

# The p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Rheumatoid Arthritis

Jinyun Chen, Hong Wu\*, Hui Li, Miaomiao Dai, Shunli Hu, Jian Chen

Key Laboratory of Chinese Medicine Research and Development, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei  
Email: [hongw@aliyun.com](mailto:hongw@aliyun.com)

Received: Jan. 5<sup>th</sup>, 2014; revised: Jan. 28<sup>th</sup>, 2014; accepted: Feb. 5<sup>th</sup>, 2014

Copyright © 2014 Jinyun Chen et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In accordance of the Creative Commons Attribution License all Copyrights © 2014 are reserved for Hans and the owner of the intellectual property Jinyun Chen et al. All Copyright © 2014 are guarded by law and by Hans as a guardian.

**Abstract:** Rheumatoid arthritis processes are based on a sustained regulated communication network among different cells types. This network comprises extracellular mediators such as cytokines, chemokines and matrix degrading proteases, which orchestrate the participation of cells in the chronic inflammatory process. Intracellular transcription factor pathways are corresponding with this outside communication world, which transfer information about inflammatory stimuli to the cell nucleus. This review examines the function of one key signal transduction pathway of inflammation—the p38 mitogen-activated protein kinases (p38 MAPK). The p38 MAPK signalling pathway is considered crucial for the induction and maintenance of chronic inflammation, and thus its components emerge as interesting molecular targets of small molecule inhibitors for controlling inflammation. This review not only summarizes the current knowledge of activation, regulation and function of the p38 MAPK pathway but also examines the role of this pathway in rheumatoid arthritis.

**Keywords:** p38 MAPK; Rheumatoid Arthritis; Signaling Pathway

## p38 MAPK 通路的活性调控及其在类风湿性关节炎中的作用

陈缙筠, 吴虹\*, 李辉, 代苗苗, 胡顺莉, 陈建

安徽中医药大学, 安徽省中药研究与开发重点实验室, 合肥  
Email: [hongw@aliyun.com](mailto:hongw@aliyun.com)

收稿日期: 2014年1月5日; 修回日期: 2014年1月28日; 录用日期: 2014年2月5日

**摘要:** 类风湿性关节炎过程涉及多细胞间的信号网络持续的调控。该网络包括胞外介质如细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶, 其协调各细胞参与慢性炎症过程。相对应的是胞内转录因子通路, 其主要将炎症刺激信息传递给细胞核。丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路中 p38 MAPK 信号通路对慢性炎症的诱导及维持起至关重要的作用, 因此针对该通路上的分子靶点研制出相应的小分子抑制剂用于控制炎症发展。本文通过总结 p38 MAPK 通路的多种功能作用和活性调节, 对其在类风湿性关节炎中的作用做简要综述。

**关键词:** p38 丝裂原活化激酶; 类风湿性关节炎; 信号转导通路

### 1. 引言

细胞对外界刺激的响应部分需要细胞膜受体和

---

\*通讯作者。

细胞核间信息传递。所以快速和完整的信息传导对细胞适应和生存至关重要。胞内信使即充当了外界环境和细胞核内基因之间的信息传递者。丝裂原活化蛋白

激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)是细胞应激传递信息的关键蛋白质,将炎症、环境应力和转录因子连接起来,然后结合 DNA 到达靶基因<sup>[1,2]</sup>。MAPKs 家族包括 JNK/SAPK(c-jun N-terminal or stress-activated protein kinases), ERKs(extracellular signal-regulated kinases)、p38 及 ERKS/BMK(ERK/big MAP kinase 1)四个亚家族。其中各成员间有着相似的组织结构。p38 MAPK 和 JNK 主要由胞外应激因子调节,ERK 是丝裂原刺激物的作用靶点。之前的研究介绍了另两条 MAPK 通路(JNK 和 ERK)在类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)中的作用<sup>[3,4]</sup>。本文着眼于 p38 MAPK 信号转导通路及其功能作用。

