل توجهی تعداد سلول‌های استئوکلاست را کاهش دهند. علاوه براین، تخریب استخوان نیز بعد از مهار اتوفاژی در مدل‌های موشی آرتریت کاهش یافت. این داده‌ها نشان می‌دهد که اتوفاژی می‌تواند یکی از عوامل اصلی موثر بر تخریب بافت استخوان در بیماری آرتریت روماتوئید باشد (۴۴).

به صورت خلاصه، براساس یافته‌های مطالعات مذکور اتوفاژی و پروتئین‌های مرتبط با آن می‌توانند بر روی رشد و نمو و عملکرد استئوکلاست‌ها تاثیر بگذارد. بنابراین، اتوفاژی از طریق تاثیراتی که بر روی استئوکلاست‌ها می‌گذارد، می‌تواند به طور مستقیم نقش‌های مهمی را در تخریب بافت استخوان و غضروف در بیماران آرتریت روماتوئید بازی کند. با توجه به نقش اتوفاژی در تمایز و عملکرد استئوکلاست‌ها در تخریب استخوان، رویکردهای درمانی مانند استفاده از داروهای مهار کننده اتوفاژی برای جلوگیری از تخریب غضروف/استخوان در بیماری آرتریت روماتوئید می‌تواند موضوعی جالب برای مطالعات آینده باشد.

۳.۱.۳. نقش اتوفاژی در بقا و تهاجم سلول‌های Fibroblast-Like Synoviocyte (FLS)

سلول‌های سینوویال مهم‌ترین و غالب‌ترین سلول در لایه درونی بافت سینوویوم هستند. دو نوع از این سلول‌ها وجود دارد: ۱- سینوویوسیت‌های شبه ماکروفاژی (MLS) یا سلول نوع A و ۲- سینوویوسیت‌های شبه فیبروبلاستی یا سلول نوع B (۵۲). سلول‌های MLS عمدتا سایتوکاین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده تومری Tumor necrosis factor (TNF) تولید می‌کنند. سلول‌های سینوویوسیت شبه فیبروبلاستی (FLS) مهم‌ترین سلول‌های سینوویوم هستند که قادر به تولید کردن واسطه‌های التهابی مانند آنزیم‌های تجزیه کننده ماتریکس، سایتوکاین‌ها، و کموکاین‌ها هستند که در نهایت منجر به تخریب استخوان و غضروف می‌شوند (۵۳, ۵۶). با توجه به داده‌های اخیر، سلول‌های FLS را می‌توان به‌عنوان سلول‌های اصلی در پاتوژنز آرتریت روماتوئید درنظر گرفت (۵۷, ۵۹). تحقیقات بر روی سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید نشان می‌دهد که این سلول‌ها به آپوپتوز مقاوم هستند (۶۰). در مطالعه‌ای نشان داده شد که اینترلوکین ۱۷ و سلول‌های Th17 برمقاومت به آپوپتوز در FLS در بیماران آرتریت روماتوئید اثر دارند و مشخص شد که در آرتریت روماتوئید ارتباطات بین سلول‌های FLS و سلول های Th17 ممکن است در رشد تومری FLS و تشکیل پانوس در مفاصل نقش داشته باشد (۶۱). علاوه‌براین، اتوفاژی در سلول‌های فعال بیشتر از حالت طبیعی می‌باشد. میزان آپوپتوز پایین و شاخص اتوفاژی بالا در سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید منجر به فعال شدن و تکثیر آن می‌گردد که در نهایت در این بیماران منجر به التهاب مزمن و تخریب مفاصل می‌شود. به خوبی نشان داده شده است که القای اتوفاژی در سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید با مقاومت در برابر آپوپتوز همراه است. می‌توان اینطور نتیجه گرفت که تنظیم مسیرهای اتوفاژی می‌تواند به بقای سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید و حفاظت از آن‌ها در برابر آپوپتوز منجر شود (۶۲). در یک مطالعه به دنبال ارزیابی دو مسیر اصلی تخریب پروتئین از جمله مسیرهای لیزوزوم/اتوفاژی و یوبیکوئیتین/پروتئازوم اثرات جبرانی آن‌ها و سهم آن‌ها در بقای سلول‌های FLS در استرس شبکه اندوپلاسمی مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های این تحقیق نشان داد که هر دو مسیر پروتئازوم و اتوفاژی در FLS آرتریت روماتوئید درمقایسه با FLS معمولی فعال‌تر است. با مهارکردن مسیرهای پروتئازوم یا اتوفاژی، به طور جداگانه یا همزمان، این مهارها اثرات سینرژیکی نداشتند و ثابت شد که سایر مسیرها، تخریب پروتئین را در FLS آرتریت روماتوئید به طور فعال جبران می‌کند.

این اثر در سلول‌های FLS طبیعی مشاهده نشد. علاوه براین، برخلاف سلول‌های FLS سالم، سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید می‌توانند از هر دو مسیرهای پروتئازوم و اتوفاژی برای تخریب عملکرد نادرست یا غیرطبیعی پروتئین‌ها استفاده کنند. این مسیرها دارای اثرات جبرانی برای سرکوب آپوپتوز و افزایش بقای سلولی هستند. به این صورت که سرکوب یک مسیر توسط مسیر دیگر جبران می‌گردد. گزارش شده است که مسیر اتوفاژی به صورت مداوم در FLS آرتریت روماتوئید در پاسخ به TNFα فعال است (۶۳). تحریک فیبروبلاست‌های سینوویال توسط TNFα منجر به افزایش بیان مارکرهای استرس شبکه اندوپلاسمی می‌شود. میزان زنده ماندن و بقای فیبروبلاست‌های سینوویال با تخریب مداوم پروتئین‌ها توسط هر دو مسیر لیزوزوم/اتوفاژی و یوبیکوئیتین/پروتئازوم ارتباط مستقیم دارد. هر دو مسیر در فیبروبلاست‌های سینوویال آرتریت روماتوئید در مقایسه با فیبروبلاست‌های افراد سالم فعال‌تر هستند. این نتایج ممکن است درک بهتری از مکانیسم TNFα در طولانی کردن بقای فیبروبلاست‌های سینوویال در آرتریت روماتوئید ارائه دهد (۶۳). به صورت کلی، این داده‌ها پیشنهاد می‌کنند که القای اتوفاژی می‌تواند به‌عنوان یک مسیر اصلی مقاومت به آپوپتوز در FLS آرتریت روماتوئید باشد. به منظور روشن شدن نقش دقیق اتوفاژی در مقاومت به آپوپتوز در FLS تحقیقات بیشتری مورد نیاز است. بنابراین، اتوفاژی یک مکانیسم محوری در پاتوژنز آرتریت روماتوئید است. هدف قرار دادن این مسیر می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی بالقوه و جدید برای بهبود علائم بالینی بیماران آرتریت روماتوئید باشد. همچنین تعامل بین استرس اکسیداتیو و اتوفاژی، مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی و پروتئین کینازهای فعال می‌توانند از اولویت‌های تحقیقاتی کنونی باشند (۶۴).

