مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی – مولکولی
دوره اول، شماره دوم، بهار 1390
Archive of SID

Review Article
مقاله مروری

تکامل و عملکرد سلول های B-1

مهدی شکرابی*[1]، اسدالله محمدی کانی سواران[2]

[1] دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی (پردیس همت)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران- ایران.
[2] دانشجوی کارشناسی ارشد ایمونولوژی، دانشکده پزشکی (پردیس همت)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران- ایران.

چکیده

سلول های B- 1 درصد کوچکی از لنفوسیت های B را تشکیل می دهند، که در چندین بافت مختلف از جمله پریتوئن و حفره پلور ساکن هستند. از نظر عملکردی، سلول های B- 1 به وسیله تولید اکثریت آنتی بادی سرمی از کلاس IgM که قبل از پاسخ ایمنی اکتسابی، باعث ایجاد محافظت در برابر پاتوژن ها می شود، در ایمنی ذاتی شرکت می کنند. سلول های B- 1 از پیش سازهای جنینی و نوزادی تولید می شوند که با پیش سازهای مغز استخوان بالغین که باعث تولید سلول های B- 2 فولیکولی و ناحیه حاشیه ای می شوند تفاوت دارند. مطالعات اخیر به دنبال افتراق دادن پیش سازهای سلول های B- 1 از سلول های B- 2 می باشند. نتایج حاصل از مطالعات تایید کننده این فرضیه هستند که سلول های B- 1 به یک رده تکاملی مجزا تعلق دارند و از سلول های B- 2 متمایز هستند، و توجه را به سمت مطالعات جدیدی که نقش تعریف شده ای را برای سلول های B -1a و B -1b در پاسخ به باکتری ها و آنتی ژن های خودی تعیین می کند، جلب می کنند.

کلمات کلیدی: تکامل، عملکرد، سلول های B-1

1- لنفوسیت های B -1 و B- 2 عملکرد متمایزی انجام می دهند. لنفوسیت های B مسئول ایجاد ایمنی هومورال هستند. سلول های B -1 به عنوان جزیی از سیستم ایمنی ذاتی در نظر گرفته می شوند، در حالی که سلول های B- 2 در پاسخ اولیه ایمنی اکتسابی نقش دارند. علاوه بر این اختلافات عملکردی، تکامل سلول های B- 1 و B-2 نیز متفاوت است. سلول های B- 2 بعد از تولد از سلول های بنیادی خونساز[1](HSCS) در مغز استخوان تولید می شوند (Medina KL. 2005; Matthias P. 2005; Baba Y. 2004 ;Nagasawa, 2006; Hardy, 2001). تولید سلول های بیان کننده ایمونوگلوبین سطحی[2](SIgM) زمانی به اوج خود می رسد که این سلول ها به طحال مهاجرت می کنند، جایی که دچار بلوغ بیشتر به سمت سلول های B فولیکولی یا ناحیه حاشیه ای می شوند (Pillai, 2005). سلول های B-1 از سلول های B 2- بزرگتر بوده و از لحاظ بیان یک سری شاخص های سطحی از جمله : $B_{220}(CD_{45})$ LO، IgMhi، IgDLO، CD^{+}_{9}، CD^{+}_{43}CD23LO با سلول های B_2 معمولی در گردش که $B_{220}(CD_{45})$ hi، IgM- hi / LO، IgD^{+}،CD^{-}_{9} ،CD^{-}_{43} و CD_{23}hi هستند، تفاوت دارند (Berland R, 2002; Kantor AB et al., 1997; Carroll MC et al., 1998 ; O'Garra et al., 1992; Mohan et al., 1998; han, 1999; umang JR et al, 2004; Won WJ 2002). به طور جالب توجه سلول های B- 1 شاخص رده میلوئید $CD_{11}b$ را نیز بروز می دهند. علاوه بر این، بر خلاف سلول های B- 2، سلول های B -1 عمر طولانی داشته و خود تجدید شونده هستند (Rothstein, 2002)، به طوری که تهی سازی سلول های B- 1 در حفره پریتوئن که به وسیله لیز اسمزی ایجاد می شود و انتقال دوباره سلول های B- 1 به موش های فاقد این سلول ها، باعث بازسازی جمعیت این سلول ها می شود (Kantor, 1993). سلول های B فولیکولی بر خلاف سلول های B -1 بعد از مواجهه با آنتی ژن و پیام سلول های T یاور، می توانند دچار تعویض کلاس آنتی بادی، هیپرموتاسیون سوماتیک و تمایز به پلاسما سل ها و سلول های B خاطره ای شوند اما سلول های B -1 فاقد این توانایی هستند (McHeyzer - Williams, 2005).

