

◇ 药学研究 ◇

TACI-Ig 对佐剂性关节炎大鼠 T 细胞反应的调节作用

常 艳, 秦 琼, 吴育晶, 贾晓益, 孙晓静, 徐 澍, 魏 伟

摘要 目的 研究 TACI 受体融合蛋白(TACI-Ig)对 T 细胞介导的免疫性关节炎的调节作用,探讨其调控 T 细胞反应的部分机制。方法 SD 大鼠右后足跖皮内注射完全弗氏佐剂建立大鼠佐剂性关节炎(AA)模型。随机分为 8 组:正常组,模型组,TACI-Ig(0.7、2.1、6.3 mg/kg,皮下注射,第 16~34 天)治疗组,阳性对照组:重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-Fc 融合蛋白(rhTNFR:Fc)(2.8 mg/kg,皮下注射,第 16~34 天)和甲氨蝶呤(MTX)(0.5 mg/kg,灌胃,第 16~34 天),阴性对照组:免疫球蛋白 G(IgG)-Fc(6.3 mg/kg,皮下注射,第 16~34 天)。X 线摄片观察四肢关节破坏情况;ELISA 法检测外周血和滑膜组织匀浆白细胞介素 17(IL-17)的水平;流式细胞仪检测外周血和脾脏总 CD4⁺T 细胞(CD3⁺CD4⁺)、活化 CD4⁺T 细胞(CD4⁺CD25⁺)、未致敏 CD4⁺T 细胞(CD4⁺CD62L⁺)和记忆 CD4⁺T 细胞(CD4⁺CD44⁺)比例;免疫组化法检测滑膜组织跨膜激活剂和钙调亲环素配体相互作用分子(TACI)、B 细胞成熟抗原(BCMA)和 B 细胞活化因子受体(BAFF-R)受体蛋白表达。结果 TACI-Ig(6.3 mg/kg)明显减轻 AA 大鼠关节软组织肿胀;TACI-Ig(0.7、2.1、6.3 mg/kg)降低外周血和滑膜组织 IL-17 含量,升高总 CD4⁺T 细胞、活化 CD4⁺T 细胞、记忆 CD4⁺T 细胞和未致敏 CD4⁺T 细胞比例,下调 AA 大鼠滑膜组织中 TACI 和 BCMA 蛋白表达,上调 BAFF-R 蛋白表达。结论 TACI-Ig 调节免疫性关节炎大鼠异常的 T 细胞反应,改善关节损伤,发挥其免疫调控作用,可能与其调节 TACI、BCMA 和 BAFF-R 受体表达有关。

关键词 TACI-Ig; 佐剂性关节炎; 类风湿关节炎; T 细胞; 受体

中图分类号 R 965.1; R 593.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)07-0935-06

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性滑膜炎为主要病理学表现的炎性、慢性、系统性的自身免疫病。RA 发病机制目前仍不清楚,近

年来, B 细胞靶向生物制剂(如抗 CD20 单抗-利妥昔单抗)在治疗 RA 方面取得显著疗效, B 细胞异常功能紊乱在 RA 发病机制中可能起重要作用^[1-3]。B 淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator, BLyS)在 B 细胞成熟和存活过程中起到非常重要的作用,属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)家族的新成员。BLyS 受体都是 I 型跨膜蛋白,属于 TNF 家族受体,分别是 B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)、B 细胞活化因子受体(B cell-activating factor receptor, BAFF-R)和跨膜活化子和 CAML 作用子(transmembrane activator and CAML interactor, TACI)。BCMA 和 BAFF-R 主要表达在 B 细胞上,而 TACI 和 BAFF-R 表达于活化的 T 细胞上^[3-4]。

重组 TACI-Ig 是一重组融合蛋白,通过基因工程方法将 TACI 分子细胞外部分与人 IgG1 Fc 段融合构建而成。TACI-Ig 可以中和 BLyS 和 APRIL,从而阻止 BLyS 和 APRIL 与 B 细胞上的受体结合。除了可以与 BLyS 或者 APRIL 结合, TACI-Ig 还可以与 BLyS/APRIL 异源三聚体结合。临床试验发现, TACI-Ig 对自身免疫病如 RA、干燥综合征和系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等具有明显的治疗效果^[5]。佐剂性关节炎(adjuvant-induced arthritis, AA)是一种以 T 细胞介导的体液免疫反应为主要特征的免疫性关节炎动物模型,是筛选和研究 RA 治疗药物的经典模型之一。该研究通过建立 AA 模型观察 TACI-Ig 对 AA 大鼠 T 细胞反应的免疫调节作用,探讨 TACI-Ig 调控免疫性关节炎 T 细胞反应的部分作用和机制。

1 材料与方法

1.1 动物 雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠,清洁级, (160±20)g, 购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司。