۲.۳. اثرات اتوفاژی در مقاومت به آپوپتوز و ایمونوپاتوژنز آرتریت روماتوئید

اتوفاژی فرآیندی است که منجر به بقای سلول می‌شود درحالی‌که آپوپتوز یک فرایند مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی است. تعادل بین این دو مکانیسم، سرنوشت سلول را تعیین می‌کند. اتوفاژی می‌تواند سطح گونه‌های فعال اکسیژن Reactive oxygen species (ROS) را کاهش دهد و با تخریب و از بین بردن میتوکندری‌های ناکارآمد و آسیب‌دیده، ژنوم را در برابر عوامل آسیب‌رسان محافظت کند. بنابراین، اتوفاژی می‌تواند نقش مهمی در بقای سلول داشته باشد (۶۵). در مطالعه‌ای نشان داده شد که مهار اتوفاژی باعث افزایش آپوپتوز در سلول‌های CD4 + T بیماران آرتریت روماتوئید می‌شود. همچنین نشان داده شد که مهار اتوفاژی سبب کاهش علائم و شدت بیماری آرتریت روماتوئید در مدل‌های موشی آرتریت خواهد شد (۶۶). علاوه‌براین، دستکاری ژنتیکی مولفه‌های اتوفاژی از قبیل از بین بردن ژن‌های مرتبط با اتوفاژی نشان داده است که یک ارتباط معنی‌داری بین کاهش اتوفاژی و افزایش آپوپتوز وجود دارد (۶۷). به نظر می‌رسد بقای سلولی و آپوپتوز دو پدیده حیاتی بسیار مهم هستند که در تنظیم سرنوشت سلول‌های ایمنی دخیل می‌باشد. بنابراین، سیستم ایمنی را می‌توان با اتوفاژی تنظیم کرد. با توجه به این‌که آپوپتوز معمولا به خاتمه عفونت و التهاب کمک می‌کند، مقاومت به آپوپتوز به‌عنوان یک مکانیسم مهم آرتریت روماتوئید پیشنهاد شده است. اتوفاژی با جلوگیری از آپوپتوز می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم بقا عمل کند (۶۶). مطالعات اخیر نقش اتوفاژی را در مقاومت به آپوپتوز و ایمونوپاتوژنز آرتریت روماتوئید برجسته کرده است. مشخص شده است که اتوفاژی، یک فرآیند سلولی است که اندامک‌ها و پروتئین‌های آسیب‌دیده را تجزیه و بازیافت می‌کند. فرآیند اتوفاژی در آرتریت روماتوئید تنظیم نشده است که این موضوع می‌تواند منجر به افزایش مقاومت در برابر آپوپتوز شود که باعث دخالت آن در پاتوژنز بیماری می‌شود (۶۸, ۶۹).

باتوجه به یافته‌های مطالعاتی که در بالا مورد بحث قرار گرفت، در این بخش ما ارتباط اتوفاژی و بقای سلولی را با پاتوژنز آرتریت روماتوئید بررسی می‌کنیم. یکی از مهم‌ترین عملکردهای حیاتی آپوپتوز در سیستم ایمنی بدن تنظیم التهاب از طریق تعدیل سیستم ایمنی و تولید واسطه‌های التهابی است. مطالعات مرتبط در این زمینه نشان داده است که واسطه‌های آپوپتوز و میزان آپوپتوز در سینوویوم بیماران آرتریت روماتوئید کاهش یافته است و به نظر می‌رسد که سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید به آپوپتوز مقاوم باشند (۷۰, ۷۱). بررسی‌ها بر روی سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید نشان داد که تغییراتی در مکانیسم‌های مولکولی از جمله مسیرهای سیگنالینگ این سلول‌ها رخ داده است که آن‌ها را به یک سلول تهاجمی تبدیل می‌کند (۷۲). به نظر می‌رسد که سطح پایین آپوپتوز در سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید نتیجه اختلال در اتوفاژی و برخی مکانیسم‌های درون سلولی باشد. این اتفاقات به‌عنوان اصلی‌ترین عامل تخریب استخوان و غضروف در بیماران آرتریت روماتوئید در نظر گرفته می‌شوند (۷۳). همانطور که قبل‌تر اشاره شد آپوپتوز و اتوفاژی اهداف متفاوتی دارند. اتوفاژی می‌تواند به‌عنوان یک فرایند بالقوه برای محافظت از سلول‌های FLS از آپوپتوز و افزایش بقای آنها در نظر گرفته شود. در پاسخ به استرس شبکه اندوپلاسمی، اتوفاژی در FLS آرتریت روماتوئید

در مقایسه با سلول‌های FLS بیماران استئوآرتریت افزایش بیشتری نشان می‌دهد. علاوه‌براین، به خوبی مشخص شده است که سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید از سلول‌های FLS بیماران استئوآرتریت نسبت به آپوپتوز مقاوم‌تر هستند (۶۲). گذشته از آن، تجزیه و تحلیل بافت سینوویال به دست آمده از بیماران آرتریت روماتوئید ارتباط منفی یا رابطه معکوسی بین میزان آپوپتوز و اتوفاژی را نشان می‌دهد که پیشنهادکننده این موضوع می‌باشد که مکانیسم اتوفاژی می‌تواند در مقاومت در برابر آپوپتوز در سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید دخیل باشد (۷۴, ۷۵). TNFα یک سایتوکاین التهابی مهم در پاتوژنز آرتریت روماتوئید است و نشان داده شده است که این سایتوکاین می‌تواند در القای اتوفاژی در سلول‌های مختلف سیستم ایمنی و سلول‌های غیرایمنی مانند سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید نقش داشته باشد (۷۶, ۷۷). یک مطالعه بر روی بیماران آرتریت روماتوئید نشان داد که ارتباطی بین افزایش اتوفاژی و مقاومت به Methotrexate (MTX) وجود دارد. در مطالعه‌ای نشان داده شد که القای اتوفاژی منجر به مقاومت به درمان با MTX در فیبروبلاست‌های بیماران آرتریت روماتوئید خواهد شد (۷۸). درواقع هنگامی که اتوفاژی در سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید مسدود می‌شود، آپوپتوز القاشده به واسطه MTX به طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد (۷۶). علاوه‌براین، یک مطالعه بر روی مدل موشی آرتریت نشان داد که مهار اتوفاژی می‌تواند آپوپتوز را در سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید افزایش دهد و منجر به کاهش التهاب در سینوویال شود (۷۷). این داده‌ها، این تصور را که مکانیسم اتوفاژی می‌تواند نقش مهمی در مقاومت به آپوپتوز داشته باشد، پشتیبانی می‌کند و به نظر می‌رسد که سرکوب اتوفاژی ممکن است اثرات مفید بالقوه‌ای در درمان بیماران آرتریت روماتوئید داشته باشد.

۳.۳. اتوفاژی و هموستاز لنفوسیت‌ها

بررسی لنفوسیت‌های T و B نشان می‌دهد که این سلول‌ها قادر به زنده ماندن در شرایطی استرس شبکه اندوپلاسمی و محرومیت از مواد غذایی هستند (۷۸). فعال شدن لنفوسیت‌های T از طریق مسیرهای سیگنالینگ T cell receptor (TCR) وابسته به سطح سیتوپلاسمی کلسیم است و ثابت شده است که اتوفاژی می‌تواند میزان کلسیم درون سیتوزولی را تنظیم کند. بنابراین، اتوفاژی می‌تواند به طور غیرمستقیم فعال‌سازی سلول‌های T را تنظیم کند (۷۹). درواقع، مهار اتوفاژی فعال شدن لنفوسیت‌های Tرا مهار می‌کند. مطالعات در این زمینه نشان داده‌اند که دستکاری ژنتیکی در ژن‌های مرتبط با اتوفاژی مانند Atg7 منجر به کاهش سطح ATP و اینترلوکین ۲ می‌شود که برای فعال شدن و تکامل لنفوسیت‌های T ضروری است. بنابراین مهار اتوفاژی می‌تواند با سرکوب سلول‌های T همراه باشد (۸۰). نشان داده شده است که افزایش اتوفاژی مانع از آپوپتوز در سلول‌های FLS می‌گردد، در حالی که کاهش اتوفاژی منجر به افزایش آپوپتوز در سلول‌های T می شود که منجر به از بین رفتن مزمن سلول‌های T و لنفوسیتوپنی می‌شود (۶۹).

