

B 淋巴细胞活化因子抗体在自身免疫性疾病治疗中的研究进展

林榕榕¹, 陈玉磊¹, 金腾川², 曹敏杰¹

1 集美大学 海洋食品与生物工程学院, 福建 厦门 361021

2 中国科学技术大学 基础医学院, 安徽 合肥 230027

林榕榕, 陈玉磊, 金腾川, 曹敏杰. B 淋巴细胞活化因子抗体在自身免疫性疾病治疗中的研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(3): 903-914.

LIN RR, CHEN YL, JIN TC, CAO MJ. Advances of using antibody against B cell activating factor for treatment of autoimmune diseases. Chin J Biotech, 2022, 38(3): 903-914.

摘 要: 近几十年来, 自身免疫性疾病的治疗已从使用激素和常规免疫抑制药物转向使用生物制剂。B 淋巴细胞的增殖及成熟对自身免疫性疾病的发病起到至关重要的作用。其中, 肿瘤坏死因子超家族 B 淋巴细胞活化因子 (B cell activating factor, BAFF) 及其受体通过调控信号通路介导 B 淋巴细胞存活, 因此 BAFF 及其受体是自身免疫性疾病的重要治疗靶点。文中阐述了 BAFF 及其受体在人体免疫系统中的作用机制, 同时介绍了 BAFF 通路的过度活化如何促进系统性红斑狼疮、干燥综合征和类风湿关节炎等自身免疫疾病发展的最新观点。针对以上 3 种疾病, 文中以 3 种主要的靶向 BAFF 抗体药物 Belimumab、Tbalumab 和 Atacicept 为例, 介绍和讨论了其最新的临床试验及临床应用现状。最后提出靶向 BAFF 通路开发新型治疗自身免疫性疾病的方案和策略。

关键词: B 淋巴细胞活化因子; B 淋巴细胞因子受体; B 细胞成熟抗原; 跨膜激活剂; 钙调节剂; 亲环素配体相互作用体; 自身免疫疾病

Received: March 10, 2021; **Accepted:** May 20, 2021; **Published online:** June 9, 2021

Supported by: National Key Research and Development Program of China (2018YFD0901004); National Natural Science Foundation of China (31772049)

Corresponding author: CAO Minjie. Tel: +86-592-6183955; E-mail: mjcao@jmu.edu.cn

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFD0901004); 国家自然科学基金 (31772049)

Advances of using antibody against B cell activating factor for treatment of autoimmune diseases

LIN Rongrong¹, CHEN Yulei¹, JIN Tengchuan², CAO Minjie¹

1 College of Ocean Food and Biological Engineering, Jimei University, Xiamen 361021, Fujian, China

2 Department of Basic Medical Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, Anhui, China

Abstract: In recent decades, the treatment of autoimmune diseases has moved from the use of hormones and conventional immunosuppressive drugs to biological agents. B cell proliferation and maturation play crucial roles in the development of autoimmune diseases. The tumor necrosis factor superfamily ligand B cell activating factor (BAFF) and its receptor mediate B cell survival through regulating signaling pathways. Therefore, BAFF and its receptors are important therapeutic targets for the treatment of autoimmune diseases. This review describes the mechanism of BAFF and its receptor in the human body system and introduces the latest views on how over-activation of BAFF pathway promotes the development of autoimmune diseases including systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, and rheumatoid arthritis. In connection to the treatment of the above three diseases, this review discusses the clinical trials and application status of three BAFF-targeting antibody drugs, including Belimumab, Tabalumab and Atacicept. Finally, this review proposes new strategies that targeting the BAFF pathway to provide a new treatment for autoimmune diseases.

Keywords: B cell activating factor; BAFF receptor; B-cell maturation antigen; transmembrane activator; calcium modulator; cyclophilin ligand interactor; autoimmune diseases

B 淋巴细胞活化因子 (B cell activating factor, BAFF) 属于肿瘤坏死因子超家族, 也称为 TNFSF13B (tumor necrosis factor superfamily 13B, TNFSF13B)、THANK (TNF homologue that activates apoptosis, NF- κ B and JNK) 等^[1], 是一种含有 285 个氨基酸的 II 型跨膜蛋白, 其主要由单核细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和树突细胞等骨髓细胞以及生发中心 (germinal center, GC) 内滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell, T_{FH}) 产生, 也可由放射抗性基质细胞、激活的 T 细胞、B 细胞和某些骨髓非造血干细胞产生^[2]。人源 BAFF 基因被定位到 13q32-34 号染色体上^[3]。一般情况下, BAFF 通

过促进 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族等抗凋亡基因的表达来介导 B 细胞存活^[4]。BAFF 过度分泌会促进 B 细胞转化并增强自身免疫^[5], 因此, 有必要调控其过度表达。研究 BAFF 和 BAFF 受体在人体系统中的作用, 有助于开发治疗自身免疫性疾病的药物。

1 BAFF 及其受体

1.1 BAFF

BAFF 最初被鉴定为调控 B 细胞存活和成熟的因子^[6]。BAFF 受体属于 TNF 受体 (TNF receptor, TNF R) 家族成员。它通过 3 种受体即: BAFF 受体 (BAFF receptor, BAFF R)、B 细胞

