مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۸، شماره ۳، خرداد ۱۴۰۰ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

سلول‌های B تنظیمی و نقش آن‌ها در پاتوژنز بیماری مالتیپل اسکلروزیس: یک مطالعه مروری

حسین بهارلویی: دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

بهناز سراجی: دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مریم ایزد: دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) izadm@sina.tums.ac.ir

چکیده

مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خود ایمن سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که ناشی از پاسخ ایمنی نامعمول نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی می‌باشد. برخی مطالعات حاکی از نقص فعالیت لنفوسیت‌های B تنظیمی در این بیماری است. بر همین اساس مطالعه حاضر، مروری بر یافته‌های اخیر در مورد فعالیت و زیرگروه‌های شناخته شده سلول‌های B تنظیمی در MS می‌باشد.

تاکنون منشا و فاکتور رونویسی اختصاصی سلول‌های B تنظیمی شناخته نشده است. از همین رو اغلب مطالعات به بررسی آزمایشگاهی این سلول‌ها براساس مارکرهای سطحی اختصاصی و غیراختصاصی پرداخته‌اند. این سلول‌ها از نظر فعالیت ایمنی عمدتاً بر اساس ترشح فاکتورهای ضدالتهابی همچون TGF-β و IL-10 پس از تحریک با آگونیست‌های TLRs، CD40L و لیگاند گیرنده سلول B شناخته می‌شوند. مطالعات حاکی از کاهش معنادار تعداد و مقدار IL-10 مترشحه از این سلول‌ها همزمان با پیشرفت بیماری به‌ویژه در فاز عود می‌باشد.

با توجه به شناخت کم از چگونگی پاسخ سیستم ایمنی در بیماران مالتیپل اسکلروزیس، تبیین خصوصیات سلول‌های B تنظیمی شاید دیدگاه بهتری نسبت به پاتوژنز بیماری فراهم کند. بر همین اساس، می‌توان بهبود فعالیت عملکردی سلول‌های B تنظیمی را به‌عنوان استراتژی بالقوه‌ای برای کاهش التهاب نورولوژیک و درمان MS در نظر گرفت.

کلیدواژه‌ها

مالتیپل اسکلروزیس،
خود ایمنی،
سلول‌های B تنظیمی،
تنظیم ایمنی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۱

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۰۳/۰۹

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Baharlooi H, Seraji B, Izad M. Regulatory B cells and their role in the pathogenesis of multiple sclerosis: A review article. Razi J Med Sci. 2021;28(3):80-94.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

Razi Journal of Medical Sciences. 2021;28(3):80-94. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

Regulatory B cells and their role in the pathogenesis of multiple sclerosis: A review article

Hossein Baharlooi: Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Behnaz Seraji: Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Maryam Izad: Associated Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding author) izadm@sina.tums.ac.ir

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disorder of the central nervous system which is caused by impaired immune response against self-antigens (2). In 2016, more than 2 million MS patients were reported worldwide (3). The prevalence of the disease in Iran is estimated to be 29.3 and its incidence 3.4 per 1000 (4). The disease usually occurs in adults in the age range of 20 to 40 years and is twice as common in women as men (5).

Despite extensive efforts to identify the mechanisms involved in the disease process, the cause of the disease remains unknown. However, it is believed that of genetic factors, viral infections and some other environmental factors increase the risk of the disease (7). Most studies show high titers of anti-EBV antibodies in the serum of patients as well as an increased risk of MS in people with a history of mononucleosis (9, 8). Although there have been conflicting reports, other infectious agents including herpes virus type 6, retroviruses and Chlamydia pneumoniae are reported to involved in the development of MS (10-13). In addition to environmental factors, many evidences showed that genetic factors can also be effective in the incidence of the disease. There is a strong association between DQB1 * 0602, DQA1 * 0102, DRB1 * 1501, HLA-DRB1 * 03 alleles and MS, while HLA-DRB1 * 01 and HLA-DRB1 * 11 alleles reduce the risk of disease. (15, 16). It also appears to be a link between genes involved in the immune system responses, such as genes for T cells beta receptor, cytokines, TIM3, NLRP3, and MS, which need further investigation (14: 17-19). Both innate and acquired immune responses against self-antigens are involved in the development of MS. CD4 + T, CD8 + T lymphocytes, B lymphocytes, NK cells, NKT and mast cells and molecules such as antibodies, TLRs, complement and cytokines have been reported to be major mediators of disease progression. In the past, it was mostly thought that MS is caused only by T lymphocytes, but proving the presence of B lymphocytes in the meninges of patients, provided important evidence for playing an essential role of B lymphocytes in the disease process. (24). B lymphocytes are involved in the progression of MS in three pathways: 1) the production of antibodies against self-antigens. 2) Antigen delivery to specific CD4 + and CD8 + T cells by MHC class I and II expression 3) Cytokine production including IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ, and TGF-β (32-34).

Some studies have suggested the presence of abnormal lymphoid follicles containing B lymphocytes and plasma cells in the meninges of groups of secondary progressive MS (SP-MS) patients. The presence of lymphoid-like structures in the brains of patients with MS can be a site for the proliferation and maturation of B cells, which eventually leads to locall production of immunoglobulins which is associated with the severity and clinical signs of the disease (36, 37).

More than two decades ago, it was discovered that B cells in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), the animal model of MS, could have regulatory properties. Several studies have shown that B cells secrete a variety of anti-inflammatory factors such as IL-10 and IL-35 in response to autoantigens stimulation to prevent disease progression (59). In the absence of IL-10-producing cells, the Th1-mediated pro-inflammatory immune response persisted and mice did not recover from the disease (60). These findings eventually led to B cells being considered as important cells in the production of IL-10 for control of EAE. There are also supporting evidence for regulatory B cell (Breg) abnormalities in the MS

Keywords
Multiple sclerosis,
Autoimmune,
Regulatory B cells,
Regulation of immune

Received: 01/03/2021
Published: 30/05/2021

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

patients (25, 26). Therefore, the present study reviews the latest findings provided for the subsets and roles of the Bregs contributing to the MS pathogenesis.

Regulatory B cells (Bregs) have been functionally defined mostly due to their capacity to produce anti-inflammatory cytokines including transforming growth factor beta (TGF-β), interleukin-35 (IL-35) and more importantly interleukin-10 (IL-10) following stimulation most often by toll-like receptor 9 agonists, CD40 ligand, and B cell receptors (59, 68, 72).

Numerous studies suggest that regulatory B cells are formed at different stages of B lymphocyte development and are involved in the homeostasis of immune responses (61). The phenotype and mode of action of these cells vary depending on the cell from which they are derived. Thus, Transitional, mature and memory B cells in the germinal centers are the origins of CD19 + CD20+ CD24hi CD38hi CD27-, CD19 + CD20low/int CD24- CD38-CD27int and CD1dhiCD5+ CD19+ CD20+ CD24hi CD38low/int CD27+ regulatory B cells respectively. The regulatory activity of these cells is mainly through the production and secretion of IL-10 (62)

Transitional Breg cells which express high levels of IL-10, can play an inhibitory role in the autoimmune diseases (73). One of the most important activities of these cells is to suppress the proliferation and production of inflammatory cytokines from Th1 and Th17 cells (74). This observation suggests that functional defects of Bregs during disease may have reduced their effectiveness.

Plasmablast Breg cells are regulatory B cells was first identified and introduced in two consecutive reports in 2014. In humans, their surface markers are CD19 + CD20low / int CD24-CD38-CD27int and produce and secrete IL-10, IL-35, IRF4 and Blimp1 (78, 79). During induction of EAE in mice, the above cells form in the lymph nodes and suppress inflammation through IL-10 production (78).

Another class of regulatory B cells known as B10 were first identified in contact hypersensitivity with the CD1dhiCD5 + phenotype. These cells suppressed inflammation induced by T lymphocyte activity through secreting IL-10 (80). IL-10 is produced by regulatory B cells following stimulation of TLR2 and TLR4 (80). In a study on patients with lupus (SLE), human regulatory B cells with CD19 + CD24hiCD38hi phenotype were isolated from peripheral blood. The cells produced IL-10 under CD40L stimulation, which in turn inhibited CD4 + T cells producing IFN- γ and TNF-α (87).