1.2 药品与试剂 TACI-Ig(批号: 20090607)和 IgG-Fc(批号: 20090603)由烟台荣昌生物制药有限公司提供;重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-Fc 融合蛋白(rhTNFR:Fc, 商品名为益赛普, 批号:

2014-02-17 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 31200675、81173075); 安徽省自然科学基金(编号: 1208085QH158); 安徽医科大学博士科研资助基金(编号: XJ201215)

作者单位: 安徽医科大学临床药理研究所, 合肥 230032

作者简介: 常 艳, 女, 讲师, 博士;

魏 伟, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: wwei@ahmu.edu.cn

20080302) 由上海中信国健药业有限公司提供; 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX) (批号: 080702) 购自上海医药(集团)有限公司信谊制药总厂; 白细胞介素 17(interleukin 17, IL-17) ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司; 抗 BAFF-R 抗体(sc-28989)、抗 TACI 抗体(sc-28987) 和抗 BCMA 抗体(sc-11746) 购自美国 Santa Cruz 公司; β -actin 购自美国 Sigma 公司。

1.3 方法

1.3.1 大鼠 AA 模型的建立 卡介苗于 80 °C、1 h 灭活, 与无菌液体石蜡充分溶解, 反复研磨乳化, 配制成终浓度为 10 mg/ml 的完全弗氏佐剂。将 0.1 ml 完全弗氏佐剂进行大鼠右后足跖皮内注射致炎, 正常组大鼠使用生理盐水同法注射。

1.3.2 动物分组 造模后第 15 天 AA 大鼠出现继发性炎症表现, 将动物随机分为 8 组, 每组 10 只, 包括正常对照组、模型组、TACI-Ig 3 个剂量组(0.7、2.1、6.3 mg/kg)、MTX(0.5 mg/kg) 组、rhTNFR:Fc(2.8 mg/kg) 组和阴性对照组(IgG-Fc 6.3 mg/kg)。

1.3.3 给药时间和给药方法 TACI-Ig(0.7、2.1、6.3 mg/kg) 组、rhTNFR:Fc 组和 IgG-Fc 组给予皮下注射, 2 d 一次; MTX 灌胃给药, 3 d 一次。给药 18 d, 第 35 天处死大鼠, 观察各项指标。

1.3.4 关节影像学检测 四肢关节摄片观察骨质破坏情况。根据破坏的严重程度将骨侵蚀分为 0~4 分, 软组织肿胀为 0~3 分, 关节间隙为 0~3 分, 0 分代表正常。

1.3.5 IL-17 水平的检测 大鼠股静脉取血和滑膜组织匀浆, 4 °C 离心(2 500 r/min 离心 20 min), 分离血清和滑膜组织上清液, -80 °C 冰箱保存待测。采用相应的 ELISA 试剂盒测定。

1.3.6 外周血和脾脏 CD4⁺T 细胞亚群的测定 麻醉后处死大鼠, 采用股静脉取血, 给予肝素抗凝, 另外无菌分离小鼠脾脏, 制备脾细胞悬液, 分别加入 10 μ l 的 CD4-FITC/CD62L-PE、CD4-FITC/CD25-PE、CD4-FITC/CD44-PE、CD4-FITC/CD25-PE, 放置 20 min(4 °C 避光), 流式细胞仪检测 CD4⁺T 细胞亚群比例。

1.3.7 免疫组织化学检测 取踝关节, 10% 中性甲醛中固定, 石蜡包埋, 采用 SP 法检测 TACI、BCMA 和 BAFF-R 表达情况。采用美国 Metamorph 生物图像分析系统, 测定组织中目的蛋白染色的平均光密度值, 并对阳性表达进行定量分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 11.5 软件进行数据分析, 运用单因素方差分析(One-Way ANOVA) 进

行组间差异比较, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 TACI-Ig 对 AA 大鼠四肢关节 X 线摄片的影响 与正常组比较, 模型组大鼠四肢表现为关节软组织肿胀明显; TACI-Ig 大剂量组明显改善关节软组织肿胀($P < 0.05$), MTX 和 rhTNFR:Fc 给药组也具有明显改善作用, 见图 1。

