

Dihydropyrazino-Benzimidazole (DHPB) Exhibits Anti-Proliferative and Apoptotic Effect on Rheumatoid Arthritis Synovial Cells via Down-Regulation of MEK/NF- κ B Pathway

Juan WU & Li ZHANG*

Department of Rehabilitation Medicine, Wuhan Fourth Hospital, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, 430033

SUMMARY. This study was aimed to investigate the effect of dihydropyrazino-benzimidazole (DHPB) on rheumatoid arthritis synovial cells and explore the mechanism involved. The DHPB exposure alleviated TNF- α mediated enhancement of MH7A cell proliferative ability in concentration based manner. Treatment with DHPB reversed apoptosis inhibiting role of TNF- α on MH7A cells. The TNF- α mediated down-regulation of Bax and caspase-3 levels in MH7A cells was significantly alleviated by DHPB. In DHPB treated cells TNF- α mediated elevation of matrix metalloproteinase-1/-13 and interleukins-1 β /-6/-8 was markedly reversed. Treatment with DHPB alleviated up-regulation of iNOS and COX-2 in TNF- α exposed cells. The DHPB treatment significantly ($P < 0.05$) reversed TNF- α mediated elevation of COX-2 expression. In DHPB pre-treated cells the TNF- α mediated elevation of p-MEK/1/2 and p-p65 expression was markedly reversed by DHPB pre-treatment. In summary, DHPB inhibits TNF- α induced MH7A cell proliferation by targeting MEK/NF- κ B pathway. Therefore, DHPB can be used for the development of treatment for rheumatoid arthritis.

RESUMEN. El objetivo de este estudio fue investigar el efecto del dihidropirazinobencimidazol (DHPB) en las células sinoviales en la artritis reumatoide y explorar el mecanismo involucrado. La exposición a DHPB alivió la mejora mediada por TNF- α de la capacidad proliferativa de células MH7A de modo basado en la concentración. El tratamiento con DHPB revirtió el papel inhibitorio de la apoptosis del TNF- α en las células MH7A. DHPB alivió significativamente la regulación negativa mediada por TNF- α de los niveles de Bax y caspasa-3 en células MH7A. En las células tratadas con DHPB, la elevación mediada por TNF- α de la metaloproteinasas 1/-13 de la matriz y las interleucinas-1 β /-6/-8 se revirtió notablemente. El tratamiento con DHPB alivió la regulación positiva de iNOS y COX-2 en células expuestas a TNF- α . El tratamiento DHPB significativamente ($P < 0.05$) revirtió la elevación mediada por TNF- α de la expresión de COX-2. En las células tratadas previamente con DHPB, la elevación mediada por TNF- α de la expresión de p-MEK/1/2 y p-p65 se revirtió notablemente mediante el tratamiento previo con DHPB. En resumen, DHPB inhibe la proliferación celular MH7A inducida por TNF- α dirigiéndose a la ruta MEK/NF- κ B. Por lo tanto, DHPB puede usarse para el desarrollo del tratamiento de la artritis reumatoide.

KEY WORDS: apoptosis, cytokines, hyperplastic synovium, rheumatoid arthritis, inflammatory response.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: IsidoreKentPyBiT@yahoo.com