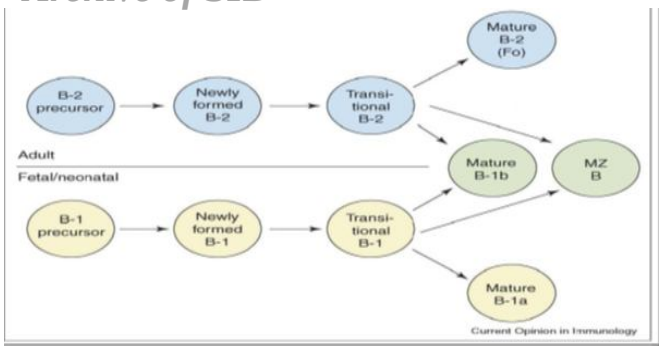
2- شناسایی، مکان قرار گیری و مشخصات سلول های B-1

از لحاظ مکان قرار گیری، سلول های B- 1 در حفره پریتوئن، طحال و قسمت های مختلفی از روده قرار داشته (Kantor, 1993; Kroese, 1992; Marcos, 1989). اما اکثریت این سلول ها در پریتوئن و حفره پلور قرار دارند،

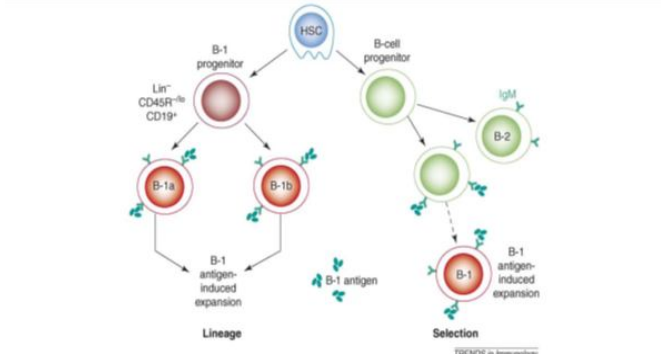
آدرس نویسنده مسئول: دکتر مهدی شکرابی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی (پردیس همت)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران- ایران.
Email: m_shekarabi@yahoo.com
تاریخ ارسال :89/9/14
تاریخ پذیرش :89/12/23
www.SID.ir

1- Haematopoietic Stem Cells
2- Surface Immunoglobolin M

Archive of SID



شکل1- مدل تکامل چهار زیر گروه از سلول های B بالغ، نحوه تکامل آن ها از پیش سازهای مجزا و مدل گزینشی آن ها.



شکل2- مدل تکامل سلول های B-1. همه سلول های خونی از جمله سلول های B-1 از سلول های بنیادین خون ساز (HSC) منشا می گیرند.

البته سلول های B -1 به میزان کمتری در طحال نیز یافت شده و مطالعات اخیر نشان داده است که سلول های B -1 طحال و پریتوئن از لحاظ خصوصیات ظاهری و عملکردی متفاوت هستند (Tuman, 2004) سلول های B -1 به دو زیر گروه B-1a و B -1b تقسیم می شوند، سلول های B -1a زیر گروهی از سلول های B -1 هستند که بوسیله بیان شاخص عمومی سلول های T، یعنی CD_5 مشخص می شوند. جمعیت دیگر سلول های B -1 یعنی B -1b از لحاظ تمام شاخص های سطحی به جز CD_5 مشابه سلول های B-1a هستند و تنها نسبت کوچکی از جمعیت سلول های B-1 را تشکیل می دهند. شناخت کمی از سلول های B -1b وجود دارد و هنوز معلوم نیست که این دو زیر گروه سلول های جداگانه ایی هستند، یا این که دو مرحله تکاملی مختلف از یک جمعیت مشابه هستند. یک سری شواهد که به نفع فرضیه آخر است، این است که CD_5 یک تنظیم کننده منفی است که بر سطح سلول های آنرژیک بیان می شود و بیان آن بر سطح سلول های B -1a نشانه مواجهه این سلول ها با آنتی ژن های خودی است (Hippen, 2000). اخیرا نشان داده شده است که سلول های B-1b در تولید آنتی بادی اختصاصی ضد پلی ساکارید پنوموکوکی بسیار حیاتی هستند. این اولین بار است که نشان می دهند این سلول ها عملکردی اختصاصی دارند. به هر حال اکثر مطالعاتی که انجام شده است کل جمعیت سلول های B -1 یا تنها سلول های B -1a را به طور اختصاصی بررسی کرده اند و به بررسی سلول های B -1b نپرداخته اند (Haas, 2005).

