

آخرین یافته‌های علمی درباره اتوفازی به عنوان 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*}

^۱کمیتة تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم پزشکی خمین، خمین، ایران

^۲گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

^۳گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

^۴گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

^۵بیمارستان شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

^۶مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشکده علوم پزشکی خمین، خمین، ایران

*نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشکده علوم پزشکی خمین، خمین، ایران. ایمیل: jafar_karami@yahoo.com. شماره همراه: ۰۹۱۲۰۲۱۳۲۴۹

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

دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۰۶ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۱۳

چکیده

اتوفازی 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. اتوفازی همچنین از طریق برداشت پاتوژن‌های داخل سلولی، اندامک‌های آسیب‌دیده، و پروتئین‌های تجمع‌یافته غیرنرمال در پایش سلول‌ها نقش دارد و دارای اثرات محافظتی برای سلول‌ها می‌باشد. درواقع، اتوفازی با پایش کردن سیتوزول در حفظ و بقای سلول نقش دارد. از سوی دیگر گزارش‌هایی از ارتباط بین اتوفازی و بیماری‌های خودایمن مانند آرتریت روماتوئید وجود دارد. اتوفازی 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 اتوفازی 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 اتوفازی 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 این که اتوفازی می‌تواند یک پدیده مهم در پاتوژنز بیماری آرتریت روماتوئید باشد، ما نقش اتوفازی را در مکانیسم‌های مهمی که در این بیماری نقش دارند را بررسی کردیم. در حقیقت، این مقاله مروری نقش اتوفازی را در مکانیسم‌هایی مانند سیترولینه شدن پروتئین‌ها، استئوکلاستوژنز، بقا سینوویوسیت‌های شبه فیبروبلاستی، مقاومت سلول‌ها به آپوپتوز، هموستاز لنفوسیت و نقش آن‌ها در تظاهرات بالینی بیماری آرتریت روماتوئید ارائه نموده است.

واژگان کلیدی: آرتریت روماتوئید، خودخواری (اتوفازی)، پاتوژنز، درمان

۱. مقدمه

است. مشخص شده است که عوامل مستعدکننده ژنتیکی و ریسک فاکتورهای محیطی تقریباً به یک اندازه در پاتوژنز بیماری آرتریت روماتوئید نقش دارند (۸-۴). با بررسی‌های صورت گرفته مشخص گردیده که سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های لنفوسیت B، اتوانتی‌ژن‌ها را پردازش کرده و به لنفوسیت T عرضه می‌کنند

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 (۳-۱). برای شروع این بیماری همراهی ژنتیک و عوامل محیطی مستعدکننده لازم

ماکروآتوفاژی تمرکز اصلی این مقاله است و به‌طور کلی به آن اتوفاژی می‌گوییم.

اتوفاگوزوم‌ها دراصل از دستگاه گلژی (۲۸)، شبکه آندوپلاسمی (۲۹) و غشای پلاسمایی (۳۰) منشأ می‌گیرند که دارای ساختار غشایی دولایه پیش اتوفاگوزومی به نام فاگوفور هستند. 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 به‌عنوان 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 پاتوژن‌های بیماری‌های خودایمنی مرتبط باشد (۳۲-۳۶). براساس آخرین نتایج حاصل از مطالعات در زمینه اتوفاژی، اختلال در اتوفاژی می‌تواند در پاتوژن‌های انواع مختلف بیماری‌های خودایمنی 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 پاتوژن‌های آرتریت روماتوئید انجام شود. در این مقاله مروری، ما پیشرفت‌های اخیر که منجر به درک دقیق‌تری از عملکرد اتوفاژی و پیامدهای آن در پاتوژن‌های بیماری آرتریت روماتوئید شده است را شرح می‌دهیم. 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 می‌کنیم.