成熟抗原 (B-cell maturation antigen, BCMA) 和跨膜激活剂和钙调节剂以及亲环素配体相互作用体 (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI) 发挥作用。膜结合 BAFF 需通过弗林蛋白酶切割才产生可溶性 BAFF^[7]。目前已知可溶性 BAFF 的生物学效价, 但膜结合 BAFF 的生物学效价尚未明确^[8]。可溶性 BAFF 以两种形式存在: 同源三聚体 (图 1) 或形成 60 聚体 (20 个三聚体的组装体, 图 2)。在中性或碱性 pH 条件下, BAFF 形成 60 聚体, 而 60 聚体在酸性 pH 条件下不可逆地分解成三聚体。研究发现, 60 聚体的活性比三聚体高^[9]。在 BAFF 60 聚体中存在一个 DE 环, 是肿瘤坏死因子家族中 BAFF 所特有的, 用于介导 60 聚体的形成^[10]。BAFF 三聚体可以结合 BAFF R、增殖诱导配体 (A proliferation-inducing ligand, APRIL) 和 BCMA; 而 60 聚体 BAFF 可以结合 BAFF R、TACI, 但与 BCMA 的亲合力较低。膜结合 BAFF R 和膜结合 TACI 可以通过解整合素样金属蛋白酶作用形成可溶形式^[11-12], 而膜结合 BCMA 由 γ -分泌酶处理后脱落为可溶性 BCMA^[13]。

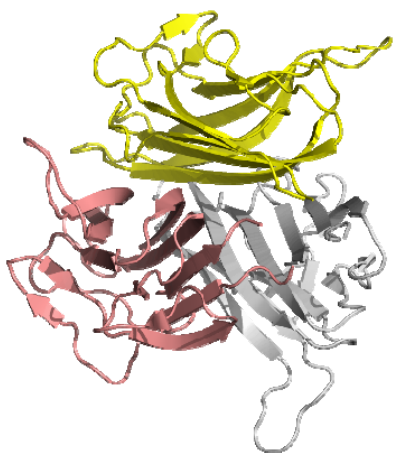


图 1 人源 BAFF 三聚体晶体结构图^[18]
Figure 1 Crystal structure of human BAFF trimer^[18]. According to PDB ID: 1kd7.

此外, 还存在 BAFF-APRIL 异源三聚体 (图 3) 和一种称为 Δ BAFF 的剪接变体。BAFF-APRIL 异源三聚体与同型三聚体 BAFF 或 APRIL 相比, 异源分子是 B 细胞增殖的弱效诱导剂^[14]。 Δ BAFF 是一种由交替剪接的 Δ BAFF mRNA 亚型编码的小肽缺失的蛋白质, 其作为拮抗剂, 通过与全长 BAFF 异聚作用, 抑制 BAFF 活性进而降低 B 细胞的活性^[15-17]。

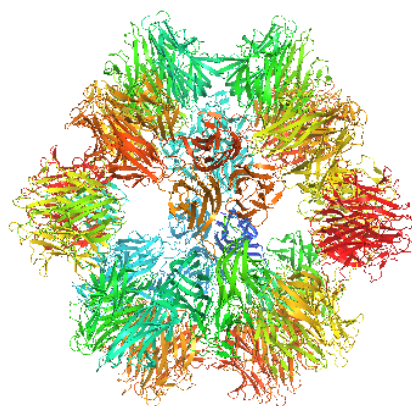


图 2 人源 BAFF 60 聚体晶体结构图^[19]
Figure 2 Crystal structure of human BAFF 60 polymer^[19]. According to PDB ID: 1JH5.

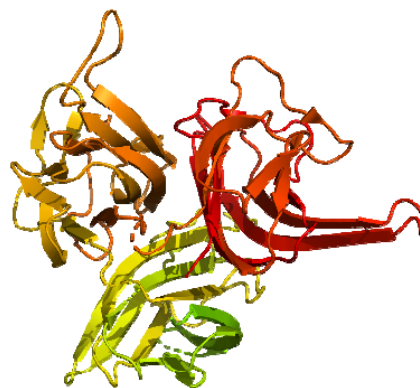


图 3 人源 APRIL-BAFF-BAFF 异聚体的结构特征晶体结构图^[20]
Figure 3 Crystal structure of human APRIL-BAFF-BAFF heteropolymer^[20]. APRIL (yellow) and BAFF (orange and red). According to PDB ID: 4ZCH.

在 BAFF 基因敲除小鼠中, B 细胞的发育在过渡型 I 期 (T1) 被阻断, 具体表现为 II 型 (T2)、滤泡型 (B2) 和边缘区 B 细胞的缺失, 而骨髓 B 淋巴细胞生成、T1 B 细胞、B1 细胞和其他造血细胞谱系不受影响^[21]。过度表达 BAFF 的转基因小鼠外周 B 细胞数量增加, 造成高球蛋白血症并进一步发展为自身免疫病^[22]。 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 α -干扰素 (interferon- α , IFN- α) 等多种细胞因子和雌激素均能上调 BAFF 的表达^[23]。Idda 等^[24]研究证明了由核因子 90 (nuclear factor 90, NF90) 介导的 microRNA 募集可以抑制 BAFF 翻译。研究发现, 控制 BAFF 表达的位点位于 IFN- α 信号传导的下游, 且 BAFF 的表达与干扰素调节因子家族的成员紧密相关^[25]。若要调控 BAFF 的表达则需同时阻断多个不同的信号传导途径, 因此在细胞水平上抑制 BAFF 的表达极其困难。

1.2 BAFF R

BAFF R 是一种分子量为 19 kDa 的 III 型跨膜蛋白^[26], 目前已知的其唯一配体是 BAFF。BAFF 与 BAFF R 结合的亲和力比与 BCMA 结合的亲和力高 100 倍^[10]。BAFF R 广泛表达于除骨髓浆细胞以外的 B 细胞^[5]。BAFF-BAFF R 的相互作用可以诱导 CD21 和 CD23 的表达, 从而促进成熟 B 细胞的存活^[27]。边缘区 B 细胞的形成也明显依赖于 BAFF R 介导的信号^[28-29]。人类 BAFF R 缺乏症的表现表现为循环 B 细胞极少, IgM 和 IgG 血清浓度极低, 但 IgA 水平正常或较高^[30]。此外, BAFF R 还介导小鼠体内循环 T 细胞与 BAFF 的共刺激效应^[6]。BAFF 诱导的 BAFF-R 信号主要是通过选择性 NF- κ B 路径, 也可能激活经典的 NF- κ B 通路。NF- κ B 通路参与免疫系统的正常发育和生长, 因此 BAFF R