3- منشأ سلول های B-1

تکامل سلول های B-1 عمدتاً در دوره جنینی و قبل از تولد صورت می گیرد، در حالی که تولید سلول های B -2 عمدتاً بعد از تولد شروع می شود و تا آخر عمر ادامه می یابد (Kantor et al., 1993; Hardy et al., 1991; Herzenberg et al., 2000). دو مدل تکاملی که مورد بحث و بررسی هستند و برای توضیح منشأ سلول های B -1 پیشنهاد شده اند، مدل رده[1] و مدل گزینشی[2] هستند (شکل 1 و 2). مدل رده پیشنهاد می کند که برای سلول های B-1 و B-2 پیش سازهای جداگانه ای وجود دارد (Herzenberg, 2000; Herzenberg, 2001)، بر خلاف این، مدل گزینش پیشنهاد می کند که سلول های B -1 و B -2 از پیش سازهای مشترکی تولید می شوند و انتخاب به وسیله آنتی ژن در مرحله $SIgM^+$ است، که تعیین می کند سلول های B مشخصات B -1 یا B -2 را کسب نمایند (Lam, 1999; Berland, 2002). هر دو مدل در این موضوع توافق دارند که سلول های B -1، لنفوسیت های شبه ذاتی هستند که سریعاً به عفونت پاسخ می دهند. به هر حال بر خلاف سلول های B-2 سلول های B-1 به طور کلی به طیف محدودی از آنتی ژن های مستقل از سلول های T[3] پاسخ می دهند (Martin, 2001; Baumgarth, 2005; Martin, 2001). توصیف جدید پیش سازهای اختصاصی سلول های B-1 مدارک جدیدی را برای مدل رده فراهم کرده است، چندین مطالعه که قبلاً انجام شده است، بعضی از عملکردهای نامشخص سلول های B -1a و B -1b را در طول پاسخ ایمنی به پاتوژن های باکتریایی و پاسخ به آنتی ژن های خودی برجسته تر کرده است. این فرضیه که سلول های B -1 و B -2 از پیش سازهای مجزایی مشتق شده اند از آزمایشات تجربی که نشان داده است، بافت های خون ساز جنینی و بزرگسال از لحاظ توانایی برای بازسازی سلول های B-1 در موش های گیرنده این سلول ها تفاوت دارند، حاصل شده است. زمانی که سلول های دهنده از مراحل میانی تکامل از کبد جنینی به دست آیند مشاهده شده است که این سلول ها توانایی بازسازی سلول های B-1 را دارند نه سلول های B-2 را، بر خلاف این سلول های مغز استخوان بالغین در بازسازی سلول های B-2 موثرتر هستند. پیش ساز سلول های B-1 ممکن است به تعداد اندکی در مغز استخوان بالغین وجود داشته باشد که ترجیحاً باعث تولید

1-Lineage Model
2-Selection Model
3-T-Independent

www.SID.ir

Archive of SID

سلول های B با خصوصیات سلو ل های (CD^{-}_{5}) B-1b می شود. زمانی که سلول های دهنده از مراحل میانی تکامل از کبد جنینی به دست آیند مشاهده شده است که این سلول ها توانایی بازسازی سلول های B-1 را دارند، نه سلول های B-2 را، بر خلاف این سلول های مغز استخوان بالغین در بازسازی سلول های B-2 موثرتر هستند (Hardy, 1991; Kantor, 1992). این مشاهدات منجر به این فرضیه شده است که سلول های B-1 از پیش سازهای B مجزایی مشتق می شوند که عمدتاً در طول زندگی جنینی تولید می شوند (Kantor, 1993; Herzenberg, 2006). همچنین محققین بعداً به این نتیجه رسیده اند که سلول های B -1b، علاوه بر سلول های B -1 فره پریتوئن، می توانند از پیش سازهای مغز استخوان بالغین نیز تولید شوند (شکل 1)، این پیش سازها ممکن است به میزان کمتری بعد از تولد تولید شوند (Kantor, 1992).

در تائید مدل رده اخیراً یک رده منفی ($CD_{45}R$ -/Lo CD^{+}_{19}(Lin-) سلول های B شناسایی شده است که در مغز استخوان بالغین و جنین، و همچنین کبد جنینی وجود دارد و توانایی آن محدود به تولید سلول های B-1 است. شاخص دیگر که باعث شناسایی پیش سازهای ($CD_{45}R$ -/Lo CD^{+}_{19}(Lin- سلول های B-1 می شود این است که آن ها (CD_{138}) Syndecan -1 و MHC کلاس II را بر خلاف پیش سازهای سلول های B-2 بروز نمی دهند (Tung, .2006). مدل رده پیشنهاد می کند که پیش ساز های مختص سلول های B-1a و B-1b باعث تولید این سلول ها می شود. مدل گزینشی پیشنهاد می کند که سلول های B -1 و B -2 از یک پیش ساز مشترک تولید می شوند، اما در مرحله بیان SIgm اتصال آنتی ژن به این سلول ها تعیین می کند که به سلول های B -1 تبدیل شوند یا B -2 اما پیدایش سلول های LinR- $CD_{45}R$-/Lo CD_{19} در کبد جنینی و مغز استخوان جنینی باعث تایید مدل رده شده است. اما هنوز سلول های B-1 که از پیش سازهای مختص خود تولید می شوند، برای تکامل بیشتر و بقا نیازمند اتصال آنتی ژن می باشند (شکل2).