۳. مواد و روش‌ها

۱.۳. نقش اتوفاژی در پاتوژن‌های بیماری آرتریت روماتوئید

که منجر به شروع پاسخ‌های التهابی، تداوم التهاب و خودایمنی می‌گردد (۹، ۱۰). التهاب مزمن در مفاصل منجر به تخریب اتوانتی‌بادی‌ها و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی 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 (۱۴-۱۲). 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 اخیراً انجام شده، نقش مکانیسم اتوفاژی در پاتوژن‌های 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). علاوه بر این، 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 به‌صورت یک شمشیر دولبه عمل کند (۲۲، ۲۳). در واقع، اتوفاژی یک فرآیند فیزیولوژیک است که سلول برای محافظت از خود در برابر مولکول‌های خطرناک و ناکارآمد در داخل سلول از آن بهره می‌برد در حالی که همین مکانیسم مفید و فیزیولوژیک در شرایطی می‌تواند منجر به آسیب بافتی در انسان گردد (۲۴-۲۶). حداقل سه شکل مختلف اتوفاژی را می‌توان براساس عملکرد سلولی نام برد: ۱- ماکروآتوفاژی، ۲- میکروآتوفاژی، و ۳- اتوفاژی با واسطه چاپرون (۲۷). از این پس

۱.۱.۳. اتوفازی و سیترولینه شدن پروتئین‌ها در بیماری آرتریت روماتوئید

سیترولینه شدن یا دامیناسیون شدن یک فرآیند شیمیایی پس از ترجمه است که آمینواسید آرژنین موجود در پروتئین را با استفاده از آنزیم پپتیدیل آرژنین دامیناز وابسته به یون کلسیم در سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن {APCها (Professional antigen presenting cells)} به آمینواسید سیترولین تبدیل می‌کند. مطالعات قبلی نشان داده است که اتوفازی می‌تواند فرآیند سیترولینه شدن را تحت تاثیر قرار دهد (۳۷، ۳۸). به‌طور خلاصه سیترولینه شدن در نتیجه‌ی فرآیند پس از ترجمه، نئوآنتی‌ژن‌ها را ایجاد می‌کند. درواقع، این نئوآنتی‌ژن‌های حاصل از سیترولینه‌سازی می‌تواند به سلول‌های ایمنی عرضه شود و یک پاسخ ایمنی اختصاصی را آغاز کند (۳۹). فعال‌شدن سیستم ایمنی در برابر این نئوآنتی‌ژن‌ها منجر به تولید آنتی‌بادی‌هایی علیه پروتئین‌های سیترولینه (ACPAs) می‌شود. کاملاً مشخص نیست که آیا سیترولینه‌سازی در APCها اتفاق می‌افتد یا خیر. با این وجود یافته‌های تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که اتوفازی می‌تواند در سیترولینه کردن پروتئین‌ها و فرآیندهای عرضه این نئوآنتی‌ژن‌ها توسط APCها دخیل باشد. توجه به این نکته بسیار حائز اهمیت است که اتوفازی نه تنها در ارائه پپتیدهای سیترولینه دخیل است، بلکه قادر است در فرآیند دامیناسیون آرژنین در اتوفاگوزوم‌ها نیز دخالت کند. این نقش‌های مهم، اتوفازی را به عنوان یک مکانیسم مهم در تولید ACPA تبدیل می‌کند. APCAها، 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). اتوفازی در سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها به‌صورت اساسی و دائمی اتفاق می‌افتد که آن‌ها را به APCهای اصلی در ارائه پروتئین‌های سیترولینه تبدیل می‌کند. مسدود کننده‌های اتوفازی مانند ۳ متیل آدنین می‌توانند به‌صورت موثری از عرضه پروتئین‌های سیترولینه جلوگیری کنند. در لنفوسیت‌های B ارائه پروتئین‌های سیترولینه می‌تواند از طریق القای اتوفازی صورت گیرد که جهت القای اتوفازی در این سلول‌ها فعال شدن گیرنده آنتی‌ژن 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 (ATG5) مسدود شود (۳۸، ۴۰). بررسی‌هایی که بر روی سلول‌های سینوویوسیت‌های شبه فیبروبلاستی بیماران آرتریت روماتوئید صورت گرفت، مشخص گردید که القای اتوفازی توسط راپاماسین می‌تواند پروتئین‌های سیترولینه مانند آلفا انولاز و ویمنتین را افزایش دهد. بررسی مونوسیت‌های مشتق شده از مراحل اولیه بیماران آرتریت روماتوئید ارتباط مستقیمی بین تیر 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 اتوفازی 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 اتوفازی به‌عنوان یک بازیگر مهم در پاتوژنز بیماری‌های خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید می‌باشد.