In addition to producing soluble factors such as IL-10, physical contact between T CD4 + and regulatory B cells is also necessary to exert an inhibitory effect by B cells. This means that antigen detection by regulatory B cells is one of the essential processes and antigen stimulation is important for complete inhibition of Th1 cells differentiation (88). Recent findings point to the fact that Bregs have lower quantity and IL-10 producing capacity in MS patients particularly in relapse phase (66). Many studies show that disease modifying drugs (DMDs) which have been approved for the treatment of multiple sclerosis, are able to improve the function and number of regulatory B cells in multiple sclerosis patients and EAE (63-72).

Overall, this study demonstrates the importance of proper regulatory B cell activity in preventing autoimmune reactions, especially MS. Modulation of these cells may be a way to prevent the progression of MS in the early stages of the disease. Better understanding the origin and specific markers for the separation and improving the function of Breg cells is one of the most essential issues that will touch the subject of regulatory B cell therapy. These changes should affect goals such as increasing the number and secretion of anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and TGF-β.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Baharlooi H, Seraji B, Izad M. Regulatory B cells and their role in the pathogenesis of multiple sclerosis: A review article. Razi J Med Sci. 2021;28(3):80-94.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمن است که در آن سیستم ایمنی به غلاف میلین اطراف نورون‌های سیستم عصبی مرکزی حمله کرده و باعث تخریب آن می‌شود(۱). با تخریب میلین، سرعت هدایت سیگنال عصبی افت کرده و درنهایت باعث ناتوانی و ضعف عضلانی می‌گردد (۲). در سال ۲۰۱۶ بیش از ۲ میلیون نفر بیمار مبتلا به MS در سراسر دنیا گزارش شده است(۳). شیوع بیماری در ایران ۲۹/۳ و بروز آن ۳/۴ در هر ۱۰۰۰ نفر تخمین زده شده است(۴). این بیماری معمولاً در بزرگسالان در محدوده سنی ۲۰ تا ۴۰ سال رخ داده و فراوانی آن در زنان دو برابر مردان است (۵). اگرچه تظاهرات بالینی بیماری در افراد مختلف متفاوت است، اما چهار شکل بالینی مختلف برای بیماری MS شناخته شده است:

۱-عود کننده-بهبود یابنده (Relapsing-remitting MS- RRMS): تقریباً ۹۰-۸۵٪ بیماران این فرم بالینی را نشان می‌دهند. ۲- پیشرونده ثانویه (Secondary progressive MS-SPMS): تقریباً در ۵۰-۴۰٪ بیماران RRMS، در عرض ۱۰ سال بعد از شروع بیماری به این فرم تبدیل می‌شوند که با پیشرفت تدریجی ناتوانی همراه است.

۳- پیشرونده اولیه (primary progressive MS-PPMS): در این دسته از بیماران پیشرفت تدریجی ناتوانی از شروع بیماری بدون عود مشاهده می‌گردد. تقریباً ۱۰٪ بیماران این الگوی کلینیکی را نشان می‌دهند.

۴- پیشرونده-عودکننده (Progressive relapsing MS-PRMS): این بیماران از شروع بیماری، پیشرفت تدریجی ناتوانی را دارند و یک یا دو دوره عود بیماری نیز در آن‌ها مشاهده می‌گردد. این فرم کلینیکی را ۵٪ بیماران نشان می‌دهند (۶).

با وجود تلاش‌های گسترده برای شناخت مکانیسم‌های دخیل در روند بیماری، علت ایجاد بیماری هنوز ناشناخته باقی مانده است. با این وجود، تئوری‌هایی مبنی بر تأثیر فاکتورهای ژنتیکی، عفونت‌های ویروسی و برخی دیگر عوامل محیطی که ریسک ابتلای به بیماری را در افراد افزایش می‌دهد وجود دارد (۷). به عنوان مثال EBV یک عامل عفونی مورد توجه در بروز MS است. ۹۰٪ افراد بالغ این ویروس را در سلول‌های B خود به‌صورت نهفته دارند. عفونت در کودکی اغلب خفیف بوده ولی در سنین بالاتر به‌صورت منونوکلئوز عفونی ظاهر می‌گردد. اکثر مطالعات، تیتر بالای آنتی بادی ضد EBV در سرم بیماران و همچنین افزایش خطر ابتلا به MS را در افراد با تاریخچه ابتلا به منونوکلئوز، نشان می‌دهند(۸، ۹)، اگرچه گزارشات ضد و نقیضی نیز وجود دارد. از عوامل عفونی دیگر که در بروز MS مطرح هستند، می‌توان از ویروس هرپس تیپ۶، رتروویروسها و کلامیدیا پنومونیه نام برد (۱۰-۱۳). این عوامل می‌توانند منجر به تحریک پاسخ ایمنی انواعی از سلول‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی و نهایتاً بروز بیماری خود ایمن MS شوند.

مشاهده سابقه فامیلی در ۲۰-۱۵٪ بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس(۱۴) نشان می‌دهد که علاوه بر عوامل محیطی، فاکتورهای ژنتیکی نیز می‌توانند در بروز بیماری مؤثر باشند. دلیل دیگری که دال بر نقش ژنتیک در بروز بیماری است مشاهده ارتباط بین بیماری MS و آنتی‌ژن‌های HLA کلاس I و II است.

مطالعات نشان می‌دهد که یک ارتباط قوی بین هاپلوتیپ DQB1*0602، DQA1*0102 HLA-DRB1*03 DRB1*1501 و MS وجود دارد، درحالی‌که آلل‌های HLA-DRB1*01 and HLA-DRB1*11 ریسک ابتلا به بیماری را کاهش می‌دهد(۱۵، ۱۶). علاوه بر ژن‌های HLA به نظر می‌رسد که ارتباطی بین ژن‌های دیگر درگیر در سیستم ایمنی مانند ژن‌های رسپتور بتا سلول‌های T، سیتوکاین‌ها، TIM3، NLRP3 و بیماری MS وجود دارد، که نیاز به بررسی بیشتر دارد (۱۴، ۱۷-۱۹).

در بروز بیماری MS واکنش هم سیستم ایمنی ذاتی وهم اکتسابی علیه آنتی‌ژن‌های خودی دخیل می‌باشند. لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$، $T\ CD8^+$، لنفوسیت‌های B، سلول‌های NKT،NK و ماست سل‌ها به‌علاوه مولکول‌هایی همچون آنتی بادی ها، TLR ها، کمپلمان و سایتوکین‌ها از واسطه گران اصلی پیشبرد بیماری گزارش شده‌اند (۲۰). واکنش‌های التهابی سبب شکسته شدن سد خونی-مغزی (بخشی از سیستم مویرگی که مانع از ورود سلول‌های ایمنی به سیستم عصبی مرکزی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

می‌شود) شده و سلول‌های ایمنی به‌ویژه لنفوسیت‌های $CD4^+$ T به داخل بافت عصبی مغز و نخاع می‌کنند. این سلول‌ها ماده میلین را به عنوان جسم خارجی شناسایی کرده و منجر به تخریب آن می‌شوند (۲۱). حمله به میلین باعث شروع التهاب و فراخوانی سایر سلول‌ها و تولید مولکول‌های محلول مترشحه از آن‌ها در سیستم عصبی مرکزی می‌گردد (۲۲). در ادامه روند پاتوژنز بیماری، ماکروفاژها فعال شده و با تولید انواع سایتوکین‌های التهابی و انواع پروتئین‌های مخرب روند التهاب را تشدید می‌کنند. در نهایت از بین رفتن غلاف میلین منجر به ایجاد پلاک‌هایی در آن محل می‌شود که از علائم مهم در تشخیص بیماری است (۲۳). لازم به ذکر است در گذشته بیشتر تصور بر آن بود که این بیماری التهابی فقط با واسطه لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود اما پس از اثبات حضور لنفوسیت‌های B در مننژ بیماران، شواهدی مهمی مبنی بر نقش اساسی لنفوسیت‌های B در روند بیماری بدست آمد (۲۴). در این میان، مطالعاتی حاکی از وجود نقایص عملکردی سلول‌های B با فعالیت تنظیمی می‌باشند. بخشی از مسئولیت همئوستاز و حفظ تولرانس ایمنی بواسطه فعالیت سلول‌های تنظیمی انجام می‌پذیرد و بالطبع، نقص عملکردی این سلول‌ها، زمینه لازم برای بروز بیماری مانند مالتیپل اسکلروزیس را فراهم می‌کند (۲۵، ۲۶). در ادامه نقش این سلول‌ها با جزئیات بیشتر تشریح می‌شود.