## 2. p38 MAPK 通路的诱导因素

p38 MAPK 分为四类亚型: p38 MAPK $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  和  $\delta$ 。所有 p38 成员共有相同的磷酸化基序: 苏氨酸-甘氨酸-酪氨酸(Thr-Gly-Tyr, TGY)双位点磷酸化模块。即 p38 MAPK 需在苏氨酸 180 和酪氨酸 182<sup>[5]</sup>两个位点经过两步磷酸化实现激活。炎性刺激物如: 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)和白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)是 p38 MAPK 的主要诱导物。由于 p38 MAPK 最初被定义为一种 LPS 活化基因<sup>[5]</sup>, 故第一次提出了 LPS 可能诱导 p38 MAPK 活化的描述。p38 MAPK 在 LPS 介导炎性因子 TNF<sup>[5]</sup>中发挥调节作用, 而且 TNF 自身也能通过 I 型 TNF 受体<sup>[6]</sup>激活 p38 MAPK。p38 MAPK 下游激活后又使得 TNF 将炎症信息传递给靶器官 - 滑膜。TNF 介导的活化作用在体内得以验证: 研究人员发现炎症小鼠全身 TNF 过度表达会导致关节组织中 p38 MAPK 活化<sup>[6]</sup>。此外, 磷酸酶也可调控 p38 MAPK 的活性, 如丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(MKP-1)可以去磷酸化 p38 MAPK<sup>[7]</sup>。有趣的是糖皮质激素能够强烈上调 MKP-1, 这暗示了这些药物的抗炎效应可能是通过抑制 p38 MAPK 得以实现<sup>[8]</sup>。研究也证实了在 RA 病人成纤维样滑膜细胞中发现糖皮质激素能够调节 MKP-1 水平<sup>[9]</sup>。

## 3. p38 信号通路的活化方式

### 3.1. MAPKKK 的活化

细胞膜受体与  $\rho$  家族小 GTP 酶中最上游激酶 - 丝

裂原激活蛋白激酶激酶激酶(MAPKKK 或 MEKK)相连<sup>[10]</sup>。GTP 酶如:  $\rho$  和 Ras 都可以参与到慢性滑膜炎反应中, 调节成纤维样滑膜细胞的增殖<sup>[11]</sup>。研究发现抑制 Ras 可以改善大鼠佐剂性关节炎症状<sup>[12]</sup>。小 GTP 酶和 MAP3Ks 的相互作用导致了三步激酶级联反应的激活, 第一步就是 MAP3K 的磷酸化。MAP3Ks 网络调控机制较为复杂, 在某些情况下, 信号的集合是由包含了 2、3 个激酶和结构蛋白的信号复合物所完成。一些 MEKK, 如 MEKK1-4 会优先激活下游 MAPKK: MKK4 和 MKK7, 它们在 JNK 信号通路的活化过程中起到重要作用。而在 p38 MAPK 的信号通路中 MKK4 和 MKK7 的作用少有报道, 只有在某些情况下 MKK4 可以磷酸化 p38 MAPK<sup>[13]</sup>。在 MEKKs 中, 仅 MEKK2 检测出在 RA 病人滑膜组织中高度表达, 而在体外培养的滑膜细胞中 MEKK1 和 MEKK2 都有较丰富的表达<sup>[14]</sup>。MEKK3 是唯一一个能够影响 p38 MAPK 的 MEKK, 其仅在滑膜细胞上有微弱的表达。与之相反的是凋亡信号调节激酶 1(apoptosis signal regulating kinase 1, ASK1), 一个由凋亡刺激剂诱导产生的 MEKK, 不仅可以强烈诱导 MAPKKK 磷酸化<sup>[15]</sup>而且也能够 RA 的滑膜细胞中检测到<sup>[14]</sup>。另一些 MEKKs, 如: TAK1 和 MTK1 可以通过激活下游 MKK3 和 MKK6 从而诱导激活 p38 MAPK 通路<sup>[16]</sup>。此外, MAP3Ks 家族其他成员: 混合谱系激酶(MLKs), MLK3 和 DLK<sup>[17]</sup>均可激活 p38 MAPK。

