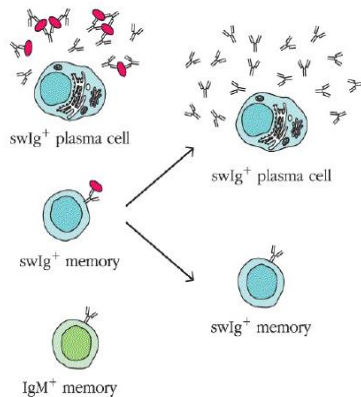


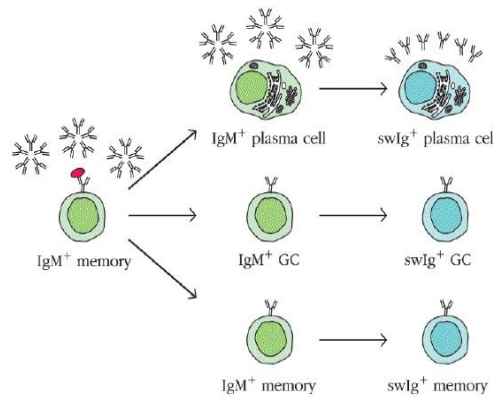
خاطره و پلاسماسل MEMORY AND PLASMA CELL

هم داخل و هم خارج GC

(a) Early memory response

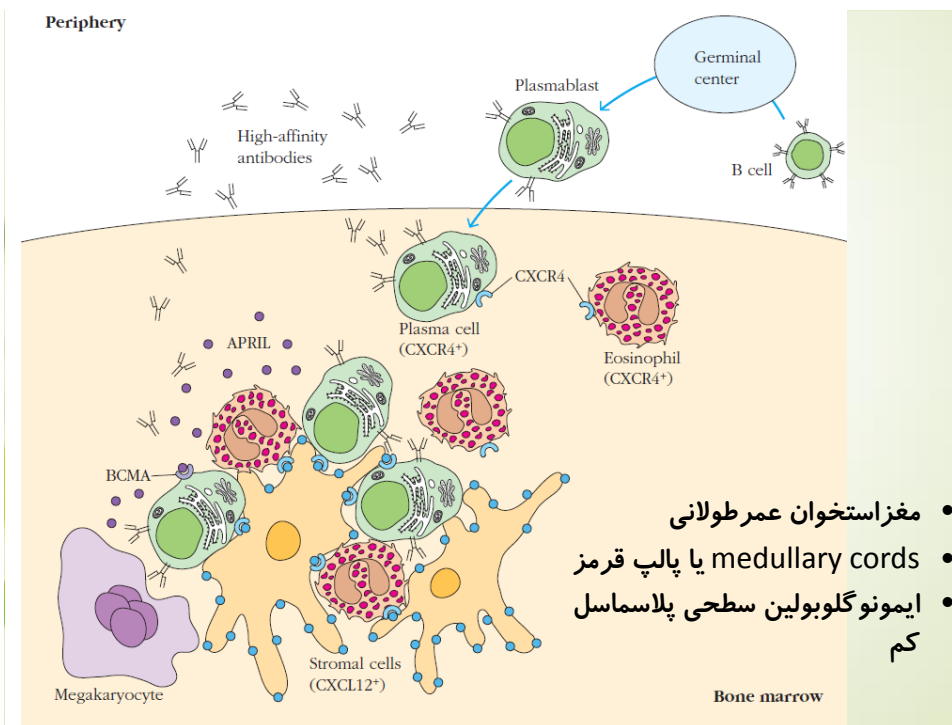
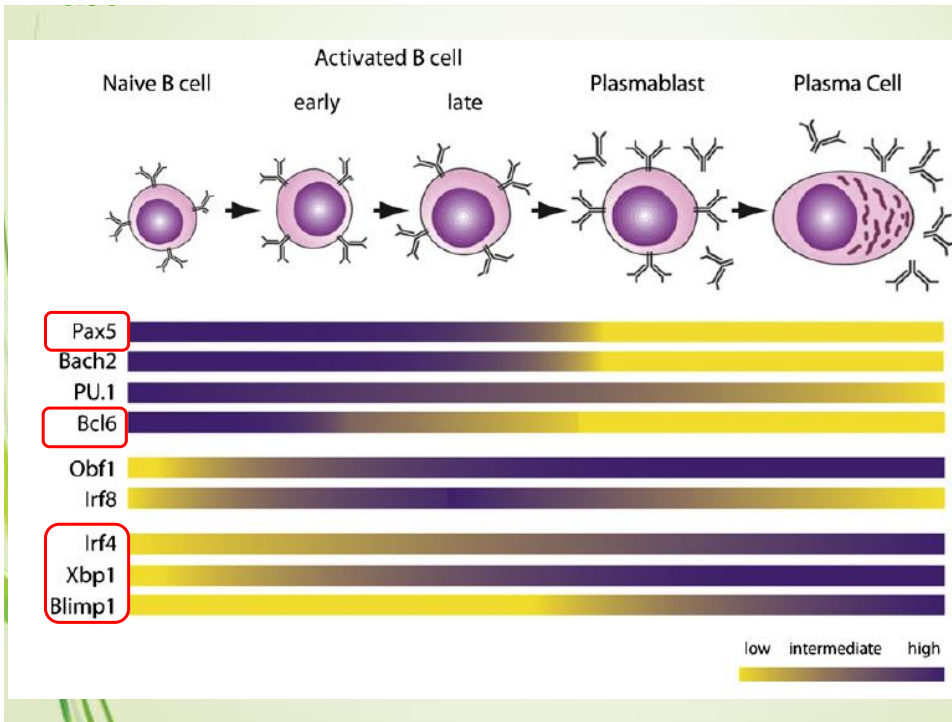


(b) Late memory response



۲

از ۶۰



- مغز استخوان عمر طولانی
- medullary cords یا پالپ قرمز
- ایمنو گلوبولین سطحی پلاسما سل کم

- ۱۰-۲۰٪ پلاسما سل ها مغز استخوان / تعدادی روده و بافت‌های مخاطی و ...
- دریافت سیگنال سایتوکاینی:
- mesenchymal stromal cells (CXCL12)
- eosinophils and megakaryocytes (APRIL)
- و افزایش ملکولهای ضد اپیتوزی

	Naïve B cell	Plasmablast	Long-lived plasma cell
BCR membrane expression	+++	++	+/-?
Life span	++	+	+++
Proliferation	-	++	-
CD138 and CXCR4 expression	-	+	+++
CD19 and MHC class II expression	+++	++	+/-
Location	Lymphoid organs	Lymphoid organs and blood	Bone marrow
BLIMP-1 expression	-	+	++

Data from Nutt, S. L., P. D. Hodgkin, D. M. Tarlinton, and L. M. Corcoran. 2015. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nature Reviews Immunology* 15:160, [Table 1](#).