۲.۱.۳. عملکرد اتوفازی در استئوکلاستوژنز

استئوکلاست‌ها از رده مونوسیت-ماکروفاژی مشتق شده‌اند و سلول‌های تمایز یافته نهایی هستند (۴۲). اتوفازی می‌تواند در تمایز استئوکلاست از مونوسیت‌ها در مغز استخوان نقش داشته باشد (۴۳). تحقیقات مختلف نشان می‌دهد که یک رابطه بین اتوفازی و استئوکلاستوژنز وجود دارد. در مطالعه‌ای تجربی نشان داده شده است که مهار اتوفازی 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 اتوفازی لیزوزومی در استئوکلاست‌های جدا شده از بیماران آرتریت روماتوئید و آرتریت تجربی فعال بوده است. علاوه براین، پروتئین‌های مرتبط با اتوفازی 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 اتوفازی در استئوکلاست‌های موش شد. فعال شدن اتوفازی به‌طور قابل توجهی تعداد استئوکلاست‌های چند هسته‌ای را افزایش داد. علاوه براین، میانگین اندازه استئوکلاست‌ها با بیان بیش از حد Beclin1 افزایش یافت (۴۴). یک مطالعه روی یک مدل تجربی آرتریت نشان داد که ارتقای اتوفازی نه تنها باعث تحریک استئوکلاستوژنز می‌شود بلکه باعث تحلیل استخوان به‌واسطه استئوکلاست‌ها نیز می‌شود. از سوی دیگر مهار اتوفازی در سلول‌های مونوسیتی از طریق دارو یا دستکاری

۳.۱.۳. نقش اتوفازی 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 عمدتاً سایتوکاین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده توموری Tumor necrosis factor (TNF) تولید می‌کنند. سلول‌های سینوویوسیت شبه فیبروبلاستی (FLS) مهم‌ترین سلول‌های سینوویوم هستند که قادر به تولید کردن واسطه‌های التهابی مانند آنزیم‌های تجزیه‌کننده ماتریکس، سایتوکاین‌ها، و کموکاین‌ها هستند که در نهایت منجر به تخریب استخوان و غضروف می‌شوند (۵۳). با توجه به داده‌های اخیر، سلول‌های FLS را می‌توان به عنوان سلول‌های اصلی در پاتوژنز آرتریت روماتوئید در نظر گرفت (۵۹-۵۷). 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 بر مقاومت به آپوپتوز در FLS در بیماران آرتریت روماتوئید اثر دارند و مشخص شد که در آرتریت روماتوئید ارتباطات بین سلول‌های FLS و سلول‌های Th17 ممکن است در رشد توموری FLS و تشکیل پانوس در مفاصل نقش داشته باشد (۶۱). علاوه بر این، اتوفازی در سلول‌های فعال بیشتر از حالت طبیعی می‌باشد. میزان آپوپتوز پایین و شاخص اتوفازی 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 اتوفازی در سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید با مقاومت در برابر آپوپتوز همراه است. می‌توان اینطور نتیجه گرفت که تنظیم مسیرهای اتوفازی 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/اتوفازی 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 اتوفازی در FLS آرتریت روماتوئید در مقایسه با FLS معمولی فعال‌تر است. با مهار کردن مسیرهای پروتئازوم یا اتوفازی، به‌طور جداگانه یا همزمان، این مهارها اثرات سینرژیکی نداشتند و ثابت شد که سایر مسیرها، تخریب پروتئین را در FLS آرتریت روماتوئید به‌طور فعال جبران می‌کند.

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 اتوفازی مانند ATG5، LC3، ATG4B و ATG7 تنظیم شود. این‌ها همگی پروتئین‌های مرتبط با اتوفازی 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 کاملاً بستگی به ATG5 دارد. در مقابل کمبود ATG7 یا درمان با بافیلومایسین، یک مهارکننده انتخابی اتوفازی، بیان ژن‌های مرتبط با استئوکلاست را کاهش داد (۴۴). علاوه بر این، مولکول‌هایی مانند ATG7 و LC3/ATG4B برای لوکالیزه شدن B7، ادغام بیرون‌زدگی غشا، و تخریب بافت غضروف و استخوان لازم می‌باشند (۴۸). داده‌های اخیر ارتباط احتمالی بین استئوکلاستوژنز و مکانیسم اتوفازی را پیشنهاد می‌کنند. مشخص شده است که رویدادهای سلولی القاکننده اتوفازی مانند هیپوکسی در بلوغ استئوکلاست‌ها نقش دارد (۴۹). مطالعه‌ای بر روی سلول مونسیت/ماکروفاژ موش نشان داد که سرکوب فرآیندهای اتوفازی می‌تواند به شدت استئوکلاستوژنز را مهار کند (۵۰). علاوه بر این، عدم بیان P62 که یک سوپسترای اتوفازی است با کاهش ژن‌های مرتبط با استئوژنز همراه است (۵۱). همچنین گزارش شده است که مهارکننده‌های اتوفازی می‌توانند به‌طور قابل توجهی تعداد سلول‌های استئوکلاست را کاهش دهند. علاوه بر این، تخریب استخوان نیز بعد از مهار اتوفازی در مدل‌های موشی آرتریت کاهش یافت. این داده‌ها نشان می‌دهد که اتوفازی می‌تواند یکی از عوامل اصلی موثر بر تخریب بافت استخوان در بیماری آرتریت روماتوئید باشد (۴۴).