مطالعه جالب دیگری بر روی بیماران آرتریت روماتوئید و مدل موش CIA انجام شد جهت بررسی این مساله که آیا اتوفاژی در سلول‌های CD4 + T دچار اختلال می‌باشد یا خیر و در صورت اختلال در اتوفاژی آیا این پدیده می‌تواند منجر به اختلال در هموستاز سلول‌های T شود؟ در همین راستا، یافته‌ها نشان داد که اتوفاژی در سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های CD4 + T که در محل التهاب در بیماران آرتریت روماتوئید حضور داشتند، به صورت معنی‌داری افزایش یافته است. هم چنین مقاومت به آپوپتوز بالا نیز در سلول‌های CD4 + T که از بیماران آرتریت روماتوئید جدا شده بودند، مشاهده شد. مهار اتوفاژی با استفاده از هیدروکسی کلروکین در سلول‌های CD4 + T با کاهش مقاومت به آپوپتوز همراه بود. این مکانیسم‌ها ممکن است در پاتوژنز آرتریت روماتوئید دخیل باشند، به گونه‌ای که مهار اتوفاژی شدت آرتریت و بروز بیماری در مدل موش CIA را کاهش می‌دهد (۶۶).

داده‌های مشابهی درمورد لنفوسیت‌های B وجود دارد. مطالعات در این زمینه نشان داده است که اتوفاژی هم برای بلوغ و هم برای حفظ سلول‌های B ضروری است (۸۱, ۸۲). همچنین گزارش شده است که اتوفاژی در تمایز پلاسماسل‌ها نقش دارد (۸۳). از طرفی دیگر به نظر می‌رسد که تولید بیش از حد اتوآنتی‌بادی توسط پلاسماسل‌ها در بیماران آرتریت روماتوئید ممکن است با اتوفاژی مرتبط باشد (۸۴). مهار اتوفاژی می‌تواند ترشح بیش از حد آنتی‌بادی توسط پلاسماسل‌ها را سرکوب کند و آن‌ها را مستعد آپوپتوز کند (۸۵). با توجه به این نتایج اتوفاژی می‌تواند منجر به حفظ سلول‌های B و T خود واکنش‌گر شود و در نتیجه التهاب مزمن را در بیماری آرتریت روماتوئید حفظ می‌کند. اگرچه مطالعات بیشتری برای روشن شدن نقش دقیق اتوفاژی در التهاب مزمن آرتریت روماتوئید نیاز است.

۴.۳. کاربرد بالینی اتوفاژی در درمان بیماری آرتریت روماتوئید

بسیاری از مطالعات نقش اتوفاژی را در تحمل ایمونولوژیک نشان داده‌اند. ارائه آنتی‌ژن‌های سیتوزولی از طریق مسیر MHC کلاس ۲ نه تنها در پاسخ ایمنی اکتسابی دخالت دارد بلکه می‌تواند نقش بسیار مهمی را نیز در تحمل به خود

بـازی کنـد (۸۶). بـا توجـه بـه این‌کـه اتوفـاژی در هموسـتاز سیسـتم ایمنـی اکتسـابی و ذاتـی نقـش دارد، بنابرایـن دسـتکاری اتوفـاژی می‌توانـد بـه عنـوان یـک رویکـرد درمانـی بالقـوه و جدیـد در درمـان آرتریـت روماتوئیـد در نظـر گرفتـه شـود. داروهـای مهارکننـده اتوفـاژی از قبیـل Hydroxychloroquine (HCQ) و کلروکیـن در طـول تاریـخ بـا موفقیـت بـرای درمـان بیمـاران Systemic lupus erythematosus (SLE) و آرتریـت روماتوئیـد تجویـز شـده انـد و موثـر بـودن آن‌هـا نشـان داده شـده اسـت (۸۷, ۸۸). نشـان داده شـده اسـت کـه کروکیـن قـادر بـه مهـار تمایـز استئوکلاسـت‌ها و همچنیـن ارائـه آنتـی‌ژن بـه سـلول‌های T اسـت (۸۹, ۹۰). همچنیـن بـه خوبـی مشـخص شـده اسـت کـه مکانیسـم اتوفـاژی بـه طـور فعـال در هـر دو فرآینـد نقـش دارد. علاوه‌برایـن، نشـان داده شـده اسـت کـه TNFα سـیتوکین اصلـی در پاتوژنـز آرتریـت روماتوئیـد می‌باشـد، بـه طـور مسـتقیم در القـای اتوفـاژی در سـلول‌های مختلـف نقـش دارد (۹۱). بـا ایـن حـال، هیـچ بررسـی در مـورد نقـش داروهـای ضـد TNF در اتوفـاژی صـورت نگرفتـه اسـت. واضـح اسـت کـه سـیتوکاین TNF-α باعـث اتوفـاژی می‌شـود و اتوفـاژی بـا مقاومـت بـه آپوپتـوز در آرتریـت روماتوئیـد همـراه اسـت. بنابرایـن، داروهـای ضـد TNF می‌تواننـد بـه عنـوان یـک مهارکننـده اتوفـاژی عمـل کننـد کـه منجـر بـه فعـال شـدن مجـدد آپوپتـوز می‌شـوند. درمـان فیبروبلاسـت‌های سـینوویال بـه مـدت ۸ هفتـه بـا Infliximab یـا Etanercept کـه داروهـای ضـد TNF هسـتند سـطح آپوپتـوز را در ایـن سـلول‌ها افزایـش داد (۹۲, ۹۴). مهـار اتوفـاژی در مراحـل اولیـه بیمـاری توسـط 3-MA می‌توانـد رویکـرد درمانـی دیگـری بـرای درمـان بیمـاران آرتریـت روماتوئیـد در آینـده نزدیـک باشـد. تحقیقـات در مـورد اثـرات مفیـد مهـار اتوفـاژی در آرتریـت روماتوئیـد آغـاز شـده اسـت. در ایـن زمینـه، مطالعاتـی انجـام شـده اسـت کـه نقـش مهارکننده‌هـای اتوفـاژی را در فعال‌سـازی مجـدد آپوپتـوز و ارائـه پپتیدهـای سـیترولینه شـده ارزیابـی نمـوده اسـت (۷۴). مطالعـات در ایـن زمینـه نشـان داده‌انـد کـه اسـتفاده از 3-MA می‌توانـد اثـرات محافظتـی علیـه اترواسـکلروزیس داشـته باشـد کـه ممکـن اسـت بـه خـواص ضـد التهابـی آن مرتبـط باشـد (۹۵) نشـان داده شـده اسـت کـه تعـادل بیـن آپوپتـوز و اتوفـاژی نقـش اساسـی در پاسـخ بـه درمـان بیمـاران آرتریـت روماتوئیـد دارد. بـه عنـوان نمونـه، متوترکسـات (MTX)، کـه یـک داروی رایـج در درمـان آرتریـت روماتوئیـد اسـت، قابلیـت القـای اتوفـاژی در سینوویوسـیت‌های شـبه فیبروبلاسـتی را دارد و در نتیجـه منجـر بـه مقاومـت بـه آپوپتـوز می‌شـود. از سـوی دیگـر، مسـدود کـردن Beclin-1 توسـط RNA مداخلـه گـر کوچـک Small interfering RNA (siRNA) می‌توانـد بـا افزایـش میـزان آپوپتـوز سینوویوسـیت‌های شـبه فیبروبلاسـتی مرتبـط باشـد (۷۶). بـا توجـه بـه ایـن نتایـج، درمـان ترکیبـی MTX بـه همـراه مهارکننده‌هـای اتوفـاژی ممکـن اسـت در مقایسـه بـا درمـان MTX بـه تنهایـی در درمـان بیمـاران آرتریـت روماتوئیـد موثرتـر باشـد.