的 NF- κ B 结合位点可能是自身免疫性疾病的一个新的治疗靶点。

1.3 BCMA

BCMA 最初被鉴定为是具有组织特异性的第一个高尔基体驻留蛋白, 其表达与 B 细胞的分化阶段有关^[31]。BCMA 主要表达于浆细胞^[32-33]。BCMA 是一种不含信号肽的 III 型跨膜蛋白^[34]。BCMA 和 BAFF R 不同于其他 TNF 受体家族成员, 它们具有一个富含半胱氨酸的结构域 (cysteine-rich domain, CRD), 该结构域的作用是与 BAFF 或 APRIL 三聚体内的单个配体建立接触^[35]。

对 BCMA 缺陷小鼠的分析显示, BCMA 在正常的鼠 B 细胞稳态中不起作用; 在无 BCMA 的情况下, 易患狼疮的小鼠会发展为 B 细胞淋巴增生性疾病型和更严重的自身免疫表型小鼠^[36]。Jiang 等^[37]研究报道了 BCMA 对 T_{FH} 扩展负调节的重要性, T 细胞中 BCMA 的缺乏促进了 T_{FH} 扩展及 GC 的形成。

1.4 TACI

TACI 首先在 T 细胞中发现, 且能够结合钙调节剂和亲环素配体并随后激活转录因子 NF-AT^[38], 是一种高亲和力结合 BAFF 的 III 型膜蛋白。TACI 主要由所有成熟的外周 B 细胞表达, 还可以在活化的 T 细胞上表达^[38]。尽管 TACI 包含 2 个 CRD, 但只有第二个 CRD 是其与 BAFF 和 APRIL 高亲和力结合所必需的, 因此 TACI 与 APRIL 和 BAFF 的相互作用模式与 BCMA 或 BAFF R 的基本相同^[35]。与小鼠 TACI 相比, 人类 TACI 基因经过选择性剪接产生不同亚型 (TACI-S 和 TACI-L)。与 TACI-L 表达细胞或同时具有 2 种亚型的细胞相比, TACI-S 结合配体 BAFF 和 APRIL 的亲和力更高^[39]。

TACI 的功能有两面性, 正面驱动 T 细胞独立的免疫反应, 促进 T 细胞依赖性和非依赖性

的抗体分泌和浆细胞分化；负面下调 B 细胞的激活和扩张，促进 B 细胞凋亡，诱导 B 细胞中 IgG 和 IgA 的转换重组^[40]。TACI 的负面调节包括通过促进 B 细胞诱导的成熟蛋白 1 (B lymphocyte induced maturation protein-1, Blimp-1) 表达来抑制 B 细胞增殖；通过抑制 T 细胞共刺激配体在 GC B 细胞上的表达来抑制 GC 反应和 B 细胞增殖^[23]。

TACI 的表达水平受多种因素调节并处于动态变化。激活 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR)、CD40 或 B 细胞抗原受体会上调 B 细胞中 TACI 的表达，而白细胞介素-21 (interleukin-21, IL-21) 下调了 GC B 细胞中的 TACI 表达^[23]。适当水平的 TACI 信号传导可抑制过度自身免疫，维持机体免疫的平衡和耐受。

与大多数缺乏死亡域的 TNF 受体一样，BAFF 与这些受体的结合会激活特定的 TNF 受体相关因子 (TNF receptor associated factors, TRAFs)，该因子调节 B 细胞中的信号转导 (图 4)^[41-42]。

2 BAFF 引起的自身免疫性疾病

全身性自身免疫性疾病的病理学特征是由抗原组成的免疫复合物在各个器官引起严重的炎症。自身免疫性疾病具有复杂的病因，目前对病因的形成机理尚不清晰，但是已经认识到 B 细胞起着核心作用。尽管在过去的 50 年中，使用皮质类固醇及其他免疫抑制剂等常规疗法提高了自身免疫性疾病患者的生存率，但这些药物在某些患者中由于无效、不耐受或严重副作用而受到限制^[44]。常规的免疫抑制剂是自身免疫性疾病治疗的基础，但是其缺乏特异性，同时影响机体正常的免疫应答。巯嘌呤类药物的代谢转化可以降低体内 BAFF 水平，从而抑制

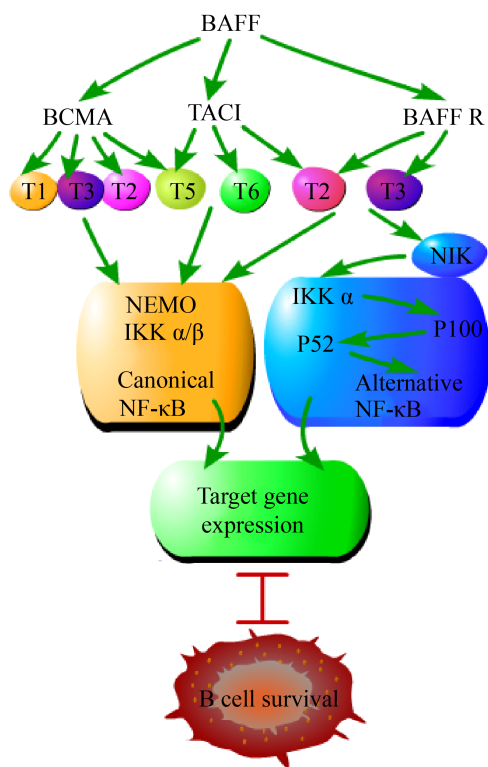


图 4 BAFF 受体下游信号通路^[43]

Figure 4 BAFF receptor downstream signaling pathway^[43]. There are two main NF-κB pathways: classical and selective. BAFF-R signaling induced by BAFF mainly through selective NF-κB pathway. BAFF also activates the classic NF-κB pathway through BCMA and TACI. T1, T2, T3, T5 and T6 are members of TRAFs.

