



B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi

B cell activation and antibody production

Emel Öztürk Durmaz

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Maslak, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: B hücre gelişimi ve matürasyonu antijenden bağımsız olarak kemik iliğinde gerçekleşir. Bu hücreler kemik iliğinde kompleks matürasyon sürecinden geçerken yüzey antijen reseptörleri eksprese ederler, fonksiyonel ve fenotipik matürasyon kazanırlar. Matür naif B hücrelerinin yüzey antijen reseptörleri IgM ve IgD molekülleridir. Kemik iliğinde gelişim ve matürasyonlarını tamamlamış matür naif B hücreler periferik lenfoid dokulara göçerek antijen ile karşılaşmak ümidiyle beklemeye başlarlar. İşte humoralimmün yanıt bu periferik lenfoid dokularda antijene özgü B hücrelerinin antijenle karşılaşması ile başlar. Matür naif B hücrelerinin antijen reseptörleri polisakkarid, lipid, glikolipid, nükleik asit ve ufak solübl moleküller gibi T hücrelerince tanınamayan değişik natürde antijenleri tanıyabilir ve B hücreleri direkt olarak bu tip antijenlerle aktive olabilir. Ancak protein natüründe antijenlerle B hücre aktivasyonu için CD4+ T hücre yardımı gereklidir. B hücre aktivasyonu ardışık kompleks basamaklardan oluşan bir süreçtir. Protein antijenler için humoralimmün yanıtın ardışık basamakları şöyle sıralanabilir: 1. B hücrelerince antijen tanınması ve intraselüler sinyaller. B hücrelerinin Th hücrelere antijen sunumu. Th hücrelerce B hücre aktivasyonu. B hücre diferensiasyonu (antikor salan efektör B hücrelerin oluşumu, ağır zincir izotip/sınıf değişimi, afinitematürasyonu, hafıza B hücrelerinin oluşumu). Salınan antikorlarla antijenin eliminasyonu. Hemostaz (humoralimmün yanıtın sonlandırılması). (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 1: 24-7)

Anahtar Kelime: Humoralimmünite, humoralimmün sistem, B lenfosit, B hücre, antikor

Summary

Background and Design: The development and maturation of B lymphocytes ensue within the bone marrow independent of the antigen. While going through a complex maturation process within the bone marrow, these cells express surface antigen receptors and eventually achieve functional and phenotypic maturity. Mature naïve B cells express IgM and IgD molecules as surface antigen receptors. After completion of the maturation process within the bone marrow, mature naïve B cells migrate to peripheric lymphoid organs expecting to meet their specific antigen. Humoral immune response is initiated within the peripheric lymphoid organs when mature naïve B cells meet their specific antigen. The antigen receptors of mature naïve B cells may directly recognize and be activated with polysaccharide, lipid, glycolipid and nucleic acid antigens and with tiny soluble molecules. However, recognition of and activation by protein antigens requires CD4+ T cell help. The activation of B cell is a complex procedure consisting of sequential steps. For protein antigens these steps involve: 1. Recognition of antigens by B cells and intracellular signaling cascade 2. Antigen presentation by B cells to Th cells 3. B cell activation with the help of Th cells 4. B cell differentiation (development of antibody releasing effector B cells, heavy chain isotype/ class switching, affinity maturation, development of memory B cells) 5. Elimination of antigens by released antibodies 6. Homeostasis (termination of humoral immune response). (Turkderm 2013; 47: Suppl 1: 24-7)

Key Words: Humoral immunity, humoral immune system, B lymphocyte, B cell, antibody

Giriş

Humoral immün cevabın genel özellikleri: Humoral immünite B hücrelerinden salınan antikorlarla oluşturulur. Antikorlar ekstraselüler antijenlere bağlanarak onları nötralize etme veya elimine etme görevini üstlenirler.

Humoral immünite polisakkarid ve lipid antijen barındıran ekstraselüler mikroorganizmalara ve onların toksinlerine yönelik primer immün defans mekanizmasını oluşturur¹.

B hücreleri: Kandaki lenfositlerin % 5-15'ini B lenfositler oluşturur. Bu hücreler dalak, lenf bezleri, tonsiller ve mukoza

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emel Öztürk Durmaz, Acıbadem Maslak Hastanesi Büyükdere Cad. 40 Maslak, İstanbul
Tel.: +90 212 304 46 19 E-posta: emelerkek@hotmail.com

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



ile ilişkili lenfoid dokuda da bulunurlar. Primer fonksiyonları antikor imalatı ve sekresyonudur².