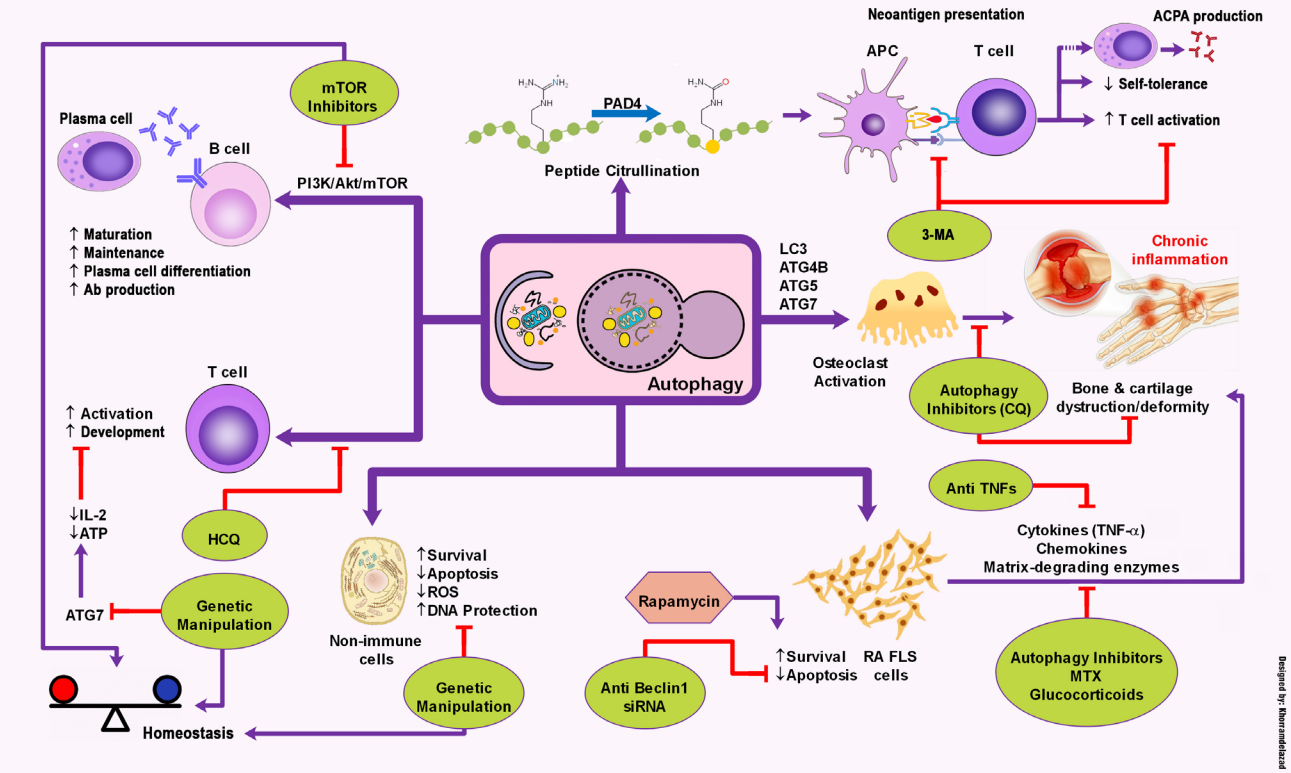
گلوکوکورتیکوئیدهـا بـه دلیـل خـواص سـرکوب کنندگـی سیسـتم ایمنـی و ضـد التهابی‌شـان یکـی دیگـر از داروهـای رایـج مـورد اسـتفاده در درمـان آرتریـت روماتوئیـد هسـتند. یکـی از عـوارض جانبـی مهـم اسـتفاده از گلوکوکورتیکوئیدهـا کاهـش تراکـم اسـتخوان اسـت. تحقیقـات در مـورد ایـن موضـوع نشـان داد کـه گلوکوکورتیکوئیدهـا یـک اثـر پیـش اتوفـاژی بـر سـلول‌های بنیـادی مغـز اسـتخوان Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) دارنـد. ایـن مطالعـه همچنیـن نشـان داد کـه فعـال شـدن اتوفـاژی و بـه دنبـال آن تجویـز گلوکوکورتیکوئیـد منجـر بـه تکثیـر و مقاومـت بـه آپوپتـوز سـلول‌های BMSCs می‌شـود (۹۶). مطالعـه بـر روی سـلول‌های مزانشـیمی نشـان داد کـه القـای اتوفـاژی توسـط راپامایسـین می‌توانـد آپوپتـوز ناشـی از دگزامتـازون را مهـار کنـد. از سـوی دیگـر، اسـتفاده از مسـدودکننده‌های اتوفـاژی ماننـد 3-MA می‌توانـد میـزان آپوپتـوز را افزایـش دهـد (۹۷).

ناهنجاری‌هایـی در مسـیر سـیگنالینگ The mammalian target of rapamycin (mTOR) در بیمـاران مختلـف گـزارش شـده اسـت (۹۸). علاوه‌برایـن، شـروع ایـن مسـیر می‌توانـد بـا مقاومـت بـه آپوپتـوز، تکثیـر، فعـال شـدن و بقـای لنفوسـیت‌ها (سـلول‌های B و T) در بیمـاران آرتریـت روماتوئیـد مرتبـط باشـد (۹۹). مهـار مسـیر سـیگنالینگ mTOR از طریـق تعدیـل اتوفـاژی می‌توانـد یـک راه جایگزیـن بـرای درمـان آرتریـت روماتوئید باشـد. بررسـی بـر روی گـروه بزرگـی از بیمـاران آرتریـت روماتوئیـد نشـان داد کـه درمـان ترکیبـی MTX بـه همـراه مهارکننـده mTOR نسـبت بـه تـک درمانـی بـا MTX نتیجـه بهتـری را در درمـان بیمـاران بـه همـراه داشـته باشـد. ایـن نتایـج پیشـنهاد می‌کنـد کـه بـرای افزایـش کارایـی درمـان، مهارکننده‌هـای اتوفـاژی بایـد بـه درمـان اسـتاندارد آرتریـت روماتوئیـد اضافـه شـود (۱۰۰).

۴. نتایج

اساسـا عوامـل بیولوژیـک بـه عنـوان یـک انقـلاب در رویکـرد بالینـی بیماری‌هـای خودایمنـی از جملـه آرتریـت روماتوئیـد در نظـر گرفتـه می‌شـود. هـدف اصلـی رویکردهـای درمانـی جدیـد، کاهـش علائـم بیمـاری و بهبـود درمـان اسـت. همانطـور کـه قبـلا ذکـر شـد، اتوفـاژی بـه عنـوان یـک فرآینـد فیزیولوژیکـی مهـم شـناخته شـده اسـت و می‌توانـد در ایمونوپاتوژنـز بیمـاران خودایمـن شـرکت کنـد. بـه طـور خـاص، نشـان داده شـده اسـت کـه اتوفـاژی می‌توانـد بـه طـور مسـتقیم بقـای سـلول‌های ایمنـی و غیـر ایمنـی، سیترولیناسـیون پپتیدهـا، ارائـه پپتیدهـای

سیترولینه، و بلوغ سلول‌های ایمنی و غیر ایمنی مانند استئوکلاست‌ها و سلول‌های B و T را افزایش دهد. (شکل ۱) با این حال، مکانیسم‌های اصلی و دقیق تنظیم اتوفاژی در سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید هنوز به طور کامل شناخته نشده است.



