



BAFF 在自身免疫性疾病方面的研究进展

吴蔚 陈民利

(浙江中医药大学动物实验研究中心/比较医学研究中心 杭州 310053)

【摘要】 自身免疫性疾病的特征是 B 细胞耐受丧失, B 细胞激活因子 (B cell activating factor belonging to the TNF family ,BAFF) 通过与受体结合,对 B 细胞的增殖、存活起重要作用。BAFF 转基因小鼠易出现自身免疫性疾病。因此,拮抗或抑制 BAFF 的表达可能是治疗自身免疫性疾病的靶点。本文主要对 BAFF 在自身免疫性疾病方面的研究进展进行综述。

【关键词】 BAFF; B 细胞; 自身免疫性疾病

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)01-0079-04

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.01.018

Overview of BAFF in Autoimmune Diseases

WU Wei, CHEN Min-li

(Laboratory Animal Research Center, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

【Abstract】 The characteristic of autoimmune diseases is the loss of B cell tolerance, BAFF plays an important role in B cell proliferation and survival by binding to its receptors. BAFF-transgenic mice is likely to develop autoimmune diseases. So BAFF antagonism or inhibition may be a target for the treatment of autoimmunity. In this paper, we summarize progress in understanding the role of BAFF in autoimmune diseases.

【Key words】 BAFF; B cells; Autoimmune diseases

B 细胞激活因子 (B cell activating factor belonging to the TNF family ,BAFF) ,又称肿瘤坏死因子和凋亡配体相关白细胞表达配体 1 (TNF and apoptosis ligand-related leukocyte expressed ligand 1 ,TALL-1) ,为肿瘤坏死因子超家族成员,对 B 细胞的增殖、功能起重要作用^[1]。BAFF 属于 II 型跨膜蛋白,以同源三聚体的形式发挥生物学作用。BAFF 主要在外周血单个核细胞、淋巴结、脾脏和胸腺中表达,但在小肠、胰腺、胎盘、肺中低表达^[2]。BAFF 有膜结合型和可溶性型两种形式,作为一种配体蛋白,须与其受体结合后发挥生物学作用,目前已经

发现 BAFF 有三种受体: TACI (transmembrane activator ,calcium modulator and cyclophilin ligand interactor) 、BCMA (B-cell maturation antigen) 和 BAFFR(即 BR3 ,BAFF receptor 3) 。三者主要表达于 B 细胞表面,只有 BAFFR 是 BAFF 的特异性受体,因 BAFFR 含有能够专一结合到 BAFF 上的二硫键^[3],BAFFR 是 BAFF 介导 B 细胞存活的主要受体^[4]。BAFF 可依赖 β 型蛋白激酶以及 AKt 信号途径控制 B 细胞的正常新陈代谢^[5]。BAFF 缺陷小鼠表现为滤泡和边缘区 B 细胞几乎完全丧失^[6],而注射重组体 Fc-BAFF 能保护 BAFF 缺陷小鼠边缘带和

[基金项目]浙江省高校重大科技攻关项目(ZD2009004);浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目。

[作者简介]吴蔚(1986-),女,硕士研究生,研究方向:中药药理学。

[通讯作者]陈民利(1963-),女,硕士,教授,研究方向:实验动物与比较医学,E-mail: minlichen01@yahoo.com.cn。

滤泡 B 细胞区室^[7]。与此相反,BAFF 转基因鼠过渡型 T2 期 B 细胞和边缘区的 B 细胞区室显著扩大^[8],单独注射抗 BAFFR 单克隆抗体,能阻止 BAFF 结合 BAFFR,造成滤泡和边缘带 B 细胞数量显著减少,以及记忆 B 细胞数量减少^[9]。可见,BAFF 主对 B 细胞的存活有重要作用。