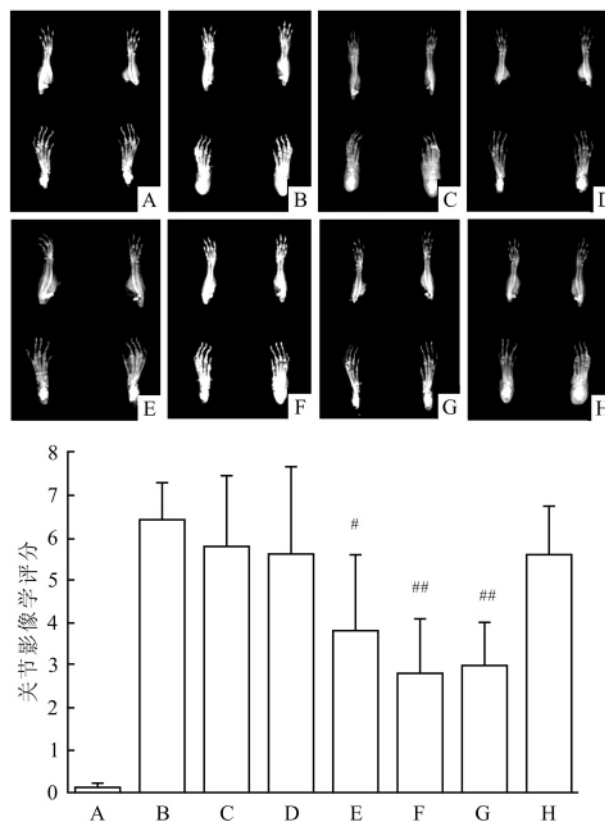


图 1 TACI-Ig 对 AA 大鼠关节影像学的影响

A: 正常组; B: 模型组; C: TACI-Ig (0.7 mg/kg) 组; D: TACI-Ig (2.1 mg/kg) 组; E: TACI-Ig (6.3 mg/kg) 组; F: rhTNFR:Fc (2.8 mg/kg) 组; G: MTX (0.5 mg/kg) 组; H: IgG-Fc (6.3 mg/kg) 组; 与模型组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

2.2 TACI-Ig 对 AA 大鼠外周血和滑膜组织匀浆 IL-17 水平的影响 与正常组比较, 模型组大鼠外周血血清和滑膜组织匀浆中 IL-17 水平明显增加, TACI-Ig(2.1、6.3 mg/kg) 和 rhTNFR:Fc 给药组降低外周血血清中升高的 IL-17 水平; TACI-Ig(0.7、2.1、6.3 mg/kg) 给药组降低滑膜组织匀浆中升高的 IL-17 水平, 差异有统计学意义($P < 0.05$), rhTNFR:Fc 对滑膜组织匀浆 IL-17 水平无明显作用, MTX 和 IgG-Fc 组无作用。见图 2。

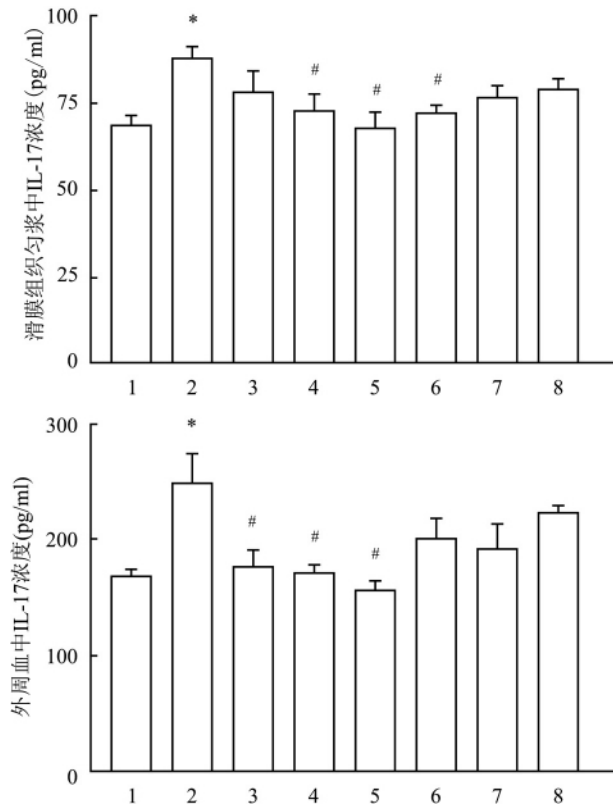


图2 TACI-Ig对AA大鼠外周血和滑膜组织匀浆中IL-17水平的影响

1: 正常组; 2: 模型组; 3: TACI-Ig (0.7 mg/kg) 组; 4: TACI-Ig (2.1 mg/kg) 组; 5: TACI-Ig (6.3 mg/kg) 组; 6: rhTNFR:Fc (2.8 mg/kg) 组; 7: MTX (0.5 mg/kg) 组; 8: IgG-Fc (6.3 mg/kg) 组; 与正常组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

2.3 TACI-Ig对AA大鼠外周血和脾脏中CD4⁺T细胞亚群比例的影响 与正常组比较,模型组外周血总CD4⁺T细胞、记忆CD4⁺T细胞和未致敏CD4⁺T细胞比例降低,TACI-Ig(0.7、6.3 mg/kg)升高外周血总CD4⁺T细胞、活化CD4⁺T细胞和记忆CD4⁺T细胞比例,对未致敏CD4⁺T细胞比例无明显作用,见图3;模型组脾脏总CD4⁺T细胞、记