淋巴细胞增殖^[45]。自身免疫性肝炎患者的 BAFF 水平随着皮质类固醇治疗而下降^[46]。与正常人相比，红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征 (sjogren syndrome, SS) 或类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者的血清或滑液中 BAFF 水平升高。高水平的 BAFF 与自身抗体 (SLE 中的抗双链 DNA 抗体、原发性 SS 中的抗 SSA 抗体和 RA 中的类风湿因子) 的存在有关^[47]。因此，BAFF 及其受体是治疗自身免疫性疾病的关键靶点。以下总结与 BAFF 通路过度活化相关的疾病。

2.1 系统性红斑狼疮 (SLE)

SLE 是典型的系统性自身免疫性疾病,其特征是 B、T 细胞反应过度,对自身抗原失去免疫耐受,免疫复合物沉积并造成器官损害。SLE 的发病机制与自身抗体的产生、凋亡残余物的清除、免疫复合物的组织沉积、补体的活化和细胞因子的过度分泌有关^[48]。

研究发现, SLE 患者血清中的 BAFF 与血沉率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、抗 dsDNA 呈正相关,与补体 C3、C4 呈负相关 ($P<0.001$); SLE 患者 B 细胞 BAFF R 表达与 BAFF 水平呈负相关 ($P<0.001$); BAFF R 表达与系统性红斑狼疮疾病活动指数 (SLE disease activity index, SLEDAI)、ESR、CRP、抗 dsDNA 活性呈负相关,与补体 C3、C4 呈正相关 ($P<0.001$)^[49]。在系统性红斑狼疮患者中, BCMA 水平与疾病活动指数密切相关^[50]。

对 BAFF 在 SLE 发病中致病机理的研究发现,来自坏死或凋亡细胞的 ssRNA 或 DNA,形成抗体-核酸免疫复合物。该复合物与免疫球蛋白 Fc γ 受体 IIa 结合,从而激活 TLR7 和 TLR9,并以自身免疫复合物的形式被浆细胞样树突状细胞内化,通过髓样分化初级反应蛋白 (myeloid differentiation primary response protein MyD88, MyD88) 传递信号,并上调 IFN- α 的表达,进而促进 BAFF 产生^[51]。在缺乏 BAFF 的情况下,过量表达的 BAFF 可提高自身反应性 B 细胞存活率,驱动自身免疫^[51]。

2.2 干燥综合征 (SS)

SS 是一种自身免疫性疾病,其特征是外分泌腺被破坏、自身抗体产生、免疫复合物沉积与许多器官淋巴细胞浸润相关的全身并发症^[52]。临床上,SS 的典型表现是口干症和干燥性角膜结膜炎,引起该病死亡率增加的主要原因是 B

细胞恶性淋巴增生^[52]。SS 可能单独发生,如原发性 SS,或继发于其他自身免疫性疾病。

研究认为,在存在遗传易感性以及环境或激素触发的情况下,腺上皮细胞失调并释放趋化因子和黏附分子,这触发了树突状细胞和淋巴细胞到腺体的迁移;腺体中的树突状细胞产生高水平的干扰素,从而导致淋巴细胞在组织中进一步滞留并随后被激活;干扰素刺激上皮细胞,树突状细胞和 T 细胞产生 BAFF,BAFF 促进不规则 B 细胞成熟,导致自身免疫 B 细胞的形成,后者会局部分泌自身抗体^[53]。研究表明,转基因 BAFF 小鼠会发展出类似于人类 SS 的自身免疫性涎腺炎,而 SS 患者显示出与自身抗体、高疾病活性 (high disease activity, HDA) 和淋巴瘤发展相关的高血清 BAFF 水平或 BAFF/BAFF R 基因变异的情况^[54]。

2.3 类风湿关节炎 (RA)

RA 是一种常见的自身免疫性疾病,约占世界人口的 0.5%–1.0%。这种疾病通常表现为手或脚的滑膜关节对称性多关节炎,进一步导致全身炎症和关节退行性病变,致使动脉粥样硬化风险增加,最终导致心血管疾病,甚至死亡^[55]。B 细胞通过发挥 T 细胞活化作用来促进疾病进程^[56]。Bosello 等^[57]的数据表明,BAFF 与 IgM、类风湿因子以及抗环瓜氨酸肽自身抗体滴度 ($r=0.76$ 和 $r=0.49$; $P<0.000\ 01$, $P=0.000\ 1$) 和关节肿胀数 ($r=0.37$; $P=0.01$) 相关。Ohata 等^[58]研究结果显示,类风湿性成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS) 可产生 BAFF,尤其是在 IFN- γ 和 TNF- α 的诱导下,FLS 表达 BAFF mRNA 和蛋白质的水平明显提高。此外,中性粒细胞常大量存在于 RA 患者的关节滑液中,可能是滑膜间隙 BAFF 水平升高的来源;巨噬细胞是 RA 形成期滑膜腔 BAFF 的来源。因此预测 BAFF 是由关节腔产生,促