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

سبب کاهش علائم و شدت بیماری آرتریت روماتوئید در مدل‌های موشی آرتریت خواهد شد (۶۶). علاوه بر این، دستکاری ژنتیکی مولفه‌های اتوفازی از قبیل از بین بردن ژن‌های مرتبط با اتوفازی نشان داده است که یک ارتباط معنی‌داری بین کاهش اتوفازی 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 اتوفازی تنظیم کرد. با توجه به این که آپوپتوز معمولاً به خاتمه عفونت و التهاب کمک می‌کند، مقاومت به آپوپتوز به عنوان یک مکانیسم مهم آرتریت روماتوئید پیشنهاد شده است. اتوفازی با جلوگیری از آپوپتوز می‌تواند به عنوان یک مکانیسم بقا عمل کند (۶۶). مطالعات اخیر نقش اتوفازی را در مقاومت به آپوپتوز و ایمونوپاتوژنز آرتریت روماتوئید برجسته کرده است. مشخص شده است که اتوفازی، یک فرآیند سلولی است که اندامک‌ها و پروتئین‌های آسیب‌دیده را تجزیه و بازیافت می‌کند. فرآیند اتوفازی 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 اتوفازی 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 سینه‌یوم 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 اتوفازی و برخی مکانیسم‌های درون سلولی باشد. این اتفاقات به عنوان اصلی‌ترین عامل تخریب استخوان و غضروف در بیماران آرتریت روماتوئید در نظر گرفته می‌شوند (۷۳). همانطور که قبل‌تر اشاره شد آپوپتوز و اتوفازی اهداف متفاوتی دارند. اتوفازی می‌تواند به عنوان یک فرایند بالقوه برای محافظت از سلول‌های FLS از آپوپتوز و افزایش بقای آن‌ها در نظر گرفته شود. در پاسخ به استرس شبکه اندوپلاسمی، اتوفازی در FLS آرتریت روماتوئید

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

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

اتوفازی فرآیندی است که منجر به بقای سلول می‌شود درحالی که آپوپتوز یک فرایند مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی است. تعادل بین این دو مکانیسم، سرنوشت سلول را تعیین می‌کند. اتوفازی می‌تواند سطح گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را کاهش دهد و با تخریب و از بین بردن میتوکندری‌های ناکارآمد و آسیب‌دیده، ژنوم را در برابر عوامل آسیب‌رسان محافظت کند. بنابراین، اتوفازی می‌تواند نقش مهمی در بقای سلول داشته باشد (۶۵). در مطالعه‌ای نشان داده شد که مهار اتوفازی باعث افزایش آپوپتوز در سلول‌های $CD4 + T$ بیماران آرتریت روماتوئید می‌شود. همچنین نشان داده شد که مهار اتوفازی

شدن و تکامل لنفوسیت‌های T ضروری است. بنابراین مهار اتوفآژی می‌تواند با سرکوب سلول‌های T همراه باشد (۸۰). نشان داده شده است که افزایش اتوفآژی مانع از آپوپتوز در سلول‌های FLS می‌گردد، در حالی که کاهش اتوفآژی منجر به افزایش آپوپتوز در سلول‌های T می‌شود 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 اتوفآژی در سلول‌های CD4 + T دچار اختلال می‌باشد یا خیر و در صورت اختلال در اتوفآژی آیا این پدیده می‌تواند منجر به اختلال در هموستاز سلول‌های T شود؟ در همین راستا، یافته‌ها نشان داد که اتوفآژی در سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های CD4 + T که در محل التهاب در بیماران آرتریت روماتوئید حضور داشتند، به صورت معنی‌داری افزایش یافته است. همچنین مقاومت به آپوپتوز بالا نیز در سلول‌های CD4 + T که از بیماران آرتریت روماتوئید جدا شده بودند، مشاهده شد. مهار اتوفآژی 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 اتوفآژی شدت آرتریت و بروز بیماری در مدل موش CIA را کاهش می‌دهد (۶۶).