### 3.2. MPKK 的活化

p38 MAPK 的活化是通过 MKKs 完成的, 而 MKKs 由上游激酶(MAP3Ks)自身磷酸化而成。其中 MKK3 和 MKK6 对 p38 MAPK 活化尤为重要。MKK3 和 MKK6 共享 82% 的氨基酸同源性但对与不同组织和细胞类型的表达存在差异<sup>[18]</sup>。对于 MKK3 和 MKK6 的优先激活顺序: 渗透应力通过优先激活 MKK6 从而触发 p38 MAPK 活化, 而成纤维样滑膜细胞和炎性细胞因子接触后<sup>[19]</sup>, p38 MAPK 的激活优先由 MKK3 触发。磷酸化 MKKs 主要表达于滑膜衬里层, 这也是 p38 MAPK 的活化位点。炎性关节组织中的成纤维样滑膜细胞和巨噬细胞能够检测到活化的 MKKs<sup>[20]</sup>。此外, 炎性细胞因子的表达基于初始触发点(MKKs)和细胞类型, 如 TNF 介导的成纤维样滑膜细胞中 p38

MAPK 活化主要通过 MKK3 表达蛋白磷酸化完成, 而 LPS 或 IL-6 介导的 p38 MAPK 活化需要 MKK3 和 MKK6 共同作用完成<sup>[19]</sup>。

### 3.3. p38 MAPK 的活化

p38 MAPK 通路在 RA 滑膜被强烈激活, 而在退行性关节炎患者滑膜未检测到活化的 p38 MAPK<sup>[4]</sup>。炎症滑膜组织中大约三分之一的细胞参与激活 p38 MAPK 通路。活化的 p38 MAPK 主要在滑膜微血管内皮细胞及滑膜衬里层的细胞中表达。除了内皮细胞, 巨噬细胞和成纤维样滑膜细胞也是 p38 MAPK 活化发生的主要细胞类型, 而在淋巴细胞中却观察不到<sup>[4]</sup>。同样, 在关节炎动物模型的滑膜组织中 p38 MAPK 的活化也与巨噬细胞, 成纤维样滑膜细胞和血管内皮细胞紧密相关。此外, 破骨细胞也可在关节炎模型动物滑膜侵袭位点表达激活的 p38 MAPK<sup>[21]</sup>。TNF、IL-1 和 IL-6 是成纤维样滑膜细胞中 p38 MAPK 的强效诱导物<sup>[4]</sup>。

### 4. p38 MAPK 的亚型

到目前为止, 共报道有 4 种不同的 p38 MAPK 亚型, 而这些亚型在疾病中表达和激活方式的差异还鲜有报道<sup>[22,23]</sup>。因受到 LPS 刺激后酪氨酸位点被迅速磷酸化, 从而发现第一个 p38 成员-p38 MAPK $\alpha$ (SAPK 2a), 它主要参与炎症细胞因子如: TNF 和 IL-1 的合成<sup>[5]</sup>。随后发现了 p38 MAPK $\beta$ (SAPK2b), 其与 p38 MAPK $\alpha$  享有 75% 的结构同源性, 也可被炎症细胞因子和环境应激激活<sup>[24]</sup>。而 p38 MAPK $\gamma$  (SAPK3 或 ERK6)和 p38 MAPK $\delta$ (SAPK4), 分别与 p38 MAPK $\alpha$  享有 63%和 57%的结构同源性<sup>[25,26]</sup>。p38 MAPK 的四种亚型均可被某些上游激酶如 MKK6<sup>[27,28]</sup>和 p38 MAPK 分子靶点如转录因子 ATF2 激活<sup>[22,24-28]</sup>。炎症细胞因子也参与激活这四大类亚型<sup>[5,24,26]</sup>。因此 p38 MAPK 四个成员有着类似的关键功能。但是各亚型间在激活方式、调节和抑制、底物特异性和某些功能方面存在差异。

p38 MAPK 四个异构体的表达和激活对 RA 滑膜组织的研究显示 p38 $\alpha$  和  $\gamma$ -亚型在 RA 患者炎症部位-滑膜组织中表达量最为丰富。滑膜组织代谢最活跃的位点: 内皮细胞和滑膜衬里层<sup>[29]</sup>中发现了, 除 p38 $\delta$  以外的, 各磷酸化的 p38 MAPK 亚型的表达。位于衬

