

滑膜成纤维细胞在类风湿性关节炎中的作用

侯亚楠 郭礼和*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 类风湿性关节炎是一种慢性自身免疫疾病, 其发病机制尚未完全清楚。该疾病的特征之一是滑膜组织的增生, 增生的滑膜组织能够介导免疫反应, 并造成了组织破坏。近年来越来越多的研究表明, 在类风湿性关节炎疾病中, 活化的滑膜成纤维细胞过度增殖, 并在炎症反应、自身免疫和关节破坏中均起重要的作用。现对近年来对于滑膜成纤维细胞在类风湿性关节炎疾病发生发展过程中重要作用的研究进展进行总结和讨论。

关键词 滑膜成纤维细胞; 类风湿性关节炎; 炎症反应; 关节破坏

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一类慢性的自身免疫疾病, 其具体的发病机制至今尚未完全清楚。该疾病引起的炎症反应会造成组织破坏, 其原发位点主要是关节部位。免疫细胞的参与是自身免疫疾病的标志之一, 从这一意义上讲, 巨噬细胞和 T 细胞及其各自相关的细胞因子在类风湿性关节炎中起着中心作用。但是, 近些年来更多的研究证据表明, 滑膜成纤维细胞(synovial fibroblast, SFB, 又称成纤维细胞样的滑膜细胞, fibroblast-like synoviocyte, FLS)在类风湿性关节炎相关的关节破坏, 和炎症反应的引发中也起着重要的作用。

1 引言

RA 是一类复杂的多系统性的疾病, 工业化国家中该病的发病率达到 0.5%~1%, 该病最终会导致严重的残疾和随之而来的生活质量的下降^[1]。RA 在女性中的发病率较高, 是男性发病率的 2~3 倍, 在 40~60 岁的人群中发病率最高。RA 的炎症反应会引起关节的肿胀和疼痛, 如未及时治疗, 最终会导致关节损毁而致残, 严重的甚至会影响患者的寿命。

RA 是一种多发性关节炎, 在发病早期, 只有一个或几个关节会受到影响, 随着病情的发展, 所有外周关节都会受到影响, 其中手、脚和膝关节发病率较高。RA 会引发关节外病变, 例如会产生浅表或深部类风湿性结节, 有时会发生危及生命的血管炎等^[2]。

RA 的重要特点之一是在关节的滑膜组织会发生慢性的炎症反应, 随之造成的后果是软骨和近关节处骨组织的破坏。常见的表现为关节隐痛和关节僵硬。多种类型的细胞在类风湿滑膜组织(关节翳)的病理环境中起着重要作用, 许多研究表明 T 细胞在

RA 的形成中发挥主要作用, 但是近些年来越来越多的研究证据表明, SFB 在炎症反应的发展和关节破坏过程中也起着重要的作用^[3]。

滑膜组织是包裹在关节外面的一层膜组织, 正常的滑膜组织在解剖学上可分为两个部分: 即表面层(又称为 intima, 滑膜内层)和基层层(又称为 subintima, 滑膜下层)。滑膜内层直接和关节腔接触, 厚度大约为 20~40 μm , 有 1~3 细胞层组成, 是松散的无血管组织。滑膜下层是含有细胞和血管的更为松散的结缔组织。滑膜内层组织由两种细胞组成: 巨噬细胞样的滑膜细胞(A 型)和成纤维细胞样的滑膜细胞(B 型)^[4]。滑膜内层的 SFB 含有大而苍白的细胞核, 核仁突出, 提示其中存在活跃的 RNA 代谢。此外, SFB 中与蛋白质分泌相关的细胞器较为发达, 包括发达的内质网、正常的核糖体和发育良好的高尔基体等。SFB 表面没有人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA) II 型抗原表达, 有较高的尿苷二磷酸葡萄糖脱氢酶(uridine diphosphoglucose dehydrogenase, UDPGD)活性, 反映了其具有合成透明质酸的能力^[5]。