داده‌های مشابهی در مورد لنفوسیت‌های B وجود دارد. مطالعات در این زمینه نشان داده است که اتوفآژی هم برای بلوغ و هم برای حفظ سلول‌های B ضروری است (۸۱، ۸۲). همچنین گزارش شده است که اتوفآژی 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 اتوفآژی مرتبط باشد (۸۴). مهار اتوفآژی می‌تواند ترشح بیش از حد آنتی‌بادی توسط پلاسماسل‌ها را سرکوب کند و آن‌ها را مستعد آپوپتوز کند (۸۵). با توجه به این نتایج اتوفآژی می‌تواند منجر به حفظ سلول‌های B و T خود واکنش گر شود و در نتیجه التهاب مزمن را در بیماری آرتریت روماتوئید حفظ می‌کند. اگرچه مطالعات بیشتری برای روشن شدن نقش دقیق اتوفآژی در التهاب مزمن آرتریت روماتوئید نیاز است.

۴.۳ کاربرد بالینی اتوفآژی در درمان بیماری آرتریت روماتوئید

بسیاری از مطالعات نقش اتوفآژی 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

در مقایسه با سلول‌های FLS بیماران استئوآرتریت افزایش بیشتری نشان می‌دهد. علاوه بر این، 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 اتوفآژی را نشان می‌دهد که پیشنهادکننده این موضوع می‌باشد که مکانیسم اتوفآژی می‌تواند در مقاومت در برابر آپوپتوز در سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید دخیل باشد (۷۴، ۷۵). TNF α یک سایتوکاین التهابی مهم در پاتوژنز آرتریت روماتوئید است و نشان داده شده است که این سایتوکاین می‌تواند در القای اتوفآژی 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 اتوفآژی و مقاومت به Methotrexate (MTX) وجود دارد. در مطالعه‌ای نشان داده شد که القای اتوفآژی منجر به مقاومت به درمان با MTX در فیبروبلاست‌های بیماران آرتریت روماتوئید خواهد شد (۷۸). درواقع هنگامی که اتوفآژی در سلول‌های FLS آرتریت روماتوئید مسدود می‌شود، آپوپتوز القا شده به واسطه MTX به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۷۶). علاوه بر این، یک مطالعه بر روی مدل موشی آرتریت نشان داد که مهار اتوفآژی 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 اتوفآژی می‌تواند نقش مهمی در مقاومت به آپوپتوز داشته باشد، پشتیبانی می‌کند و به نظر می‌رسد که سرکوب اتوفآژی ممکن است اثرات مفید بالقوه‌ای در درمان بیماران آرتریت روماتوئید داشته باشد.

۳.۳ اتوفآژی 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 اتوفآژی می‌تواند میزان کلسیم درون سیتوزولی را تنظیم کند. بنابراین، اتوفآژی می‌تواند به طور غیرمستقیم فعال‌سازی سلول‌های T را تنظیم کند (۷۹). درواقع، مهار اتوفآژی فعال شدن لنفوسیت‌های T را مهار می‌کند. مطالعات در این زمینه نشان داده‌اند که دستکاری ژنتیکی در ژن‌های مرتبط با اتوفآژی مانند Atg7 منجر به کاهش سطح ATP و اینترلوکین ۲ می‌شود که برای فعال

مهارکننده‌های اتوفازای ممکن است در مقایسه با درمان MTX به تنهایی در درمان بیماران آرتریت روماتوئید موثرتر باشد.

گلوکوکورتیکوئیدها به دلیل خواص سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی و ضد التهابی‌شان یکی دیگر از داروهای رایج مورد استفاده در درمان آرتریت روماتوئید هستند. یکی از عوارض جانبی مهم استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها کاهش تراکم استخوان است. تحقیقات در مورد این موضوع نشان داد که گلوکوکورتیکوئیدها یک اثر پیش اتوفازی بر سلول‌های بنیادی مغز استخوان Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) دارند. این مطالعه همچنین نشان داد که فعال شدن اتوفازی و به دنبال آن تجویز گلوکوکورتیکوئید منجر به تکثیر و مقاومت به آپوپتوز سلول‌های BMSCs می‌شود (۹۶). مطالعه بر روی سلول‌های مزانشیمی نشان داد که القای اتوفازی توسط راپامایسین می‌تواند آپوپتوز ناشی از دگزامتازون را مهار کند. از سوی دیگر، استفاده از مسدودکننده‌های اتوفازی مانند 3-MA می‌تواند میزان آپوپتوز را افزایش دهد (۹۷).