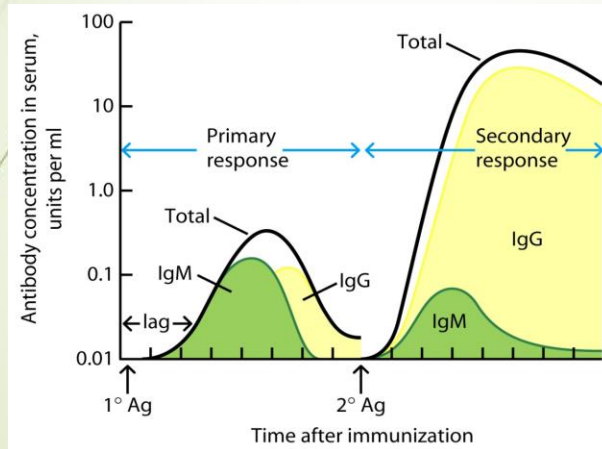
پلاسما سل و خاطره

The diagram illustrates the molecular regulation of B cell fate. On the left, a B cell is shown with Pax-5 and Bcl-6 expression, leading to a 'Germinal center fate' which involves SHM and CSR. On the right, a plasma cell is shown with IRF-4 and BLIMP-1 expression, leading to a 'Plasma cell fate' which involves antibody secretion. Arrows indicate that Pax-5 and Bcl-6 inhibit the plasma cell fate, while IRF-4 and BLIMP-1 inhibit the germinal center fate.

- کاهش Pax5 و Bcl-6 (مانع از فاکتورهای رونویسی لازم برای پلاسما سل)
- IRF4 القاء BLIMP-1 (رپرسور، مهار تکثیر، سوئیچ، بلوغ میل ترکیبی) ⇨
- پلاسما سل ⇨ کاهش CXCR5 و افزایش CXCR4 و اینتگرین $\alpha 4:\beta 1$ ⇨ خروج

۶
از ۶۰

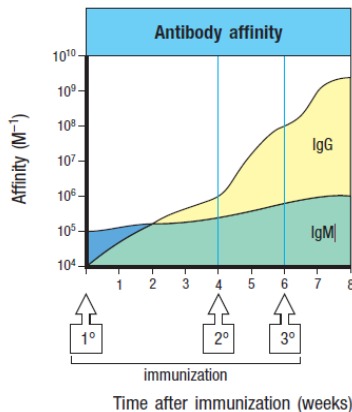
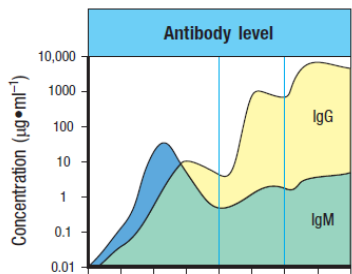
پاسخ اولیه و ثانویه



آنتی‌بادی تولید شده در پاسخ ثانویه تا هزار برابر بیشتر از پاسخ اولیه می‌تواند باشد

۷

از ۶۰



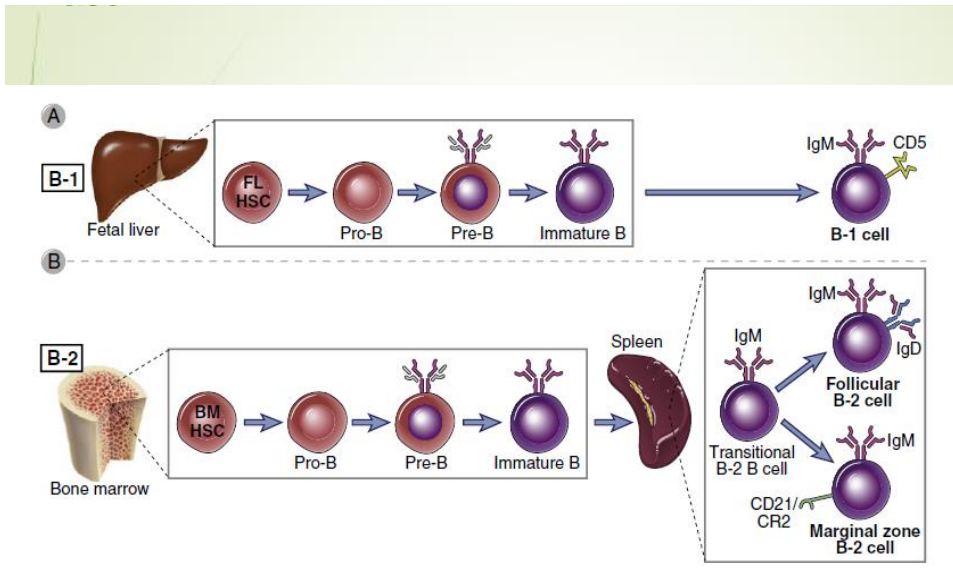
	Source of B cells	
	Unimmunized donor Primary response	Immunized donor Secondary response
Frequency of antigen-specific B cells	$1:10^4 - 1:10^5$	$1:10^2 - 1:10^3$
Isotype of antibody produced	IgM > IgG	IgG, IgA
Affinity of antibody	Low	High
Somatic hypermutation	Low	High

	Naïve B cell	Memory B cell
Lag period after antigen administration	4-7 days (depends on antigen)	1-3 days (depends on antigen)
Time of peak response	7-10 days	3-5 days
Magnitude of peak antibody response	Varies, depending on antigen	Generally 10 to 1000 times higher than primary response
Antibody isotype produced	IgM predominates in early primary response	IgG predominates (IgA in the mucosal tissues)
Antigens	Thymus independent and thymus dependent	Primarily thymus dependent
Antibody affinity	Low	High
Life span of cells	Short-lived (days to weeks)	Long-lived, up to life span of animal host
Recirculation	Yes	Yes

۹
از ۶۰

زیرگروه‌های سلول B

10
از 44

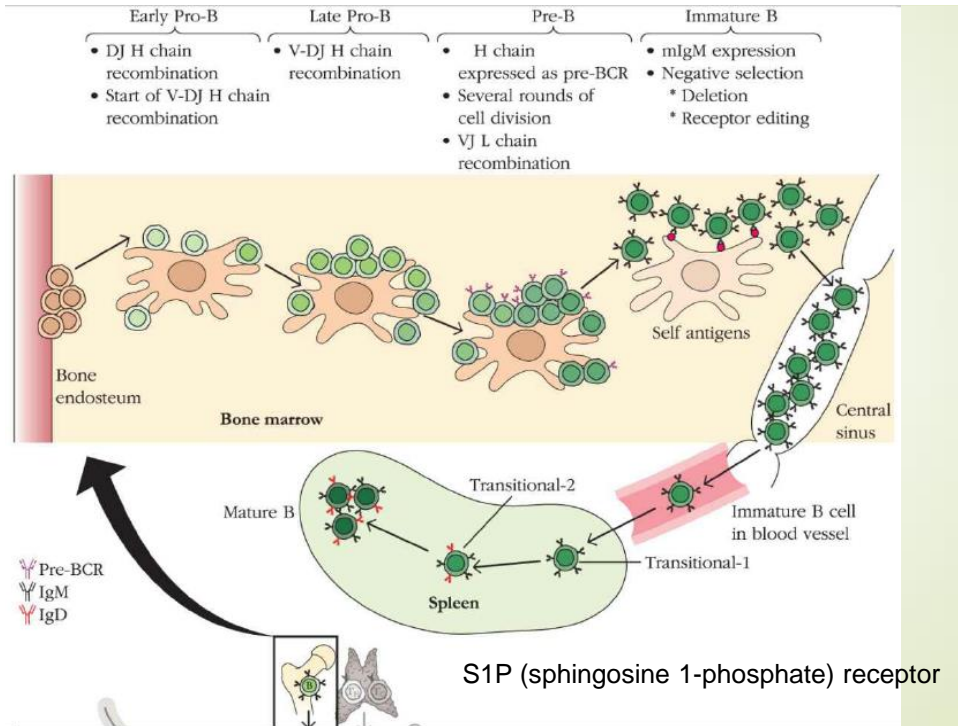


Transitional B cells (T1 and T2)