里层和滑膜微血管之间的衬里下层未检测到 p38 MAPK 的四个亚型, 但 MAPK 家族其他成员: JNK 和 ERK 均检测到不同程度的表达<sup>[4]</sup>。内皮细胞主要表达的 p38 MAPK 亚型是 p38 $\gamma$ , 少量 p38 $\alpha$  和  $\beta$  也检测到参与表达, 唯一未参与表达的 p38 $\delta$  检测到在滑膜微血管壁的肌纤维细胞内表达。而在衬里层中, 巨噬细胞主要表达 p38 $\alpha$  和  $\gamma$ , 成纤维样滑膜细胞主要表达 p38 $\beta$  和  $\gamma$ , 粒细胞主要表达 p38 $\delta$ 。而滑膜淋巴细胞几乎无 p38 MAPK 表达。

### 5. p38 MAPK 下游底物

p38 MAPK 参与调控 Hsp27 和丝裂原活化蛋白激酶激活蛋白(MAPKAP2)以及多种转录因子基因表达活性: ATF2, STAT1, Max/Myc 复合物, MEF2, ELK1 以及通过激活 MSK1 间接调控 CREB<sup>[22,24-26,28]</sup>。其中有些转录因子是 p38 直接底物, 而有些是 p38 间接底物。第一个发现的 p38 MAPK 底物是 MAPKAP2, 其可由 p38 $\alpha$  和  $\beta$  磷酸化得到。MAPKAP2 在 LPS 诱导的 TNF 生物合成过程中必不可少<sup>[30]</sup>。在激活成纤维滑膜细胞中的 p38 MAPK 通路后, 研究者观察到了活化的 MAPKAP2<sup>[31]</sup>。另有研究发现抑制关节炎动物模型体内 p38 MAPK 通路后, 能明显降低下游分子 MAPKAP2 的活化水平。这表明在关节炎中 MAPKAP2 是 p38 MAPK 的主要下游底物<sup>[32]</sup>。

### 6. p38 MAPK 在 RA 中的作用

#### 6.1. p38 MAPK 在炎症滑膜中的作用

p38 MAPK 可影响多种细胞因子的产生<sup>[5,6]</sup>, 其通过影响促炎和抗炎机制的平衡, 最终导致生理自限性炎症或慢性炎症发生。选择性阻滞 TNF、IL-1 和 IL-6 的表达能通过抑制关节炎和减轻对炎症组织结构的破坏来控制疾病, 这也说明细胞因子的失衡是 RA 的关键诱因之一<sup>[33]</sup>。p38 MAPK 对细胞因子的调节作用及 p38 MAPKs 作为相同细胞因子的重要胞内信使作用为开发合成抑制剂提供了理论基础。这些化合物对于关节炎模型动物的确具有抗炎作用, 但也面临药物毒性等早期临床实验的难题<sup>[30,34,35]</sup>。除了调节炎症因子表达外, p38 MAPK 还可控制细胞周期和凋亡, 诱导一氧化氮合成酶来调节氧化反应<sup>[36]</sup>以及嗜中性粒细胞活化作用。研究者阻断炎症模型动物中 p38

MAPK 通路后发现动物炎症症状减轻,滑膜炎性组织的形成减少,特定细胞成比例增加,与之相反的是滑膜细胞数量明显减少。这些结果指出滑膜炎的抑制是通过 p38 MAPK 的阻滞得以实现而不是因为某些细胞的特异性效应,从而得出结论: p38 MAPK 通路是决定滑膜炎严重程度的重要因素。

## 6.2. p38 MAPK 在软骨损伤中的作用

软骨损伤是 RA 的标志之一。损伤发生是由于蛋白聚糖损失加剧以及炎症组织附着并侵入软骨,最终导致软骨结构分解。滑膜组织产生的基质金属酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是炎症组织侵入和破坏软骨的关键前提<sup>[37]</sup>。MMPs 的合成受到多种蛋白激酶家族的调控,其中也包括 p38 MAPK。这也表明阻断 p38 MAPK 对治疗关节炎有利<sup>[38,39]</sup>。的确, p38 MAPK 抑制剂能够明显减轻炎症模型动物软骨分解<sup>[30]</sup>,但这种影响是直接通过 p38 MAPK 对 MMPs 调节作用还是间接由于炎症因子的低表达目前仍不清楚。