تصویر ۱. این شکل نقش احتمالی اتوفاژی را در پیشرفت و پاتوژنز بیماری آرتریت روماتوئید نشان می‌دهد (۱۹). اتوفاژی می‌تواند نقش مهمی در پیشرفت و پاتوژنز آرتریت روماتوئید به طرق مختلف ایفا کند، به عنوان مثال، پردازش و ارائه آنتی‌ژن‌های سیترولینه، تکامل و فعال شدن استئوکلاست‌ها، بقای سلول‌های ایمنی و غیرایمنی مانند سلول‌های FLS، تکامل و فعال سازی لنفوسیت‌های B و T، تولید سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها، آنزیم‌ها و آنتی‌بادی‌ها. به طور کلی، این شکل نشان می‌دهد که چگونه اتوفاژی و مکانیسم‌های مرتبط با آن می‌توانند سلول‌های مختلف ایمنی و غیر ایمنی را تحت تاثیر قرار دهند که در نهایت منجر به اختلال در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و همچنین مشارکت در پاتوژنز آرتریت روماتوئید شوند. علاوه بر این، مسدودکننده و القاکننده اتوفاژی و اثرات آن‌ها در درمان آرتریت روماتوئید در این شکل نیز نشان داده شده است.

با این وجود، این احتمال وجود دارد که افزایش میزان اتوفاژی در این سلول‌ها مسئول مقاومت به آپوپتوز، تکثیر و تولید واسطه‌های التهابی توسط این سلول‌ها باشد که در نهایت منجر به تخریب بیشتر مفاصل و غضروف در بیماران آرتریت روماتوئید می‌شود. علاوه‌براین، اتوفاژی در استئوکلاست‌های جدا شده از مدل تجربی بیماری و آرتریت روماتوئید افزایش یافته است. فعالیت بیش از حد اتوفاژی در این سلول‌ها می‌تواند منجر به استئوکلاستوژنز و تحلیل استخوان شود که در نهایت منجر به تخریب شدید استخوان و غضروف می‌شود. این داده‌ها نشان می‌دهد که اتوفاژی می‌تواند یک هدف درمانی بالقوه در آینده نزدیک باشد. فعالیت بیش از حد اتوفاژی در این سلول‌ها می‌تواند منجر به استئوکلاستوژنز و تحلیل استخوان شود که در نهایت منجر به تخریب شدید استخوان و غضروف می‌شود. این داده‌ها نشان می‌دهد که اتوفاژی می‌تواند یک هدف درمانی بالقوه در آینده نزدیک باشد زیرا که علاوه بر نقش آن در پیشرفت بیماری می‌تواند رویکرد درمانی جدیدی را برای این بیماری در آینده به ما ارائه کند.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از تمامی اساتید و بزرگوارانی که در این مطالعه ما را یاری رساندند، کمال قدردانی و تشکر را داریم.

مشارکت نویسندگان:

م.ع.: نگارش نسخه اولیه مقاله؛ م.ج.م ور.ب.: طراحی مطالعه و ویرایش مقاله؛ ح.خ.د.آ.: طراحی شکل و بازبینی مقاله؛ ج.ک و م. م.: ایده مطالعه و ویرایش نسخه اول مقاله؛ همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

حمایت مالی/معنوی:

ندارد.

تضاد منافع:

نویسندگان اظهار داشتند که فاقد هرگونه تضاد منافع هستند.

References

1. Azamian Jazi A, Faramarzi M, Salesi M, Jafari Shapor Abadi Y. Effects of aerobic training on some inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Koomesh J*. 1389;**12**(2):181-8. Persian.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;**376**(9746):1094-108. [PubMed ID:20870100]. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
3. Masoumi M, Hashemi N, Moadab F, Didehdar M, Farahani R, Khorramdelazad H, et al. Immunometabolism Dysfunction in the Pathophysiology and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Curr Med Chem*. 2023;**30**(27):3119-36. [PubMed ID:36082869]. https://doi.org/10.2174/0929867329666220907151213.
4. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, Ekbom A, Eklund A, Hoglund CO, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;**181**(11):1217-22. [PubMed ID:20203245]. https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1338OC.
5. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum*. 2009;**61**(10):1441-6. [PubMed ID:19790122]. https://doi.org/10.1002/art.24672.
6. Karami J, Aslani S, Tahmasebi MN, Mousavi MJ, Sharafat Vaziri A, Jamshidi A, et al. Epigenetics in rheumatoid arthritis; fibroblast-like synoviocytes as an emerging paradigm in the pathogenesis of the disease. *Immunol Cell Biol*. 2020;**98**(3):171-86. [PubMed ID:31856314]. https://doi.org/10.1111/imcb.12311.
7. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene*. 2019;**702**:8-16. [PubMed ID:30904715]. https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.033.
8. Aslani S, Mahmoudi M, Karami J, Jamshidi AR, Malekshahi Z, Nicknam MH. Epigenetic alterations underlying autoimmune diseases. *Autoimmun*. 2016;**49**(2):69-83. [PubMed ID:26761426]. https://doi.org/10.3109/08916934.2015.1134511.
9. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2012;**51 Suppl 5**:v3-11. [PubMed ID:22718924]. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes113.
10. Masoumi M, Alesaeidi S, Khorramdelazad H, Behzadi M, Baharlou R, Alizadeh-Fanalou S, et al. Role of T Cells in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Focus on Immunometabolism Dysfunctions. *Inflamm*. 2023;**46**(1):88-102. [PubMed ID:36215002]. https://doi.org/10.1007/s10753-022-01751-9.
11. Schett G, Firestein GS. Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;**69**(5):787-9. [PubMed ID:20299352]. https://doi.org/10.1136/ard.2009.121657.
12. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ*. 2009;**181**(11):787-96. [PubMed ID:19884297]. [PubMed Central ID:PMC2780484]. https://doi.org/10.1503/cmaj.091391.
13. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2003;**30**(6):1182-90.
14. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;**2014**(6):CD000957. [PubMed ID:24916606]. [PubMed Central ID:PMC7047041]. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000957.pub2.
15. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;**69**(3):522-8. [PubMed ID:19854715]. [PubMed Central ID:PMC2927681]. https://doi.org/10.1136/ard.2009.118935.
16. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009;**68**(7):1136-45. [PubMed ID:18753157]. https://doi.org/10.1136/ard.2008.091025.
17. Choy EH, Smith C, Dore CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatol (Oxford)*. 2005;**44**(11):1414-21. [PubMed ID:16030080]. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei031.
18. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;**148**(2):124-34. [PubMed ID:18025440]. https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192.
19. Karami J, Masoumi M, Khorramdelazad H, Bashiri H, Darvishi P, Sereshki HA, et al. Role of autophagy in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Latest evidence and therapeutic approaches. *Life Sci*. 2020;**254**:117734. [PubMed ID:32380080]. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117734.
20. Buckland J. Rheumatoid arthritis: Autophagy: a dual