B hücre ontogenezi: B hücre gelişimi ve matürasyonu antijenden bağımsız olarak primer lenfoid organ olan kemik iliğinde gerçekleşir. B lenfositler kemik iliğinde kök hücrelerden gelişirler ve lenfoid progenitörleri T, B ve NK hücrelerin atalarıdır. İnsanlarda bir B lenfoid kök hücrenden matür B hücresi oluşması için gereken zaman 2-3 gündür³. B hücrelerinin antijen reseptörleri gelişimleri sırasında antijen reseptörü kodlayan sınırlı sayıda germline DNA segmentlerinin gelişigüzel (random) somatik rekombinasyonu (rearranmanı) ve bunlara nükleik asit segmentlerinin eklenmesiyle oluşur^{2,3}. Bu hücreler kemik iliğinde kompleks bir matürasyon sürecinden geçerler (pro-B hücre, pre-B hücre, immatür B hücre ve matür B hücre). Bu süreçte yüzey antijen reseptörleri eksprese ederler, fonksiyonel/ fenotipik matürasyon ve santral tolerans kazanırlar³. Bu hücrelerin otoreaktif reseptör taşıyanları kemik iliğinde santral B hücre toleransı sağlayan 2 mekanizma ile kontrol edilirler: ya klonal delesyon ile yok edilirler (negatif seleksiyon: apoptozis) veya reseptör spesifitelerini değiştirmeye zorlanırlar (reseptör değiştirme)^{2,4}. Matür naif (antijenle hiç karşılaşmamış) B hücrelerinin yüzey antijen reseptörleri, yani B hücre reseptörleri (BCR) IgM ve IgD molekülleridir. Bu yüzey antikorlarının antijen spesifitesi son derece geniştir. Klonal seleksiyon hipotezine göre her şahıs 10^7 ila 10^{11} yapısal olarak farklı antijeni tanıyabilecek BCR'lerine sahip 10^7 ila 10^{11} B hücre klonu barındırmaktadır. Bu antijen spesifik B hücre klonları daha antijen ile karşılaşmadan önce (antijenden bağımsız faz) kemik iliğinde oluşmaktadır^{2,3,5,6}.

Kemik iliğinde gelişim ve matürasyonlarını tamamlamış matür naif B hücreler periferik lenfoid dokulara göçerek antijen ile karşılaşmak ümidiyle beklemeye başlarlar. Humoral immün yanıt periferik lenfoid dokularda antijene özgü B hücrelerinin antijenle karşılaşması (antijen-bağımlı faz) ile başlar^{1,3,5}.

B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi: Matür naif B hücreleri antijeni tanıyabilir ancak antikor sekresyonu yapamazlar. Antikor sekresyonu için önce aktive olmaları gereklidir ki B hücre aktivasyonu ardışık kompleks basamaklardan oluşan bir süreçtir¹.

B hücre aktivasyonu 2 şekilde gerçekleşebilir: Th hücre-bağımlı ve Th hücre bağımsız⁷. B hücrelerinin antijen reseptörleri polisakkarid, lipid, glikolipid, nükleik asit ve ufak solübl moleküller gibi değişik natürde antijenleri tanıyabilir. Bunlar genelde polivalent/ multivalent (yüzeyinde aynı epitoptan çok sayıda barındıran antijenler) tipte antijenlerdir ve B hücrelerini direkt olarak aktive edebilirler^{1,8}. Bunlar B hücreleri için T-bağımsız antijenlerdir^{5,6}. Ancak protein antijenlerle B hücre aktivasyonu için CD4+ T hücre yardımı gereklidir. Bu nedenle proteinler B hücreleri için T-bağımlı antijenlerdir^{1,5,6}.