11
ار 44

تکمیل نمو در طحال

12
ار 44



- سلول‌های B در طحال: هنوز IgM بیشتر و IgD کمتر (در بالغ IgD ده برابر IgM)
- همه آنها زنده نمی مانند (۵۰٪ عمر ۳ روزه): رقابت برای دسترسی به فولیکولها
- تعداد کمی بلوغ کامل (عمر طولانی تر با نیمه عمر تا ۴-۵ ماه)
- حدود ۲۵٪ در طحال T2 میشوند
- تبدیل به سلولهای پایدار (۶-۸ هفته)
- سلولهای دندریتیک فولیکولی BAFF تولید می کنند
- سه نوع گیرنده برای BAFF
 - مهمترین برای بقاء فولیکولی BAFF-R
 - BCMA و TACI می توانند به APRIL هم متصل شوند (برای تولید IgA)

TABLE 9-2 Surface marker expression on transitional T1 and T2 B cells and on mature B-2 B cells

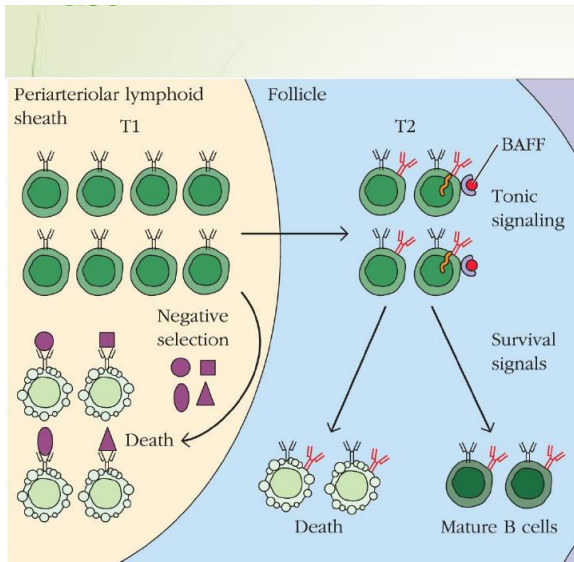
Marker	T1	T2	Mature B-2 cells
mIgM	High	High	Intermediate
mIgD	-/low	Intermediate	High
CD24	+	+	-
CD93	+	+	-
CD21	-	+	+
CD23	-	+	+
BAFF receptor	+/-	+	+

- CD93 also on monocytes, granulocytes, and endothelial cells (C-type lectin receptor)
- CD24 known as the heat-stable antigen (HSA)
- CD23 a low-affinity receptor for IgE
- CD21 a receptor for complement and part of the B-cell coreceptor

TABLE 9-3 Responses to strong BCR signaling in T1, T2, and mature B-2 B cells

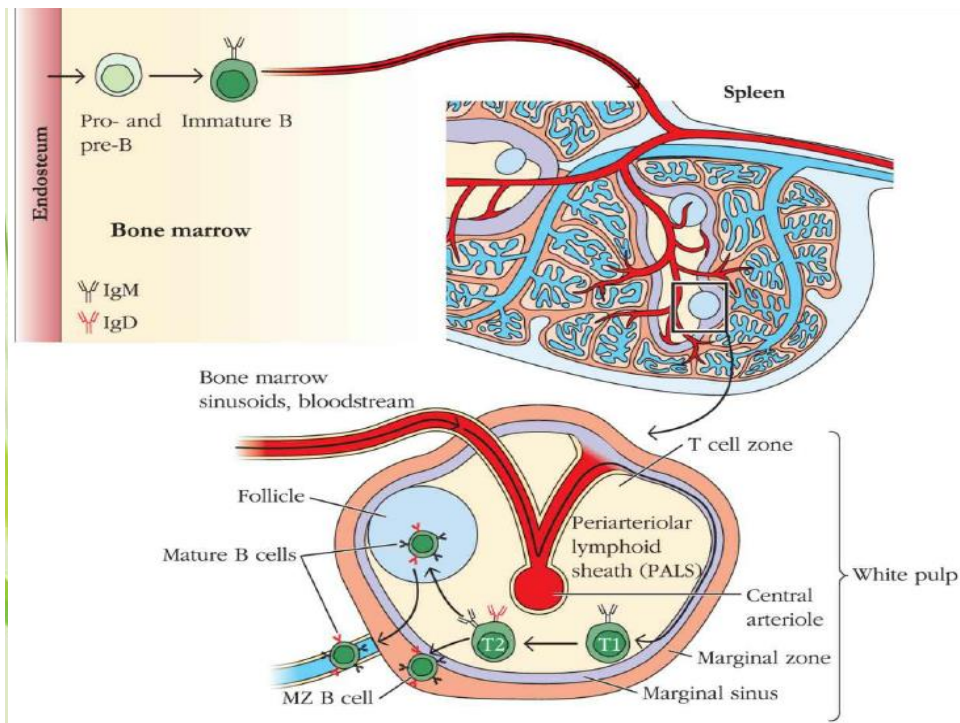
Nature of response	T1	T2	Mature B-2 B cells
Formation of lipid rafts	+/-	+	+
Increase in cytoplasmic Ca ²⁺ ion concentrations	+	+	+
Increase in diacylglycerol concentrations	-	+	+
Induction of Bcl-x _L	-	+	+
Induction of apoptosis	+	-	-

- میزان کلسترول در T1 تقریباً نصف T2
- کاهش تشکیل کلاستر و lipid rafts لازم برای سیگنالینگ



- T1 نمیتواند وارد فولیکول شود
- در موش ابتدا در سینوسهای مارژینال و سپس منطقه T و تبدیل به T2
- در انسان منطقه اطراف فولیکولی
- اتوراکتیو T1 می میرد ولی T2 مقاومت است
- T3 انرژیک

17
ار 44

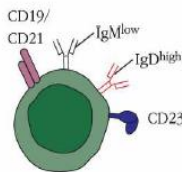


زیرگروه B1

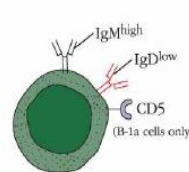
19
از 44

Attribute	Follicular (B-2) B cells	B-1 B cells	Marginal zone B cells
Major sites	Secondary lymphoid organs	Peritoneal and pleural cavities	Marginal zones of spleen
Progenitors first appear in mice	HSC: on day E10.5	Progenitor: on day E9.5	From HSCs; also earlier progenitor?
Source of new B cells in adults	From HSC in bone marrow	Self-renewing (division of existing B-1 cells)	From HSCs in bone marrow, long-lived
Dependence on IL-7 and BAFF	Yes	No	Yes
V-region diversity	Highly diverse	Restricted diversity: limited V_H and V_L usage and N nucleotide addition	Somewhat restricted
Somatic hypermutation	Extensive	Some	Unclear
Requirements for T-cell help	Yes	No	Variable
Isotypes produced	High levels of IgG	Primarily IgM; some IgG	Primarily IgM; some IgG
Response to carbohydrate antigens	Possibly	Yes	Yes
Response to protein antigens	Yes	Possibly	Yes
Memory	Yes	Some	Unknown