role in the life and death of RASFs. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;**9**(11):637. [PubMed ID:24080860]. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.148.
21. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev*. 2007;**21**(22):2861-73. [PubMed ID:18006683]. https://doi.org/10.1101/gad.1599207.
22. Baehrecke EH. Autophagy: dual roles in life and death? *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;**6**(6):505-10. [PubMed ID:15928714]. https://doi.org/10.1038/nrm1666.
23. Ghadimi P, Fazeli M, Jalilian FA, Behboudi E, Pourhossain B. Autophagy role as a double-edged sword in anesthesiology and critical care. *J Cell Mol Anesth*. 2021;**6**(1).
24. Yin Z, Pascual C, Klionsky DJ. Autophagy: machinery and regulation. *Microb Cell*. 2016;**3**(12):588-96. [PubMed ID:28357331]. [PubMed Central ID:PMC5348978]. https://doi.org/10.15698/mic2016.12.546.
25. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*. 2004;**6**(4):463-77. [PubMed ID:15068787]. https://doi.org/10.1016/s1534-5807(04)00099-1.
26. Shakerimoghadam F, Dejamfekr M, Ghaffari S, Ahmadian S, Khaleghian A. [Arsenic trioxide induction autophagy in human acute promyelocytic leukemia]. *Koomesh J*. 2018;**20**(4). Persian.
27. Dai Y, Hu S. Recent insights into the role of autophagy in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 2016;**55**(3):403-10.
28. Takahashi Y, Meyerkord CL, Hori T, Runkle K, Fox TE, Kester M, et al. Bif-1 regulates Atg9 trafficking by mediating the fission of Golgi membranes during autophagy. *Autophagy*. 2011;**7**(1):61-73. [PubMed ID:21068542]. [PubMed Central ID:PMC3039731]. https://doi.org/10.4161/auto.7.1.14015.
29. Yla-Anttila P, Vihinen H, Jokitalo E, Eskelinen EL. 3D tomography reveals connections between the phagophore and endoplasmic reticulum. *Autophagy*. 2009;**5**(8):1180-5. [PubMed ID:19855179]. https://doi.org/10.4161/auto.5.8.10274.
30. Ravikumar B, Moreau K, Jahreiss L, Puri C, Rubinsztein DC. Plasma membrane contributes to the formation of pre-autophagosomal structures. *Nat Cell Biol*. 2010;**12**(8):747-57. [PubMed ID:20639872]. [PubMed Central ID:PMC2923063]. https://doi.org/10.1038/ncb2078.
31. Mehrpour M, Esclatine A, Beau I, Codogno P. Overview of macroautophagy regulation in mammalian cells. *Cell Res*. 2010;**20**(7):748-62. [PubMed ID:20548331]. https://doi.org/10.1038/cr.2010.82.
32. Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, Higuchi Y, Hikoso S, Taniike M, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med*. 2007;**13**(5):619-24. [PubMed ID:17450150]. https://doi.org/10.1038/nm1574.
33. Cuervo AM, Bergamini E, Brunk UT, Droge W, Ffrench M, Terman A. Autophagy and aging: the importance of maintaining "clean" cells. *Autophagy*. 2005;**1**(3):131-40. [PubMed ID:16874025]. https://doi.org/10.4161/auto.1.3.2017.
34. Huang YH, Al-Aidaroos AQ, Yuen HF, Zhang SD, Shen HM, Rozycka E, et al. A role of autophagy in PTP4A3-driven cancer progression. *Autophagy*. 2014;**10**(10):1787-800. [PubMed ID:25136802]. [PubMed Central ID:PMC4198363]. https://doi.org/10.4161/auto.29989.
35. Heraud C, Griffiths A, Pandruvada SN, Kilimann MW, Pata M, Vacher J. Severe neurodegeneration with impaired autophagy mechanism triggered by ostm1 deficiency. *J Biol Chem*. 2014;**289**(20):13912-25. [PubMed ID:24719316]. [PubMed Central ID:PMC4022863]. https://doi.org/10.1074/jbc.M113.537233.
36. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature*. 2011;**469**(7330):323-35. [PubMed ID:21248839]. [PubMed Central ID:PMC3131688]. https://doi.org/10.1038/nature09782.
37. Gyorgy B, Toth E, Tarcsa E, Falus A, Buzas EI. Citrullination: a posttranslational modification in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;**38**(10):1662-77. [PubMed ID:16730216]. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.03.008.
38. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, Darrah E, Haque UJ, Lee DM, et al. Immune-Mediated Pore-Forming Pathways Induce Cellular Hypercitrullination and Generate Citrullinated Autoantigens in Rheumatoid Arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;**5**(209). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006869.
39. Lundberg K, Nijenhuis S, Vossenaar ER, Palmblad K, van Venrooij WJ, Klareskog L, et al. Citrullinated proteins have increased immunogenicity and arthritogenicity and their presence in arthritic joints correlates with disease severity. *Arthritis Res Ther*. 2005;**7**:1-10.
40. Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and Autoimmunity. In: Perricone C, Shoenfeld Y, editors. *Mosaic of Autoimmunity The Novel Factors of Autoimmune Diseases*. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2019. p. 117-26.
41. Sorice M, Iannuccelli C, Manganelli V, Capozzi A, Alessandri C, Lococo E, et al. Autophagy generates citrullinated peptides in human synoviocytes: a possible trigger for anti-citrullinated peptide antibodies. Rheumatol (*Oxford*). 2016;**55**(8):1374-85. [PubMed ID:27074807]. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew178.
42. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev*. 1999;**20**(3):345-57. [PubMed ID:10368775]. https://doi.org/10.1210/edrv.20.3.0367.
43. Wang K, Niu J, Kim H, Kolattukudy PE. Osteoclast precursor differentiation by MCPIP via oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and autophagy. *J Mol Cell Biol*. 2011;**3**(6):360-8. [PubMed ID:21990425]. [PubMed Central ID:PMC3234012]. https://doi.org/10.1093/jmcb/mjr021.
44. Lin NY, Beyer C, Giessl A, Kireva T, Scholtysek C, Uder-

hardt S, et al. Autophagy regulates TNFalpha-mediated joint destruction in experimental arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;**72**(5):761-8. [PubMed ID:22975756]. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201671.

45. Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*. 2007;**65**(12 Pt 2):S147-51. [PubMed ID:18240539]. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00353.x.
46. Sato K, Takayanagi H. Osteoclasts, rheumatoid arthritis, and osteoimmunology. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;**18**(4):419-26. [PubMed ID:16763464]. https://doi.org/10.1097/01.bor.0000231912.24740.a5.
47. Zhu L, Wang H, Wu Y, He Z, Qin Y, Shen Q. The Autophagy Level Is Increased in the Synovial Tissues of Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Is Correlated with Disease Severity. *Mediators Inflamm*. 2017;**2017**:7623145. [PubMed ID:28255205]. [PubMed Central ID:PMC5309404]. https://doi.org/10.1155/2017/7623145.
48. DeSelm CJ, Miller BC, Zou W, Beatty WL, van Meel E, Takahata Y, et al. Autophagy proteins regulate the secretory component of osteoclastic bone resorption. *Dev Cell*. 2011;**21**(5):966-74. [PubMed ID:22055344]. [PubMed Central ID:PMC3244473]. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.08.016.
49. Knowles HJ, Athanasou NA. Acute hypoxia and osteoclast activity: a balance between enhanced resorption and increased apoptosis. *J Pathol*. 2009;**218**(2):256-64. [PubMed ID:19291710]. https://doi.org/10.1002/path.2534.
50. Zhao Y, Chen G, Zhang W, Xu N, Zhu JY, Jia J, et al. Autophagy regulates hypoxia-induced osteoclastogenesis through the HIF-1alpha/BNIP3 signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2012;**227**(2):639-48. [PubMed ID:21465467]. https://doi.org/10.1002/jcp.22768.
51. Li RF, Chen G, Ren JG, Zhang W, Wu ZX, Liu B, et al. The adaptor protein p62 is involved in RANKL-induced autophagy and osteoclastogenesis. *J Histochem Cytochem*. 2014;**62**(12):879-88. [PubMed ID:25163928]. [PubMed Central ID:PMC4244301]. https://doi.org/10.1369/0022155414551367.
52. McAnulty RJ. Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function and role in disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;**39**(4):666-71. [PubMed ID:17196874]. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.11.005.
53. Mousavi MJ, Karami J, Aslani S, Tahmasebi MN, Vaziri AS, Jamshidi A, et al. Transformation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis; from a friend to foe. *Auto Immun Highlights*. 2021;**12**(1):3. [PubMed ID:33546769]. [PubMed Central ID:PMC7863458]. https://doi.org/10.1186/s13317-020-00145-x.
54. Karami J, Farhadi E, Delbandi AA, Shekarabi M, Tahmasebi MN, Sharafat Vaziri A, et al. Evaluation of TAK-242 (Resatorvid) Effects on Inflammatory Status of Fibroblast-like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis and Trauma Patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021;**20**(4):453-64. [PubMed ID:34418899].
55. Mousavi MJ, Farhadi E, Vodjgani M, Karami J, Tahmasebi MN, Sharafat Vaziri A, et al. Role of Fibroblast Activation Protein Alpha in Fibroblast-like Synoviocytes of Rheumatoid Arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021;**20**(3):338-49. [PubMed ID:34134455]. https://doi.org/10.18502/ijaai.v20i3.6335.
56. Masoumi M, Bashiri H, Khorramdelazad H, Barzaman K, Hashemi N, Sereshki HA, et al. Destructive roles of fibroblast-like synoviocytes in chronic inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis. *Inflamm*. 2021;**44**:466-79.
57. Neumann E, Lefevre S, Zimmermann B, Gay S, Muller-Ladner U. Rheumatoid arthritis progression mediated by activated synovial fibroblasts. *Trends Mol Med*. 2010;**16**(10):458-68. [PubMed ID:20739221]. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.07.004.
58. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;**233**(1):233-55. [PubMed ID:20193003]. [PubMed Central ID:PMC2913689]. https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x.
59. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Backhaus M, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2013;**72**(5):665-71. [PubMed ID:22679298]. [PubMed Central ID:PMC3618684]. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201469.
60. Firestein GS, Yeo M, Zvaifler NJ. Apoptosis in rheumatoid arthritis synovium. *J Clin Invest*. 1995;**96**(3):1631-8. [PubMed ID:7657832]. [PubMed Central ID:PMC185789]. https://doi.org/10.1172/JCI118202.
61. Kim EK, Kwon JE, Lee SY, Lee EJ, Kim DS, Moon SJ, et al. IL-17-mediated mitochondrial dysfunction impairs apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through activation of autophagy. *Cell Death Dis*. 2017;**8**(1):e2565. [PubMed ID:28102843]. [PubMed Central ID:PMC5386390]. https://doi.org/10.1038/cddis.2016.490.
62. Shin YJ, Han SH, Kim DS, Lee GH, Yoo WH, Kang YM, et al. Autophagy induction and CHOP under-expression promotes survival of fibroblasts from rheumatoid arthritis patients under endoplasmic reticulum stress. *Arthritis Res Ther*. 2010;**12**(1):R19. [PubMed ID:20122151]. [PubMed Central ID:PMC2875648]. https://doi.org/10.1186/ar2921.
63. Connor AM, Mahomed N, Gandhi R, Keystone EC, Berger SA. TNFalpha modulates protein degradation pathways in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther*. 2012;**14**(2):R62. [PubMed ID:22417670]. [PubMed Central ID:PMC3446430]. https://doi.org/10.1186/ar3778.
64. Zhang F, Wang R, Liu B, Zhang L. A bibliometric analysis of autophagy in atherosclerosis from 2012 to 2021. *Front Pharmacol*. 2022;**13**:977870. [PubMed ID:36188570]. [PubMed Central ID:PMC9520361]. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.977870.
65. Meijer AJ, Codogno P. Signalling and autophagy regulation in health, aging and disease. *Mol Aspects Med*.

2006;**27**(5-6):411-25. [PubMed ID:16973212]. https://doi.org/10.1016/j.mam.2006.08.002.

66. van Loosdregt J, Rossetti M, Spreafico R, Moshref M, Olmer M, Williams GW, et al. Increased autophagy in CD4(+) T cells of rheumatoid arthritis patients results in T-cell hyperactivation and apoptosis resistance. *Eur J Immunol*. 2016;**46**(12):2862-70. [PubMed ID:27624289]. [PubMed Central ID:PMC5138112]. https://doi.org/10.1002/eji.201646375.
67. Eisenberg-Lerner A, Bialik S, Simon HU, Kimchi A. Life and death partners: apoptosis, autophagy and the cross-talk between them. *Cell Death Differ*. 2009;**16**(7):966-75. [PubMed ID:19325568]. https://doi.org/10.1038/cdd.2009.33.
68. Raj R, Thomas S, Gorantla V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *F1000Res*. 2022;**11**:466. [PubMed ID:36249997]. [PubMed Central ID:PMC9551388]. https://doi.org/10.12688/f1000research.112921.2.
69. Zhao J, Jiang P, Guo S, Schrodi SJ, He D. Apoptosis, Autophagy, NETosis, Necroptosis, and Pyroptosis Mediated Programmed Cell Death as Targets for Innovative Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2021;**12**:809806. [PubMed ID:35003139]. [PubMed Central ID:PMC8739882]. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.809806.
70. Ulgen E, Ozisik O, Sezerman OU. pathfindR: An R Package for Comprehensive Identification of Enriched Pathways in Omics Data Through Active Subnetworks. *Front Genet*. 2019;**10**:858. [PubMed ID:31608109]. [PubMed Central ID:PMC6773876]. https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00858.
71. Korb A, Pavenstadt H, Pap T. Cell death in rheumatoid arthritis. *Apoptosis*. 2009;**14**(4):447-54. [PubMed ID:19199037]. https://doi.org/10.1007/s10495-009-0317-y.
72. Pap T, Muller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2000;**2**(5):361-7. [PubMed ID:11094449]. [PubMed Central ID:PMC130137]. https://doi.org/10.1186/ar113.
73. Baier A, Meineckel I, Gay S, Pap T. Apoptosis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;**15**(3):274-9. [PubMed ID:12707581]. https://doi.org/10.1097/00002281-200305000-00015.
74. Kato M, Ospelt C, Gay RE, Gay S, Klein K. Dual role of autophagy in stress-induced cell death in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheumatol*. 2014;**66**(1):40-8. [PubMed ID:24449574]. https://doi.org/10.1002/art.38190.
75. Xu K, Xu P, Yao JF, Zhang YG, Hou WK, Lu SM. Reduced apoptosis correlates with enhanced autophagy in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res*. 2013;**62**(2):229-37. [PubMed ID:23178792]. https://doi.org/10.1007/s00011-012-0572-1.
76. Xu K, Cai YS, Lu SM, Li XL, Liu L, Li Z, et al. Autophagy induction contributes to the resistance to methotrexate treatment in rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells through high mobility group box chromosomal protein 1. *Arthritis Res Ther*. 2015;**17**:374. [PubMed ID:26702616]. [PubMed Central ID:PMC4718027]. https://doi.org/10.1186/s13075-015-0892-y.
77. Li S, Li F, Chen WJ, Deng C. AB0109 Autophagy inhibitor regulates apoptosis and proliferation of synovial fibroblasts through the inhibition of pi3k/akt pathway in collagen-induced arthritis rat model. *Am J Translational Res*. 2017;**9**(5):1084.2-. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.2044.
78. Gianchecchi E, Delfino DV, Fierabracci A. Recent insights on the putative role of autophagy in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;**13**(3):231-41. [PubMed ID:24184881]. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.007.
79. Mortensen M, Soilleux EJ, Djordjevic G, Tripp R, Lutteropp M, Sadighi-Akha E, et al. The autophagy protein Atg7 is essential for hematopoietic stem cell maintenance. *J Exp Med*. 2011;**208**(3):455-67. [PubMed ID:21339326]. [PubMed Central ID:PMC3058574]. https://doi.org/10.1084/jem.20101145.
80. Hubbard VM, Valdor R, Patel B, Singh R, Cuervo AM, Macian F. Macroautophagy regulates energy metabolism during effector T cell activation. *J Immunol*. 2010;**185**(12):7349-57. [PubMed ID:21059894]. [PubMed Central ID:PMC3046774]. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000576.
81. Miller BC, Zhao Z, Stephenson LM, Cadwell K, Pua HH, Lee HK, et al. The autophagy gene ATG5 plays an essential role in B lymphocyte development. *Autophagy*. 2008;**4**(3):309-14. [PubMed ID:18188005]. https://doi.org/10.4161/auto.5474.
82. Arsov I, Adebayo A, Kucerova-Levisohn M, Haye J, MacNeil M, Papavasiliou FN, et al. A role for autophagic protein beclin 1 early in lymphocyte development. *J Immunol*. 2011;**186**(4):2201-9. [PubMed ID:21239722]. [PubMed Central ID:PMC3070473]. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002223.
83. Le Minoux D, Mahendra A, Kaveri S, Limnios N, Friboulet A, Avalle B, et al. A novel molecular analysis of genes encoding catalytic antibodies. *Mol Immunol*. 2012;**50**(3):160-8. [PubMed ID:22325472]. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.01.004.
84. Oliva L, Cenci S. Autophagy in plasma cell pathophysiology. *Front Immunol*. 2014;**5**:103. [PubMed ID:24659989]. [PubMed Central ID:PMC3950468]. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00103.
85. Conway KL, Kuballa P, Khor B, Zhang M, Shi HN, Virgin HW, et al. ATG5 regulates plasma cell differentiation. *Autophagy*. 2013;**9**(4):528-37. [PubMed ID:23327930]. [PubMed Central ID:PMC3627668]. https://doi.org/10.4161/auto.23484.
86. Vomero M, Barbati C, Colasanti T, Perricone C, Novelli L, Ceccarelli F, et al. Autophagy and Rheumatoid Arthritis: Current Knowledges and Future Perspectives. *Front Immunol*. 2018;**9**:1577. [PubMed ID:30072986]. [PubMed