## 6.3. p38 MAPK 在炎症性骨损失中的作用

炎症骨质破坏也是类风湿性关节炎的重要表征之一。从局部骨侵蚀的形成到结构破坏最终导致骨关节功能的丧失。破骨细胞的形成是关节炎骨损伤的成因之一<sup>[40]</sup>,其形成主要受造血前体细胞的细胞因子(RANKL 和 TNF- $\alpha$ )刺激的调节,这些细胞因子激活 p38 MAPK 通路的同时亦可受其影响。因此 p38 MAPK 的活化对成骨细胞的形成尤为重要<sup>[41]</sup>。研究者在阻断实验性关节炎模型动物 p38 MAPK 通路后,滑膜组织中成熟破骨细胞和破骨细胞前体明显减少<sup>[30]</sup>。因此使用 p38 MAPK 抑制剂可以有效阻断炎症组织侵蚀邻关节骨。反之当 p38 MAPK 信号异常时, MKP-1 表达减少导致破骨细胞数量和大小的增加<sup>[21]</sup>。

## 6.4. p38 MAPK 对内皮细胞功能的作用

活化的 p38 MAPK 对内皮细胞的功能有以下几个作用: p38 MAPK 调控血管内皮细胞中黏附分子表达,如 E-选择素、血管细胞黏附分子(VCAM-1)和 MCP-1<sup>[42]</sup>,加剧中性粒细胞和单核细胞与内皮细胞的粘附,诱发炎症反应及血栓形成<sup>[43]</sup>。p38 MAPK 信号通路亦可以影响多种炎症因子的产生,还可介导中性粒细胞的活

化,中性粒细胞炎性聚集很大程度上依赖 p38 的激活。p38 MAPK 活化后,促进钙内流,引起内皮细胞渗透性增大,加速中性粒细胞游走,放大炎症反应<sup>[44]</sup>。p38 MAPK 信号通路激活后可增加细胞内 NO 的产生,使细胞内诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的浓度增加。iNOS 可调控 NO 合成而且其本身是 p38 MAPK 的靶基因,这就促进了血管舒张。NO 诱导的血管舒张可增加炎症组织的血流量并促进白细胞迁移至这些位点。

## 7. 结论和展望

p38 MAPK 是 RA 的一个关键信息传递媒介。在不同的刺激的作用下,信号通过磷酸化的级联反应传递给 p38 MAPK,而 p38 MAPK 可以通过磷酸化或者非磷酸化的方式激活下游的蛋白,从而使细胞做出响应。近年来对关节炎中 p38 MAPK 的表达、调控和病理生理作用的研究大幅增加。目前对于 p38 的结构与功能了解的已经比较清楚,一些新的观点也为抑制 RA 的炎症发展和组织损坏提供合理的治疗靶点。可以预期随着各种研究的进展已知的 p38 MAPK 的各种功能也将逐渐被运用到临床。

## 参考文献 (References)

- [1] Cohen, D.M. (1997) Mitogen-activated protein kinase cascades and the signaling of hyperosmotic stress to immediate early genes. *Comparative Biochemistry and Physiology*, **117**, 291-299.
- [2] Johnson, G.L. and Lapadat, R. (2002) Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*, **298**, 1911-1912.
- [3] Sweeney, S.E. and Firestein, G.S. (2004) Signal transduction in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, **16**, 231-237.
- [4] de Launay, D., van de Sande, M.G.H., de Hair, M.J.H., et al. (2012) Selective involvement of ERK and JNK mitogen-activated protein kinases in early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Disease*, **71**, 415-423.
- [5] Lee, J.C., Laydon, J.T., McDonnell, P.C., et al. (1994) A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature*, **372**, 739-746.
- [6] Gortz, B., Hayer, S., Tuerck, B., et al. (2005) Tumour necrosis factor activates the mitogen-activated protein kinases p38 $\alpha$  and ERK in the synovial membrane *in vivo*. *Arthritis Research and Therapy*, **7**, R1140-R1147.
- [7] Caunt, C.J. and Keyse, S.M. (2013) Dual-specificity MAP kinase phosphatases (MKPs): Shaping the outcome of MAP kinase signaling. *Federation of European Biochemical Societies Journal*, **280**, 489-504.
- [8] Xu, Q., Konta, T., Nakayama, K., et al. (2004) Cellular defense against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis via MAP kinase-MKP-1 pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, **36**, 985-993.
- [9] Toh, M.L., Yang, Y., Leech, M., et al. (2004) Expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase 1, a negative regulator of the mitogen-activated protein kinases, in rheumatoid arthritis: Up-regulation by interleukin-1 $\beta$  and glucocorticoids.