正常情况下, SFB 在保持关节内环境稳态方面发挥着重要功能。成熟的滑膜内层 SFB 分泌大量的长链多聚透明质酸, 后者具有润滑和免疫调节的功能, SFB 因而也就相关地具有控制滑膜液容量的功能。SFB 能够分泌各种结缔组织的组成成分, 包括纤连蛋白(fibronectin)、IV 型和 VI 型胶原、层黏连蛋白(laminin)、软骨素蛋白聚糖(chondroitin proteoglycans)和原纤蛋白(fibrillin)等, 并由此来维持关节腔的稳定^[6]。

收稿日期: 2008-11-15 接受日期: 2009-03-05

* 通讯作者。Tel: 021-54921392, Fax: 021-54921391, E-mail:

lhguo@sibs.ac.cn

2 类风湿性关节炎中滑膜成纤维细胞(RA-SFB)的作用

2.1 RA-SFB 的过度增殖

RA 的一个主要特点是滑膜组织的增生。尽管滑膜内层组织中出现了炎症细胞浸润,但是该部位 SFB 细胞过度增殖造成细胞数量的大量增加,是滑膜组织增生的主要原因。体外实验表明,来自于 RA 病人的 SFB 的在体外培养时,增殖速率要高于来自于非类风湿性关节炎和骨关节炎病人的 SFB。在一些病人中, SFB 的大量的不受控制的增殖出现在炎症细胞聚集之前,表明 SFB 在炎症反应初期发挥着重要功能。

一些生长因子与 RA-SFB 的增殖有关。来自 RA 病人的 SFB 上清液中能检测到碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF/FGF-2),体外培养的 RA-SFB 本身表达 bFGF 的受体,并能响应 bFGF 的刺激而增殖^[7],在 RA 病人增生的滑膜组织和遭到破坏的软骨组织交界处,能够检测到 bFGF 的高表达,表明 bFGF 在滑膜增生过程中发挥重要的功能。体外培养的 RA-SFB 也能够合成并释放大量的酸性成纤维细胞生长因子(acidic fibroblast growth factor, aFGF/FGF-1),转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 的刺激能够诱导 aFGF 的释放大量增加,表明 TGF- $\beta 1$ 和 aFGF 相互作用可能对于 SFB 的增殖有促进作用^[8]。此外,在 RA 病人的滑膜组织中能够检测到 TGF- $\beta 1$ 超家族成员之一,活化素 A (activin A) 的表达上调,在体外培养的 RA-SFB 中也能够检测到活化素 A 的表达,重组活化素 A 能够加速 SFB 的增殖^[9]。最近的研究表明,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)信号通路也参与到 RA-SFB 增殖和功能发挥中,EGF 与一些促炎症因子的共同作用表现出了协同效果,能够促进 RA-SFB 中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、炎症因子和 COX-2 等的表达^[10];血小板源性的生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)信号通路在介导 RA-SFB 的增殖中起重要作用,该作用能够被特异性酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(imatinib)阻断^[11,12];此外, TNF- α 超家族的成员之一, LIGHT 能够促进 RA-SFB 的增殖及促炎症因子的表达^[13,14]。

一些与细胞增殖相关的蛋白质在 RA-SFB 中被活化或过表达。在 RA 病人的滑膜组织中,促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族的三个成员 p38、ERK 和 JNK 均被活化。选择性抑制 ERK 的活化,能够降低小鼠成胶原诱导的关节