忆CD4⁺T细胞、活化CD4⁺T细胞和未致敏CD4⁺T细胞比例较正常组降低;TACI-Ig(0.7、2.1、6.3 mg/kg)升高脾脏中总CD4⁺T细胞、记忆CD4⁺T细胞和活化CD4⁺T细胞比例,对未致敏CD4⁺T细胞比例无明显作用;rhTNFR:Fc升高总CD4⁺T细胞、活化CD4⁺T细胞、记忆CD4⁺T细胞和未致敏CD4⁺T细胞比例;MTX升高脾脏总CD4⁺T细胞,对活化CD4⁺T细胞和记忆CD4⁺T细胞比例没有明显影响,见表1。

2.4 TACI-Ig对AA大鼠滑膜组织BCMA、TACI和BAFF-R表达的影响 免疫组化结果显示,正常组和模型组大鼠滑膜组织中均可见TACI(图3)、BCMA(图4)和BAFF-R(图5)蛋白染色的阳性细胞,阳性染色细胞为棕褐色。与正常组相比,模型组大鼠滑膜组织中TACI和BCMA阳性染色的细胞数增多,TACI-Ig(6.3 mg/kg)降低BCMA和TACI阳性染色细胞的数量,颜色变浅;模型组BAFF-R阳性染色细胞数较正常组减少,TACI-Ig 3个剂量组可不同程度地升高BAFF-R的表达;MTX升高BAFF-R的表达,MTX和rhTNFR:Fc均降低BCMA和TACI的表达,但rhTNFR:Fc对BAFF-R的表达无明显影响。

3 讨论

T、B细胞异常调节和免疫紊乱与RA的发病和病理损伤密切相关。TACI-Ig通过竞争性结合BLyS和APRIL阻止其与细胞上受体(BCMA、TACI、BAFF-R)结合,从而阻断BLyS和APRIL的生物学活性,抑制T、B细胞的增殖、成熟和活化。课题组前期研究^[6-10]结果表明,TACI-Ig降低AA大鼠和胶原性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)小鼠外周血中异常升高的BLyS和APRIL水平,减轻CIA小鼠和AA大鼠关节炎表现,改善关节和脾脏病理学损伤,具有明显的治疗作用。为了进一步探讨其

表1 TACI-Ig对外周血和脾脏CD4⁺T细胞亚群比例的影响($n=4, \bar{x} \pm s$)

项目	正常组	模型组	TACI-Ig (0.7 mg/kg)	TACI-Ig (2.1 mg/kg)	TACI-Ig (6.3 mg/kg)	rhTNFR-Fc (2.8 mg/kg)	MTX (0.5 mg/kg)	IgG-Fc (6.3 mg/kg)	F 值
外周血									
CD3 ⁺ CD4 ⁺	20.6 ± 6.2	9.4 ± 2.7*	18.2 ± 4.5#	15.4 ± 6.5	20.0 ± 10.3#	16.7 ± 5.5#	6.4 ± 1.70	13.9 ± 7.1	2.781
CD4 ⁺ CD25 ⁺	3.5 ± 0.8	3.4 ± 0.8	4.5 ± 0.2	4.0 ± 1.5	8.1 ± 1.8#	3.2 ± 0.9	2.6 ± 0.7	4.0 ± 2.6	4.545
CD4 ⁺ CD44 ⁺	1.8 ± 0.5	1.0 ± 0.1*	1.5 ± 0.3	1.3 ± 0.6	2.2 ± 0.6#	2.0 ± 0.7#	0.7 ± 0.4	1.7 ± 0.4	5.983
CD4 ⁺ CD62L ⁺	20.8 ± 4.5	10.4 ± 1.5*	15.1 ± 2.4	14.1 ± 2.2	12.7 ± 6.0	12.7 ± 2.9	12.4 ± 8.3	15.2 ± 4.5	2.108
脾脏									
CD3 ⁺ CD4 ⁺	41.6 ± 6.4	29.4 ± 6.3*	39.6 ± 5.6#	38.0 ± 1.8#	38.4 ± 6.9#	34.5 ± 5.0	40.0 ± 8.5#	32.6 ± 5.0	3.671
CD4 ⁺ CD25 ⁺	1.9 ± 0.2	1.3 ± 0.2*	1.8 ± 0.1#	1.7 ± 0.3#	1.9 ± 0.4#	2.0 ± 0.4#	1.7 ± 0.5	1.3 ± 0.1	3.659
CD4 ⁺ CD44 ⁺	10.6 ± 2.0	7.9 ± 0.7*	8.4 ± 1.5	10.2 ± 2.0#	11.2 ± 2.4#	9.0 ± 1.5	6.9 ± 0.5	6.5 ± 1.4	5.370
CD4 ⁺ CD62L ⁺	7.3 ± 1.3	4.6 ± 1.4*	3.0 ± 1.4	3.2 ± 0.7	3.3 ± 0.6	3.9 ± 1.2	3.1 ± 1.4	2.8 ± 1.3	9.262