ناهنجاری‌هایی در مسیر سیگنالینگ The mammalian target of rapamycin (mTOR) در بیماران مختلف گزارش شده است (۹۸). علاوه بر این، شروع این مسیر می‌تواند با مقاومت به آپوپتوز، تکثیر، فعال شدن و بقای لنفوسیت‌ها (سلول‌های T و B) در بیماران آرتریت روماتوئید مرتبط باشد (۹۹). مهار مسیر سیگنالینگ mTOR از طریق تعدیل اتوفازی می‌تواند یک راه جایگزین برای درمان آرتریت روماتوئید باشد. بررسی بر روی گروه بزرگی از بیماران آرتریت روماتوئید نشان داد که درمان ترکیبی MTX به همراه مهارکننده mTOR نسبت به تک درمانی با MTX نتیجه بهتری را در درمان بیماران به همراه داشته باشد. این نتایج پیشنهاد می‌کند که برای افزایش کارایی درمان، مهارکننده‌های اتوفازی باید به درمان استاندارد آرتریت روماتوئید اضافه شود (۱۰۰).

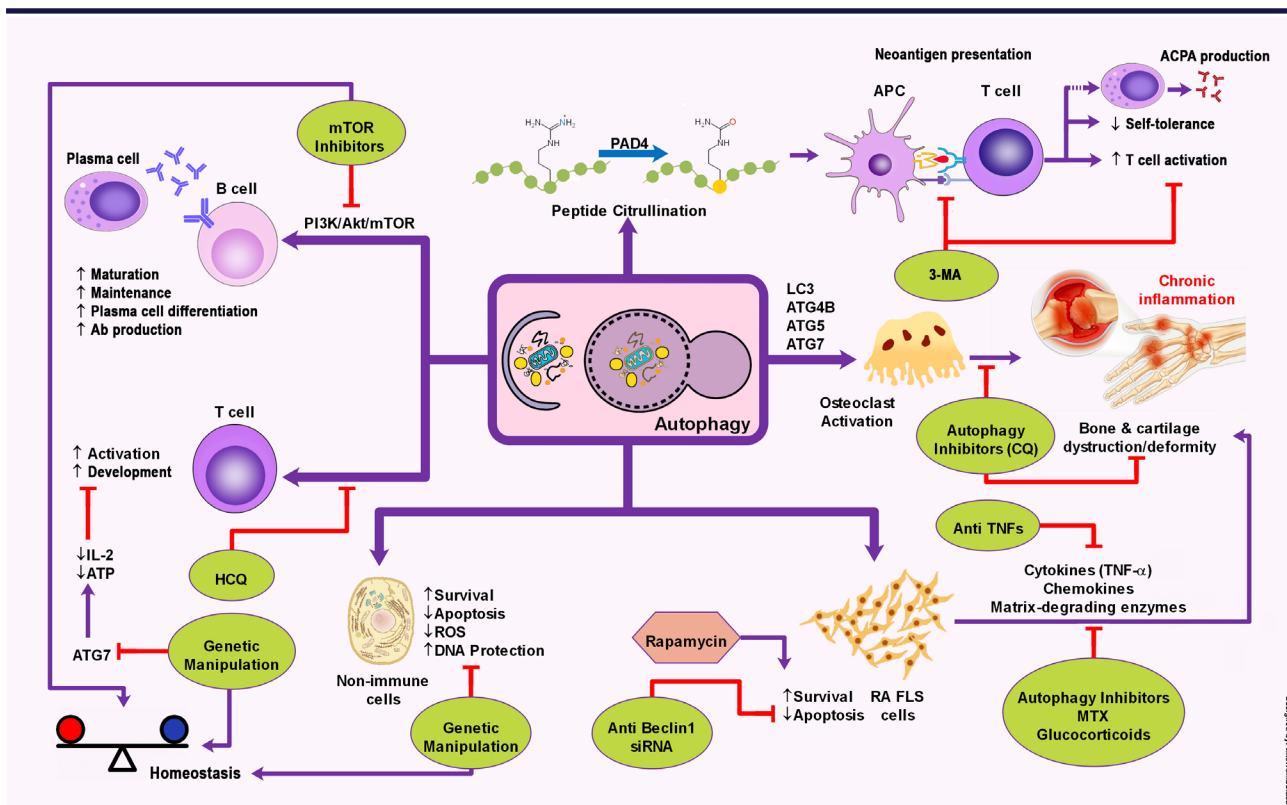
۴. نتایج

اساساً عوامل بیولوژیک به عنوان یک انقلاب در رویکرد بالینی بیماری‌های خودایمنی از جمله آرتریت روماتوئید در نظر گرفته می‌شود. هدف اصلی رویکردهای درمانی جدید، کاهش علائم بیماری و بهبود درمان است. همانطور که قبلاً ذکر شد، اتوفازی به عنوان یک فرآیند فیزیولوژیکی مهم شناخته شده است و می‌تواند در ایمونوپاتوژنز بیماران خودایمن شرکت کند. به‌طور خاص، نشان داده شده است که اتوفازی می‌تواند به‌طور مستقیم بقای سلول‌های ایمنی و غیر ایمنی، سیتروکاین‌ها، پپتیدها، ارائه پپتیدهای

بازی کند (۸۶). با توجه به این که اتوفازی در هموستاز سیستم ایمنی اکتسابی و ذاتی نقش دارد، بنابراین دستکاری اتوفازی می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی بالقوه و جدید در درمان آرتریت روماتوئید در نظر گرفته شود. داروهای مهارکننده اتوفازی از قبیل Hydroxychloroquine (HCQ) و کلروکین در طول تاریخ با موفقیت برای درمان بیماران Systemic lupus erythematosus (SLE) و آرتریت روماتوئید تجویز شده‌اند و موثر بودن آن‌ها نشان داده شده است (۸۷، ۸۸). نشان داده شده است که کروکین قادر به مهار تمایز استئوکلاست‌ها و همچنین ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های T است (۸۹، ۹۰). همچنین