炎(collagen-induced arthritis, CIA)的比率,提示了 ERK 在此病发展过程中的重要作用。Thiel 等^[15]利用 MAPK 上游蛋白 MEK 的抑制剂,减轻了 CIA 动物模型的 RA 症状,并能够降低 RA-SFB 中 ERK 的磷酸化,表明了 MEK/ERK 通路可能在 RA 的炎症反应中起主要作用;此外, ERK 和 JNK 的活化在 RA-SFB 对于人神经趋化蛋白(fractalkine, FKN)引起的细胞骨架改变和细胞迁移中也起着重要的作用^[16]。Pap 等^[17]考察了 MAPK 的活化因子 c-Raf-1 和其下游的转录因子 c-Myc 对于 RA-SFB 增殖的影响,显性突变(dominant negative, DN)的 c-Raf-1 和 c-Myc 分别或联合转染入 RA-SFB 中,均能不同程度地抑制 RA-SFB 的增殖,减少其侵蚀性,甚至能够诱导细胞凋亡,这一效果是通过减少 ERK 和 JNK 的磷酸化,及减少 c-Jun 的表达来达到的。

抑癌基因 p53 在一些患有严重慢性 RA 的病人滑膜组织和滑膜细胞中发生了突变,其突变的模式与在一些肿瘤细胞中的情况类似,由于 p53 在调节细胞周期和细胞增殖中起着重要作用,提示这一机制是可能造成滑膜细胞增殖的重要原因之一;Tak 等^[18]认为, p53 的突变是由氧化压力和炎症反应导致的,且该突变和其他重要的调节基因的共同作用可能是将 RA 由炎症反应转化为慢性疾病的重要一步。

细胞凋亡是维持组织的正常组成和保持稳态的关键细胞活动,在 RA 中,细胞凋亡的缺失也是造成 RA-SFB 的过度增殖的一个重要原因。在 Fas 缺失的小鼠中会产生类似于 RA 的病理特征,包括 SFB 的增殖、关节翳和类风湿结节样损伤的形成等^[19];与对照的野生型小鼠相比, p53 敲除的 DBA/1 小鼠在用胶原诱导成 CIA 模型后表现出更严重的关节炎的临床和病理特征,且在其局部滑膜病灶部位几乎观察不到细胞凋亡现象^[20];此外,在 RA-SFB 中也能检测到肿瘤抑制因子 PTEN 的表达水平和功能的变化。PTEN 是一种磷酸酯酶,在细胞周期阻滞和细胞凋亡中发挥功能,在很多癌症中均能检测到 PTEN 的突变。体外培养的人 RA-SFB 中,仅有 40% 左右的细胞表达 PTEN 的 mRNA,与人软骨组织共移植的实验表明,具有较强侵蚀性的 RA-SFB 中几乎检测不到 PTEN 的表达^[21]。Wang 等^[22]利用腺病毒介导 PTEN 在 CIA 大鼠的关节中表达,能够明显减轻疾病症状,抑制关节中 SFB 的增殖和介导炎症反应等功能。

RA-SFB 的增殖与细胞衰老的减缓可能也有密切关系。细胞有丝分裂的代数主要由染色体末端重复的 DNA 序列——端粒(telomere)的长度决定,正常的

细胞中,随着细胞进行每一次有丝分裂,染色体末端的端粒长度会随之缩减,当端粒长度缩短到一定程度后,细胞就会停止分裂。而在肿瘤细胞和干细胞中,由于端粒酶(telomerase)的存在,能够通过反转录反应保持端粒的长度,使细胞获得不断分裂的能力。有研究表明,与普通骨关节炎病人和关节损伤病人的滑膜细胞相比,RA病人的滑膜细胞中能够检测到明显的端粒酶活性;尽管体外培养的滑膜细胞(包括成纤维样和巨噬细胞样的滑膜细胞)都没有观察到永生化的现象,但是这一发现提示了细胞衰老的延缓和减少有可能是促进RA-SFB增殖的另一个重要机制^[23]。

2.2 RA-SFB与炎症反应

在RA的病理环境中,RA-SFB不仅对许多促炎症因子有响应,而且其自身也能够合成并分泌许多因子介导炎症反应。体外实验证明,RA-SFB中IL-15的合成和分泌能够活化T淋巴细胞,并刺激体外培养的T细胞分泌促炎症因子,反过来刺激RA-SFB表达IL-15、IL-8和IL-6,从而形成一个正反馈调节通路;活化的T细胞也能够通过分泌IL-17作用于RA-SFB,从而刺激后者中IL-8和IL-6的表达上调^[24]。