تکامل سلول‌های B، زیرگروه‌های آن‌ها یافته‌های بالینی مرتبط با نقش سلول‌های B در بیماری MS

تکامل سلول‌های B در همه افراد در دوره جنینی در کبد آغاز شده و سپس در مغز استخوان ادامه می‌یابد. در این روند، سلول بنیادی خونساز (Hematopoietic stem cell) ابتدا به سلول‌های B نابالغ تمایز می یابند. سلول‌های B نابالغ با فنوتیپ $CD19^+$ $CD20^+$ $CD24^{hi}$ $CD38^{hi}$ $Ig\mu^+$ $CD27^-$، رسپتور شناسایی آنتی‌ژن (BCR) را بیان نکرده و در مغز استخوان حضور دارند. این گروه از سلول‌ها بعد از ورود به خون و مهاجرت به کبد به سلول‌های انتقالی (Transitional B) $CD19^+$ $CD20^+$ $CD24^{hi}$ $CD38^{hi}$ IgM^+ $CD27^-$ تمایز می یابند. سپس سلول‌های انتقالی یاد شده به سلول‌های B بالغ (Mature) $CD24^+CD21^+B220^+$ در طحال و فولیکول های غدد لنفاوی و یا سلول‌های B حاشیه ای با فنوتیپ $CD1d^{hi}CD23^+$ تبدیل می‌شوند. سلول‌های B مبتدی(native) با فنوتیپ $CD19^+$ $CD20^+$ $CD24^{int}$ $CD38^{int}$ IgD^+ IgM^+ $CD27^-$ پس از اولین برخورد با آنتی‌ژن فعال شده و میزان بیان مولکول‌های کمک تحریکی CD80 و CD86 خود را افزایش می‌دهند. سپس برخی از این سلول‌های های فعال به پلاسمابلاست هایی با عمر کوتاه تمایز یافته و با مهاجرت به مراکز زایای اندام های لنفاوی ثانویه با سلول‌های T اختصاصی واکنش (Cognate reaction) می‌دهند. در مراکز زایا، سلسله ای از واکنش‌های ایمونولوژیک شامل Somatic hypermutation، Affinity maturation و تعویض کلاس (class switching) در سلول‌های B فعال رخ می‌دهد. سلول‌های مذکور در ادامه تکثیر یافته و به پلاسماسل‌های با عمر طولانی ($CD19^+$ $CD20^-$ $CD24^-$ $CD38^{hi}$ $CD27^+$ $CD138^+$) و یا سلول‌های خاطره ($CD19^+$ $CD20^-$ $CD24^{hi}$ $CD38^{low}$ $CD27^+$) تمایز می یابند. در برخورد های مجدد با همان آنتی‌ژن سلول‌های خاطره به پلاسماسل‌های با عمر طولانی در مغز استخوان تبدیل می‌شوند که مسئول حفظ سطح آنتی بادی سرمی برای مدت طولانی می‌باشند (۲۷-۳۱).

لنفوسیت‌های B از سه مسیردر پیشبرد روند بیماری MS نقش دارند: ۱) تولید آنتی بادی علیه آنتی‌ژن‌های خودی. ۲) عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T اختصاصی به واسطه بیان MHC کلاس I و II و فعال شدن آن‌ها در موضع. ۳) تولید سایتوکاین: سلول‌های B همچنین با تولید انواع سیتوکین ها می‌توانند ارتشاح، فعال شدن و نوع پاسخ سایر سلول‌های درگیر در فرایند التهاب را کنترل کنند. بر همین اساس برخی دانشمندان نوعی عملکرد دوگانه برای لنفوسیت‌های B در نظر می گیرند که این مهم وابسته به نوع سایتوکاین تولیدی از آن‌ها می باشد. از جمله این سایتوکاین ها می توان به IL-4، IL-6، IL-10، IFN-γ و TGF-β اشاره کرد (۳۲-۳۴).

در مطالعات گوناگون چندین آنتی‌ژن مختلف دخیل در بیماری MS به عنوان کاندیدا جهت شناسایی توسط

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

سلول‌های B شناسایی شده است اما شواهد کافی برای تعیین نقش دقیق آن‌ها در روند بیماری و نیز اختصاصیت هر یک هنوز در دست نیست. با این حال از جمله این آنتی‌ژن ها می توان به مواردی همچون میلین الیگودندروسیت گلیکوپروتیین (MOG)، میلین بازیک پروتیین (MBP)، پروتئولیپید پروتیین (PLP)، گلیکوپروتئین همراه میلین (MAG)، فسفاتیدیل کولین و گالاکتوسربروزید (Galc) اشاره داشت (۳۵).

برخی مطالعات حاکی از وجود غیر عادی فولیکول های لنفوییدی حاوی لنفوسیت‌های B و پلاسماسل در منتژ گروه هایی از بیماران secondary progressive MS (SP-MS) می‌باشند که البته در مراحل پیشرفته بیماران گزارش شده اند؛ اما با این حال وجود ساختارهای شبه لنفوییدی در مغز بیماران مبتلا به MS می تواند محلی برای گسترش و بلوغ سلول‌های B باشد که در نهایت منجر به تولید ایمونوگلوبولین ها به‌صورت موضعی در محل شود (۳۶، ۳۷). وجود این فولیکول های اکتوپیک در مکانهای عصبی درگیر، با شدت و علائم کلینیکی بیماری مرتبط است (۳۷). منطبق بر همین نتایج، بررسی تعداد پلاسماسل‌های تولید کننده ایمونوگلوبولین در پلاک (لژیون) های موجود در سیستم عصبی مرکزی بیماران نشانگر افزایش این سلول‌ها نسبت به سلول‌های T در پلاک های کهنه تر می باشد (۳۶). در جستجوی علت این پدیده باید به نقش فاکتورهای کموتاکتیک توجه داشت. CXCL13 یکی از کموکاین های دخیل در ارگانوژنز لنفوییدی می باشد که این عمل را بوسیله جذب سلول‌های B به بافت های لنفوییدی انجام می‌دهد (۳۸). بنابراین این مولکول قادر به ایفای نقش مهمی در توسعه بافت لنفوییدی اکتوپیک در انواع بیماری های خودایمن می باشد. گزارش ها حاکی از بیان CXCL13 در فولیکول های داخل منتژ و پلاک های فعال بیماران مبتلا به MS می باشد. همچنین غلظت بالایی از این کموکاین در CSF بیماران مشاهده شده که با تشکیل فولیکول های حاوی لنفوسیت B همراه است (۳۹). انواع دیگری از کموکاین های دخیل در فرایند ارتشاح لنفوسیت‌های B شامل CXCL12، CCL19 و CCL21 می‌باشند که به‌صورت ساختاری در ارگانهای لنفوییدی ثانویه بیان می‌شوند و در طی التهاب عامل مهاجرت سلول‌های B و تشکیل فولیکول های لنفوسیت B در بافت‌های هدف هستند (۴۰-۴۲).

شناسایی فولیکول های اکتوپیک لنفوسیت‌های B در بیماران مبتلا به MS منجر به نظریه ای مبنی بر وجود پیش زمینه عفونت ویروسی EBV شد (۴۳). اساس این نظریه آن است که EBV با ایجاد یک عفونت نهفته در لنفوسیت‌های B باعث تکثیر و بلوغ آن‌ها و فراهم آوردن زمینه لازم برای پاسخ ایمنی سایتوتوکسیک می‌شود. با گسترش کنترل نشده کلون های لنفوسیت‌های B عفونی شده با EBV فولیکول های مربوطه شکل می گیرند. تغییر سطح واکنش ایمنی در برابر EBV و عدم افزایش قابل توجه در تیتر DNA ویروس در خون و CSF بیماران از جمله دلایل حمایت از نظریه اختلال در تنظیم سیستم ایمنی در برابر ویروس می‌باشند (۴۴). شباهت بین آنتی‌ژن‌های EBV و آنتی‌ژن‌های میلین، کلون هایی از لنفوسیت‌های B با توانایی تولید اتوآنتی بادی و عمر طولانی را در پی خواهد داشت (۴۵). از طرفی سلول‌های $T\ CD8^{+}$ که در ایمنی ضد ویروسی نقش دارند پس از فعال شدن، سیگنال های توکسیک در برابر لنفوسیت‌های B، پلاسماسل‌ها و سلول‌های دندرتیک پلاسماسایتویید از خود نشان می‌دهند و در مکان اصلی عفونی شده با EBV یعنی در مغز افراد مبتلا به MS به مقابله با عفونت می پردازد که در نتیجه واکنش متقاطع با آنتی‌ژن‌های خودی سبب آسیب به بافت عصبی خواهند شد (۴۶).