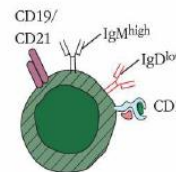
Follicular (B-2) B cells



B-1 B cells



Marginal zone B cells



زیرگروه‌های B

دو زیرگروه در فولیکول‌ها نیستند

B-1

- ۵٪ دارای IgM بیشتر و IgD کمتر
- در دوره جنینی زودتر / در فضای صفاق و جنب (در طحال همان تعداد ولی ۲٪)
- تکثیر و تداوم با برخورد با برخی اتوآنتی‌ژن‌ها و آنتی‌ژن‌های محیطی (فسفوکولین)
- آنتی‌بادی‌های طبیعی
- B-1 عمدتاً از کبد
- بیان TdT کم و عدم استفاده RAG1/2 از همه قطعات
- گیرنده‌های مشابه سلول قبل‌ی و بدون نیاز به بازآرایی جدید
- برحسب CD5 دو زیرگروه a و b

21

ار 44


زیرگروه‌های B

MZ B cells

- شبیه B بالغ در حال استراحت
- CD23 کمتر و CD1 زیاد و CR1 (CD35) و CR2 (CD21) زیادتر
- IgM و CD21 زیاد و IgD و CD23 کم
- عمر طولانی و قدرت بازسازی / خودتجدیدشونده
- MZB دارای تشابه با B-1 و تبدیل از T2
- اولین برخورد با آنتی‌ژن‌های خون در طحال / هم پروتئین و هم کربوهیدرات و گاهی بدون کمک T / آنتی‌ژن‌های محدود

22

ار 44

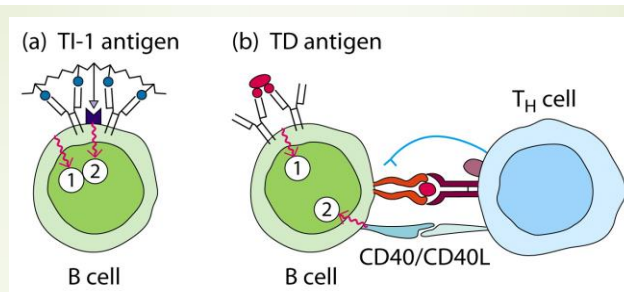


Property	B-1 cells	Conventional B-2 cells	Marginal zone B cells
When first produced	Fetus	After birth	After birth
N-regions in VDJ junctions	Few	Extensive	Yes
V-region repertoire	Restricted	Diverse	Partly restricted
Primary location	Body cavities (peritoneal, pleural)	Secondary lymphoid organs	Spleen
Mode of renewal	Self-renewing	Replaced from bone marrow	Long-lived
Spontaneous production of immunoglobulin	High	Low	Low
Isotypes secreted	IgM >> IgG	IgG > IgM	IgM > IgG
Response to carbohydrate antigen	Yes	Maybe	Yes
Response to protein antigen	Maybe	Yes	Yes
Requirement for T-cell help	No	Yes	Sometimes
Somatic hypermutation	Low to none	High	?
Memory development	Little or none	Yes	?

23
ار 44

Attribute	Conventional B-2 B cells	B-1a and B-1b B cells	Marginal zone B cells
Major sites	Secondary lymphoid organs	Pleural and peritoneal cavity; also spleen	Marginal zones of spleen in mice; primates also have MZ cells in other locations
Variable region diversity	Highly diverse	More restricted diversity	Moderate diversity
Rapidity of antibody response	Slow; plasma cells appear 7-10 days post-stimulation	Rapid; plasma cells appear as early as 3 days after stimulation	Rapid; plasma cells appear as early as 3 days after stimulation
Surface IgD?	High levels of IgD	Low levels of IgD	Low levels of IgD
Somatic hypermutation	Yes	No	Yes in primates; possibly in rodents
Requirements for help	Provided by T cells	T-cell help not required; T and other cells can enhance response	T-cell help not required; T cells, dendritic cells, and neutrophils can enhance response
Participate in germinal center reaction?	Yes	No	Possibly, although with slower kinetics than follicular B cells
Isotypes produced	All isotypes	Predominantly IgM	Predominantly IgM
Immunological memory	Yes	Very little	Source of IgM-producing memory cells in humans

ان 60



آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس T INDEPENDENT

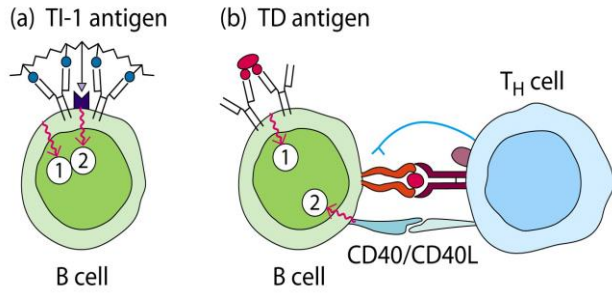
۲۵
از ۶۰

Property	TD antigens	TI antigens	
		Type 1	Type 2
Chemical nature	Soluble protein	Bacterial cell-wall components (e.g., LPS)	Polymeric protein antigens; capsular polysaccharides
Humoral response			
Isotype switching	Yes	No	Limited
Affinity maturation	Yes	No	No
Immunologic memory	Yes	No	Limited
Polyclonal activation	No	Yes (high doses)	No

۳۶
از ۶۰

آنتی‌ژن‌های وابسته و مستقل از تیموس

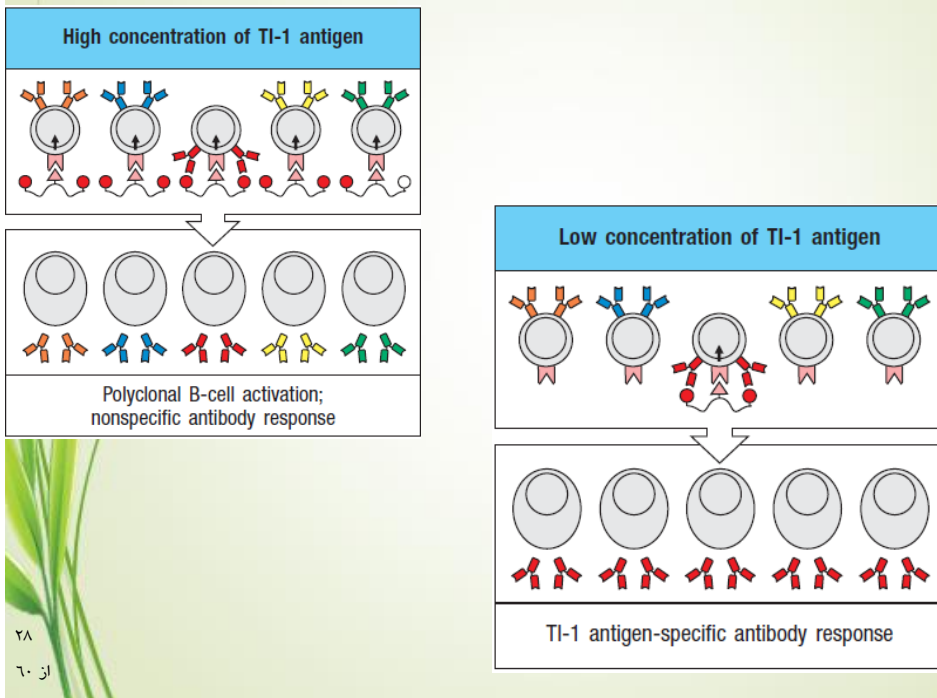
پاسخ هومورال به آنتی‌ژن‌های غیر وابسته به T با آنتی‌ژن‌های وابسته به T تفاوت‌هایی دارد :



- ضعیف‌تر
- سلول‌های خاطره‌ای ایجاد نمی‌شود
- غالب‌ترین آنتی‌بادی ترشح‌شده IgM می‌باشد