T细胞和SFB的相互作用是诱导RA中SFB分泌细胞黏附分子和促炎症因子的重要途径。人活化的T细胞在体外能够和SFB相互黏附,两者的相互作用能够增加SFB中ICAM-1和VCAM-1的表达,并能促进TNF- α 、IFN- γ 和IL-6的分泌^[25];最近,Tran等^[26]从RA病人的滑膜组织中分离得到了一种T细胞,该细胞与SFB共培养也能够刺激后者分泌IL-6和-8,这两者之间的作用可能是由膜上的TNF- α 介导的;CD⁴⁺T细胞和SFB均表达FKN与其受体CX(3)CR1,并通过FKN与其受体之间的相互作用进行相互应答,导致T细胞中TNF- α 的分泌和SFB的增殖^[27]。

2.3 RA-SFB与血管生成

血管生成(angiogenesis),即新血管的形成,是RA和其他炎症性疾病的重要特点。在RA中,滑膜内层新生的血管能够为关节髌的形成提供生长所需的氧气和养分,关节髌表现出高度血管化。因此,确定在RA中促进血管生成的因子,对于RA发病机制的了解和治疗的探索都非常重要。在RA病人的滑膜组织和佐剂诱导的关节炎(adjvant-induced arthritis, AIA)大鼠的滑膜组织中均能够检测到内源性的血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达升高,产生RA表型^[28];在RA病人的关节液和滑膜组织中均能够检测到丰富的VEGF,在滑膜

组织分泌VEGF细胞周围的血管的微血管内皮细胞中能够检测到VEGF受体的表达^[29];一些介导炎症的因子如前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)和IL-1能够诱导RA-SFB中VEGF的表达。

2.4 RA-SFB中细胞黏附分子的表达

在RA的病理环境中,RA-SFB表面表达上调的细胞黏附因子表达上调,造成SFB与细胞外基质的相互作用加强,并介导前者与免疫细胞等相互作用及黏附到关节软骨上,最终介导炎症反应和导致软骨被侵蚀破坏。与正常的SFB相比,RA-SFB中亲和素(integrin)的表达明显增加,加强了SFB与细胞外基质蛋白的相互作用^[30];在RA病人滑膜内层的滑膜细胞中能够检测到纤连蛋白的一种异构体,CS-1的表达,而在RA-SFB中能检测到亲和素VLA-4的表达,提示VLA-4和CS-1的相互作用在RA中有助于滑膜增生和淋巴细胞之间的相互作用^[31];另外,在RA中,SFB和滑膜巨噬细胞表面均能检测到ICAM-1的表达,而且这些ICAM-1表达阳性的细胞均能与淋巴细胞相互作用^[32];VCAM-1在RA-SFB中特异性表达,而在滑膜巨噬细胞中无表达,表明VCAM-1在增殖的RA-SFB侵入关节软骨组织这一过程中可能起重要作用^[33]。

2.5 RA-SFB对于关节软骨组织的破坏

在RA的病理环境中,SFB在软骨和关节髌的结合部的富集并侵蚀边缘软骨组织。转染了SV40大T抗原的RA-SFB、未经修饰的RA-SFB分别与软骨细胞移植入重症联合免疫缺陷(SCID)小鼠中,结果表明,RA-SFB对于软骨组织的侵蚀破坏能力与其增殖能力无关,而是与RA-SFB中细胞黏附因子和基质降解酶的表达密切相关。RA-SFB在介导软骨组织的破坏过程中分泌的基质降解酶主要包括MMP和组织蛋白酶(cathepsin)等^[34,35]。