1 BAFF 与自身免疫性疾病的关系

自身免疫性疾病的特征是 B 细胞耐受丧失,导致体内产生大量针对自身组织成分的抗体,造成自身组织损伤和功能障碍,危害人类身心健康。目前,自身免疫性疾病的确切病因和发病机制尚未明确。研究发现,BAFF 异常表达与自身免疫性疾病密切相关。BAFF 诱发疾病的原因可能是 BAFF 含量高低影响到 B 细胞的存活信号以及产生自身抗体的 B 细胞选择性凋亡^[10]。BAFF 转基因鼠体内成熟 B 细胞和效应 T 细胞表达量显著增加,形成自身免疫样症状,如:高浓度的类风湿因子、循环免疫复合物、抗-DNA 自身抗体和肾脏免疫球蛋白沉积。提示,BAFF 表达失调可能是导致自身免疫性疾病的重要因子^[11]。

1.1 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)

普遍认为 SLE 的主要发病机制是过度的外源性刺激,或是调节功能缺陷促使 B 细胞过度活化,从而产生大量自身抗体,导致免疫复合物沉积或原位形成。SLE 血液检查异常主要体现在抗核抗体谱及抗原-抗体复合物^[12]。环境和遗传等多种因素都会引发 SLE 和自身抗体的形成。近年来,BAFF 被认为是 SLE 发病的重要因子。SLE 患者表现为高滴度的抗 DNA 抗体。给予小鼠外源性 BAFF,小鼠体内抗染色质 B 细胞数量增加,提示,高浓度的 BAFF 诱导抗 DNA 抗体高表达^[13],并能促进抗双链-DNA 的 B 细胞成熟^[14]。无 T 细胞的 BAFF 转基因小鼠自发形成系统性红斑狼疮样症状,形成该症状需要 Toll 样受体相关的信号转导因子-髓样依赖因子 MyD88(myeloid differentiation primary response gene 88),MyD88 能控制同型前炎症自身抗体的生成^[15]。BAFF 可通过激活 NF- κ B 途径介导 B 细胞存活^[2],NF- κ B 能诱导 Bcl-2 的生成,而 Bcl-2 家族成员能控制细胞凋亡进程,进一步介导自身反应性 B 细胞的生存,产生自身抗体,加重病情。SLE 患者

血清 BAFF 水平较正常人明显升高^[16-17],血清中的 BAFF 含量随 SLE 病程而波动,在 2003 年 ACR(American College of Rheumatology,美国风湿病学会)会议,有学者建议将 BAFF 作为反映 SLE 疾病活动性的指标。鉴于 BAFF 的过度表达参与了 SLE 的发生和发展,研究者将 BAFF 及其受体作为治疗 SLE 的靶点。Belimumab^[18]是人源化单克隆抗体,能结合可溶性的 BAFF,阻止 BAFF 与其受体 TACI、BCMA、BAFFR 结合,减少异常 B 淋巴细胞的数量。Belimumab 在 2011 年 3 月通过 FDA 的审评,成为 50 年来首个获准用于治疗狼疮病症的新药。

1.2 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)

RA 是以慢性进行性关节滑膜炎以及关节软骨破坏为特征的自身免疫性疾病。RA 发病机制复杂,涉及多种细胞,包括 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞和滑膜细胞等。以 B 细胞为靶点,选择性清除 B 细胞有利于治疗 RA。利妥昔单抗是以 B 细胞为靶细胞,对治疗 RA 有效的药物^[19]。BAFF 对 B 细胞的增殖、存活起促进作用,研究表明,在 RA 发病机制中 BAFF 起重要作用。将 B 细胞与 RA 患者成纤维样滑膜细胞共同培养,发现 RA 成纤维样滑膜细胞释放可溶性 BAFF,介导重组活化基因的表达,而重组活化基因在对自身反应性 B 细胞改变抗体特异性,进而逃避凋亡中起重要作用^[20]。间质细胞释放 BAFF 促进 B 细胞的存活,可能导致 RA^[21]。Bosello 等^[22]研究发现 RA 患者血清中 BAFF 表达量增加,并且病情严重的 RA 患者,滑液中检测到高浓度 BAFF 及其受体 BAFFR^[23]。RA 患者的成纤维样滑膜细胞可低表达 BAFF,IFN- γ 作用于成纤维样滑膜细胞使 BAFF mRNA 表达量增加^[24]。BAFF 与 BAFFR 结合,通过 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路诱导 NF- κ B 活化,上调 Bcl-2 家族成员 Bcl-xL 表达^[25],可诱发 RA 相关的细胞异常增生。另外,使用 NF- κ B 抑制剂能抑制 RA 患者外周血单个核细胞表达 BAFFR^[23]。可见,BAFF 可能在类风湿性关节炎发病中起重要作用。