- Arthritis & Rheumatology*, **50**, 3118-3128.
- [10] Marinissen, M.J., Chiariello, M. and Gutkind, J.S. (2001) Regulation of gene expression by the small GTPase Rho through the ERK6 (p38 gamma) MAP kinase pathway. *Genes and Development*, **15**, 535-553.
- [11] Reedquist, K.A. and Tak, P.P. (2012) Signal transduction pathways in chronic inflammatory autoimmune disease: Small GTPases. *The Open Rheumatology Journal*, **6**, 259-272.
- [12] Yamamoto, A., Fukuda, A., Seto, H., et al. (2003) Suppression of arthritic bone destruction by adenovirus-mediated dominant-negative Ras gene transfer to synoviocytes and osteoclasts. *Arthritis & Rheumatology*, **48**, 2682-2692.
- [13] Manzoor, Z. and Koh, Y.S. (2012) Mitogen-activated Protein Kinases in Inflammation. *Journal of Bacteriology Virology*, **42**, 189-195.
- [14] Hammaker, D.R., Boyle, D.L., Chabaud-Riou, M., et al. (2004) Regulation of c-Jun N-terminal kinase by MEKK-2 and mitogen-activated protein kinase kinase kinases in rheumatoid arthritis. *Journal of Immunology*, **172**, 1612-1618.
- [15] Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., et al. (1997) Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways. *Science*, **275**, 90-94.
- [16] Takekawa, M., Posas, F. and Saito, H. (1997) A human homolog of the yeast Ssk2/Ssk22 MAP kinase kinase kinases, MTK1, mediates stress-induced activation of the p38 and JNK pathways. *EMBO Journal*, **16**, 4973-4982.
- [17] Fan, G., Merritt, S.E., Kortjenann, M., et al. (1996) Dual leucine zipper-bearing kinase (DLK) activates p46SAPK and p38mapk but not ERK2. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 24788-24793.
- [18] Lu, H.T., Yang, D.D., Wysk, M., et al. (1999) Defective IL-12 production in mitogen-activated protein (MAP) kinase kinase 3 (Mkk3)-deficient mice. *EMBO Journal*, **18**, 1845-1857.
- [19] Inoue, T., Boyle, D.L., Corr, M., et al. (2006) Mitogen-activated protein kinase kinase 3 is a pivotal pathway regulating p38 activation in inflammatory arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 5484-5489.
- [20] Chabaud-Riou, M. and Firestein, G.S. (2004) Expression and activation of mitogen-activated protein kinase kinases-3 and -6 in rheumatoid arthritis. *The American Journal of Pathology*, **164**, 177-184.
- [21] Hayer, S., Steiner, G., Gortz, B., et al. (2005) CD44 is a determinant of inflammatory bone loss. *Journal of Experimental Medicine*, **201**, 903-914.
- [22] Gutierrez-Sanmartin, D., Varela-Ledo, E., Aguilera, A., et al. (2008) Implication of p38 mitogen-activated protein kinase isoforms (alpha, beta, gamma and delta) in CD4+ T-cell infection with human immunodeficiency virus type I. *Journal of General Virology*, **89**, 1661-1671.
- [23] Wang, H.X., Xu, Q., et al. (2008) Involvement of the p38 Mitogen-activated Protein Kinase  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  Isoforms in Myogenic Differentiation. *Molecular Biology of the Cell*, **19**, 1519-1528.
- [24] Jiang, Y., Chen, C., Li, Z., et al. (1996) Characterization of the structure and function of a new mitogen-activated protein kinase (p38beta). *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 17920-17926.
- [25] Cuenda, A., Cohen, P., Buee-Scherrer, V., et al. (1997) Activation of stress-activated protein kinase-3 (SAPK3) by cytokines and cellular stresses is mediated via SAPKK3 (MKK6), comparison of the specificities of SAPK3 and SAPK2 (RK/p38). *EMBO Journal*, **16**, 295-305.
- [26] Kwong, J., Chen, M., Lv, D., et al. (2013) Induction of p38 $\delta$  expression plays an essential role in oncogenic ras-induced senescence. *Molecular and Cellular Biology*, **33**, 3780-3794.
- [27] Enslen, H., Raingeaud, J. and Davis, R.J. (1998) Selective activation of p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase isoforms by the MAP kinase kinases MKK3 and MKK6. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 1741-1748.