MMP是一类含锌的肽链内切酶,正常情况下,该酶主要参与组织重塑。在RA中,MMP是主要的降解软骨组织的蛋白酶。IL-1 β 、TNF- α 、EGF、PDGF和bFGF的刺激能够诱导未被活化的滑膜细胞中MMP的高表达^[36]。MMP的合成和分泌受胞内外很多信号的调控,一些促炎症因子、生长因子和细胞外基质分子都能够通过转录活化来诱导MMP的表达。IL-1刺激RA-SFB中MMP-1的基因表达是由JNK介导的,环加氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)催化产生的前列腺素E(PGE)能够通过抑制ERK的活性来抑制MMP-1的释放;而在RA中常用的非甾体类抗炎症药物,如COX-2抑制剂在具有抗炎效果的同时,反

而可能会对关节损伤具有促进作用^[37];此外, Wernicke等^[38]通过将人 RA-SFB 和软骨组织共同移植到免疫缺陷的 NOD/SCID 小鼠中,证明了 RA-SFB 中 MMP-13 的表达主要是依赖胞外的胶原基质,而不是由促炎症细胞因子的刺激诱导的。因此,与软骨组织的相互作用不仅能够刺激 RA-SFB 的增殖,而且能刺激 RA-SFB 中 MMP 的表达从而增强其侵蚀能力。

除了 MMP 以外,其他的例如半胱氨酸和天冬氨酸蛋白酶也在 RA 的关节损毁中发挥作用。有研究表明,在侵入软骨和骨组织的 RA-SFB 中能够检测到组织蛋白酶-B 和组织蛋白酶-L 的表达,对于组织蛋白酶-L 的抑制,能够减少 RA-SFB 对于软骨组织的侵蚀^[39]。

2.6 RA-SFB 对于边缘骨组织的破坏

关节边缘骨组织被侵蚀和破坏是 RA 的病理特征之一。在 RA 中,破骨细胞主要起到腐蚀破坏骨组织的作用,破骨细胞主要是从其前体巨噬细胞,经一些分子诱导分化而产生,其中包括破骨细胞分化因子(osteoclast differentiation factor, ODF, 又被称为骨保护素配体, osteoprotegerin ligand, OPGL)。在 RA 病人的滑膜组织、体外培养的 SFB 和活化的 T 淋巴细胞中都能够检测到 ODF 的表达^[40]; RA-SFB 表面的 RANKL/ODF 参与诱导了破骨细胞的生成,而骨保护素则抑制了这一过程。

除了介导破骨细胞的产生,从而破坏骨组织外, RA-SFB 还有可能直接破坏骨组织,一些来源于骨组织表面的成纤维细胞具有不依赖破骨细胞,消化骨组织的能力,这些细胞能够分泌一些酸性物质以降低其细胞周围的 pH 值,这一过程被证明是有助于骨吸收的^[41]。成纤维细胞介导的骨组织破坏尽管比破骨细胞介导的骨组织破坏过程要慢,而且该现象及其机制尚待进一步的研究加以确定和阐明,但是考虑到 RA 的病理环境中,在关节腔内存在大量的 RA-SFB,不能排除其直接破坏骨组织的可能性。

3 小结

基于 RA-SFB 在 RA 中的重要作用,越来越多的研究兴趣集中到如何抑制 RA-SFB 的增殖和其功能上。在将 RA-SFB 作为一个潜在的 RA 治疗靶点,来消除其对关节破坏的影响时, Huber 等^[42]提出了 3 个主要的方法:减少并消除炎症因子对 RA-SFB 的影响;调节与细胞凋亡和增殖相关的分子的表达;抑制基质降解酶的表达,如 MMP 和组织蛋白酶等。在这些方面的研究尽管已经取得了一些进展,例如分别利用