Central ID:PMC6058034]. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01577.
87. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;**76**(6):1101-36. [PubMed ID:28298374]. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708.
88. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacol*. 2015;**23**(5):231-69. [PubMed ID:26246395]. https://doi.org/10.1007/s10787-015-0239-y.
89. Xiu Y, Xu H, Zhao C, Li J, Morita Y, Yao Z, et al. Chloroquine reduces osteoclastogenesis in murine osteoporosis by preventing TRAF3 degradation. *J Clin Invest*. 2014;**124**(1):297-310. [PubMed ID:24316970]. [PubMed Central ID:PMC3871219]. https://doi.org/10.1172/JCI66947.
90. Ziegler HK, Unanue ER. Decrease in macrophage antigen catabolism caused by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation to T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;**79**(1):175-8. [PubMed ID:6798568]. [PubMed Central ID:PMC345685]. https://doi.org/10.1073/pnas.79.1.175.
91. Prescott JF, Nicholson VM. The effects of combinations of selected antibiotics on the growth of Corynebacterium equi. *J Vet Pharmacol Ther*. 1984;**7**(1):61-4. [PubMed ID:6561258]. https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1984.tb00880.x.
92. Pattacini L, Boiardi L, Casali B, Salvarani C. Differential effects of anti-TNF-alpha drugs on fibroblast-like synoviocyte apoptosis. *Rheumatol (Oxford)*. 2010;**49**(3):480-9. [PubMed ID:20040530]. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep358.
93. Catrina AI, Trollmo C, af Klint E, Engstrom M, Lampa J, Hermansson Y, et al. Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints: extended report. *Arthritis Rheum*. 2005;**52**(1):61-72. [PubMed ID:15641091]. https://doi.org/10.1002/art.20764.
94. Tikhonova IA, Yang H, Bello S, Salmon A, Robinson S, Hemami MR, et al. Enzyme-linked immunosorbent assays for monitoring TNF-alpha inhibitors and antibody levels in people with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2021;**25**(8):1-248. [PubMed ID:33555998]. [PubMed Central ID:PMC7898084]. https://doi.org/10.3310/hta25080.
95. Dai S, Wang B, Li W, Wang L, Song X, Guo C, et al. Systemic application of 3-methyladenine markedly inhibited atherosclerotic lesion in ApoE(-/-) mice by modulating autophagy, foam cell formation and immune-negative molecules. *Cell Death Dis*. 2016;**7**(12):e2498. [PubMed ID:27906187]. [PubMed Central ID:PMC5260998]. https://doi.org/10.1038/cddis.2016.376.
96. Wang L, Fan J, Lin YS, Guo YS, Gao B, Shi QY, et al. Glucocorticoids induce autophagy in rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep*. 2015;**11**(4):2711-6. [PubMed ID:25515523]. https://doi.org/10.3892/mmr.2014.3099.
97. Shen C, Gu W, Cai GQ, Peng JP, Chen XD. Autophagy protects meniscal cells from glucocorticoids-induced apoptosis via inositol trisphosphate receptor signaling. *Apoptosis*. 2015;**20**(9):1176-86. [PubMed ID:26108728]. https://doi.org/10.1007/s10495-015-1146-9.
98. Castellanos M, Gubern C, Kadar E. mTOR: exploring a new potential therapeutic target for stroke. In: Maiese K, editor. *Molecules to Medicine with mTOR*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2016.
99. Malemud CJ. Intracellular Signaling Pathways in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Cell Immunol*. 2013;**4**:160. [PubMed ID:24619558]. [PubMed Central ID:PMC3947501]. https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000160.
100. Bruyn GA, Tate G, Caeiro F, Maldonado-Cocco J, Westhovens R, Tannenbaum H, et al. Everolimus in patients with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a 3-month, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis*. 2008;**67**(8):1090-5. [PubMed ID:18037627]. https://doi.org/10.1136/ard.2007.078808.

KOOMESH

doi: 10.69107/koomesh-149455

Volume 26, Issue 3, May 2024

Research Article

The Latest Scientific Findings on Autophagy as a Double-Edged Sword in Progression and Treatment of Rheumatoid Arthritis

Mobina Emadi [1], Mohammad Javad Mousavi [2], Hossein Khorramdel Azad [3], Rasoul Baharlou[4], Maryam Masoumi [5**], Jafar Karami [6*]

[1]*Student Research Committee, Khomin Faculty of Medical Sciences, Khomin, Iran*

[2]*Department of Hematology, Faculty of Paramedicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

[3]*Department of Immunology, Faculty of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran*

[4]*Department of Immunology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran*

[5]*Shahid Beheshti Hospital, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran*

[6]*Department of Basic Sciences, Khomin Faculty of Medical Sciences, Khomin, Iran*

**Correspondings Affiliation:* Shahid Beheshti Hospital, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran. Email: m.masoumiy@gmail.com

***Correspondings Affiliation*: Department of Basic Sciences, Khomin Faculty of Medical Sciences, Khomin, Iran. Email: jafar_karami@yahoo.com

Received 27/11/2023; Accepted 06/02/2024

Abstract

Autophagy is an important intracellular physiological mechanism that breaks down cytoplasmic organelles and components for energy supply. Autophagy also monitors cells by removing intracellular pathogens, damaged organelles, and abnormally accumulated proteins, which protect cells. Indeed, autophagy preserves and survives the cells by tracking the cytosol. It has been documented that there are relationships between autophagy and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA). Autophagy is involved in various processes such as the development, survival, and proliferation of immune cells, thereby playing an important role in the pathogenesis of RA. In addition, autophagy is implicated in the process of protein citrullination, which is an important process in RA. It has been found that autophagy participates in the presentation of citrullinated peptides through MHC molecules to T lymphocytes, leading to immune response and chronic inflammation in RA.

Furthermore, the body of evidence shows that autophagy enhances apoptosis resistance, and increases osteoclastogenesis (destruction of bone tissue), which ultimately leads to severe destruction of bone and cartilage. Due to the important role of autophagy in RA pathogenesis, we investigated the role of autophagy in important mechanisms involved in RA. This review article presents the autophagy involvement in mechanisms such as protein citrullination, osteoclastogenesis, survival of immune cells, apoptosis resistance, lymphocyte homeostasis, and its role in the clinical manifestations of RA.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Autophagy, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2024, Emadi et al. This open-access article is available under the Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY 4.0) International License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows for unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.