- [28] Zarubin, T. and Han, J.H. (2005) Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell Research*, **15**, 11-18.
- [29] Korb, A., Tohidast-Akrad, M., Cetin, E., et al. (2006) Differential tissue expression and activation of p38 MAPK alpha, beta, gamma, and delta isoforms in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **54**, 2745-2756.
- [30] Zwerina, J., Hayer, S., Redlich, K., et al. (2006) Activation of p38 MAPK is a key step in tumor necrosis factor-mediated inflammatory bone destruction. *Arthritis & Rheumatology*, **54**, 463-472.
- [31] Miyazawa, K., Mori, A., Miyata, H., et al. (1998) Regulation of interleukin-1beta-induced interleukin-6 gene expression in human fibroblast-like synoviocytes by p38 mitogen-activated protein kinase. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 24832-24838.
- [32] Kotlyarov, A., Neining, A., Schubert, C., et al. (1999) MAPKAP kinase2 is essential for LPS-induced TNF-alpha biosynthesis. *Nature Cell Biology*, **1**, 94-97.
- [33] O'Dell, J.R. (2004) Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 2591-602.
- [34] Medicherla, S., Ma, J.Y., Mangadu, R., et al. (2006) A selective p38 alpha mitogen activated protein kinase inhibitor reverses cartilage and bone destruction in mice with collagen induced arthritis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **318**, 132-141.
- [35] Revesz, L., Blum, E., Di Padova, F.E., et al. (2004) Novel p38 inhibitors with potent oral efficacy in several models of rheumatoid arthritis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**, 3595-3599.
- [36] Eom, H.J. and Choi, J. (2010) p38 MAPK activation, DNA damage, cell cycle arrest and apoptosis as mechanisms of toxicity of silver nanoparticles in Jurkat T cells. *Environmental Science & Technology*, **44**, 8337-8342.
- [37] Blom, A.B., van Lent, P.L., Libregts, S., et al. (2007) Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: Involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis & Rheumatology*, **56**, 147-157.
- [38] Liacini, A., Sylvester, J., Li, W.Q., et al. (2003) Induction of matrix metalloproteinase-13 gene expression by TNF-alpha is mediated by MAP kinases, AP-1, and NFkappaB transcription factors in articular chondrocytes. *Experimental Cell Research*, **288**, 208-217.
- [39] Kim, H.R., Park, M.K., Cho, M.L., et al. (2010) Induction of macrophage migration inhibitory factor in ConA-stimulated rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through the P38 MAP kinase-dependent signaling pathway. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **25**, 317-326.
- [40] Schett, G., Hayer, S., Zwerina, J., et al. (2005) Mechanisms of disease: The link between RANKL and arthritic bone disease. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, **1**, 47-54.
- [41] Tao, H., Okamoto, M., Nishikawa, M., et al. (2011) P38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, FR167653, inhibits parathyroid hormone related protein-induced osteoclastogenesis and bone resorption. *PLoS One*, **6**, 1-8.
- [42] Goebeler, M., Kilian, K., Gillitzer, R., et al. (1999) The MKK6/p38 stress kinase cascade is critical for tumor necrosis factor-alpha-induced expression of monocyte chemoattractant protein-1 in endothelial cells. *Blood*, **93**, 857-865.
- [43] Ono, H., Ichiki, K., Ohtsubo, H., et al. (2006) cAMP-response element-binding protein mediates tumor necrosis factor-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in endothelial cells. *Hypertension Research*, **29**, 39-47.
- [44] Niwa, K., Inanami, O., Ohta, T., et al. (2001) P38 MAPK and Ca<sup>2+</sup> contribute to hydrogen peroxide-induced increase of permeability in vascular endothelial cells but ERK does not. *Free Radical Research*, **35**, 519-527.