JNK 的抑制剂、抑制原癌基因功能、诱导细胞周期抑制蛋白的表达和使用细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)的抑制剂等,都能够达到一定的治疗效果,但是在 Kunisch 等^[43]的报道中可以看到,在早期体外培养的 RA-SFB 中,尽管对于 p38 的抑制能够减少 TNF- α 诱导的细胞增殖和 IL-6、PGE2 的分泌,但是不能减少 MMP-1 和 MMP-3 的分泌,表明 RA-SFB 对于对其破坏功能的抑制具有一定抗性,在 RA-SFB 胞内的 p38 信号通路中可能存在结构上或者功能上的改变,说明在 RA-SFB 中存在着比正常细胞复杂的信号通路调控情况。我们实验室的研究表明^[44],低剂量的木犀草素可以通过抑制 Akt 和 ERK 的活化来抑制来自 CIA 大鼠的 SFB 的增殖,并能影响其部分功能,提示类黄酮等存在于食物中的天然化学分子可能具有缓解治疗 RA 的潜在功效。另外,通过在 RA-SFB 中过表达 MMP 的特异性核酶(ribozyme)^[45]或者 MMP 的组织抑制因子(TIMPs)^[46]均能够减少 RA-SFB 的侵蚀性,这些研究结果为 RA 的临床治疗提供了有益的思路。

综上所述,有越来越多的证据表明,在 RA 的疾病发生发展过程中, RA-SFB 不仅仅是扮演了被动的参与者的角色,而是在其中发挥主要作用: RA-SFB 能够响应并且介导炎症反应;直接破坏软骨和骨组织,介导其他细胞破坏骨组织;并且能够调控自身免疫应答。尽管 SFB 在 RA 的病理环境中被活化的具体机制还不清楚,但是随着对于 RA 研究的深入, SFB 在其中起到的重要作用会被研究者更加了解和重视,并最终会成为 RA 一个主要的治疗靶点。

参考文献(References)

- [1] Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin North Am*, 2001, 27(2): 269-281
- [2] Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res*, 2002, 4(Suppl 3): S265- S272
- [3] Noss EH, Brenner MB. The role and therapeutic implications of fibroblast-like synoviocytes in inflammation and cartilage erosion in rheumatoid arthritis, *Immunol Rev*, 2008, 223(1): 252-270
- [4] Graaebak PM. Ultrastructural evidence for two distinct types of synoviocytes in rat synovial membrane, *J Ultrastruct Res*, 1982, 78(3): 321-339
- [5] Wilkinson LS, Pitsillides AA, Worrall JG, et al. Light microscopic characterization of the fibroblast-like synovial intimal cell (synoviocyte), *Arthritis Rheum*, 1992, 35(10): 1179-1184
- [6] Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, et al. Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint, *Arch Histol Cytol*, 2000, 63(1): 17-31