به خوبی مشخص شده است که مکانیسم اتوفازی به‌طور فعال در هر دو فرآیند نقش دارد. علاوه بر این، نشان داده شده است که TNF α سیتوکین اصلی در پاتوژنز آرتریت روماتوئید می‌باشد، به‌طور مستقیم در القای اتوفازی در سلول‌های مختلف نقش دارد (۹۱). با این حال، هیچ بررسی در مورد نقش داروهای ضد TNF در اتوفازی صورت نگرفته است. واضح است که سیتوکاین TNF- α باعث اتوفازی می‌شود و اتوفازی با مقاومت به آپوپتوز در آرتریت روماتوئید همراه است. بنابراین، داروهای ضد TNF می‌توانند به عنوان یک مهارکننده اتوفازی عمل کنند که منجر به فعال شدن مجدد آپوپتوز می‌شوند. درمان فیبروبلاست‌های سینه‌ویال به مدت ۸ هفته با Infliximab یا Etanercept که داروهای ضد TNF هستند سطح آپوپتوز را در این سلول‌ها افزایش داد (۹۴-۹۲). مهار اتوفازی در مراحل اولیه بیماری توسط 3-MA می‌تواند رویکرد درمانی دیگری برای درمان بیماران آرتریت روماتوئید در آینده نزدیک باشد. تحقیقات در مورد اثرات مفید مهار اتوفازی در آرتریت روماتوئید آغاز شده است. در این زمینه، مطالعاتی انجام شده است که نقش مهارکننده‌های اتوفازی را در فعال‌سازی مجدد آپوپتوز و ارائه پپتیدهای سیتروکاین شده ارزیابی نموده است (۷۴). مطالعات در این زمینه نشان داده‌اند که استفاده از 3-MA می‌تواند اثرات محافظتی علیه اترواسکلروزیس داشته باشد که ممکن است به خواص ضد التهابی آن مرتبط باشد (۹۵). نشان داده شده است که تعادل بین آپوپتوز و اتوفازی نقش اساسی در پاسخ به درمان بیماران آرتریت روماتوئید دارد. به عنوان نمونه، متوترکسات (MTX)، که یک داروی رایج در درمان آرتریت روماتوئید است، قابلیت القای اتوفازی در سینه‌ویوسیت‌های شبه فیبروبلاستی را دارد و در نتیجه منجر به مقاومت به آپوپتوز می‌شود. از سوی دیگر، مسدود کردن Beclin-1 توسط RNA مداخله گر کوچک Small interfering RNA (siRNA) می‌تواند با افزایش میزان آپوپتوز سینه‌ویوسیت‌های شبه فیبروبلاستی مرتبط باشد (۷۶). با توجه به این نتایج، درمان ترکیبی MTX به همراه

سلول‌های FLS آرتريت روماتويد هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است.