۳۷

از ۶۰



۳۸

از ۶۰

آنتی ژن های غیر وابسته به تیموس

- نوع ۱ یا TI-1 :
 - اغلب تحریک کننده های پلی کلونال سلول های B (میتوژن mitogen - بدون توجه به ویژگی آنتی ژنی سلول های B)
 - مکانیسم هنوز شناخته نشده
 - لیپوپلی ساکارید (LPS) گیرنده CD14/TLR4 complex
 - با غلظت های کمتر (هزار تا صد هزار برابر کمتر)، فقط سلول های B اختصاصی (در انسان B غیر فعال TLR کمی دارد)
 - سلول های B نابالغ
 - در موش های فاقد تیموس و سلول های T نیز تولید آنتی بادی

۲۹

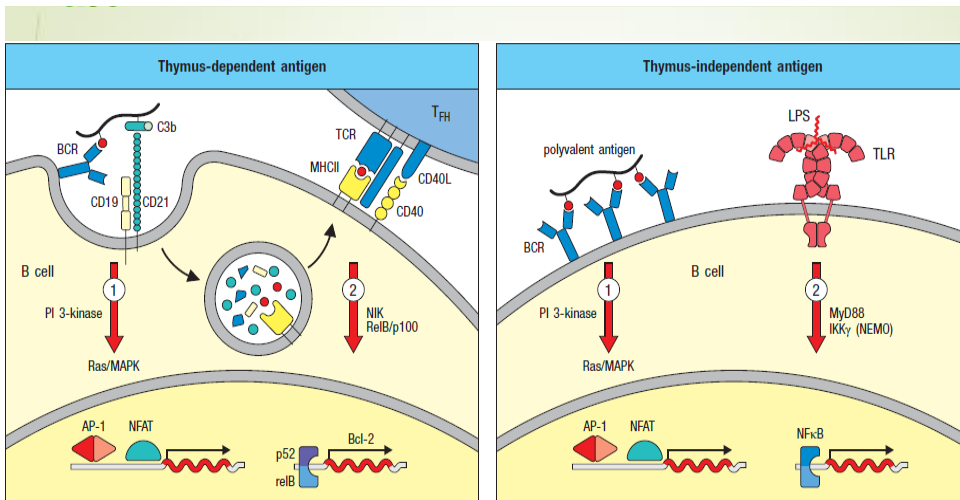
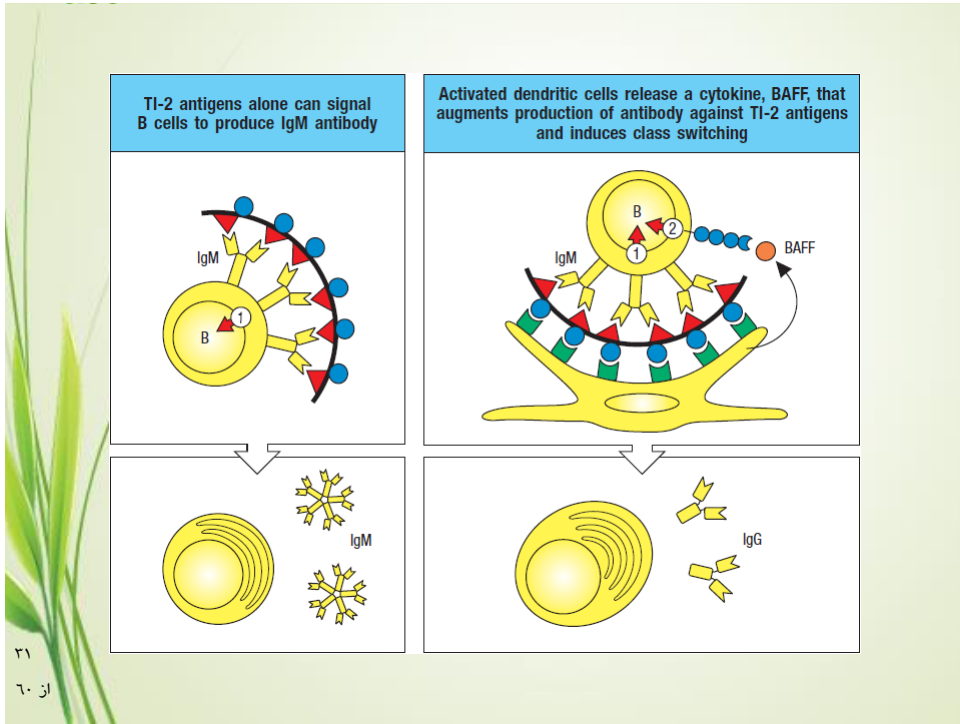
از ۶۰

آنتی ژن های غیر وابسته به تیموس

- نوع ۲ یا TI-2 :
 - ملکول هایی اغلب خطی با وزن ملکولی زیاد و ساختمانی بسیار تکراری - بقا طولانی
 - پلیمر مصنوعی poly(Pro-Gly-Pro) به شکل منظم یا تصادفی
 - مثل پلی ساکارید های دیواره سلولی باکتری ها (که دارای اجزای پلی ساکاریدی تکرار شونده می باشند) و پروتئین های پلیمر (از قبیل فلاژلین باکتریایی)
 - ایجاد اتصالات متقاطع زیاد بین گیرنده های غشائی - آویدینه بالا
 - سلول های B مارژینال زون و B-1
 - BAFF از ماکروفاژ و دندریتیک سل
 - درگیر شدن گیرنده کمپلمان

۳۰

از ۶۰



- بخصوص در مارژینال زون و دریافت BAFF از ماکروفاژ
- مقدار آنتی ژن مورد نیاز یک ده هزارم (اجزاء کمپلمان)

(TLR4/MD-2/CD14)

• Linked recognition

آنتی‌ژن‌های غیر وابسته به تیموس

• چند اختلاف مهم با آنتی‌ژن‌های TI-1 :

– عموماً میتوزن نیستند (سبب تحریک پلی‌کلونال سلول‌های B نمی‌شوند) – فقط B بالغ

– نیاز به تماس مستقیم با سلول‌های TH نیست

– وجود سایتوکاین‌های ترشح‌شده از سلول‌های TH یا سایر منابع برای تکثیر کافی سلول‌های B و برای تغییر کلاس از IgM به سایر ایزوتایپ‌ها

– کمک از طریق کمپلمان هم کارایی دارد

۳۳

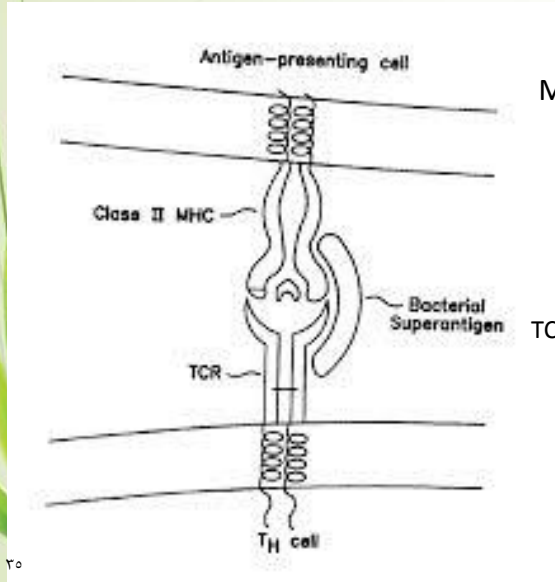
از ۶۰

	TD antigen	TI-1 antigen	TI-2 antigen
Antibody response in infants	Yes	Yes	No
Antibody production in congenitally athymic individual	No	Yes	Yes
Antibody response in absence of all T cells	No	Yes	Yes
Primes T cells	Yes	No	No
Polyclonal B-cell activation	No	Yes	No
Requires repeating epitopes	No	No	Yes
Examples of antigen	Diphtheria toxin Viral hemagglutinin Purified protein derivative (PPD) of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Bacterial lipopolysaccharide <i>Brucella abortus</i>	Pneumococcal polysaccharide <i>Salmonella</i> polymerized flagellin Dextran Hapten-conjugated Ficoll (polysucrose)