سلول های $CD_{45}R$ -/Lo CD^{+}_{19} اولین بار در کبد جنینی و حدود روز یازدهم از دوره بارداری موش ظاهر می شوند که در این زمان پیش سازهای $CD_{45}R^{+}$ سلول های B -2 مشاهده نمی شود (Montecino - Rodriguez, 2006; de Andres, 2002). به طور مشابه سلول های $CD_{45}R$+ در روز پانزدهم از دوره جنینی در مغز استخوان مشاهده نمی شوند در حالی که جمعیت سلول های $CD_{45}R$ -/Lo CD^{+}_{19} به آسانی قابل تشخیص است (Montecino-Rodriguez, 2006). این شواهد با همدیگر نشان می دهند که پیش سازهای سلول های B-1 $CD_{45}R$ -/Lo CD^{+}_{19} قبل از پیش سازهای سلول های B-2 تولید می شوند، اما این که چگونه این ها از لحاظ تکاملی زود تر تولید می شوند، هنوز مشخص نشده است. جالب است که سلول های $CD_{45}R$ - /CD^{+}_{19} در ناحیه (AGM)[1] که سلول های بنیادی خون ساز تکامل می یابند، مشاهده شده اند. در روز یازدهم از بارداری تا روز هفدهم فراوانی و تعداد کلی سلول های $CD_{45}R$ -/ Lo CD^{+}_{19} در مغز استخوان جنینی قبل از این که به کمتر از 5/ . ٪ بعد از تولد برسد در حالت اوج خود می باشد. بر خلاف این فراوانی پیش سازهای سلول های B -2- $CD_{45}R$+ CD^{+}_{19} در طول او آخر دوره جنینی شروع به افزایش نموده و به سطحی می رسد که در مغز استخوان بعد از تولد مشاهده می شود. سلول های $CD_{45}R$ -/ Lo CD^{+}_{19} مشتق شده از مغز استخوان بالغین تنها سلول های B -1 را در حفره پریتوئن موش های دارای نقص ایمنی مختلط شدید[2] (SCID) بازسازی می کند و توانایی بازسازی سلول های B -2 را در این موش های گیرنده ندارند (Montecino-Rodriguez, 2006). علاوه بر پیش ساز سلول های B-1 جمعیت سلول های $CD_{45}R$ -/Lo CD^{+}_{19} مغز استخوان بالغین سلول های دو قوه ای هستند که سلول های B و ماکروفاژها از آن ها تکامل می یابند (Montecino-Rodriguez, 2001).

این مشاهدات که پیش سازهای ماکروفاژ سلول های B (Cumano, 1992; Lacaud, 1998) وقتی که فراوانی سلول های $CD_{45}R$-/LoCID$^{+}_{19}$ در بالاترین مقدار است در کبد جنینی مشخص شده اند و این که بعضی از تومورهای رده سلول های B مشخصات سلول های B-1 و ماکروفاژها را نشان می دهند (Davidson, 1998)، پیشنهاد می دهد که ممکن است پیش ساز سلول های B-1 و B-2 ماکروفاژها یکسان باشد. این یک فرضیه جدید نیست (Borrello, 1996) اما این شواهد که پیش ساز سلول های B-1 و B-2 ماکروفاژها فنوتیپ $CD_{45}R$ -/Lo CD^{+}_{19} را دارند دلایل بیشتری را برای تائید آن فراهم کرده است. توصیف پیش ساز های اختصاصی برای سلول های B -1 به نفع نظریه رده و برخلاف مدل گزینش است، البته شواهدی که در این بخش توضیح داده می شود به این معنی نیست که تائید کننده مدل گزینش است بلکه پیشنهاد می کند که اتصال آنتی ژن اختصاصی به سلول ها در مرحله تکاملی SIgM+ باعث مشتق شدن بعضی از سلول ها به سمت مسیر B-1 است (شکل 2) (Haughton, 1993; Wang, 2004).

1-Aorta Gonad Mesonephros
2-Severe Combined Immunodeficiency

www.SID.ir

Archive of SID

مطالعات موش های انتقال ژن یافته یا حذف ژن شده به وضوح نشان داده است که انتقال پیام از طریق پذیرنده سلول B (BCR) عمدتاً بر روی تکامل سلول های B-1 تأثیر می گذارد (Hardy, 2004; Casola, 2004) . از این لحاظ کاهش انتقال پیام از طریق BCR باعث کاهش و نقص سلول های B -1 می شود در حالی که تعداد سلول های B-1 در موش هایی که انتقال پیام از طریق BCR افزایش یافته، بالا می رود. در نتیجه این فرضیه که بعضی از سلول های B -1 در طی تکامل در مرحله SIgM+ به وسیله آنتی ژن از سلول های B-2 تولید می شوند را به طور کلی نمی توان رد کرد. علاوه بر این ترکیبی از این دو فرضیه پیشنهاد می کند که سلول های B -1 که از پیش ساز خاصی تولید شده اند باید با آنتی ژن مواجهه شده و انتخاب شوند تا بقا یافته و پیشرفت کنند (شکل 2) (Rothstein, 2002).