همانند افراد سالم، در افراد مبتلا به MS لنفوسیت‌های B مبتدی با مارکر های $CD19^{+}CD27^{-}$ جمعیت غالب را در خون محیطی تشکیل می‌دهند (۴۷). CSF افراد مبتلا برخلاف افراد سالم به طور متوسط حاوی ۴ الی ۵ درصد سلول B می باشد ولی از نظر تعداد این سلول‌ها در میان بیماران مختلف متفاوت و اکثریت این سلولها شامل لنفوسیت‌های B خاطره بالغ با فنوتیپ $CD19^{+}CD27^{+}CD38^{-}CD138^{-}$ هستند (۴۷). وجود سنتروبلاست ها با فنوتیپ $CD19^{+}CD38^{hi}CD77^{+}ki67^{+}Bcl\text{-}2^{-}$ که به طور نرمال فقط در مراکز زایا (ژرمینال سنتر) در بافتهای لنفاوی ایجاد می‌شوند، در CSF بیماران تایید شده است (۴۸). ازجمله دیگر سلول‌هایی که در CNS دیده شده می‌توان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

به سلول‌های ترشح کننده آنتی بادی اشاره کرد. پلاسمابلاست ها $CD19^{+}CD38^{+}CD138^{+}$ به عنوان جمعیت مهمی از لنفوسیت‌های B در CSF شناسایی شده اند که تعداد آن‌ها به طور قابل توجهی در مبتلایان افزایش یافته است (۴۹). افزایش تعداد سلول‌های B خاطره بالغ و پلاسمابلاست ها در CSF بیماران با تولید IgG، IgM، افزایش فعالیت بیماری، تشکیل پلاک ها، تعداد لکوسیت های موجود در CSF، میزان ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP-9) و غلظت کموکین لانه گزینی CXCL13 ارتباطی مستقیم دارد (۵۰). این موارد بیانگر آن است که لنفوسیت‌های B در CSF در التهاب حاد نقش دارند و این پلاسمابلاست ها مسئول تولید IgG بوده و سلول‌های موثر اصلی در التهاب حاد MS هستند. به طور نرمال پلاسمابلاست ها سلولهای ترشح کننده آنتی بادی با طول عمر کوتاه می‌باشند که به سرعت به پلاسماسل‌های بالغ $CD19^{-}$ $CD138^{+}$ تمایز می یابند (۵۱). با این وجود، در بیماران مبتلا به MS تعداد پلاسمابلاست ها تا مدت طولانی ثابت باقی می ماند و این خود بیانگر وجود تحریک آنتی‌ژنی مزمن سلول‌های B در CNS می باشد (۵۲). درمورد حضور پلاسماسل‌ها در CNS بیماران، مطالعات مختلف نتایج متفاوتی بدست آورده اند. بطوریکه در بعضی مطالعات تعداد این سلول‌ها بسیار کم و در برخی دیگر افزایش تعداد گزارش شده است. (۵۳). البته عدم حضور پلاسماسل‌ها در CSF بیماران مبتلا به MS می تواند با این موارد توضیح داده شود:

۱- بطور کلی شناسایی پلاسماسل‌هایی که به منظور مهاجرت می‌کنند در CSF فرایندی مشکل می باشد.

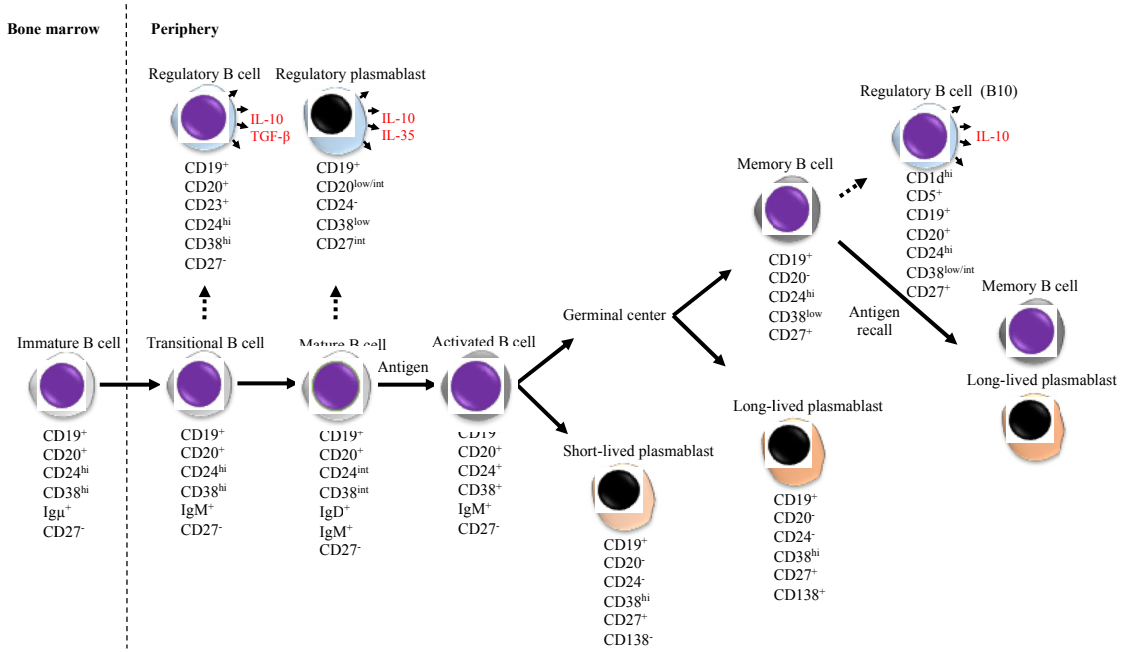
۲-پروفایل بیان مارکرهای سطحی پلاسماسل و پلاسمابلاست ها به طور کامل و روشن توضیح داده نشده است (۲۷).

سلول‌های B به عنوان تنظیم کننده های سیستم ایمنی

اولین بار در سال ۱۹۷۴ توانایی سلول‌های B موجود در طحال جهت مهار پاسخ افزایش حساسیت تاخیری در خوکچه هندی گزارش داده شد (۵۴). حتی قبل از شناسایی زیر گروه های سلول‌های B برخی دانشمندان اثبات کردند که تخلیه سلول‌های B از طحال باعث مهار حمله های تاخیری پوستی می‌شود. این مشاهدات منجر به آن نتیجه شد که سلول‌های B یا مولکول‌های مترشحه از آن‌ها باعث مهار واکنش حساسیت تاخیری می‌شوند؛ بنابراین به نظر می رسید که سلول‌های B به اندازه سلول‌های T در هموستاز عملکرد سلول‌های T اهمیت دارند (۵۵). با این حال شناسایی سلول‌های B تنظیمی و مکانیسم آن‌ها حدود ۳۰ سال طول کشید و Mizogoshi و Bhan برای اولین بار از لغت تنظیمی برای گروهی از سلول‌های B استفاده کردند (۵۶)؛ اما هنوز مشخص نشده بود که آیا تنظیم منفی یک خصوصیت است که به سلول‌های B در راستای فعال شدن سلول‌های B القا شده است، یا اینکه یک زیر گروه خاص از سلول‌های B دارای این خصوصیت هستند. با این حال مطالعاتی حاکی از آن است که این گروه از سلول‌های B قادرند فنوتیپ واحد و اختصاصی بیان کنند و از این جمله فنوتیپ هایی همانند $CD1d^{hi}CD5^{+}$ کشف شد (۵۷). این زیرگروه نادر از سلول‌های B در طحال موش ها است که می‌توانند به طور قابل توجه بر فعال شدن سلول‌های T و نیز دیگر پاسخ های التهابی اثر بگذارند (۵۷). اولین نام اختصاصی که برای این رده خاص ازسلول‌های B انتخاب شد سلول‌های B10 بود که به طور خاص معرف سلول‌های B با فنوتیپ $CD1d^{hi}CD5^{+}$ بود که فقط IL-10 ترشح می کردند. بدین ترتیب ترشح IL-10 عاملی برای افتراق بین سلول‌های تنظیمی گردید (۵۸).