与正常组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

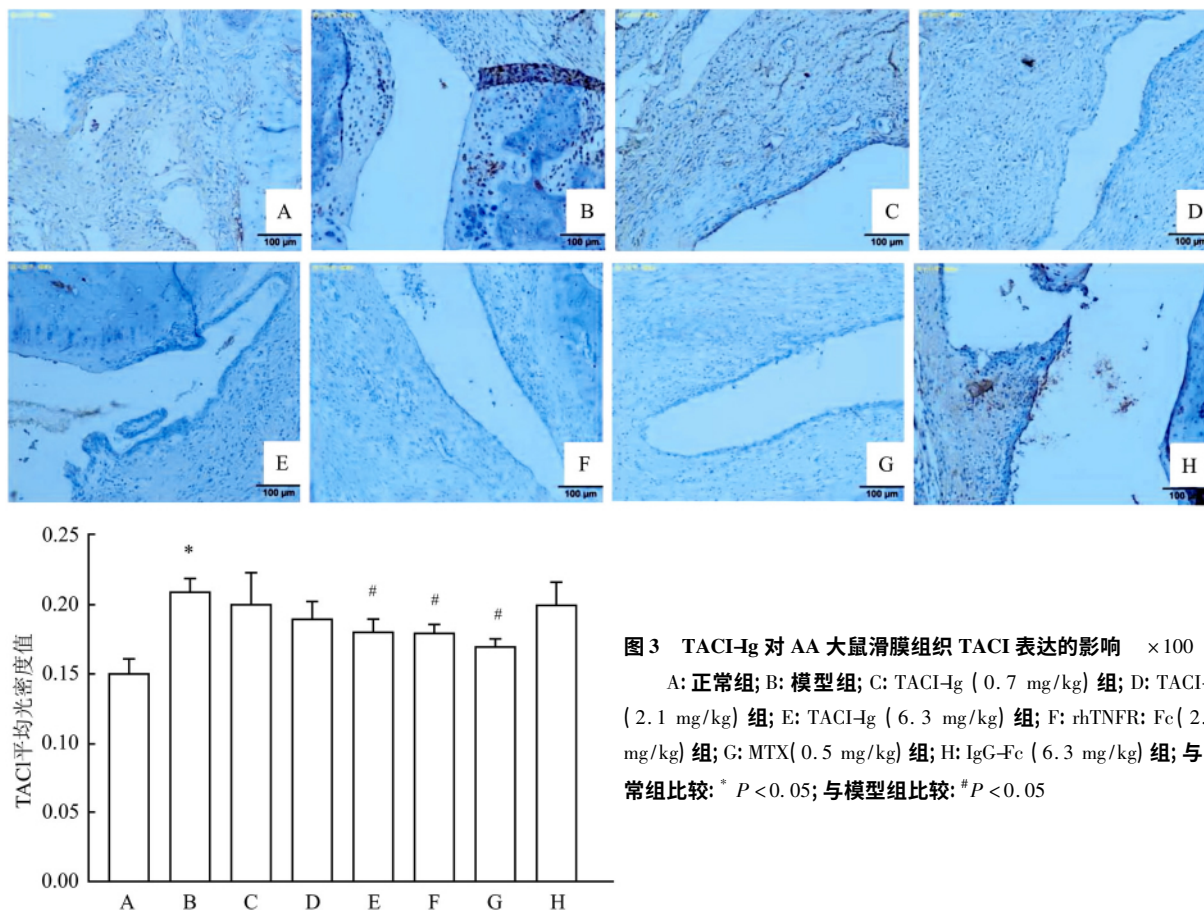


图3 TACI-Ig对AA大鼠滑膜组织TACI表达的影响 $\times 100$

A: 正常组; B: 模型组; C: TACI-Ig (0.7 mg/kg) 组; D: TACI-Ig (2.1 mg/kg) 组; E: TACI-Ig (6.3 mg/kg) 组; F: rhTNFR:Fc (2.8 mg/kg) 组; G: MTX (0.5 mg/kg) 组; H: IgG-Fc (6.3 mg/kg) 组; 与正常组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

机制,本研究结果显示:TACI-Ig减轻AA大鼠关节软组织肿胀,降低外周血和滑膜组织中IL-17水平,调节外周血和脾脏 $CD4^+$ T细胞亚群比例,下调滑膜组织中BCMA和TACI表达,上调BAFF-R表达,发挥免疫调节作用。