3- عملکرد سلول های B-1

سلول های B -1 بعد از مواجهه با پاتوژن به سرعت فعال شده و به طور خود به خود آنتی بادی های طبیعی تولید می کنند که به آنتی ژن های مستقل از سلول های T از قبیل کپسول پلی ساکاریدی باکتری ها متصل می شوند (Herzenberg, 2000). سلول های B-1 منبع اصلی آنتی بادی های طبیعی هستند که وسیع الطیف بوده و به طور ضعیف خود واکنشگر هستند. این آنتی بادی ها آنتی ژن ها ی بسیاری از پاتوژن های متداول را شناسایی می کنند، بنابر این برای پاسخ اولیه بر ضد بسیاری از باکتری ها و ویروس ها با اهمیت هستند. موش هایی که در آنتی بادی های طبیعی نقص دارند نسبت به عفونت با آنفولانزا مستعد بوده و باعث افزایش مرگ و میر آنها می شود (Baumgarth, 2000). سلول های B-1 ژن های اختصاصی پلاسما سل ها از جمله[1] BLIMP-1 و XBP-1[2] را به میزان زیادی بروز می دهند که می تواند توجیه کننده ترشح خود به خودی و پیوسته IgM طبیعی باشد (Tumang, 2005). سلول های B -1 همراه با سلول های B ناحیه حاشیه ای مسئول پاسخ به آنتی ژن های مستقل از سلول های T نوع[3] 2- (TI-2) هستند که به دلیل نحوه قرار گیری آناتومیکی این سلول ها به طور مکرر با این آنتی ژن ها مواجه می شوند. سلول های B-1 همچنین در لامینا پروپریای روده افزایش یافته و به پلاسما سل های تولید کننده IgA تبدیل می شوند که عمدتاً در دفاع بر ضد پاتوژن های روده ای مشارکت می کنند (Kroese, 1989). علاوه بر عملکرد محافظتی بر ضد پاتوژن ها، آنتی بادی های تولید شده به وسیله سلول های B -1 نقش مهمی در پاکسازی سلول های آپوپتوتیک و آنتی ژن های خودی آزاد شده دارند (Shaw, 2000). نقش حیاتی IgM تولید شده از سلول های B-1 همچنین در ضایعات آیسکمیک نشان داده شده است (Zhang, 2004).

به هر حال با توجه به گسترش درک ما مشخص شده که سلول های B-1a و B-1b نقش های مکمل اما مجزا از همدیگر دارند، سلول های B-1a منبع آنتی بادی های طبیعی هستند و ایمونوگلبولین های تولید شده به وسیله سلول های B-1b بعد از مواجهه با آنتی ژن تولید می شوند (Alugupalli, 2005; Haas, 2005; Alugupalli, 2004). نقش متفاوت دو زیر گروه سلول B-1 اخیراً به وسیله مقایسه توانایی موش هایی که به طور انتخابی یکی از این دو سلول B-1a یا B-1b را ندارند، در پاسخ به استرپتوکوک پنومونیه با کتری یایی که گفته می شود سلول های B-1 به آن پاسخ می دهند مشخص شده است. موش های -/- CD_{19} سلول های B-1b را دارند، اما نقص شدیدی در سلول های B-1a دارند در حالی که حیوانات بیان کننده CD_{19} انسانی (hcd_{19}) ترانس ژنیک سلول های B-1a را دارند، اما تعداد سلول های B-1b آن ها کاهش یافته است (جدول 1) (Haas, 2005). موش های ترانس ژنیک hCD_{19} در مقابله با استرپتوکوک پنومونیه به دلیل حضور آنتی بادی های طبیعی حاصل از سلول های B-1a مقاوم هستند. بر خلاف این مقاومت در برابر عفونت در موش های -/- CD_{19} مقاومت در برابر عفونت در صورتی حاصل می شود که این حیوانات ابتدا به وسیله پلی ساکاریدهای استرپتوکوک پنومونیه ایمونیزه شوند، این ایمونیزاسیون باعث القاء IgM و IgG_3 در سلول های B-1b می شود که ایمنی محافظتی را فراهم می کنند. این مشاهدات که تولید آنتی بادی به وسیله سلول های B-1b القایی است متناسب با گزارشات دیگر است که عنوان کرده اند سلول های B-1b پس از مواجهه با آنتی ژن می توانند تولید آنتی بادی نمایند (Alugupalli, 2004). این نتایج نشان می دهد که سلول های B-1a منبع آنتی بادی های طبیعی هستند که در طول مراحل اولیه عفونت ایجاد محافظت می کنند در حالی که آنتی بادی های القایی مشتق از سلول های B-1b بعداً تولید شده و برای پاکسازی نهایی و محافظت طولانی مدت در برابر پاتوژن کلیدی هستند (Alugupalli, 2005; Haas, 2005; Alugupalli, .2004). آنتی بادی های طبیعی ترشح شده به آنتی ژن های خودی متصل داده است که این عملکرد اهمیت ویژه ای دارد. ضایعات آترواسکلروتیک شامل ماکروفاژ سلول های دندرتیک. سلول هایT، پروتئین ماتریکس خارج می شوند و این می تواند توجیه کننده این باشد که چرا سلول های B-1 با بیماری های خود ایمن مرتبط هستند (Viau, 2005).