بیش از دو دهه پیش مشخص شد که سلول‌های B در بیماری EAE، مدل حیوانی بیماری MS، می‌توانند خصوصیات تنظیمی داشته باشند. مطالعات متعددی نشان دادند سلول‌های B در پاسخ به تحریک اتوآنتی‌ژن ها انواعی از فاکتور های ضد التهابی همانند IL-10 و IL-35 ترشح می‌کنند تا از پیشرفت بیماری جلوگیری شود (۵۹). در غیاب سلول‌های تولید کننده IL-10 پاسخ ایمنی پیش التهابی با واسطه Th1 تداوم یافته و موش ها از بیماری بهبودی نمی یابند (۶۰). این یافته ها منجر به آن شد که در نهایت سلول‌های B به عنوان سلول‌هایی مهم در تولید IL-10 برای کنترل EAE مورد توجه قرار گیرند. مطالعات متعدد حاکی از آن می‌باشد که سلول‌های B تنظیمی در مراحل مختلف تکامل لنفوسیت B ایجاد شده و در همئوستاز پاسخ‌های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]



شکل ۱- گروه‌های مختلف سلول های B توانایی تنظیم پاسخ ایمنی را برخوردارند. همه اولیه سلول‌های B از سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک در مغز استخوان صورت می‌پذیرد. در ادامه سلول های B نابالغ بعنوان سلول های B transitional وارد جریان خون شده و پس از طی مراحل بلوغ در اندام های لنفاوی ثانویه، تا زمان برخورد با آنتی ژن بصورت مبتدی باقی می مانند. در صورت شناسایی آنتی ژن، به سلول‌های پلاسمابلاست، پلاسماسل با طول عمر کوتاه و یا با مهاجرت به مراکز زایا به پلاسماسل هایی با عمر طولانی و سلول های خاطره تمایز می یابند. در برخورد های ثانویه با همان آنتی ژن، گروهی از سلول های خاطره با تمامل بیشتر به سلول‌های پلاسماسل با عمر طولانی و سلول های خاطره ثانویه تمایز می یابند. انواعی از سلول های B تنظیمی در بین سلول های Transitional B، Mature B و نیز سلول های خاطره یافت شناسایی شده اند. فعالیت عمده این زیر گروه ها از طریق تولید و ترشح سایتوکاین های ضد التهابی به ویژه IL-10 انجام می‌شود.

ایمنی فعالیت می‌کنند (۶۱). فنوتیپ و نحوه فعالیت این سلول‌ها بسته به سلولی که از آن مشتق می‌شوند که در عین شباهت واجد تفاوت هایی نیز می‌باشند. بطوریکه، سلول‌های Transitional B، Mature B و سلول‌های خاطره موجود در مراکز زایا به ترتیب منشا سلول‌های B تنظیمی $CD19^{+}$ $CD20^{+}$ $CD24^{hi}$ $CD38^{hi}$ $CD27^{-}$، $CD19^{+}$ $CD20^{low/int}$ $CD24^{-}$ $CD38^{-}$ $CD27^{int}$ و $CD1d^{hi}$ $CD5^{+}$ $CD19^{+}$ $CD20^{+}$ $CD24^{hi}$ $CD38^{low/int}$ $CD27^{+}$ می‌باشند. فعالیت تنظیمی این سلول‌ها عمدتا از طریق تولید و ترشح IL-10 صورت می‌پذیرد (۶۲) (شکل ۱). مطالعات انجام شده در جدول ۱ نشان می‌دهد بهبود عملکرد و تعداد سلول‌های B تنظیمی میتواند بیماری مالیتپل اسکلروزیس و EAE بهبود بخشد.

خصوصیات زیرگروه‌های سلول‌های B تنظیمی

سلول‌های Transitional Breg: این سلول‌های $CD19^{+}$ که سطح بالای ملکول CD1d را بر سطح خود بیان می‌کنند می‌توانند در روند بیماری خودایمنی نقش مهاری ایفا می‌کنند (۷۳). از جمله مهمترین فعالیت های این سلول‌ها می‌توان به سرکوب تکثیر و تولید سایتوکاین های التهابی از Th1 و Th17 اشاره داشت (۷۴). همانطور که گفته شد سلول‌های Transitional B بعنوان منشا این گروه از سلول‌های تنظیمی در نظر گرفته می‌شود و از نظر مارکر های سطحی تشابهاتی با یکدیگر دارند. معادل این سلول‌ها در موش از نظر فنوتیپی به صورت $CD21^{hi}CD23^{+}CD24^{hi}IgM^{hi}IgD^{+}CD1d^{+}$ بوده و تحت عنوان transitional 2 marginal zone precursor (T2-MZP) Bregs نامگذاری شده اند (۷۵). در مطالعه ای مشخص شد که نیمی از سلول‌های T2-MZP در موش های فاز عود بیماری collagen-induced arthritis (CIA) همچنان فعالیت مهاری نرمال خود را ایفا می‌کنند. بدین ترتیب با انتقال سلول‌های فوق از موش

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

جدول ۱- برخی مطالعات پیش بالینی و بالینی انجام شده نقش سلول‌های B تنظیمی را در بیماری MS و EAE نشان می‌دهد.

رفرانس	پیامد درمان بر سلول های B تنظیمی	مکانیسم اثر	الگو بالینی بیماری	فاکتور درمانی
(۶۳، ۶۴)	افزایش تعداد و فعالیت Transitional regulatory B cells ($CD24^{hi}CD38^{hi}$) and B1 cell subsets ($CD43^{+}CD27^{+}$)	تنظیم کننده رسپتور اسفنگوزین ۱-فسفات ۱و۵ (S1PR1, S1PR5)	SPMS	Siponimod (BAF312)
(۶۵، ۶۶)	افزایش تعداد سلول های B تنظیمی $CD19^{+}CD38^{+}CD138^{+}$	لیز سلول های $CD52^{+}$ از طریق توکسیسیته ناشی از فعال شدن کمپلمان	RRMS	Alemtuzumab
(۶۷، ۶۸)	افزایش تعداد سلول های B تنظیمی تولید کننده IL-10 و TGF-β	مهار گیرنده sphingosine	RRMS	fingolimod
(۶۹)	افزایش تعداد سلول های CD19+, CD24+, CD38+ transitional regulatory B cells	مهارکننده سنتز و ترمیم DNA که منجر به آپوپتوز سلول می گردد.	RRMS	Cladribine
(۷۰)	افزایش تعداد سلول های B10 در طحال	مهار تکثیر و فعالیت سلول های B و T خود واکنش گر	EAE	Vitamin D3
(۷۱)	افزایش تعداد و فعالیت سلول های B تنظیمی	تحریک سلول های B تنظیمی برای تولید IL-10	EAE	Glatiramer acetate
(۷۲)	افزایش تعداد سلول های B220+, CD19+, IgM+, IgD+, CD5+ CD1d+ transitional regulatory B cells افزایش تعداد سلول های CD45.1+ تولید کننده IL-10	کاهش تعداد سلولهای T تولید کننده IFN-γ و IL-17 و افزایش تعداد سلول های T و B تولیدکننده IL-10	EAE	CPG-ProB

RRMS: relapsing remitting multiple sclerosis; SPMS: secondary progressive multiple sclerosis; EAE: experimental autoimmune encephalomyelitis