RA的发病及病理损伤的主要表现为 $CD4^+$ T细胞亚群失衡。Th17细胞是近年来研究发现的一种 $CD4^+$ T细胞新亚型,与许多炎症反应和自身免疫病的发生和发展有关,在RA、SLE、多发性硬化症等疾病中异常分化。IL-17是Th17最主要的效应因子,研究^[1]表明IL-17通过活化滑膜细胞而侵蚀关节,是RA病理过程中的重要调节因子。实验结果表明,AA大鼠外周血和滑膜组织匀浆中IL-17水平明显升高,与文献^[2]报道一致,TACI-Ig可降低升高的IL-17水平,可能通过以下2个途径发挥作用:① TACI-Ig中和BLyS/APRIL,阻止其与B细胞上相应的受体结合,从而抑制B细胞的活化,进而抑制T细胞的活化,减少Th17细胞的分化和IL-17的产生;② TACI-Ig中和BLyS/APRIL,阻止其与T细胞上相应的受体结合,直接抑制T细胞的活化,减少IL-17细胞的产生。但是,模型组脾脏和外周血中总 $CD4^+$ T细胞($CD3^+CD4^+$)/活化 $CD4^+$ T细胞

($CD4^+CD25^+$)/记忆 $CD4^+$ T($CD4^+CD44^+$)细胞比例均较正常组降低。分析原因可能为:① AA模型是一个以自限性为特征的炎症动物模型,炎症期 $CD4^+$ T细胞异常活化,而 $CD4^+$ T细胞亚群比例的降低可能是动物自身的自我保护反应的一种表现;② 炎症反应是个非常复杂的过程,而 $CD4^+$ T细胞亚群的比例取决于炎症反应的类型;③ 在炎症反应的不同阶段, $CD4^+$ T细胞的表达也会有不同的表现。TACI-Ig上调总 $CD4^+$ T细胞、记忆 $CD4^+$ T细胞和活化 $CD4^+$ T细胞比例,结果提示TACI-Ig调节炎症动物模型异常的T细胞免疫反应。

BLyS/APRIL主要通过B细胞表面上的受体TACI、BCMA和BAFF-R结合,在B细胞发育中起关键作用,除了调节B细胞,BLyS/APRIL也调节T细胞的功能和活性。研究^[4]表明,TACI和BAFF-R表达在活化的T细胞上,有研究^[5,13]显示BAFF-R还表达于调节性T细胞(Treg),BLyS可作为重要的共刺激分子诱导T细胞的活化、增殖和分化。慢性滑膜炎是RA的重要病理学表现之一,滑膜细胞是滑膜组织的重要组成部分。Nagatani et al^[14]研究发现人RA-FLS产生BLyS和APRIL,并且表达BCMA和BAFF-R受体。本研究中,免疫组化结果表明,模型

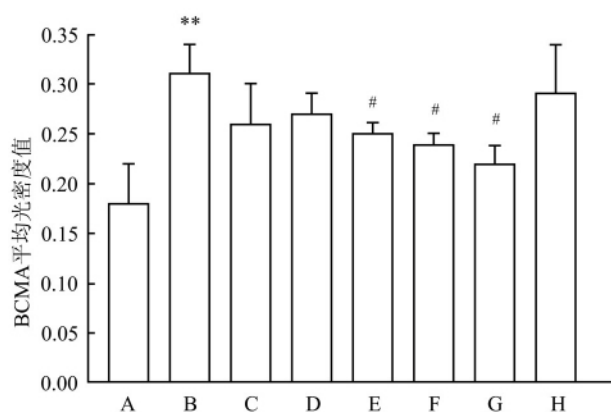
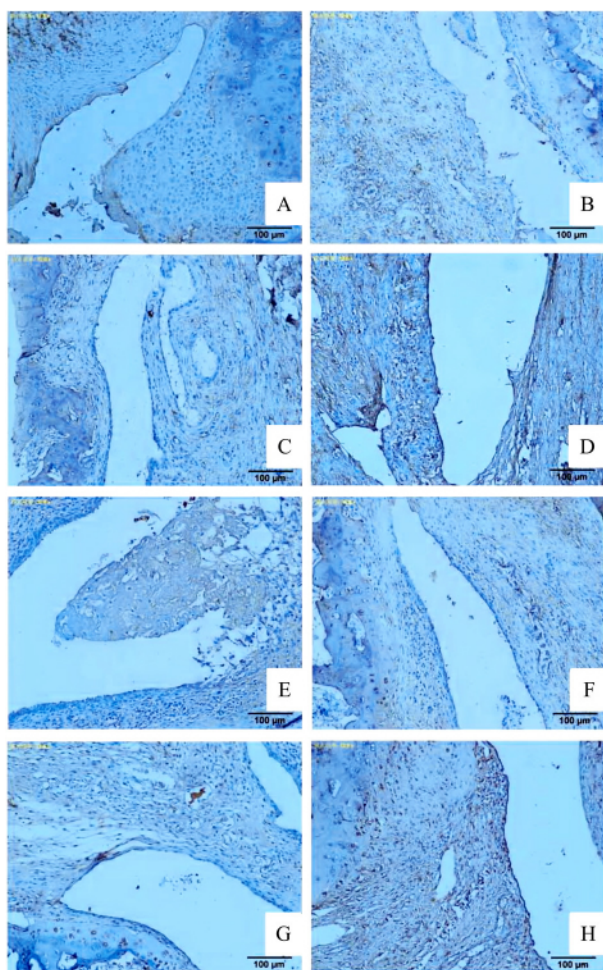