1-B lymphocyte-induced Maturation Protion
2-X-Box-binding Protein
3-T-Independent type

www.SID.ir

Archive of SID

جدول1- ایمنی ذاتی در موش های -/- CD_{19} و hCD_{19} ترانس ژنیک.

	Mouse genotype	
	$CD19^{-/-}$	hCD19 transgenic
Cells		
B-1a	Not present	Present
B-1b	Present	Reduced
Antibody response		
Natural antibodies	No	Yes
Induced antibodies	Yes	No
S. pneumoniae resistance	Not resistant; immunization induces protective antibodies	Resistant but lack induced antibodies

به هر حال پیشنهاد شده است که آنتی بادی های طبیعی نقش مهمی در محافظت از بدن به وسیله پاکسازی سلول های پیر و فرسوده و سایر آنتی ژن های خودی دارند (Bouvet, 1998). شواهد اخیر نقش آنتی بادی های طبیعی را در دفاع بر ضد آترواسکروز، بیماری دیواره عروق، نشان سلولی و لیپید از جمله لیپوپروتئین با چگالی کم[1] (LDL) می باشد (Glass, 2001). وقتی که LDL تحت اکسیداسیون قرار می گیرد[2](OXLDL). اپی توپ هایی را بیان می کنند که به وسیله آنتی بادی ها شناسایی می شوند (Shaw, 2000) به طور جالبی این آنتی بادی های ضد LDL اکسید شده (anti -OXLDL) مشابه آنتی بادی هایی هستند که به وسیله کلون سلول های B-1 ترشح می شوند (Masmoudi, 1990) شواهد بیشتر برای تائید اینکه سلول های B-1 منبع تولید آنتی بادی های ضد LDL اکسید شده (anti -OXLDL) هستند به وسیله انتقال سلول های B-1 به موش های فاقد ژن فعال سازی رکامبینازها (-/- RAG) نشان داده شده است. ایمونوگلوبین سرمی این موش ها با OXLDL واکنش می دهد که نشان می دهد، سلول های B-1 منبع این آنتی بادی ها هستند زیرا موش های (-/- RAG) ایمونیزه نشده اند و به نظر می رسد که آنتی بادی ضد LDL اکسید شده که به طور خود به خودی ترشح می شود آنتی بادی های طبیعی مشتق از سلول های B -1 هستند (Binder, 2005). اما جزئیات این که این آنتی بادی ها چگونه باعث ایجاد محافظت بر ضد آترواسکلروزیس می شوند مشخص نشده است. اما این گونه فرض کرده اند که OXLDL اتصال یافته به آنتی بادی توانایی ورود به دیواره عروق را نداشته یا این که قابلیت التهابی کمتری را دارد (Binder, 2003; Chang, 2004).

1-Low Density Lipoprotein
2-Oxidized low-density lipoprotein

www.SID.ir

Archive of SID

Refrences

1- Alugupalli KR and Gerstein RM. Divide and conquer: division of labor by B-1 B cells. Immunity, 2005; 23: 1–2.

2- Alugupalli KR, Leong JM, Woodland RT, Muramatsu M, Honjo T, Gerstein RM. B-1b lymphocytes confer T cell independent long-lasting immunity. Immunity, 2004; 21: 379 –390.

3- Baba Y, Pelayo R, Kincade PW. Relationships between hematopoietic stem cells and lymphocyte progenitors. Trends Immunol, 2004; 25: 645 –649.

4- Baumgarth N, Herman OC, Jager GC, Brown LE, Herzenberg JZ, Chen JZ. B-1 and B -2 cell-derived immunoglobulin Mantibodies are non -redundant components of the protective response to influenza virus infection. J Exp Med, 2000; 192: 271 –280.

5- Baumgarth N, Tung JW, Herzenberg LA. Inherent specificities in natural antibodies: a key to immune defense against pathogen invasion. Springer Semin. Immunopathol, 2005; 26: 347 –362.

6- Berland R, Wortis HH. Origins and functions of B-1 cells with notes on the role of CD5. Annu Rev Immunol, 2002; 20:253 – 300.

7- Binder CJ ,H?rkk? S, Dewan A, Chang MK, Kieu EP, Goodyear CS, Shaw PX, Palinski W, Witztum JL, Silverman GJ .Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between Streptococcus pneumoniae and oxidized LDL. Nat Med, 2003; 9: 736 –743.