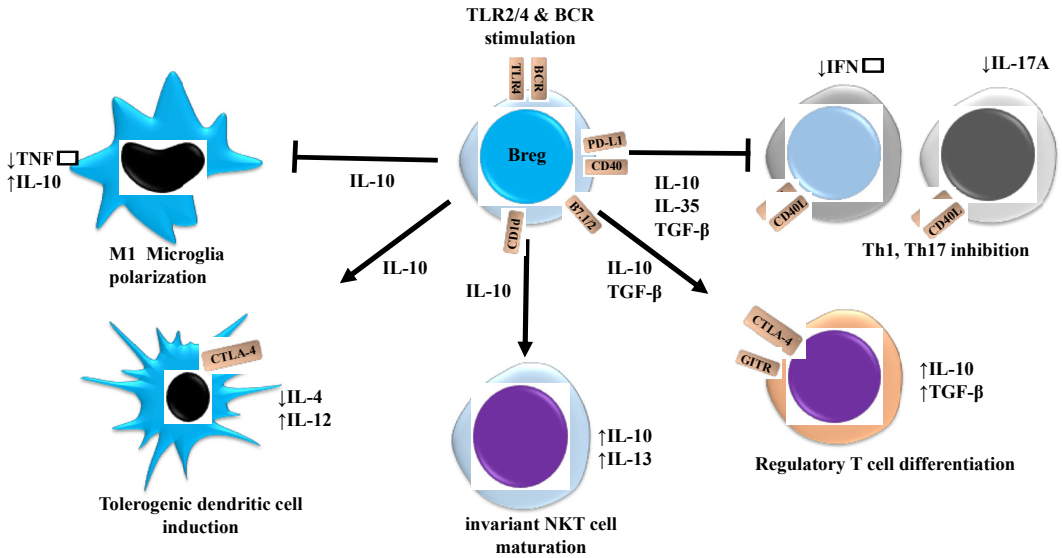
سالم به گروه های بیمار فرایند تکثیر سلول‌های B تنظیمی و یا تبدیل سلول‌های B نابالغ به سلول‌های B تنظیمی تسریع می‌شود و این امر خود سبب تاخیر قابل ملاحظه ای در روند بیماری خواهد داشت. انتقال همین سلول‌ها از موش هایی که در مراحل اولیه بیماری بودند به موش های بیمار از پیشرفت بیماری جلوگیری نمی‌کند (۷۶). این مشاهده بیانگر آن است که احتمالا بروز نقص های عملکردی حین بروز بیماری از کارایی آن‌ها کاسته است. در ادامه این تحقیق، سلول‌های فوق را در آزمایشگاه (*in vitro*) تحت تحریک CD40L قرار دادند و پس از انتقال مجدد به بدن موش های پذیرنده مشاهده کردند که نقص عملکردی آن‌ها جبران شده و افزایش بقا و کاهش آسیب های وارده را به دنبال داشت است (۷۷).

سلول‌های Plasmablast Breg: این رده از سلول‌های B تنظیمی اولین بار در دو گزارش پیاپی در سال 2014 شناسایی و معرفی شدند. در انسان از نظر مارکر های سطحی به صورت $CD19^{+}$ $CD20^{low/int}$ $CD24^{-}$ $CD38^{-}$ $CD27^{int}$ بوده و به تولید و ترشح انواعی از سایتوکاین‌های IL-10، IL-35، IRF4 و Blimp1 می پردازند (۷۸, ۷۹). حین القای EAE در موش، سلول‌های فوق در گره های لنفاوی (و نه طحال) ایجاد شده و از طریق IL-10 سبب سرکوب التهاب می‌شوند. همچنین مشخص شده است موش های فاقد دو فاکتور رونویسی IRF4 و Blimp1 سبب القای تولید سایتوکاین IL-10 در پلاسمابلاست های فوق شده و در تکامل آن‌ها نقش اساسی ایفا می‌کند (۷۸).

سلول‌های B10: رده دیگری از سلول‌های B تنظیمی تحت عنوان B10 شناخته شده است. این سلول‌ها اولین بار در بیماری افزایش حساسیت تماسی با فنوتیپ

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

$CD1d^{hi}CD5^{+}$ شناسایی شدند که التهاب ناشی از فعالیت لنفوسیت‌های T را با ترشح IL-10 سرکوب می کرد (۸۰). در حدود ۱ الی ۲ درصد سلول‌های B طحال و ۷ الی ۸ درصد سلول‌های B صفاق موش ها را تشکیل می‌دهند و به نظر می رسد که در خون محیطی و یا غدد لنفاوی حضور نداشته باشند (۸۱). سلول‌های B10 از نظر مارکرهای سطحی واجد اشتراکاتی با دیگر زیر گروه های سلول‌های B از جمله سلول‌های نئوناتال $CD21^{+}CD23^{-}$، $CD5^{+}B1a$ و T2MZP Breg می‌باشند (۸۲). مارکرهای مشابه سلول‌های B10 و T2MZPB شامل CD19، CD20، CD24 و CD38 می باشد اما مهمترین تفاوت بین این دو رده سلولی فقدان CD23 بر سطح سلول‌های B10 است. تولید IL-10 توسط سلول‌های B تنظیمی به دنبال انواع تحریک TLR2، TLR4 صورت می گیرد (۸۰). وابستگی این دو رده سلولی یکدیگر همچنان نامشخص است. البته در مطالعه ای مشاهده شد تحریک سلول‌های B با یک فیوژن پروتئین IL-15 و فاکتور تحریک کلونی ماکروفاژ–گرانولوسیت (GMCSF) با نام کلی GIFT15 سبب القای سلول‌های B تنظیمی می‌شود و این سلول‌های B تنظیمی تحریک شده با GIFT15 توانستند روند پیشرفت بیماری EAE را مهار کنند. نکته جالب این بود که این رده از سلول‌های B تنظیمی دارای فنوتیپی بینابین سلولهای B10 و سلول‌های T2MZPB داشته و این نشان می‌دهد که ممکن است بین زیرگروه‌های مختلف گروه های حد واسط وجود داشته باشد (۸۳، ۸۴). زیرگروه دیگری از سلول‌های B تنظیمی که به بیان CD5 می پردازد و نکته قابل توجه در مورد این رده وجود مولکول FasL (CD95L یا CD178) است (۸۵). این مولکول موجب تبدیل این نوع سلول B تنظیمی به سلول‌های کشنده می‌شود. این پدیده اولین بار در بیماری خودایمنی روماتوئید آرتریت دیده شد که باعث القای مرگ برنامه ریزی شده (آپوپتوز) در سلول‌های T آرتریتوژنیک می‌شوند (۸۶). البته هنوز بدرستی مشخص نشده است که آیا این سلول‌هایک رده جداگانه می‌باشند یا انتقال سلول‌های آپوپتوژنیک باعث القا سلول‌های B تنظیمی با فعالیت سلول کشی می‌شود. در مطالعه ای که روی بیماران



شکل ۲– فعالیت‌های مهاری سلول‌های B تنظیمی به ویژه از طریق ترشح انواعی از سایتوکاین‌ها و برهمکنش های رسپتور–لیگاند صورت می‌گیرد. در شرایط نرمال، سلول‌های B تنظیمی با آزادسازی سایتوکاین های ضد التهابی در سیستم ایمنی اکتسابی موجب: (۱) مهار تکثیر و عملکرد ترشحی سلول‌های اجرایی Th1 و Th17 می شوند. از طرفی، برهمکنش PD-L1 سطح سلول های B تنظیمی با PD1 سطح سلول های Th1 و Th17 سبب القای آپوپتوز در سلول های خود واکنشگر می شود. (۲) القای تمایز و فعالیت سلول های T تنظیمی بویژه از طریق تولید سایتوکاین های ضد التهابی می گردد.
همچنین، فعالیت ایمونومادولاتوری سلول های B تنظیمی بویژه از طریق تولید IL-10 سبب بلوغ سلول های invariant NKT، تمایز سلول های دنریتیک تولروژنیک و نیز پولاریزاسیون سلول های میکروگلیا به فنوتیپ M1 می گردد. در ادامه این روند، تعادل پاسخ ایمنی عمدتا به سمت کاهش پاسخ التهابی و افزایش پاسخ های ضد التهابی می گردد و از بروز بیماری‌های خود ایمن جلوگیری می‌کند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