۳۴

از ۶۰

Superantigen

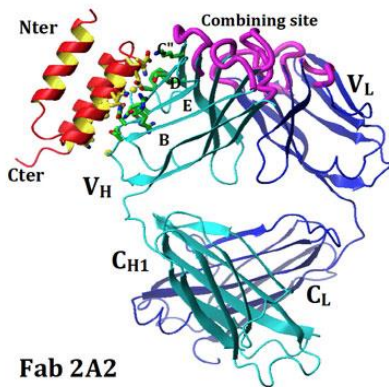


- میتوژنهای وابسته به MHC class II
- پروتئینهای ویروسی و باکتریایی با ارتباط غیر عادی بین MHC II و TCRهای خاص
- افینیتی اتصال مجزا کمتر است (TCR V region / MHC II)

۳۰
از ۶۰

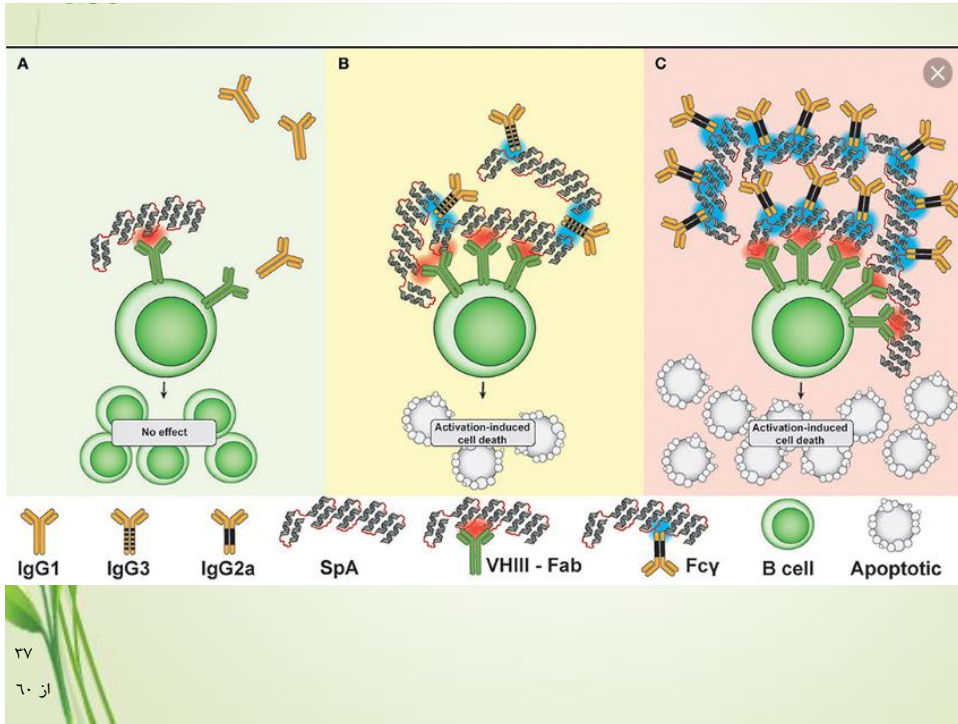
- سوپرآنتیژن سلول B مثل Staphylococcal protein A (SpA)
- اتصال به ناحیه Fab
- ۳۰-۶۰٪ سلولها / آنتیبادی محلول

Staphylococcal protein A



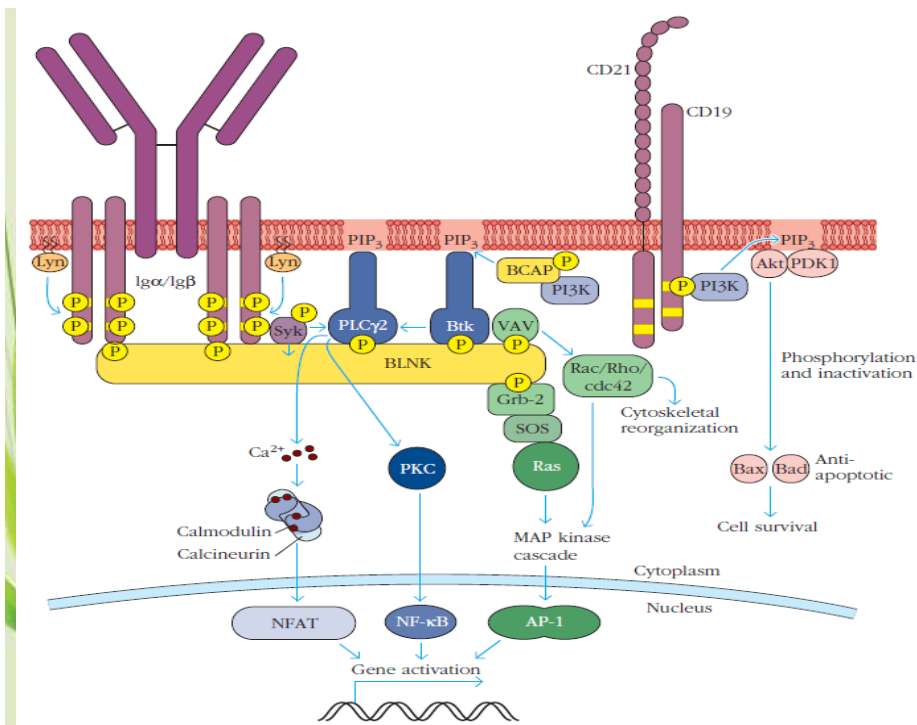
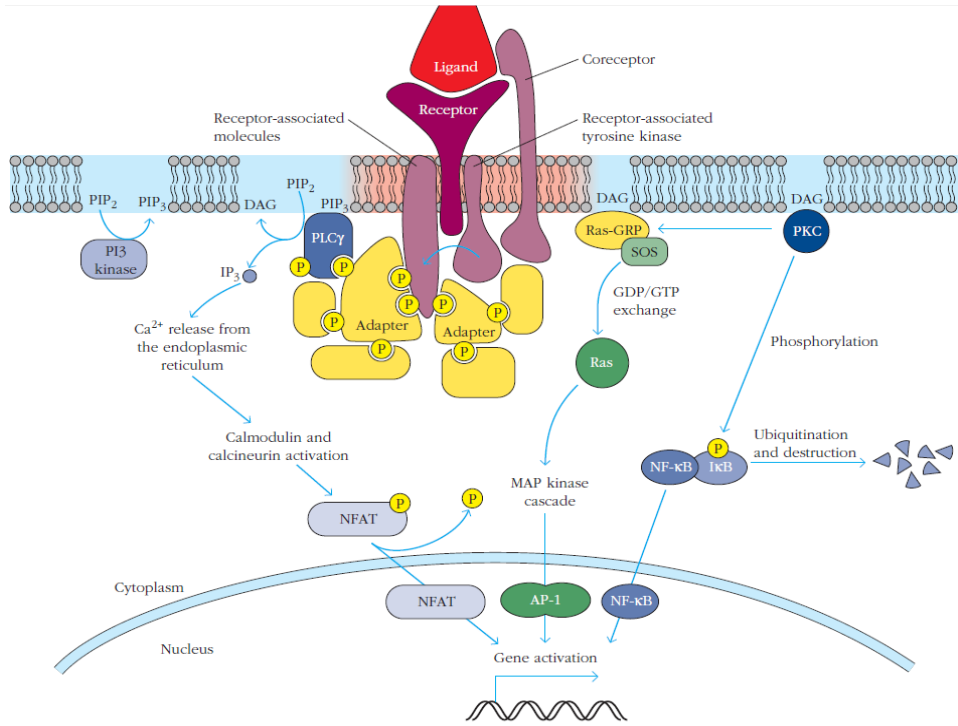
Graille et al. PNAS (2000) 97:5399