8- Binder CJ ,Shaw PX, Chang MK, Boullier A, Hartvigsen K, H?rkk? S ,Miller YI ,Woelkers DA ,Corr M, Witztum JL. The role of natural antibodies in atherogenesis. J Lipid Res, 2005; 46: 1353–1363.

9- Borrello ,MA and Phipps RP. The B/macrophage cell: an elusive link between CD5+ B lymphocytes and macrophages. Immunol Today ,1996; 17: 471 –475.

10- Bouvet JP, and Dighiero, G. From natural polyreactive autoantibodies to a la carte monoreactive antibodies to infectious agents: Is it a small world after all? Infect Immun, 1998; 66:1 –4.

11- Carroll MC ,Prodeus AP. Linkages of innate and adaptive immunity. Curr Opin Immunol, 1998;10:36 – 40.

12- Casola S ,Otipoby KL, Alimzhanov M, Humme S ,Uyttersprot N, Kutok JL ,Carroll MC, Rajewsky KB .cell receptor signal strength determines B cell fate .Nat Immunol, 2004; 5: 317 –327.

13- Chan OT,Madaio MP, Shlomchik MJ. The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis. Immunology,1999; 169: 107 – 121.

14- Chang MK ,Binder CJ, Miller YI, Subbanagounder G, Silverman GJ, Berliner JA, Witztum JL. Apoptotic cells with oxidation-specific epitopes are immunogenic and proinflammatory. J Exp Med, 2004; 200:1359 –1370.

15- Cumano A, Paige CJ, Iscove NN, Brady G. Bipotential precursors of B cells and macrophages in murine fetal liver. Nature,1992; 356: 612 –615.

16- Davidson WF, Pierce JH, Rudikoff S, Morse HC 3rd. Relationships between B cells and myeloid differentiation. Studies with B lymphocyte progenitor line HAFTL-1. J Exp Med, 1998;168: 389 –407.

www.SID.ir

Archive of SID

17- De Andrés B, Gonzalo P, Minguet S, Martínez-Marin JA, Soro PG, Marcos MA, Gaspar ML. The first 3 days of B-cell development in the mouse embryo. Blood, 2002; 100: 4074 –4081.

18- Durand C and Dzierzak E. Embryonic beginnings of adult hematopoietic stem cells. Haematologica, 2005; 90:100–108.

19- Glass CK and Witztum, JL. Atherosclerosis: the road ahead. Cell, 2001; 104, 503 –516.

20- Haas KM, Poe JC, Steeber DA, Tedder TF. B-1a and b-1b cells exhibit distinct developmental requirements and have unique functional roles in innate and adaptive immunity to S. pneumoniae. Immunity, 2005; 23:7 –18.

21- Hardy RR, Wei CJ, Hayakawa K. Selection during development of VH11+ B cells: a model for natural autoantibody-producing CD5+ B cells. Immunol Rev, 2004; 197: 60 –74.

22- Hardy RR and Hayakawa K. B cell developmental pathways. Annu Rev Immunol, 2001; 19:595 –621.

23- Hardy RR and Hayakawa KA. developmental switch in B lymphopoiesis. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991; 88: 11550 –11554.

24- Haughton G, Arnold LW, Whitmore AC, Clarke SH. B-1 cells are made, not born. Immunol Today, 1993; 14: 84 –87.

25- Herzenberg, LA. B-1 cells: the lineage question revisited. Immunol Rev, 2000; 175: 9 –22.

26- Herzenberg, LA and Tung, J.W. B cell lineages: documented at last! Nat Immunol, 2006; 7: 225 –226.

27- Hippen KL, Tze LE, Behrens TW. CD5 maintains tolerance in anergic B cells. J Exp Med, 2000;191:883 – 889.

28- Kantor AB, Merrill CE, Herzenberg LA, Hillson JL. An unbiased analysis of V–H–D–J(H) sequences from B-1a, B-1b, and conventional B cells. J Immunol, 1997; 158:1175 –1186.

29- Kantor AB, Herzenberg LA. Origin of murine B cell lineages. Annu Rev Immunol, 1993; 11:501 –538.

30- Kantor AB, Stall AM, Adams S, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Differential development of progenitor activity for three B-cell lineages. Proc Natl Acad Sci U. S. A, 1992; 89: 3320 –3324.

31- Kantor AB and Herzenberg, LA. Origin of murine B cell lineages. Annu Rev Immunol, 1993; 11:501–538.

32- Kroese FG, Butcher EC, Stall AM, Lalor PA, Adams S, Herzenberg LA. Many of the IgA producing plasma cells in the murine gut are derived from self-replenishing precursors in the peritoneal cavity. Int Immunol, 1989;1:75 – 84.

33- Kroese FG, Ammerlaan WA, Deenen GJ. Location and function of B-cell lineages. Ann Acad. Sci, 1992; 651, 44 –58.