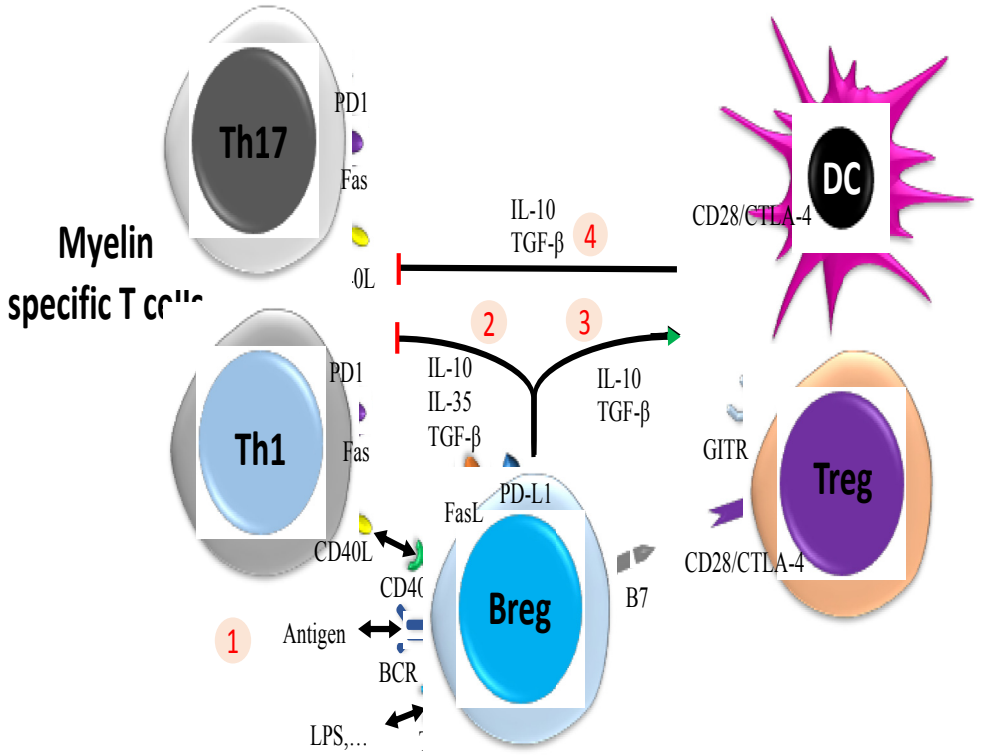
مبتلا به لوپوس (SLE) انجام گرفت، سلول‌های B تنظیمی انسانی با فنوتیپ $CD19^{+}CD24^{hi}CD38^{hi}$ از خون محیطی جدا شد. این سلولها پس از تحریک با CD40L با تولید IL-10، تولید IFN-γ و TNF از سلول‌های $CD4^{+}$ T را مهار کرد (۷۶).

نقش IL-10 و TGF-β در تنظیم پاسخ ایمنی

در طی مطالعات انجام گرفته در آزمایشگاه و در بدن موجودات (*in vitro* و *in vivo*) مشاهده شده است که سلول‌های B تنظیمی بوسیله تولید IL-10 به طور موثر تولید TNF و IFN-γ از سلولهای $CD4^{+}$ T را مهار می‌کنند. با این حال نظریه ای هم وجود دارد که تولید IL-10 ممکن است تنها مکانیسم مهاری سلول‌های B تنظیمی نباشد و دیگر سایتوکاین های تنظیمی مثل TGF-β در اثرات مهاری سلول‌های B تنظیمی نقش داشته باشند (۵۵) (شکل ۲).

اثر مهاری سلول‌های B تنظیمی با استفاده از تماس سلولی

همانطور که در شکل‌های ۲ و ۳ نشان داده شده است، برای اعمال اثر مهاری توسط سلول‌های B تنظیمی علاوه بر تولید فاکتورهای محلولی چون IL-10، تماس فیزیکی بین $CD4^{+}$ T و B تنظیمی نیز ضروری می باشد. این بدان معنی است که شناسایی آنتی‌ژن بوسیله سلول‌های B تنظیمی از جمله فرایند های ضروری بوده و تحریک آنتی‌ژنی برای مهار کامل تمایز سلول‌های Th1 اهمیت دارد (۸۷). علاوه بر این، مشاهدات حاکی از آن است که سلول‌های B تنظیمی T2MZPB که از موش هایی ایمونیزه نشده با آنتی‌ژن جدا شده بودند در مهار روند بیماری نقص عملکردی از



شکل ۳- مکانیسم‌های احتمالی فعالیت سلول‌های B تنظیمی در MS. سلول‌های Tواکنشگر به آنتی‌ژن‌های خودی متعاقب شناسایی آنتی‌ژن به کمک سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، دچار افزایش بیان مولکول CD40L شده و به تکثیر و تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌پردازند. اتصال CD40L به CD40 سطح سلول های B تنظیمی همراه با شناسایی مستقیم آنتی ژن یا تحریک بواسطه لیگاند های Toll like receptor (TLR) 2,4 موجب فعال شدن سلول های B تنظیمی می‌گردد (۱). در ادامه برهمکنش بین FasL و PD1L سطح سلول های B تنظیمی با گیرنده های خود در سطح سلول های خودواکنشگر سبب القای آپوپتوز در سلول‌های T شده و نیز سلول‌های سایتوکاین های تولیدی توسط سلول‌های B تنظیمی به طور مستقیم سبب مهار تکثیر و تمایز سلول‌های خودواکنشگر می شوند(۲). همچنین ممکن است سلول های B تنظیمی با فعال کردن سلول‌های T تنظیمی و نیز ایجاد فنوتیپ تولروژنیک در سلول‌های دندریتیک (۳) به صورت غیر مستقیم سبب مهار فعالیت سلول‌های پاتوژنیک می‌شود (۴).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

خود نشان می دادند. همچنین در مورد سلول‌های B10 نیز برخی مطالعات حاکی از آن است که این سلول‌ها در صورت جدا شدن از موش های ایمونیزه شده با همان آنتی‌ژن قادر به مهار آن بیماری خودایمنی می‌باشند. بیان مولکول‌های CD80 و CD86 نیز ممکن است در مهار وابسته به تماس سلول‌های B تنظیمی بواسطه اتصال به CTLA-4 و یا CD28 بر سطح سلول‌های T نقش داشته باشند. همچنین بیان دو لیگاند PD-L1 و FasL در سطح سلول‌های B تنظیمی به نوبه خود القای آپوپتوز را در سلول‌های خود واکنشگر آغاز می‌کند (۸۸, ۸۹). این فرایند کمک شایانی برای حذف سلول‌های پاتوژنیک و حفظ هموستاز ایمنی خواهد بود.

نتیجه‌گیری

در مجموع این مطالعه بیانگر اهمیت فعالیت مناسب سلول‌های B تنظیمی در جلوگیری از بروز واکنش‌های خود ایمن به‌ویژه بیماری MS می باشد. تعدیل این سلول‌ها شاید در آینده راهی برای جلوگیری از پیشرفت بیماری MS در مراحل ابتدایی تشخیص باشد. این تغییرات باید اهدافی همچون افزایش تعداد و عملکرد ترشح سایتوکاین های ضد التهابی مثل IL-10 و TGF-β را تحت تأثیر قرار دهد. از طرفی شناخت بهتر منشا و مارکر های اختصاصی جهت جداسازی سلول‌های فوق از جمله ضروری ترین مسایل است که موضوع سلول درمانی با کمک سلول‌های B تنظیمی را تحت تأثیر قرار خواهد داد.