图4 TACI-Ig对AA大鼠滑膜组织BCMA表达的影响 ×100

A: 正常组; B: 模型组; C: TACI-Ig (0.7 mg/kg) 组; D: TACI-Ig (2.1 mg/kg) 组; E: TACI-Ig (6.3 mg/kg) 组; F: rhTNFR:Fc (2.8 mg/kg) 组; G: MTX (0.5 mg/kg) 组; H: IgG-Fc (6.3 mg/kg) 组; 与正常组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

组大鼠滑膜组织 BCMA 和 TACI 表达增加, BAFF-R 表达减少, TACI-Ig 下调 TACI 和 BCMA 表达, 上调 BAFF-R 表达。综上所述, TACI-Ig 改善 AA 大鼠的关节影像学改变发挥抗炎免疫调控作用, 可能与其调节 $CD4^+$ T 细胞亚群比例, 减低炎症因子 IL-17 水平, 调节 BCMA、TACI、BAFF-R 受体表达有关。

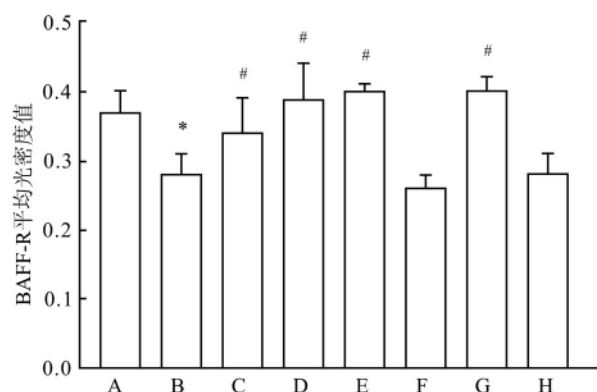
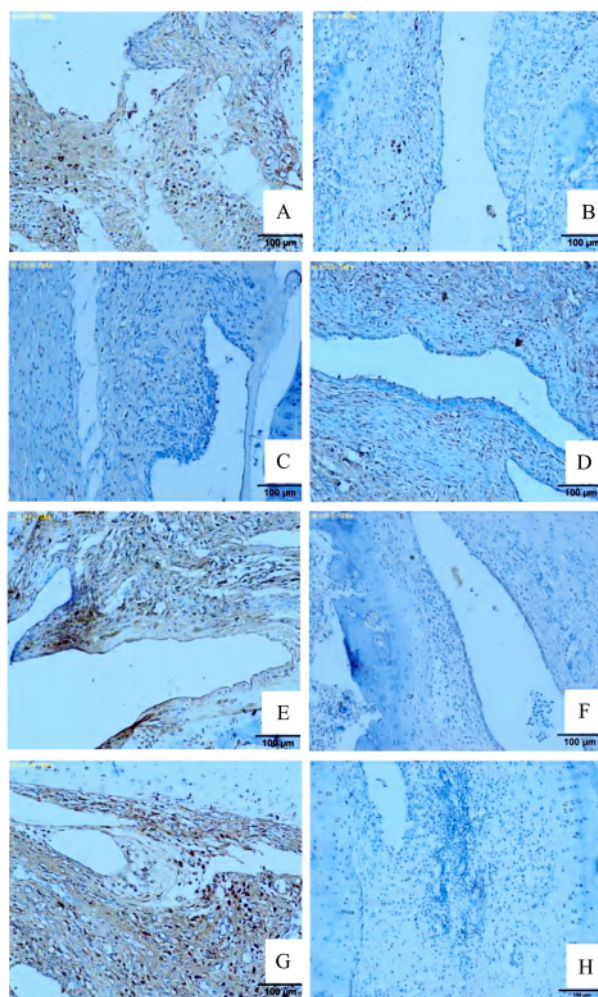


图5 TACI-Ig对AA大鼠滑膜组织BAFF-R表达的影响 ×100

A: 正常组; B: 模型组; C: TACI-Ig (0.7 mg/kg) 组; D: TACI-Ig (2.1 mg/kg) 组; E: TACI-Ig (6.3 mg/kg) 组; F: rhTNFR:Fc (2.8 mg/kg) 组; G: MTX (0.5 mg/kg) 组; H: IgG-Fc (6.3 mg/kg) 组; 与正常组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