T-bağımsız antijenlerle B hücre aktivasyonu: BCR'nün antijen bağlayan kısmı yalnızca 600-1700 Å genişliktedir. Bu nedenle antijenin tümüne bağlanamaz, yalnızca ufak bir parçasına (epitop/determinant) bağlanabilir^{1,2}. BCR'ünün aktivasyon sinyalleri gönderebilmesi için en az 2 BCR molekülünün polivalent antijen ile nonkovalent olarak kros-bağlanması ve BCR moleküllerinin sitoplazmik kuyruklarının birbirine yaklaşması gereklidir. Naif matür B hücrelerinin BCR'ünün sitoplazmik kuyrukları kısadır. Bu kuyruk sinyal transdüksiyonu yeteneğinden yoksundur. BCR ile ilişkili sinyaller Igα ve Igβ (CD79a ve CD79b) isimleri verilen 2 molekül tarafından gönderilir. Membran IgM veya IgD (BCR) ve Igα ve Igβ hep birlikte BCR kompleksini oluştururlar^{1,7}. Igα ve

Igβ'nın sitoplazmik kısımları tirozinden zengin ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) motifleri içerirler ki bu motifler sinyal transdüksiyonu için gereklidir^{6,9}. Igα ve Igβ'nın biraraya gelen ITAM motiflerindeki tirozin aminoasitleri bazı sitoplazmik protein kinazlar tarafından fosforile edilir⁹. Daha sonra çeşitli sinyal enzimlerinin ve adaptör proteinlerin yardımı ile farklı sinyal yolları uyarılır. Tüm bu sinyal kaskadları gen ekspresyonunu indükleyen transkripsiyon faktörlerinin uyarılması ile sonuçlanır. Fos, Jun, NF-κB gibi transkripsiyon faktörleri, B hücre proliferasyonunu ve diferensiyasyonunu sağlayan genlerin ekspresyonunu başlatırlar^{1,7}.

Ancak B hücre aktivasyonu için antijen-BCR kompleksinin sinyali tek başına yeterli değildir⁸. Bunun yanısıra komplemanla ilişkili sinyale de ihtiyaç vardır. Kompleman aktivasyon ürünlerinden biri olan C3d mikroorganizma yüzeyinde bağlı durumda kalır. B hücrelerinin C3d için CR2 (CD21) reseptörleri vardır¹. Antijen-C3d kompleksi antijen yolu ile BCR'ne, C3d yolu ile CR2'ye bağlanır. CR2-CD19-CD81 kompleksine B hücre koreseptör kompleksi (BCCR) ismi verilmektedir¹⁰. Yani B hücre aktivasyonu için hem BCR hem de eşzamanlı BCCR sinyalleri gereklidir. Yani doğal immün sistemin efektör mekanizması olan kompleman sisteminin aktivasyonu B hücre aktivasyonu için 2. sinyali oluşturmuş olur (2 sinyal hipotezi)¹.

C3d'nin CR2'ye bağlanması ile oluşan BCCR sinyal yolları BCR sinyal yollarını potansiyalize ve amplifiye eder⁶. Oluşan sinyallerle aktive olan B hücreleri artmış seviyede MHC sınıf II molekülleri ve kostimulatör molekülleri (B7-1 ve B7-2 = CD80 ve CD86) eksprese ederler. Ayrıca aktive B hücrelerinde sitokin ve kemokin reseptörü ekspresyonu artar¹. Toll-benzeri reseptörler (TLR) ile B hücre aktivasyonu: B hücrelerinin doğal immün sistem komponenti olan toll-benzeri reseptörler (TLR) yolu ile de T-bağımsız olarak aktivasyonları mümkündür^{1,6}. Hafıza B hücrelerinde BCR uyarılması ile TLR ekspresyonu artar¹¹⁻¹³. TLR uyarılması hafıza B hücrelerinde poliklonal proliferasyona, hafıza B-plazma hücresi dönüşümüne ve poliklonal IgM/ IgG ve sitokin (IL-6 ve 12) üretimine yol açar¹⁴⁻¹⁷.

B hücreleri protein, polisakkarid, lipid ve nükleik asit gibi birçok ligandı tanıyabilecek TLR'ler eksprese etmektedir ki bunlar arasında en iyi bilinenler TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-7 ve TLR-9'dur^{1,6,11,18,19}.

T-bağımlı antijenlerle B hücre aktivasyonu: Protein antijenlere antikor cevabı tamamı ile antijenin önce Th hücre tarafından tanınması ve antijene özgü B hücresinin Th hücre tarafından aktive edilmesine dayanır. T hücre-bağımlı humoral immün yanıtın erken fazı primer foliküller ile T hücrenden zengin zonların sınırında gerçekleşir. T hücre-bağımlı humoral immün yanıtın geç fazı ise sekonder lenfoid foliküllerin germinal merkezlerinde oluşur¹.