سيتروکلاستين، و بلوغ سلول‌های ايمنی و غير ايمنی مانند استئوکلاست‌ها و سلول‌های B و T را افزايش دهد. (تصویر ۱) با این حال، مکانيسم‌های اصلی و دقيق تنظيم اتوفازي در



تصویر ۱. این شکل نقش احتمالی اتوفازي را در پيشرفت و پاتوژنز بيماري آرتريت روماتويد نشان می‌دهد (۱۹). اتوفازي می‌تواند نقش مهمی در پيشرفت و پاتوژنز آرتريت روماتويد به طرق مختلف ایفا کند، به عنوان مثال، پردازش و ارائه آنتی‌ژن‌های سيتروکلاستين، تکامل و فعال شدن استئوکلاست‌ها، بقای سلول‌های ايمنی و غير ايمنی مانند سلول‌های FLS، تکامل و فعال سازی لنفوسیت‌های B و T، توليد سيتوکين‌ها، کموکاین‌ها، آنزيم‌ها و آنتی‌بادی‌ها. به‌طور کلی، این شکل نشان می‌دهد که چگونه اتوفازي و مکانيسم‌های مرتبط با آن می‌توانند سلول‌های مختلف ايمنی و غير ايمنی را تحت تأثير قرار دهند که در نهايت منجر به اختلال در تنظيم پاسخ‌های ايمنی و همچنين مشارکت در پاتوژنز آرتريت روماتويد شوند. علاوه بر این، مسدودکننده و القاکننده اتوفازي و اثرات آن‌ها در درمان آرتريت روماتويد در این شکل نيز نشان داده شده است.

در آینده نزدیک باشد زیرا که علاوه بر نقش آن در پيشرفت بيماري می‌تواند رویکرد درمانی جدیدی را برای این بيماري 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. و ر.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:

با این وجود، این احتمال وجود دارد که افزايش ميزان اتوفازي در این سلول‌ها مسئول مقاومت به آپوپتوز، تکثیر و توليد واسطه‌های التهابی توسط این سلول‌ها باشد که در نهايت منجر به تخریب بیشتر مفاصل و غضروف در بيماران آرتريت روماتويد می‌شود. علاوه بر این، اتوفازي در استئوکلاست‌های جدا شده از مدل تجربی بيماري و آرتريت روماتويد افزايش یافته است. فعالیت بیش از حد اتوفازي در این سلول‌ها می‌تواند منجر به استئوکلاستوژنز و تحليل استخوان شود که در نهايت منجر به تخریب شديد استخوان و غضروف می‌شود. این داده‌ها نشان می‌دهد که اتوفازي می‌تواند یک هدف درمانی بالقوه در آینده نزدیک باشد. فعالیت بیش از حد اتوفازي در این سلول‌ها می‌تواند منجر به استئوکلاستوژنز و تحليل استخوان شود که در نهايت منجر به تخریب شديد استخوان و غضروف می‌شود. این داده‌ها نشان می‌دهد که اتوفازي می‌تواند یک هدف درمانی بالقوه

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](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. Carlsen C, Hergens MP, Grunewald J, Ekblom 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](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(04)00099-1).
26. Shakerimoghadam F, Dejamfekar 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, Rubinstein 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 ostml 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, Alesandri 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 MCP1P 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, Giessel A, Kireva T, Scholtyssek C, Uder-

- hardt S, et al. Autophagy regulates TNF α -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-1 α /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. TNF α 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. Giancchetti 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, Luteropp 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, Avallé 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 Knowledge 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 synovocyte 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>.

Research Article

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

Mobina Emadi¹, Mohammad Javad Mousavi², Hossein Khorramdel Azad³, Rasoul Baharlou⁴, Maryam Masoumi^{5*}, Jafar Karami^{6*}

¹Student Research Committee, Khomin Faculty of Medical Sciences, Khomin, Iran

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

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

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

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

⁶Molecular Medicine Research Center, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran

*Correspondings Affiliation: Molecular Medicine Research Center, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran.
Email: jafar_karami@yahoo.com

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

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

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