1.3 干燥综合征(sjögren's syndrome, SS)

SS 是侵犯唾液腺、泪腺及其他外分泌腺为主的慢性炎症性自身免疫性疾病,分为原发性和继发性干燥综合征。患者体内有高滴度的自身抗体 SSA 和抗 SSB 抗体。干燥综合征存在明显的 B 细胞功能亢进,与 BAFF 有关。唾液腺中的上皮细胞、T 细胞和 B 细胞都能表达 BAFF,并且 SS 患者唾液腺表

达 BAFF 量增加^[26]。BAFF 转基因小鼠随着年龄的增长,表现出继发性病理症状,如严重唾液腺炎,唾液分泌量减少和上颌下腺破坏,原因可能是 BAFF 转基因小鼠体内自身反应性 B 细胞经过临界耐受点后在脾脏中变为成熟 B 细胞,造成过量的自身反应性 B 细胞存活信号^[27]。Szodoray 等通过研究 SS 患者外周血 B 细胞凋亡情况,发现 SS 的 bcl-2 阳性 B 细胞数量明显增加,凋亡降低,且 SS 患者血浆表达 BAFF 量显著增高。抗凋亡作用可能是由 BAFF 和 B 细胞细胞因子表达量增加介导的^[28]。在 SS 唾液腺组织内,表达 BAFF 的细胞凋亡减少,BAFF 介导的信号可使 B 细胞存活时间延长,并产生过量自身抗体,进而可能形成异位生发中心甚至使患者发生 B 细胞淋巴瘤^[29]。目前,干燥综合征尚未发现较好的治疗方法,利妥昔单抗能减少 SS 患者外周血和唾液腺 B 细胞,但 BAFF 浓度越高,清除 B 细胞的持续时间越短^[30]。可见,BAFF 对 B 细胞的存活有重要影响,SS 患者体内 B 细胞异常亢进可能与 BAFF 的异常表达相关。

1.4 BAFF 与其它自身免疫性疾病

B 细胞在自身免疫性疾病发病机制中扮演重要角色,BAFF 通过促进 B 细胞存活、增殖,与 SLE、RA 和 SS 密切相关。在其它自身免疫性疾病中 BAFF 也起重要作用。重症肌无力的共同特征表现为胸腺聚集过量的 B 细胞,胸腺部位表达的增殖诱导配体及 BAFF 可能影响到局部细胞组成,有利于 B 细胞的存活,导致胸腺部位 B 细胞聚集^[31]。产生过量的 BAFF 是特发性血小板减少性紫癜的病理条件之一,Yu 等^[32]推测 BAFF 在特发性血小板紫癜中起重要作用,并且抑制 BAFF 表达是治疗特发性血小板紫癜的新疗法。EB 病毒(epstein-bar virus, EBV)是一种亲 B 细胞疱疹病毒,能引起 B 细胞分化、成熟和细胞毒性免疫反应。多发性硬化症的主要特征是鞘内存在持续的抗体合成,在急性多发性硬化症,感染 EB 病毒的 B 细胞表达 BAFF,可能造成病毒持续感染, B 细胞耐受丧失^[33]。实验性自身免疫性脑脊髓炎是一种多发性硬化症动物模型,BAFFR 缺陷的实验性自身免疫性脑脊髓炎动物,表现为病情加重,BAFF 表达量增加,BAFF 可能通过其它受体 TACI 和 BCMA 加重病情^[34]。临床上常用 IFN- β 来治疗多发性硬化症,部分患者由于体内产生中和抗体,未能达到治疗目的,而 BAFF 是产生中和抗体的诱因^[35]。