进 B 细胞增殖、存活和分泌，从而加速关节炎的恶化^[59]。

3 BAFF 靶点相关药物

以 BAFF 为靶点，用于治疗自身免疫性疾病的 3 个主要拮抗剂如表 1 所示。本文简单介绍这 3 个候选药物的特征及其临床试验的初步结果。

3.1 Belimumab

Belimumab 是一种全人源重组的单克隆 IgG1- λ 抗体，旨在特异性靶向 BAFF，阻止 BAFF 与其受体的相互作用，从而减少外周幼稚期、过渡期和活化期 B 细胞的数量^[60]。迄今为止，单克隆抗体 Belimumab 是美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准的唯一治疗 SLE 的生物药物。2020 年 12 月，美国食品药品监督管理局还批准 Belimumab 用于治疗活动性狼疮性肾炎^[61]。

Belimumab 的应用促进了近半数的 SLE 患者病情明显好转，表现为抗 dsDNA 滴度降低、皮质类固醇减少、皮肤反应减少、耀斑减少等。而其不良反应包括呼吸、消化道和泌尿道感染等，与 BAFF 缺乏缺陷相似^[31]。针对 SLE，Belimumab 临床 III 期试验的主要指标为 SRI-4 (SLE responder index-4)，次要指标包括医师的整体评估的平均变化、健康相关生活质量测量、首次出现严重 SLE 耀斑指数的时间、不良事件等。SRI-4 的定义为 SLE 激素安全国家标准的 SLE 疾病活动指数 (safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment-systemic lupus erythematosus disease activity index, SELENA-SLEDAI) 得分实现至少 4 点改善、在医生全球评估疾病活动度增加少于 10%、在不列颠群岛红斑狼疮活动组 (british isles lupus activity group, BILAG) 疾病活动度指数方面无中度/重度器官疾病恶化^[62]。在

表 1 BAFF 靶向主要药物的临床试验及最新进展

Table 1 Clinical trials and latest progress of BAFF targeting drugs

Drug names	Indication	State	Termination reason/completion result
Belimumab	RA	Phase II test has been terminated (NCT00583557)	Sponsor decision-not related to safety
	SLE	Phase IV test is in progress (NCT04447053, NCT04515719, NCT03543839)	
	SS	Phase II test has been terminated (NCT02631538)	
Tabalumab	RA	Phase III test has been terminated (NCT01202773, NCT01215942, NCT01198002, NCT01676701)	Lack of effectiveness
	RA	Phase III test has been completed (NCT01202760)	Insufficient efficacy observed in study BCDM (NCT01198002) and BCDV (NCT01202773)
	SLE	Phase III test has been terminated (NCT02041091, NCT01488708)	Lack of effectiveness
	SLE	Phase III test has been completed (NCT01196091, NCT01205438)	Lack of efficacy
	Atacicept	RA	Phase II test has been completed (NCT00595413, NCT00664521, NCT00430495)
	SLE	Phase II/III tests have been completed (NCT00624338)	Not meeting the primary endpoint
	SLE	Phase IIB test has been completed (NCT01972568)	Not meeting the primary endpoint

Sources: ClinicalTrials.gov.

III期试验 (NCT00424476、NCT00410384 和 NCT01484496) 中,与安慰剂组相比,Belimumab 单抗在静脉和皮下给药的 SLE 患者中显示出更高的疗效,达到 SRI-4 反应标准^[63]。III期试验结果分析表明,Belimumab 对高疾病活性、异常血清学(低补体血症和/或高的抗 dsDNA 滴度)或接受糖皮质激素治疗的患者更为有效^[64],Belimumab 可以减少皮质类固醇激素的使用量^[65]。但是在对黑人种族 SLE 患者的IV期临床试验 (NCT01632241) 中,则没有达到 SRI-4 的主要终点^[65]。

在针对 SS 的 II 期试验 (NCT01008982、NCT01160666) 中,观察到使用 Belimumab 后,SS 患者血管干燥、EULAR-干燥综合征患者报告指数和 EULAR-干燥综合征疾病活动指数改善,并且在第 52 周有持续改善的趋势,但是唾液腺功能没有改善,只是减少了非恶性涎腺肿胀^[66]。而且,60%的 SS 患者在 Belimumab 治疗 6 个月至 1 年间没有任何新的副作用,显示出该药良好的安全性。

Belimumab 可通过选择性地消耗 B2 细胞或通过间接减少其他促炎症细胞因子来发挥作用。除降低疾病活动性外,Belimumab 还可以通过中和 BAFF 与其血管生成细胞受体的结合介导内皮损伤与修复的失衡进而限制 SLE 相关动脉粥样硬化过程的进展^[67]。它通过与可溶性或非膜结合的人源 BAFF 结合抑制 B 细胞增殖,但与其三聚体、异三聚体和 60 聚体结合的特异性尚不清楚^[2]。但是,Belimumab 不能抑制 BAFF 的 60 聚体,且不能通过消耗表达膜 BAFF 的细胞来发挥作用^[68]。Belimumab 单抗的特异性仅限于三聚体 BAFF。Shin 等^[9]研究推测 Belimumab 与膜结合 BAFF 的接近可能受到膜结合 BAFF 三聚体相互作用增强的阻碍(图 5),因为 Belimumab 的结合需要破坏三聚体相互



图 5 BAFF 与 Belimumab 单抗复合结构图^[9]

Figure 5 Crystal structure of BAFF and Belimumab monoclonal antibody^[9]. Schematic diagram of a monoclonal antibody Fab (heavy chain: blue; light chain: pink) and BAFF (green). According to PDB ID: 5y9j.