Dendritik hücre tarafından protein antijen sunulmuş ve uyarılmış olan Th hücre ve aynı antijenle uyarılmış B hücre lenfoid organlarda birbirlerini bulmak zorundadır. Bu aynı antijene özgü iki hücre arasındaki ilk interaksiyon T hücre zonu ve folikül arasındaki sınırda gerçekleşir. Aktive Th hücreler CCR7 ekspresyonunu azaltarak T hücre zonlarından foliküle doğru, aktive B hücreler de CCR7 ekspresyonlarını artırarak folikülden T hücre zonlarına doğru göçetmeye başlarlar. Protein antijenler B hücrelerinde etkili BCR kros-bağlanması ve BCR sinyali sağlayamazlar; yani B hücre aktivasyonuna yol açmazlar. Protein antijenler BCR tarafından endozomal veziküller içinde hücre içine alınır, hücre içinde peptid şeklinde işlenerek B hücre yüzeyinde sınıf II MHC molekülleri ile eksprese edilir. Yani protein antijenlere yönelik immün yanıtta B hücreleri

antijen sunucu hücre olarak davranırlar. Bu peptid-MHC kompleksleri Th hücre tarafından tanınır¹. B hücre yüzeyindeki kostimulatör moleküller B7-1 ve B7-2 Th hücre yüzeyindeki CD28'e bağlanır⁶. B hücresi tarafından uyarılan Th hücreler yüzeylerinde CD40L ekspresyonunu artırır ve sitokin salınımına başlarlar. CD40L B hücre yüzeyindeki CD40'a bağlanır ve B hücrelerinde proliferasyon, diferensiasyon, antikor üretimi, ağır zincir izotip/sınıf değişimi, afinite matürasyonu ve hafıza hücre oluşumu gibi aktivasyon prosedürlerini indükler^{1,6-8}. Aktive Th hücrelerinden salınan IL-2, IL-4, IL-5 ve IL-6 da B hücre proliferasyon ve diferensiasyonunu artıran sitokinlerdir¹.

Antijen ve Th hücre yardımı ile proliferen B hücrelerinin bir kısmı aktif antikor salan efektör B hücrelere dönüşürler^{1,2}. Tek bir B hücresinden 1 hafta içinde 5000 kadar antikor salan efektör B hücresi oluşabilir¹. Çoğu antikor salan efektör B hücre çok miktarda antikor üretebilen, morfolojik olarak farklı, uzun yaşayan plazma hücrelerine dönüşür ve kemik iliğine göçerler^{20,21}. B hücrelerinin antijen tanıyan naif B hücrelerinden antikor salan efektör B hücrelerine diferensiasyonu Ig ekspresyonunun membran-bağlı formdan sekreteruar forma dönüşümünü gerektirir ki bu hadise alternatif RNAkesilmesi mekanizması ile oluşmaktadır¹.

Bazı aktive IgM ve IgD eksprese eden ve IgM antikor salan efektör B hücreleri ağır zincir izotiplerini değiştirerek IgG, IgA veya IgE üreten hücrelere dönüşürler^{1,2,5,22}. Ağır zincir izotip/sınıf değişimi, B hücrelerinin değişik efektör fonksiyonları olan ve farklı mikroorganizmalara en iyi humoral immün yanıtı sağlayan farklı antikor tipleri üretmelerine olanak sağlar⁶. Th hücre sitokinlerinden IL-4 ve IL-13 IgE değişimini, IFN- γ IgG değişimini, TGF- β ve IL-5 IgA değişimini indükleyen önemli faktörlerdir²³. Ağır zincir izotip/sınıf değişimini sağlayan genetik mekanizma değişim rekombinasyonudur (switch recombination)¹.

Th hücre bağımlı antikor cevabının geç safası lenfoid foliküllerin germinal merkezlerinde gerçekleşir. Th hücre tarafından aktive edilen B hücresi folikül-T hücre zonu sınırından germinal merkeze doğru göçer ve germinal merkezlerin santral bölgesinde hızla proliferen olur. Sentroblast adı verilen bu hücrelerin progenileri sentrosit ismi verilen daha ufak hücrelerdir ki bunlar diferensiasyon ve seleksiyona gireceklerdir. Bir sentroblasttan 5 gün içinde 5000 sentrosit oluşabilir. Lenfoid foliküllerde uzun sitoplazmik süreçlere sahip foliküler dendritik hücreler de bulunur. Ufak bölünmeyen sentrositler çok sayıda foliküler dendritik hücrenin sitoplazmik süreçleriyle temas ederler¹.