2 小结

BAFF 能特异性与 B 细胞上的受体结合,对 B 细胞的存活、增殖、发育和分化起关键作用。BAFFR 是 BAFF 的特异性受体,在 B 细胞存活的信号途径中,BCR(B cell receptor)被认为是 B 细胞存活的重要因子。但实际上,过渡期和成熟的 B 细胞存活需要 BCR 和 BAFFR 共同提供信号。两种信号相互交联,在有足够的 BAFFR 而缺乏 BCR 时,多数外周 B 细胞发生凋亡。相反,在缺乏 BAFF 或是 BAFFR 时,即使有 BCR 的存在,仍会导致 B 细胞数量减少,BCR 信号诱导生成 p100,而 p100 是 BAFFR 信号传导的必要物质^[36]。自身免疫性疾病的特征是 B 细胞耐受丧失,体内产生大量针对自身组织成分的抗体,在自身免疫性疾病,如 SLE、RA、SS 等,患者血清中高表达 BAFF,BAFF 转基因鼠体内成熟 B 细胞和效应 T 细胞表达量显著增加,形成自身免疫样症状。可见,BAFF 的异常表达与自身免疫性疾病有关。因此,对 BAFF 进行深入研究,有助于阐明自身免疫性疾病的发病机制,并为自身免疫性疾病的治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] Shu H, Hu W, Johnson H. TALL-1 is a novel member of the TNF family that is down-regulated by mitogens [J]. J Leukoc Biol, 1999, 65(5): 680-683.
- [2] Mukhopadhyay A, Ni J, Zhai Y, et al. Identification and characterization of a novel cytokine, THANK, a TNF homologue that activates apoptosis, nuclear factor- κ B, and c-Jun NH2-terminal kinase [J]. J Bio Chem, 1999, 274(23): 15978-15981.
- [3] Liu Y, Hong X, Kappler J, et al. Ligand-receptor binding revealed by the TNF family member TALL-1 [J]. Nature, 2003, 423(6935): 49-56.
- [4] Thompson JS, Bixler SA, Qian F, et al. BAFF-R, a newly identified TNF Receptor that specifically interacts with BAFF [J]. Science, 2001, 293(5537): 2108-2111.
- [5] Patke A, Mecklenbräuker I, Erdjument-Bromage H, et al. BAFF controls B cell metabolic fitness through a PKC β - and Akt-dependent mechanism [J]. J Exp Med, 2006, 203(11): 2551-2562.
- [6] Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway [J]. Science, 2001, 293(5537): 2111-2114.
- [7] Swee LK, Tardivel A, P Schneider P, et al. Rescue of the