作用,所以 Belimumab 不作用于膜结合 BAFF。

3.2 Tabalumab

Tabalumab 是一种人 IgG4- κ 抗 BAFF 单克隆抗体,可靶向膜结合 BAFF 和可溶性 BAFF^[60],由美国礼来公司开发。Tabalumab 可以抑制 60 聚体 BAFF^[60]。Tabalumab 已经在 III 期临床 (NCT02041091, NCT01488708) 的研究中进行了测试,其效果与 Belimumab 相似,SLE 患者体内的补体活性增加,抗 dsDNA-IgG 滴度和 B 细胞数量减少,促使大约 35% 接受高剂量 Tabalumab 治疗的患者的临床症状轻微改善^[30]。

由于未能在用于 RA (FLEX-O、FLEX-V 和 FLEX-M) 的 III 期临床的所有试验中证明其降低类风湿关节炎活动性的有效性,因此 FLEX-V 和 FLEX-M 试验提前终止。在 RA 项目失败后,礼来公司选择继续进行 SLE 和多发性骨髓瘤的研究。在 SLE 的 III 期临床试验中,在两周和每月皮下注射 120 mg 药物方案中 (NCT01196091),Tabalumab 再次未能达到主要疗效终点^[69]。基于

这些结果,礼来公司于2014年宣布终止整个Tabalumab开发计划^[69]。

3.3 Atacicept

Atacicept是一种全人源重组融合蛋白,包含与人IgG1 Fc区相连的TACI受体的胞外区。Atacicept结合BAFF和APRIL并抑制TACI介导的信号传导的激活^[60]。Atacicept中和了BAFF和APRIL三聚体及其所有异聚构型^[20]。体外和临床前动物模型研究中,Atacicept对BAFF和APRIL的双重抑制作用比单独抑制BAFF更有效,从而导致自身反应性B细胞、浆细胞和Ig水平降低^[70]。

两项II期研究(NCT00595413、NCT00430495)表明,Atacicept对甲氨蝶呤或TNF拮抗剂反应不足的RA患者无效,与安慰剂组相比,服用Atacicept组的患者发生不良事件的频率略高。然而,Atacicept显示出显著的生物活性,可以降低患者体内Ig和类风湿因子水平^[71]。但迄今为止,关于Atacicept的II期研究未能达到RA患者的主要疗效终点。

针对SLE的研究(NCT01972568)显示,在第24周时,每周皮下注射150 mg Atacicept的患者与注射安慰剂组患者相比,疾病活动度明显降低。Atacicept对这些潜在的靶向治疗终点有显著的治疗效果,支持了这种治疗的继续^[72]。另一项研究(NCT02070978)中,接受Atacicept治疗的高疾病活动性患者中,有更大比例的患者表现出低SLE应答指数,并且与安慰剂治疗的患者相比,严重耀斑的风险降低^[70]。与安慰剂相比,Atacicept治疗的紧急不良事件(treatment-emergent adverse event, EAE)发生率通常更高。然而Gordon等^[70]认为Atacicept剂量和心律不齐、严重感染、前庭疾病、抑郁症或恶性肿瘤和未指明的肿瘤没有相关性。在II/III期试验(NCT00624338)的事后分析中,

与安慰剂相比,经皮下注射150 mg Atacicept可以预防SLE发作并延缓首次发作的时间^[73];注射75 mg Atacicept组则未达到减少新发作的SLE患者人数的主要治疗终点^[74]。高剂量(150 mg)的结果显示较好的治疗效果,但由于该组有两人死亡(461名参加者),因此不排除存在感染风险的担忧。总之,Atacicept在中度至重度SLE患者中显示出有益的作用,并具有可接受耐受性。虽然Atacicept剂量与特定TEAE或死亡率之间尚未发现一致的关联,但安全性值得进一步评估。

4 总结与展望

由上可见,BAFF通路是一个很有前途的自身免疫病阻断靶点。然而,目前对BAFF异聚体和60聚体以及自身免疫疾病的发病机制研究还不够透彻,通过对其深入了解有助于促进更有效治疗方案的开发。传统的免疫抑制药物在很大程度上是非特异性的,并且常常针对不同的淋巴细胞亚群,偶尔会产生安全问题,存在严重缺陷。Belimumab在系统性红斑狼疮中的应用是开发针对BAFF系统抗体药物的重要一步,但是其仅阻断可溶性BAFF三聚体。目前,还有多种抗体,如VAY-736(一种针对BAFF-R的人源化去岩藻糖基化工程化抗体)、Blisibimod(也称为A-623或AMG 623,是一种肽体,可与BAFF的可溶性和细胞膜结合形式结合)正在开发中,显示出广阔的应用前景,需要进一步研究,以更好地了解这些药物的长期安全性和疗效。

候选药物临床开发耗时长,为了提高药物研发的成功率,有以下几个方案:1)应考虑单个或联合对BAFF受体的靶向性治疗,而不仅仅对BAFF本身;2)来源于骆驼科、海洋软骨鱼的纳米抗体结构简单,易与受体结合,而且

具有易表达、免疫原性小、可溶性好、稳定性强等优点，可以用于研发针对 BAFF 的抗体药物；3) 通过筛选多种亲和力高的抗体联合对 BAFF 靶点进行结合来阻断疾病的发展。