- [7] Melnyk VO, Shipley GD, Sternfeld MD, *et al.* Synoviocytes synthesize, bind, and respond to basic fibroblast growth factor, *Arthritis Rheum*, 1990, 33(4): 493-500
- [8] Thomas JW, Thieu TH, Byrd VM, *et al.* Acidic fibroblast growth factor in synovial cells, *Arthritis Rheum*, 2000, 43(10): 2152-2159
- [9] Ota F, Maeshima A, Yamashita S, *et al.* Activin A induces cell proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 2003, 48(9): 2442-2449
- [10] Huber LC, Kunzler P, Boyce SH, *et al.* Effects of a novel tyrosine kinase inhibitor in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(3): 389-394
- [11] Paniagua RT, Sharpe O, Ho PP, *et al.* Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis, *J Clin Invest*, 2006, 116(10): 2633-2642
- [12] Sandler C, Joutsiniemi S, Lindstedt KA, *et al.* Imatinib mesylate inhibits platelet derived growth factor stimulated proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts, *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 347(1): 31-35
- [13] Pierer M, Brentano F, Rethage J, *et al.* The TNF superfamily member LIGHT contributes to survival and activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(7): 1063-1070
- [14] Ishida S, Yamane S, Ochi T, *et al.* LIGHT induces cell proliferation and inflammatory responses of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via lymphotoxin beta receptor, *J Rheumatol*, 2008, 35(6): 960-968
- [15] Thiel MJ, Schaefer CJ, Lesch ME, *et al.* Central role of the MEK/ERK MAP kinase pathway in a mouse model of rheumatoid arthritis: potential proinflammatory mechanisms, *Arthritis Rheum*, 2007, 56(10): 3347-3357
- [16] Volin MV, Huynh N, Klosowska K, *et al.* Fractalkine is a novel chemoattractant for rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte signaling through MAP kinases and Akt, *Arthritis Rheum*, 2007, 56(8): 2512-2522
- [17] Pap T, Nawrath M, Heinrich J, *et al.* Cooperation of Ras- and c-Myc-dependent pathways in regulating the growth and invasiveness of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 2004, 50(9): 2794-2802
- [18] Tak PP, Zvaifler NJ, Green DR, *et al.* Rheumatoid arthritis and p53: how oxidative stress might alter the course of inflammatory diseases, *Immunol Today*, 2000, 21(2): 78-82
- [19] Koopman WJ, Gay S. The MRL-lpr/lpr mouse. A model for the study of rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol Suppl*, 1988, 75: 284-289
- [20] Yamanishi Y, Boyle DL, Pinkoski MJ, *et al.* Regulation of joint destruction and inflammation by p53 in collagen-induced arthritis, *Am J Pathol*, 2002, 160(1): 123-130
- [21] Pap T, Franz JK, Hummel KM, *et al.* Activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis: lack of Expression of the tumour suppressor PTEN at sites of invasive growth and destruction, *Arthritis Res*, 2000, 2(1): 59-64
- [22] Wang CR, Shiau AL, Chen SY, *et al.* Amelioration of collagen-induced arthritis in rats by adenovirus-mediated PTEN gene transfer, *Arthritis Rheum*, 2008, 58(6): 1650-1656
- [23] Tsumuki H, Hasunuma T, Kobata T, *et al.* Basic FGF-induced activation of telomerase in rheumatoid synoviocytes, *Rheumatol Int*, 2000, 19(4): 123-128
- [24] Hwang SY, Kim JY, Kim KW, *et al.* IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF- κ B- and PI3-kinase/Akt-dependent pathways, *Arthritis Res Ther*, 2004, 6(2): R120- R128
- [25] Bombara MP, Webb DL, Conrad P, *et al.* Cell contact between T cells and synovial fibroblasts causes induction of adhesion molecules and cytokines, *J Leukoc Biol*, 1993, 54(5): 399-406
- [26] Tran CN, Lundy SK, White PT, *et al.* Molecular interactions between T cells and fibroblast-like synoviocytes: role of membrane tumor necrosis factor- α on cytokine-activated T cells, *Am J Pathol*, 2007, 171(5): 1588-1598
- [27] Sawai H, Park YW, He X, *et al.* Fractalkine mediates T cell-dependent proliferation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 2007, 56(10): 3215-3225
- [28] Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, *et al.* Fibroblast growth factor-2 determines severity of joint disease in adjuvant-induced arthritis in rats, *J Immunol*, 2002, 168(1): 450-457
- [29] Fava RA, Olsen NJ, Spencer-Green G, *et al.* Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue, *J Exp Med*, 1994, 180(1): 341-346
- [30] Rinaldi N, Schwarz-Eywill M, Weis D, *et al.* Increased expression of integrins on fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis *in vitro* correlates with enhanced binding to extracellular matrix proteins, *Ann Rheum Dis*, 1997, 56(1): 45-51
- [31] Muller-Ladner U, Elices MJ, Kriegsmann JB, *et al.* Alternatively spliced CS-1 fibronectin isoform and its receptor VLA-4 in rheumatoid arthritis synovium, *J Rheumatol*, 1997, 24(10): 1873-1880
- [32] Ishikawa H, Hirata S, Andoh Y, *et al.* An immunohistochemical and immunoelectron microscopic study of adhesion molecules in synovial pannus formation in rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int*, 1996, 16(2): 53-60
- [33] Kriegsmann J, Keyszer GM, Geiler T, *et al.* Expression of vascular cell adhesion molecule-1 mRNA and protein in rheumatoid synovium demonstrated by *in situ* hybridization and immunohistochemistry, *Lab Invest*, 1995, 72(2): 209-214
- [34] Sorsa T, Kontinen YT, Lindy O, *et al.* Collagenase in synovitis of rheumatoid arthritis, *Semin Arthritis Rheum*, 1992, 22(1): 44-53
- [35] Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol*, 1999, 26(3): 717-719
- [36] Dayer JM, Burger D. Interleukin-1, tumor necrosis factor and their specific inhibitors, *Eur Cytokine Netw*, 1994, 5(6): 563-571
- [37] Pillinger MH, Rosenthal PB, Tolani SN, *et al.* Cyclooxygenase-2-derived E prostaglandins down-regulate matrix metalloproteinase-1 expression in fibroblast-like synoviocytes via inhibition of extracellular signal-regulated kinase activation, *J Immunol*, 2003, 171(11): 6080-6089
- [38] Wernicke D, Schulze-Westhoff C, Brauer R, *et al.* Stimulation of collagenase 3 expression in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis by contact with a three-dimensional collagen matrix or with normal cartilage when coimplanted in NOD/SCID mice, *Arthritis Rheum*, 2002, 46(1): 64-74