34-Lam KP and Rajewsky K. B cell antigen receptor specificity and surface density together determine B-1 versus B-2 cell development. J Exp Med,1999; 190: 471 –477.

35- Lacaud G, Carlsson L, Keller G. Identification of a fetal hematopoietic precursor with B cell, T cell, and macrophage potential. Immunity,1998; 9: 827 –838.

36- Marcos MA, Huetz F, Pereira P, Andreu JL, Martinez-A C, Coutinho A. Further evidence for coelomic-associated B lymphocytes. Eur J Immunol, 1989; 19: 2031 –2035.

37- Martin F and Kearney J F. B1 cells: similarities and differences with other B cell subsets. Curr Opin
www.SID.ir

Archive of SID

Immunol, 2001;13: 195– 201.

38- Martin F, Oliver AM, Kearney JF. Marginal zone and B1 B cells unite in the early response against T-independent blood-borne particulate antigens. Immunity, 2001; 14: 617–629.

39- Masmoudi H, Mota-Santos T, Huetz F, Coutinho A, Cazenave PA. All T15 Id-positive antibodies (but not the majority of VHT15+ antibodies) are produced by peritoneal CD5+ B lymphocytes. Int Immunol, 1990; 2: 515-520.

40- Matthias P and Rolink AG. Transcriptional networks in developing and mature B cells. Nat Rev Immunol, 2005; 5: 497–508.

41- McHeyzer-Williams LJ and McHeyzer-Williams MG. Antigen-specific memory B cell development. Annu. Rev Immunol, 2005; 23: 487–513.

42- Medina KL and Singh HL. Gene regulatory networks orchestrating B cell fate specificity, commitment, and differentiation. Curr Top Microbiol, 2005; 290: 1–14.

43- Mikkola HK, Gekas C, Orkin SH, Dieterlen-Lievre F. Placenta as a site for hematopoietic stem cell development. Exp Hematol, 2005; 33: 1048–1054.

44- Mohan C, Morel L, Yang P, Wakeland EK. Accumulation of splenic B1a cells with potent antigen-presenting capability in NZM2410 lupus-prone mice. Arthritis Rheum,1998; 41:1652– 62.

45- Montecino-Rodriguez E, Leathers H, Dorshkind K. Identification of a B-1 B cell specified progenitor. Nat Immunol, 2006; 7: 293–301.

46- Montecino-Rodriguez E, Leathers H, Dorshkind K. Bipotential B-macrophage progenitors are present in adult bone marrow Nat. Immunol, 2001; 2: 83–88.

47- Nagasawa T. Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development. Nat Rev Immunol, 2006; 6:107–116.

48- O'Garra A, Chang R, Go N, Hastings R, Haughton G, Howard M. Ly-1 B (B-1) cells are the main source of B cell-derived interleukin 10. Eur J Immunol, 1992; 22:711– 717.

49- Pillai S, Cariappa A, Moran ST. Marginal zone B cells.Annu. Rev Immunol, 2005; 23: 161–196.

Rothstein TL. Cutting edge commentary: two B-1 or not to be one. J Immunol, 2002;168:4257– 4261.

50- Shaw PX, H?rkk? S, Chang MK, Curtiss LK, Palinski W, Silverman GJ, Witztum JL. Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. J Clin Invest, 2000;105:1731 –1740.

51-Tumang JR, Frances R, Yeo SG, Rothstein TL. Cutting Edge: spontaneously Ig-secreting B-1 cells violate the accepted paradigm for expression of differentiation-associated transcription factors. J Immunol, 2005;174:3173 – 3177.

52-Tumang JR, Hastings WD, Bai C, Rothstein TL. Peritoneal and splenic B-1 cells are separable by phenotypic, functional, and transcriptomic characteristics. Eur J Immunol, 2004;34: 2158– 2167.

53-Tung JW, Mrazek MD, Yang Y, Herzenberg LA. Phenotypically distinct B cell development pathways map to the three B cell lineages in the mouse. Proc Natl Acad Sci U. S. A, 2006; 103: 6293–6298.

www.SID.ir

Archive of SID

54-Viau M. and Zouali M. B-lymphocytes, innate immunity and autoimmunity. Clin Immunol,2005; 114: 17–26.

55-Wang H and Clarke SH. Regulation of B-cell development by antibody specificity. Curr Opin Immunol, 2005; 16: 246 –250.

56- Won WJ, Kearney JF. CD9 is a unique marker for marginal zone B cells, B1 cells, and plasma cells in mice. J Immunol, 2002; 168:5605 –5611.

57- Zhang M, Austen WG Jr, Chiu I, Alicot EM, Hung R, Ma M, Verna N, Xu M, Hechtman HB, Moore FD Jr, Carroll MC. Identification of a specific self-reactive IgM antibody that initiates intestinal ischemia/ reperfusion injury. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004;101:3886 –3891.

www.SID.ir