- mature B cell compartment in BAFF-deficient mice by treatment with recombinant Fc-BAFF [J]. *Immunol Lett*, 2010, 131(1): 40–48.
- [8] Batten M, Groom J, Cachero TG, et al. BAFF mediates survival of peripheral immature B lymphocytes [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(10): 1453–1466.
- [9] Rauch M, Tussiwand R, Bosco N, et al. Crucial role for BAFF-BAFF-R signaling in the survival and maintenance of mature B cells [J]. *PLoS One*, 2009, 4(5): 1–12.
- [10] Cancro MP, D' Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(5): 1066–1073.
- [11] Schneider P, Mackay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth [J]. *J Exp Med*, 1999, 189(11): 1747–1756.
- [12] 周光炎. 免疫学原理 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 273.
- [13] Hondowicz BD, Alexander ST, Quinn WJ 3rd, et al. The role of BlyS/BLyS receptors in anti-chromatin B cell regulation [J]. *Int Immunol*, 2007, 19(4): 465–475.
- [14] Thorn M, Lewis RH, Mumbey-Wafula A, et al. BAFF overexpression promotes anti-dsDNA B-cell maturation and antibody secretion [J]. *Cell Immunol*, 2010, 261(1): 9–22.
- [15] Groom JR, Fletcher CA, Walters S N, et al. BAFF and MyD88 signals promote a lupuslike disease independent of T cells [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(8): 1959–1971.
- [16] 王晓华, 袁双龙, 蒋力, 等. 系统性红斑狼疮患者血清 BAFF 和 IL-21 的变化及意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2007, 23(11): 1041–1042.
- [17] Fawzy SM, Gheita TA, El-Nabarawy E, et al. Serum BAFF level and its correlations with various disease parameters in patients with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus [J]. *The Egyptian Rheumatologist*, 2011, 33(1): 45–51.
- [18] Ratner M. Human genome sciences trial data wow lupus community [J]. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(9): 779–780.
- [19] Edwards JC, Szczepanski L, Szcinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(25): 2572–2581.
- [20] Rochas C, Hillion S, Saraux A, et al. Transmembrane BAFF from rheumatoid synoviocytes requires interleukin-6 to induce the expression of recombination-activating gene in B lymphocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(5): 1261–1271.
- [21] Dallos T, Krivosiková M, Chorazy-Massalska M, et al. BAFF from bone marrow-derived mesenchymal stromal cells of rheumatoid arthritis patients improves their B-cell viability-supporting properties [J]. *Folia Biol*, 2009, 55(5): 166–176.
- [22] Bosello S, Youinou P, Daridon C, et al. Concentrations of BAFF correlate with autoantibody levels, clinical disease activity, and response to treatment in early rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(7): 1256–1264.
- [23] Woo Y J, Yoon BY, Jhun J Y, et al. Regulation of B cell activating factor (BAFF) receptor expression by NF- κ B signaling in rheumatoid arthritis B cells [J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43(6): 350–357.
- [24] Ohata J, Zvaifler NJ, Nishio M, et al. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines [J]. *J Immunol*, 2005, 174(2): 864–870.
- [25] Reedquist KA, Ludikhuize J, Tak PP. Phosphoinositide 3-kinase signalling and FoxO transcription factors in rheumatoid arthritis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34: 727–730.
- [26] Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(4): 1134–1144.
- [27] Groom J, Kalled S L, Cutler A H, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(1): 59–68.
- [28] Szodoray P, Jellestad S, Alex P, et al. Programmed cell death of peripheral blood B cells determined by laser scanning cytometry in sjögren's syndrome with a special emphasis on BAFF [J]. *J Clin Immunol*, 2004, 24(6): 600–611.
- [29] Szodoray P, Jellestad S, Teague MO, et al. Attenuated apoptosis of B cell activating factor-expressing cells in primary sjögren's syndrome [J]. *Lab Invest*, 2003, 83(3): 357–365.
- [30] Pers JO, Devauchelle V, Daridon C, et al. BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of rituximab-treated patients with sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(5): 1467–1477.
- [31] Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, et al. The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia gravis [J]. *J Neuroimmunol*, 2006, 178(1–2): 161–166.
- [32] Yu HM, Liu YF, Hou M. BAFF-an essential survival factor for B cells: Links to genesis of ITP and may be of therapeutic target [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 70(1): 40–42.
- [33] Serafini B, Severa M, Columba-Cabezas S, et al. Epstein-barr virus latent infection and BAFF expression in B cells in the multiple sclerosis brain: implications for viral persistence and intrathecal B-cell activation [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2010, 69(7): 677–693.
- [34] Kim SS, Richman DP, Zamvil SS, et al. Accelerated central nervous system autoimmunity in BAFF-receptor-deficient mice [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 306(1–2): 9–15.
- [35] Gandhi KS, McKay FC, Schibeci SD, et al. BAFF is a biological response marker to IFN- β treatment in multiple sclerosis [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2008, 28(9): 529–539.
- [36] Stadanlick JE, Kaileh M, Karnell FG, et al. Tonic B cell antigen receptor signals supply an NF- κ B substrate for pro-survival BLyS signaling [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(12): 1379–1387.

(修回日期)2011-10-27