REFERENCES

- [1] Mackay F, Browning JL. BAFF: a fundamental survival factor for B cells. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(7): 465-475.
- [2] 孙天水. B 细胞活化因子/增殖诱导配体系统与系统性红斑狼疮的研究进展. *中国全科医学*, 2017, 20(14): 1769-1773.
Sun TS. Research progress of B-cell activating factor/a proliferation-inducing ligand system and systemic lupus erythematosus. *Chin Gen Pract*, 2017, 20(14): 1769-1773 (in Chinese).
- [3] Schneider P, Mackay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med*, 1999, 189(11): 1747-1756.
- [4] Morrison MD, Reiley W, Zhang M, et al. An atypical tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor-binding motif of B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF) receptor mediates induction of the noncanonical NF-kappaB signaling pathway. *J Biol Chem*, 2005, 280(11): 10018-10024.
- [5] Rickert RC, Jellusova J, Miletic AV. Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease. *Immunol Rev*, 2011, 244(1): 115-133.
- [6] Ng LG, Sutherland AP, Newton R, et al. B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF)-R is the principal BAFF receptor facilitating BAFF costimulation of circulating T and B cells. *J Immunol*, 2004, 173(2): 807-817.
- [7] Sakai J, Akkoyunlu M. The role of BAFF system molecules in host response to pathogens. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30(4): 991-1014.
- [8] Stohl W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(6): 623-633.
- [9] Shin W, Lee HT, Lim H, et al. BAFF-neutralizing interaction of belimumab related to its therapeutic efficacy for treating systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1200.
- [10] Cachero TG, Schwartz IM, Qian F, et al. Formation of virus-like clusters is an intrinsic property of the tumor necrosis factor family member BAFF (B cell activating factor). *Biochemistry*, 2006, 45(7): 2006-2013.
- [11] Samy E, Wax S, Huard B, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases. *Int Rev Immunol*, 2017, 36(1): 3-19.
- [12] Smulski CR, Kury P, Seidel LM, et al. BAFF-and TACI-dependent processing of BAFFR by ADAM proteases regulates the survival of B cells. *Cell Rep*, 2017, 18(9): 2189-2202.
- [13] Laurent SA, Hoffmann FS, Kuhn PH, et al. γ -secretase directly sheds the survival receptor BCMA from plasma cells. *Nat Commun*, 2015, 6: 7333.
- [14] Dillon SR, Harder B, Lewis KB, et al. B-lymphocyte stimulator/a proliferation-inducing ligand heterotrimers are elevated in the sera of patients with autoimmune disease and are neutralized by ataccept and B-cell maturation antigen-immunoglobulin. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2): R48.
- [15] Vincent FB, Morand EF, Mackay F. BAFF and innate immunity: new therapeutic targets for systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90(3): 293-303.
- [16] Jackson SW, Davidson A. BAFF inhibition in SLE is tolerance restored? *Immunol Rev*, 2019, 292(1): 102-119.
- [17] Gavin AL, Duong B, Skog P, et al. deltaBAFF, a splice isoform of BAFF, opposes full-length BAFF activity *in vivo* in transgenic mouse models. *J Immunol*, 2005, 175(1): 319-328.
- [18] Karpusas M, Cachero TG, Qian F, et al. Crystal structure of extracellular human BAFF, a TNF family member that stimulates B lymphocytes. *J Mol Biol*, 2002, 315(5): 1145-1154.
- [19] Liu Y, Xu L, Opalka N, et al. Crystal structure of sTALL-1 reveals a virus-like assembly of TNF family ligands. *Cell*, 2002, 108(3): 383-394.
- [20] Schuepbach-Mallepell S, Das D, Willen L, et al. Stoichiometry of heteromeric BAFF and APRIL cytokines dictates their receptor binding and signaling properties. *J Biol Chem*, 2015, 290(26): 16330-16342.
- [21] 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. *Science*, 2001, 293(5537): 2111-2114.
- [22] Schneider P, Takatsuka H, Wilson A, et al. Maturation of marginal zone and follicular B cells requires B cell activating factor of the tumor necrosis factor family

- and is independent of B cell maturation antigen. *J Exp Med*, 2001, 194(11): 1691-1697.
- [23] Zhang Y, Li J, Zhang YM, et al. Effect of TACI signaling on humoral immunity and autoimmune diseases. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 247426.
- [24] Idda ML, Lodde V, McClusky WG, et al. Cooperative translational control of polymorphic BAFF by NF90 and miR-15a. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(22): 12040-12051.
- [25] Sjöstrand M, Johansson A, Aqrawi L, et al. The expression of BAFF is controlled by IRF transcription factors. *J Immunol*, 2016, 196(1): 91-96.
- [26] Losi CG, Silini A, Fiorini C, et al. Mutational analysis of human BAFF receptor TNFRSF13C (BAFF-R) in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 2005, 25(5): 496-502.
- [27] Tang X, Zhang L, Wei W. Roles of TRAFs in NF- κ B signaling pathways mediated by BAFF. *Immunol Lett*, 2018, 196: 113-118.
- [28] Rauch M, Tussiwand R, Bosco N, et al. Crucial role for BAFF-BAFF R signaling in the survival and maintenance of mature B cells. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5456.
- [29] Schneider P. The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17(3): 282-289.
- [30] Smulski CR, Eibel H. BAFF and BAFF-receptor in B cell selection and survival. *Front Immunol*, 2018, 9: 2285.
- [31] Gras MP, Laâbi Y, Linares-Cruz G, et al. BCMAp: an integral membrane protein in the golgi apparatus of human mature B lymphocytes. *Int Immunol*, 1995, 7(7): 1093-1106.
- [32] Vincent FB, Saulep-Easton D, Figgett WA, et al. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(3): 203-215.
- [33] Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(7): 491-502.
- [34] Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA-based immunotherapy. *Front Immunol*, 2018, 9: 1821.
- [35] Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. *Semin Immunol*, 2006, 18(5): 263-275.
- [36] Coquery CM, Erickson LD. Regulatory roles of the tumor necrosis factor receptor BCMA. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32(4): 287-305.
- [37] Jiang C, Loo WM, Greenley EJ, et al. B cell maturation antigen deficiency exacerbates lymphoproliferation and autoimmunity in murine lupus. *J Immunol*, 2011, 186(11): 6136-6147.
- [38] Von Bülow GU, Bram RJ. NF-AT activation induced by a CAML-interacting member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Science*, 1997, 278(5335): 138-141.
- [39] Garcia-Carmona Y, Ting AT, Radigan L, et al. TACI isoforms regulate ligand binding and receptor function. *Front Immunol*, 2018, 9: 2125.
- [40] Mackay F, Schneider P. TACI, an enigmatic BAFF/APRIL receptor, with new unappreciated biochemical and biological properties. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2008, 19(3/4): 263-276.
- [41] Rolink AG, Melchers F. BAFF led B cells survive and thrive: roles of BAFF in B-cell development. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14(2): 266-275.
- [42] Cancro MP. Living in context with the survival factor BAFF. *Immunity*, 2008, 28(3): 300-301.
- [43] Mackay F, Ambrose C. The TNF family members BAFF and APRIL: the growing complexity. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(3/4): 311-324.
- [44] Nakayamada S, Tanaka Y. BAFF-and APRIL-targeted therapy in systemic autoimmune diseases. *Inflamm Regen*, 2016, 36: 6.
- [45] Czaja AJ. Review article: opportunities to improve and expand thiopurine therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(12): 1286-1304.
- [46] Halliday N, Dyson JK, Thorburn D, et al. Review article: experimental therapies in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(7): 1134-1149.
- [47] Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1050: 34-39.
- [48] Salazar-Camarena DC, Ortiz-Lazareno PC, Cruz A, et al. Association of BAFF, APRIL serum levels, BAFF-R, TACI and BCMA expression on peripheral B-cell subsets with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2016, 25(6): 582-592.
- [49] Zaki DSD, Ayoub NM, Mohammed ZAZ, et al. Study of B cell activating factor (BAFF) and BAFF-R in systemic lupus erythematosus patients. *Am J Med Sci*, 2019, 9(6): 203-209.
- [50] Sanchez E, Smith EJ, Yashar MA, et al. The role of B-cell maturation antigen in the biology and