- [39] Schedel J, Seemayer CA, Pap T, *et al.* Targeting cathepsin L (CL) by specific ribozymes decreases CL protein synthesis and cartilage destruction in rheumatoid arthritis, *Gene Ther*, 2004, 11(13): 1040-1047
- [40] Gravallesse EM, Manning C, Tsay A, *et al.* Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor, *Arthritis Rheum*, 2000, 43(2): 250-258
- [41] Pap T, Claus A, Ohtsu S, *et al.* Osteoclast-independent bone resorption by fibroblast-like cells, *Arthritis Res Ther*, 2003, 5(3): R163-173
- [42] Huber LC, Distler O, Tarner I, *et al.* Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(6): 669-675
- [43] Kunisch E, Gandesiri M, Fuhrmann R, *et al.* Predominant activation of MAP kinases and pro-destructive/pro-inflammatory features by TNF α in early-passage synovial fibroblasts via TNF receptor-1: failure of p38 inhibition to suppress matrix metalloproteinase-1 in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(8): 1043-1051
- [44] Hou Y, Wu J, Huang Q, *et al.* Luteolin inhibits proliferation and affects the function of stimulated rat synovial fibroblasts, *Cell Biol Int*, 2009, 33(2): 135-147
- [45] Rutkauskaite E, Zacharias W, Schedel J, *et al.* Ribozymes that inhibit the production of matrix metalloproteinase 1 reduce the invasiveness of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, *Arthritis Rheum*, 2004, 50(5): 1448-1456
- [46] van der Laan WH, Quax PH, Seemayer CA, *et al.* Cartilage degradation and invasion by rheumatoid synovial fibroblasts is inhibited by gene transfer of TIMP-1 and TIMP-3, *Gene Ther*, 2003, 10(3): 234-242

Role of Synovial Fibroblasts in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis

Ya-Nan Hou, Li-He Guo*

(Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease of unknown etiopathogenesis. One of the hallmarks of RA is the hyperplastic growth of synovial tissue, which serves as both the propagator of abnormal immune response and the engine of tissue damage. In recent years, accumulating evidence has indicated that activated and hyperproliferating synovial fibroblasts drive both inflammation and autoimmunity, and are directly responsible for joint destruction in RA. In this article, we review the current studies that implicate the synovial fibroblasts as a key player in the initiation and propagation of RA disease.

Key words synovial fibroblast; rheumatoid arthritis; inflammation; joint destruction

Received: November 15, 2008 Accepted: March 5, 2009

*Corresponding author. Tel: 86-21-54921392, Fax: 86-21-54921391, E-mail: lhguo@sibs.ac.cn