Afinite matürasyonu bir protein antijen için Th hücre-bağımlı immün yanıt sırasında, antijene gittikçe daha yüksek afinite ile bağlanan antikor üretilmesini ifade eder ve antijeni daha iyi elimine eden veya nötralize eden antikorların üretimine olanak tanır^{1,6,22}. Afinite matürasyonu Ig genlerinin somatik hipermutasyonu ve en yüksek afiniteli antikor üreten B hücrelerinin seleksiyonu ile gerçekleşir⁵. Somatik hipermutasyona uğrayan germinal merkez B hücreleri eğer foliküler dendritik hücreler tarafından sunulan antijeni tanıyabilirlerse yaşamak için seçilirler; aksi takdirde apoptozis ile ölürler^{1,2}.

Seleksiyon sürecinin sağ kalanları germinal merkezi terkeder, yüksek afiniteli antikor salan efektör B hücreleri olarak aynı lenfoid organda veya kemik iliğinde antikor salarlar¹.

Aktive B hücrelerinin bir kısmı antikor salan efektör B hücrelerine diferensiasyon olurken, bazıları da hafıza B hücrelerine diferensiasyon olurlar. Hafıza B hücreleri yıllar boyu nonfonksiyonel/sessiz olarak yaşayabilirler. Antijenle tekrar karşılaştıklarında ise hızlı humoral immün yanıt

sağlayabilirler. Hafıza B hücreleri tipik olarak izotip değişimi yapmış, yüksek afiniteli antijen reseptörleri ve antikorlar üreten hücrelerdir¹.

Antikorlar: Humoral immün yanıtın efektör molekülleri antikorlardır ve sistemik olarak vücudun her yerine ulaşabilirler²¹. Her bir immünoglobülin (Ig) molekülü, birbirlerine disülfid bağları ile bağlanan 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşur⁶. Ig sınıfını belirleyen 5 farklı tipte ağır zincir bulunmaktadır (α , γ , δ , ϵ ve μ). Ağır zincir tiplerine göre adlandırılan (IgA, IgG, IgD, IgE ve IgM) her bir Ig sınıfının farklı efektör fonksiyonları bulunur^{6,21}. Antijen bağlama özgülüğü Ig molekülünün Fab kısmı tarafından belirlenirken hücre yüzeyine bağlanma görevi ise Fc kısmı tarafından gerçekleştirilir⁶. Antikorlar mikroorganizmaları ve toksinlerini nötralize eder, opsonin gibi davranarak mikroorganizma fagositozunu artırır, kompleman aktivasyonuna yol açar ve antikor-bağımlı hücrel sitotoksistide rol oynarlar^{1,21}.

Humoral immün yanıtın sonlandırılması: Adaptif immün yanıtın özelliklerinden biri de kendi kendini sınırlama kapasitesidir. Salınan antikorlar antijenlerle immün kompleksler oluşturur ve eş zamanlı olarak hem B hücrelerinin BCR komplekslerine hem de bu hücrelerin Fc γ R1B (CD32) reseptörlerine bağlanırlar. Bu hadiseye antikor keti ismi verilir ve salınan IgG antikorlarının B hücrelerinde antikor sentezini baskılamasını ifade eder. Fc γ R1B inhibitör ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs) motifleri içeren ve negatif sinyaller gönderen bir reseptördür. Fc ile kontrol edilen antikor ket mekanizması humoral immün sistem için fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır¹.

Primer ve sekonder humoral immün yanıtlar: Protein antijenlere primer ve sekonder immün yanıtlar hem kalitatif hem de kantitatif olarak fark göstermektedir. Primer humoral immün yanıt matür naif B hücresinin, sekonder humoral immün yanıt ise hafıza B hücresinin aktivasyonu ile oluşur⁶. Primer cevap yavaştır, birkaç hafta içinde oluşur ve esas olarak çok miktarda antijene karşı az miktarda ve afinitesi düşük IgM üretimi ile karakterizedir^{5,6}. Sekonder cevaplar her zaman primer cevaptan daha hızlıdır, daha az antijene karşı 1 hafta içinde daha fazla antikor üretimiyle karakterizedir^{1,2,5,6}. Ayrıca sekonder cevaplarda salınan antikor izotipleri farklıdır (IgA, IgE, IgG) ve bunların antijen afiniteleri de yüksektir⁵. Sekonder cevaplarda hafıza B hücrelerinden köken alan plazma hücreleri, primer cevaplarda naif B hücresinden köken alan plazma hücrelerine göre daha uzun ömürlüdür²¹. Ağır zincir izotip/sınıf değişimi ve afinite matürasyonu tipik olarak protein antijenlere yönelik T hücre-bağımlı humoral immün yanıtta gözlenirler¹.