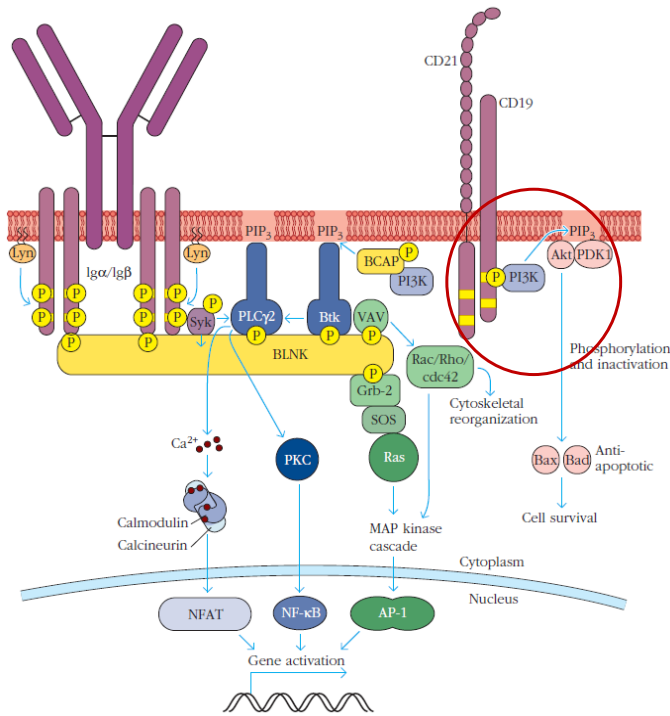
- five homologous Ig-binding domains in tandem
- Fab and Fc binding at separate faces of each SpA domain
- V_H region-specific
- Clan V_HIII-specific
- Fab targeted at a V_H framework site conserved in evolution
- Based on V_H usage bound by 5-12% C57BL/6 mature B cells
- Based on V_H usage bound by 32-50% human mature B cells



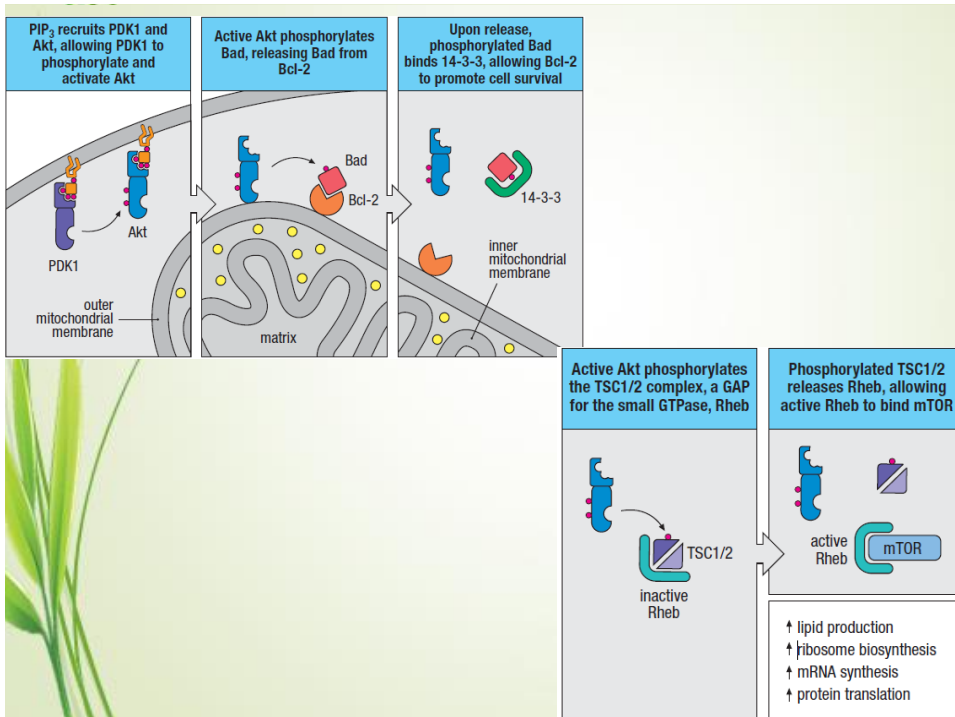
SIGNALING IN B CELLS

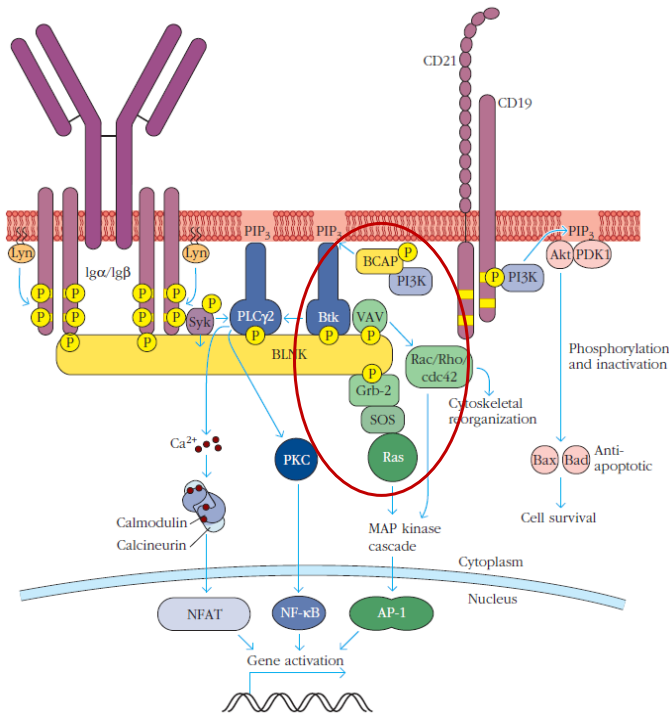
38
از 44





- PIP3 فراخوان پروتئین های PDK1 و Akt (که سرین ترئونین کیناز PDK1 فسفریلاسیون Akt را انجام میدهد)
- Akt با فسفریلاسیون (و غیر فعال کردن) ملکولهای پروآپتوتیک مثل Bad و Bax باعث بقاء سلول میشود
- در فعال کردن NF-κB و CREB هم سهم دارد که باعث تکثیر میشوند





- اتصال Grb2 به BLNK
- اتصال \leftarrow GEF SOS \leftarrow و فعال شدن Ras
- در سلول های B یک پروتئین G دیگر از خانواده Ras به نام Rac از طریق پروتئین GEF به نام Vav فعال میشود
- هر دو سیگنالینگ MAP kinase را انجام میدهند..... Elk
- Elk در سلول های B یک فاکتور رونویسی دیگر به نام Egr-1 را فعال میکند که در بیان ملکولهای چسبان و .. برای مهاجرت سلول B لازم است
- Rac فعال کردن پلیمریزاسیون اکتین