参考文献

- [1] Manzo A, Bombardieri M, Humby F, et al. Secondary and ectopic lymphoid tissue responses in rheumatoid arthritis: from inflammation to autoimmunity and tissue damage/remodeling [J]. Im-

- munol Rev, 2010, 233(1):267–85.
- [2] Edwards J C, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with Rituximab in patients with rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(25):2572–81.
 - [3] Moisini I, Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 158(2):155–63.
 - [4] Walters S, Webster K E, Sutherland A, et al. Increased CD4⁺ Foxp3⁺ T cells in BAFF-transgenic mice suppress T cell effector responses [J]. *J Immunol*, 2009, 182(2):793–801.
 - [5] Stohl W. Biologic differences between various inhibitors of the BLyS/BAFF pathway: should we expect differences between belimumab and other inhibitors in development? [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2012, 14(4):303–9.
 - [6] Chang Y, Wu Y, Wang D, et al. Therapeutic effects of TACI-Ig on rats with adjuvant-induced arthritis via attenuating inflammatory responses [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(5):862–70.
 - [7] Wang D, Chang Y, Wu Y, et al. Therapeutic effects of TACI-Ig on rat with adjuvant arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 163(2):225–34.
 - [8] Qin Q, Chang Y, Wang D, et al. TACI-Ig induces immune balance of Th cells in MLN via BLyS/APRIL-receptors signaling in rats with adjuvant-induced arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12):2167–75.
 - [9] Liu Y, Zhang L, Wu Y, et al. Therapeutic effects of TACI-Ig on collagen-induced arthritis by regulating T and B lymphocytes function in DBA/1 mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 654(3):304–14.
 - [10] Zhang L, Li P, Song S, et al. Comparative efficacy of TACI-Ig with TNF- α inhibitor and methotrexate in DBA/1 mice with collagen-induced arthritis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 708(1–3):113–23.
 - [11] Luo Q, Sun Y, Liu W, et al. A Novel Disease-modifying antirheumatic drug, iguratimod, ameliorates murine arthritis by blocking IL-17 signaling, distinct from methotrexate and leflunomide [J]. *J Immunol*, 2013, 191(10):4969–78.
 - [12] Bush K A, Farmer K M, Walker J S, et al. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(3):802–5.
 - [13] Ye Q, Wang L, Wells A D, et al. BAFF binding to T cell-expressed BAFF-R costimulates T cell proliferation and alloresponses [J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(10):2750–9.
 - [14] Nagatani K, Itoh K, Nakajima K, et al. Rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes express BCMA and are stimulated by APRIL [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(11):3554–63.

Immunomodulatory effects of TACI-Ig on T cell responses in rats with adjuvant-induced arthritis

Chang Yan, Qin Qiong, Wu Yujing, et al

(*Institute of Clinical Pharmacology, Anhui Medical University, Hefei 230032*)

Abstract Objective To investigate the immunoregulatory effects of TACI-Ig, a recombinant fusion protein, on T cell responses in an established adjuvant-induced arthritis (AA) rat model. **Methods** Rats with experimental arthritis were randomly separated into different groups and then treated with TACI-Ig (0.7, 2.1, 6.3 mg/kg), rTNFR-Fc (2.8 mg/kg), MTX (0.5 mg/kg) or IgG-Fc (6.3 mg/kg), from d16 to d34 after immunization. Arthritis was evaluated by radiographic examination. Levels of IL-17 were assessed by ELISA. The proportion of total, activated, memory and unactivated CD4⁺ T cells in peripheral blood and spleens were analysed by FACS. TACI (transmembrane activator and calciummodulator and cyclophilin ligand interactor), BCMA (B-cell maturation antigen), and BAFF receptor (BAFF-R) expression were analysed by immunohistochemistry. **Results** TACI-Ig (6.3 mg/kg) treatment significantly reduced the severity of established arthritis using the methods of radiographic examination. TACI-Ig (0.7, 2.1, 6.3 mg/kg) treatment decreased IL-17 levels both in serum and synovium homogenate in AA rats. TACI-Ig (0.7, 2.1, 6.3 mg/kg) increased the proportion of total, activated, memory and unactivated CD4⁺ T cells in peripheral blood and spleens. TACI-Ig (0.7, 2.1, 6.3 mg/kg) administration downregulated TACI and BCMA expression and upregulated BAFF-R expression in synovium tissues of AA rats. **Conclusion**

Data presented here demonstrate that administration of TACI-Ig regulates T cell responses and improves joints damage in rats with AA, which may be related to its immunoregulatory effects on expression of BAFF-R, TACI and BCMA in synovium.

Key words TACI-Ig; adjuvant-induced arthritis; rheumatoid arthritis; T cell; receptor