T-bağımsız antijenlere yönelik immün yanıt ise karakteristik olarak çok az ağır zincir izotip/sınıf değişimi ve afinite matürasyonu barındırır¹. Yani bu tip antijenlere karşı üretilen antikorlar klasik olarak düşük afiniteli ve daha çok IgM tipi antikorlardır⁶. Ayrıca germinal merkez oluşumu (sekonder lenfoid folikül oluşumu), sekonder immün yanıt veya hafıza gibi özellikler T-bağımsız antijenlere immün yanıtta bulunmazlar^{1,2}. T-bağımsız humoral immün yanıtta oluşan plazma hücreleri ise T-bağımlı humoral immün yanıtta oluşanlara göre daha kısa ömürlüdür^{20,21}.

Kaynaklar

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. B cell activation and antibody production. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Cellular and molecular immunology. 7th edn. Philadelphia, USA, Elsevier Saunders, 2012:243-68.
2. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Engl J Med 2000;343:37-49.



3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Lymphocyte development and antigen receptor gene rearrangement. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Cellular and molecular immunology. 7th edn. Philadelphia, USA, Elsevier Saunders, 2012:173-202.
4. de Souza AW, Mesquita Júnior D, Araújo JA, Catelan TT, Cruvinel Wde M, Andrade LE, da Silva NP. Immune system: part III. The delicate balance of the immune system between tolerance and autoimmunity. Rev Bras Reumatol 2010;50:665-79.
5. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. J Allergy Clin Immunol 2010;125:33-40.
6. Mesquita Júnior D, Araújo JA, Catelan TT, Souza AW, Cruvinel Wde M, Andrade LE, Silva NP. Immune system - part II: basis of the immunological response mediated by T and B lymphocytes. Rev Bras Reumatol 2010;50:552-80.
7. Foletta VC, Segal DH, Cohen DR. Transcriptional regulation in the immune system: all roads lead to AP-1. J Leukoc Biol 1998;63:139-52.
8. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. N Engl J Med 2000;343:108-17.
9. Cambier JC, Getahun A. B cell activation versus anergy; the antigen receptor as a molecular switch. Immunol Lett 2010;128:6-7.
10. Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. Nat Immunol 2004;5:981-6.
11. Crampton SP, Voynova E, Bolland S. Innate pathways to B-cell activation and tolerance. Ann N Y Acad Sci 2010;1183:58-68.
12. Liew FY, Komai-Koma M, Xu D. A toll for T cell costimulation. Ann Rheum Dis 2004;63:76-8.
13. Sobek V, Birkner N, Falk I, Wurch A, Kirschning CJ, Wagner H et al. Direct Toll-like receptor 2 mediated co-stimulation of T cells in the mouse system as a basis for chronic inflammatory joint disease. Arthritis Res Ther 2004;6:433-46.
14. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. Nat Immunol 2004;5:987-95.
15. Bhattacharjee RN, Akira S. Toll-like receptor signaling: Emerging opportunities in human diseases and medicine. Current Immunology Reviews 2005;1:81-90.
16. Fillatreau S, Manz RA. Tolls for B cells. Eur J Immunol 2006;36:798-801.
17. Krieg AM. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. Nature 2006;5:471-84.
18. Sandor F, Buc M. Toll-like receptors. II. Distribution and pathways involved in TLR signalling. Folia Biol (Praha) 2005;51:188-97.
19. Janssens S, Beyaert E. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. Clin Microbiol Rev 2003;16:637-46.
20. O'Connor BP, Gleeson MW, Noelle RJ, Erickson LD. The rise and fall of long-lived humoral immunity: terminal differentiation of plasma cells in health and disease. Immunol Rev 2003;194:61-76.
21. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Effector mechanisms of humoral immunity. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Cellular and molecular immunology. 7th edn. Philadelphia, USA, Elsevier Saunders, 2012;269-92.
22. Clark R, Kupper T. Old meets new: the interaction between innate and adaptive immunity. J Invest Dermatol 2005;125:629-37.
23. Averbek M, Gebhardt C, Emmrich F, Treudler R, Simon JC. Immunologic principles of allergic disease. J Dtsch Dermatol Ges 2007;5:1015-28.