- management of, and as a potential therapeutic target in, multiple myeloma. *Target Oncol*, 2018, 13(1): 39-47.
- [51] Vincent FB, Morand EF, Schneider P, et al. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(6): 365-373.
- [52] Thompson N, Isenberg DA, Jury EC, et al. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(9): 1548-1555.
- [53] Nair JJ, Singh TP. Sjogren's syndrome: review of the aetiology, pathophysiology & potential therapeutic interventions. *J Clin Exp Dent*, 2017, 9(4): e584-e589.
- [54] Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: old and new therapeutic targets. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102364.
- [55] Shabgah AG, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, et al. The role of BAFF and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17050-17063.
- [56] Boumans MJ, Thurlings RM, Gerlag DM, et al. Response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis in different compartments of the immune system. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(11): 3187-3194.
- [57] 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 Rheumatol*, 2008, 35(7): 1256-1264.
- [58] 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 Immunol*, 2005, 174(2): 864-870.
- [59] Wei F, Chang Y, Wei W. The role of BAFF in the progression of rheumatoid arthritis. *Cytokine*, 2015, 76(2): 537-544.
- [60] Lee WS, Amengual O. B cells targeting therapy in the management of systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*, 2020, 43(1): 16-35.
- [61] New Drugs Approval Report 2020[EB/OL]. [2021-04-06]. <https://www.fda.gov/media/144982/download>.
- [62] Wise LM, Stohl W. Belimumab and Ituximab in systemic lupus erythematosus: a tale of two B cell-targeting agents. *Front Med*, 2020, 7: 303.
- [63] Maslen T, Bruce IN, D'Cruz D, et al. Efficacy of Belimumab in two serologically distinct high disease activity subgroups of patients with systemic lupus erythematosus: post-hoc analysis of data from the phase III programme. *Lupus Sci Med*, 2021, 8(1): e000459.
- [64] Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(suppl5): v69-v81.
- [65] Bag-Ozbek A, Hui-Yuen JS. Emerging B-cell therapies in systemic lupus erythematosus. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 39-54.
- [66] De Vita S, Quartuccio L, Seror R, et al. Efficacy and safety of Belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatol (Oxford)*, 2015, 54(12): 2249-2256.
- [67] Spinelli FR, Barbati C, Cecarelli F, et al. B lymphocyte stimulator modulates number and function of endothelial progenitor cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 245.
- [68] Kowalczyk-Quintas C, Chevalley D, Willen L, et al. Inhibition of membrane-bound BAFF by the anti-BAFF antibody Belimumab. *Front Immunol*, 2018, 9: 2698.
- [69] Sun A, Benet LZ. Late-stage failures of monoclonal antibody drugs: a retrospective case study analysis. *Pharmacology*, 2020, 105(3/4): 145-163.
- [70] Gordon C, Bassi R, Chang P, et al. Integrated safety profile of atacicept: an analysis of pooled data from the atacicept clinical trial programme. *Rheumatol Adv Pract*, 2019, 3(2): rkz021.
- [71] Richez C, Truchetet ME, Schaefferbeke T, et al. Atacicept as an investigated therapy for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(9): 1285-1294.
- [72] Morand EF, Isenberg DA, Wallace DJ, et al. Attainment of treat-to-target endpoints in SLE patients with high disease activity in the Atacicept phase 2b ADDRESS II study. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(10): 2930-2938.
- [73] Willen D, Uhl W, Wolna P, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Atacicept in a randomized trial in healthy Caucasian and Japanese subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(1): 27-40.
- [74] Isenberg D, Gordon C, Licu D, et al. Efficacy and safety of Atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11): 2006-2015.

(本文责编 陈宏宇)