تنظیم پاسخ B

Negative Signaling through CD22

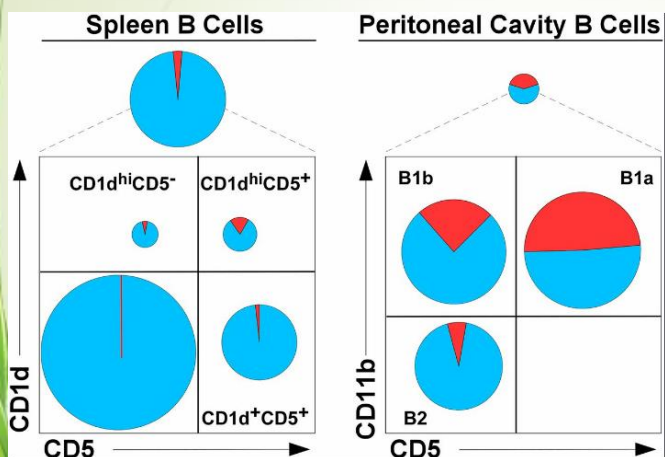
- BCR همراه CD22
- دارای ITIM و فسفریله همراه با فعال شدن
- همراه شدن و فعالسازی فسفاتاز-1 SHP
- مهم در زمان کاهش مقدار آنتی ژن
- نقش در شکل گیری MZ B و خاطره

CD5 as a Negative Regulator

- در B-2 بعد از درگیر شدن BCR و CD40
- سلولهای B⁻ CD5 پاسخ افزایش یافته

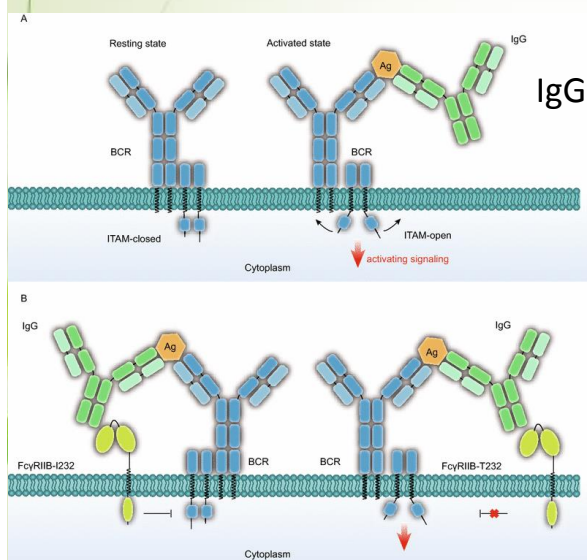
B-10 B Cells as Negative Regulators

B10



Phenotypic distribution of mouse B10 cells. Most B10 cells localize within the spleen and peritoneal cavity (red wedges in top circles). B10 cells are predominantly enriched within the spleen CD1d^{high}CD5⁺ B cell subset and peritoneal cavity B1a subset (red wedges in histogram quadrants), but are also found within other phenotypically defined subsets. Circle and wedge sizes denote relative B cell numbers of each subset

Negative Signaling through FcγRIIb

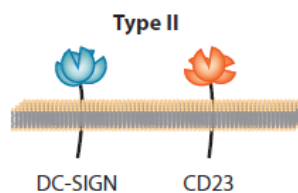
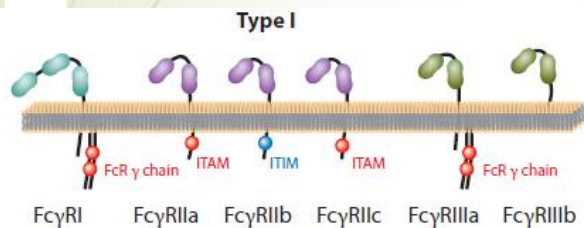
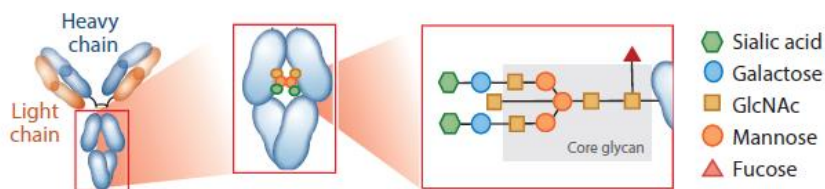


- CD32
- ایمون کمپلکسهای حاوی IgG
- ITIM
- اتصال همزمان

گیرنده‌های Fc

FC RECEPTORS


۴۹
از ۶۰



۵۰
از ۶۰

Cell type	Type I						Type II	
	FcγRI	FcγRIIa	FcγRIIb	FcγRIIc	FcγRIIIa	FcγRIIIb	DC-SIGN	CD23
B cells	-	-	+	-	-	-	-	+
T cells	-	-	-	-	-	-	-	I
NK cells	-	-	-G	+G	+	-	-	-
Monocytes	+	+	+	-	+/-	-	+/-	I
Neutrophils	I	+	+	-	-	+	-	I
Eosinophils	I	+	+	-	-	I	-	I
Macrophages	+/-	+	+	-	+/-	-	+/-	I
Dendritic cells	I	+	+	-	I	-	+	-

^aExpression patterns represented as follows: +, constitutive; -, none; G, depends on FcγR genetic variation; I, inducible; +/- restricted to certain subsets.



• تنها گیرنده میل ترکیبی زیاد FcγRI

- $K_D = 10^{-9} - 10^{-10}$ M for human monomeric IgG1
- other type I FcγRs varying by subclass (K_D for human IgG1 = $10^{-5} - 10^{-7}$ M)

۵۱
از ۶۰

	Cell type	Role of FcγR ^a		Short-term effects	Long-term effects
		+	-		
Myeloid	Granulocytes	FcγRIIa, FcγRIIIb ^b	FcγRIIb	Degranulation, ROI production, phagocytosis	Release of proinflammatory molecules, cell survival and motility, impact on other myeloid leukocytes
	Monocytes	FcγRIIa, FcγRIIIa ^c	FcγRIIb	Phagocytosis, cytokine and chemokine expression	Monocyte recruitment and differentiation, cell survival, stimulation of proinflammatory pathways
	Macrophages	FcγRIIa, FcγRIIIa, DC-SIGN	FcγRIIb	Phagocytosis, cytokine and chemokine expression	Influence on macrophage polarization and responsiveness to IgG-mediated inflammation
	Platelets	FcγRIIa		Degranulation, platelet activation	Platelet binding to leukocytes, impact on leukocyte functional activity
	Dendritic cells	FcγRIIa	FcγRIIb	Cell maturation, upregulation of costimulatory molecules	Enhanced antigen processing and presentation, impact on T cell responses
Lymphoid	B cells	CD23, FcγRIIb		B cell selection	Generation of high-affinity IgG responses
	Plasma cells		FcγRIIb	B cell survival	Regulation of plasma cell apoptosis, control of IgG production
	NK cells	FcγRIIIa		Cell activation, degranulation	Cytotoxicity, cell survival, impact on other effector leukocytes, generation of immune complexes

^a Either (+) activates or (-) inhibits downstream effects

^b Function unknown; possibly activating

^c Expressed on certain subsets

^۱ Whether Fc domains within IgG immune complexes engage activating or inhibitory type I FcγRs is determined by the IgG subclass and the Fc glycan composition