References

1. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. Inflamm Res. 2019;68(1):25-38.
2. Nasios G, Messinis L, Dardiotis E, Papathanasopoulos P. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognition, and Multiple Sclerosis: An Overview. Behav Neurol. 2018;2018:8584653.
3. Collaborators GBDMS. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(3):269-85.
4. Azami M, YektaKooshali MH, Shohani M, Khorshidi A, Mahmudi L. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019;14(4):e0214738.
5. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2016;172(1):3-13.
6. Hauser SL. GD. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. 15th ed: New York, McGraw Hill inc; 2001.
7. Kaminska J, Koper OM, Piechal K, Kemona H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017;71(0):551-63.
8. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung HP, Maniar T, et al. Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. Trends Mol Med. 2020;26(3):296-310.
9. Abrahamyan S, Eberspacher B, Hoshi MM, Aly L, Luessi F, Groppa S, et al. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(7):681-6.
10. Munger KL, Peeling RW, Hernan MA, Chasan-Taber L, Olek MJ, Hankinson SE, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis. Epidemiology. 2003;14(2):141-7.
11. Engdahl E, Gustafsson R, Huang J, Bistrom M, Lima Bomfim I, Stridh P, et al. Increased Serological Response Against Human Herpesvirus 6A Is Associated With Risk for Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2019;10:2715.
12. Antony JM, Izad M, Bar-Or A, Warren KG, Vodjgani M, Mallet F, et al. Quantitative analysis of human endogenous retrovirus-W env in neuroinflammatory diseases. AIDS Res Hum Retroviruses. 2006;22(12):1253-9.
13. Ryan FP. Human endogenous retroviruses in multiple sclerosis: potential for novel neuro-pharmacological research. Curr Neuropharmacol. 2011;9(2):360-9.
14. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2004;3(2):104-10.
15. Isobe N, Keshavan A, Gourraud PA, Zhu AH, Datta E, Schlaeger R, et al. Association of HLA Genetic Risk Burden With Disease Phenotypes in Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2016;73(7):795-802.
16. Mamedov A, Vorobyeva N, Filimonova I, Zakharova M, Kiselev I, Bashinskaya V, et al. Protective Allele for Multiple Sclerosis HLA-DRB1*01:01 Provides Kinetic Discrimination of Myelin and Exogenous Antigenic Peptides. Front Immunol. 2019;10:3088.
17. Yaghoobi E, Abedian S, Babani O, Izad M. TIM-3 Rs10515746 (A/C) and Rs10053538 (C/A)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

Gene Polymorphisms and Risk of Multiple Sclerosis. Iran J Public Health. 2016;45(5):644-9.

18. Izad M, Vodjgani M, Niknam MH, Amirzargar A, Shahbeigi S, Heidari AB, et al. Cytokines genes polymorphisms and risk of multiple sclerosis. Am J Med Sci. 2010;339(4):327-31.

19. Imani D, Azimi A, Salehi Z, Rezaei N, Emamnejad R, Sadr M, et al. Association of nod-like receptor protein-3 single nucleotide gene polymorphisms and expression with the susceptibility to relapsing-remitting multiple sclerosis. Int J Immunogenet. 2018;45(6):329-36.

20. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):43.

21. Ransohoff RM. Immune-cell crosstalk in multiple sclerosis. Nature. 2018;563(7730):194-5.

22. Arima Y, Kamimura D, Sabharwal L, Yamada M, Bando H, Ogura H, et al. Regulation of immune cell infiltration into the CNS by regional neural inputs explained by the gate theory. Mediators Inflamm. 2013;2013:898165.

23. Dutta R, Trapp BD. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. Prog Neurobiol. 2011;93(1):1-12.

24. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immunol. 2005;23:683-747.

25. Staun-Ram E, Miller A. Effector and regulatory B cells in Multiple Sclerosis. Clin Immunol. 2017;184:11-25.

26. Vasileiadis GK, Dardiotis E, Mavropoulos A, Tsouris Z, Tsimourtou V, Bogdanos DP, et al. Regulatory B and T lymphocytes in multiple sclerosis: friends or foes? Auto Immun Highlights. 2018;9(1):9.

27. Fraussen J, Vrolix K, Martinez-Martinez P, Losen M, De Baets MH, Stinissen P, et al. B cell characterization and reactivity analysis in multiple sclerosis. Autoimmun Rev. 2009;8(8):654-8.

28. Marshall-Clarke S, Tasker L, Parkhouse RM. Immature B lymphocytes from adult bone marrow exhibit a selective defect in induced hyperexpression of major histocompatibility complex class II and fail to show B7.2 induction. Immunology. 2000;100(2):141-51.

29. Martin VG, Wu YB, Townsend CL, Lu GH, O'Hare JS, Mozeika A, et al. Transitional B Cells in Early Human B Cell Development - Time to Revisit the Paradigm? Front Immunol. 2016;7:546.

30. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. Blood. 2008;112(5):1570-80.

31. Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B Cells, Antibodies, and More. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(1):137-54.

32. Guerrier T, Labalette M, Launay D, Lee-Chang C, Outteryck O, Lefevre G, et al. Proinflammatory B-cell profile in the early phases of MS predicts an active disease. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018;5(2):e431.

33. Sospedra M. B cells in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2018;31(3):256-62.

34. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. Nat Immunol. 2018;19(7):696-707.

35. Owens GP, Bennett JL, Lassmann H, O'Connor KC, Ritchie AM, Shearer A, et al. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. Ann Neurol. 2009;65(6):639-49.

36. Pikor NB, Prat A, Bar-Or A, Gommerman JL. Meningeal Tertiary Lymphoid Tissues and Multiple Sclerosis: A Gathering Place for Diverse Types of Immune Cells during CNS Autoimmunity. Front Immunol. 2015;6:657.

37. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. Brain. 2007;130(Pt 4):1089-104.

38. Blauth K, Owens GP, Bennett JL. The Ins and Outs of B Cells in Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2015;6:565.

39. Londono AC, Mora CA. Role of CXCL13 in the formation of the meningeal tertiary lymphoid organ in multiple sclerosis. F1000Res. 2018;7:514.

40. Krumbholz M, Theil D, Cepok S, Hemmer B, Kivisakk P, Ransohoff RM, et al. Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. Brain. 2006;129(Pt 1):200-11.

41. Bielecki B, Jatczak-Pawlik I, Wolinski P, Bednarek A, Glabinski A. Central Nervous System and Peripheral Expression of CCL19, CCL21 and Their Receptor CCR7 in Experimental Model of Multiple Sclerosis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2015;63(5):367-76.

42. Cook-Mills JM, Marchese ME, Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. Antioxid Redox Signal. 2011;15(6):1607-38.

43. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F. B cells and multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008;7(9):852-8.

44. Kakalacheva K, Lunemann JD. Environmental triggers of multiple sclerosis. FEBS Lett. 2011;585(23):3724-9.

45. Bray PF, Luka J, Bray PF, Culp KW, Schlight JP. Antibodies against Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA) in multiple sclerosis CSF, and two pentapeptide sequence identities between EBNA and myelin basic protein. Neurology. 1992;42(9):1798-804.

46. Lomakin Y, Arapidi GP, Chernov A, Ziganshin R, Tcyganov E, Lyadova I, et al. Exposure to the

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

Epstein-Barr Viral Antigen Latent Membrane Protein 1 Induces Myelin-Reactive Antibodies In Vivo. Front Immunol. 2017;8:777.

47. Aktura SD, Yilmaz V, Ozkan-Yasargun D, Ulusoy C, Tuzun E, Turkoglu R. Peripheral blood memory B cell frequency predicts conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2018;23:9-14.

48. Corcione A, Aloisi F, Serafini B, Capello E, Mancardi GL, Pistoia V, et al. B-cell differentiation in the CNS of patients with multiple sclerosis. Autoimmun Rev. 2005;4(8):549-54.

49. Eggers EL, Michel BA, Wu H, Wang SZ, Bevan CJ, Abounasr A, et al. Clonal relationships of CSF B cells in treatment-naive multiple sclerosis patients. JCI Insight. 2017;2(22).

50. Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, Lentsch V, Planas R, Jelcic I, et al. Memory B Cells Activate Brain-Homing, Autoreactive CD4(+) T Cells in Multiple Sclerosis. Cell. 2018;175(1):85-100.e23.

51. Cepok S, Rosche B, Grummel V, Vogel F, Zhou D, Sayn J, et al. Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. Brain. 2005;128(Pt 7):1667-76.

52. Weber MS, Hemmer B, Cepok S. The role of antibodies in multiple sclerosis. Biochim Biophys Acta. 2011;1812(2):239-45.

53. Winges KM, Gilden DH, Bennett JL, Yu X, Ritchie AM, Owens GP. Analysis of multiple sclerosis cerebrospinal fluid reveals a continuum of clonally related antibody-secreting cells that are predominantly plasma blasts. J Neuroimmunol. 2007;192(1-2):226-34.

54. Neta R, Salvin SB. Specific suppression of delayed hypersensitivity: the possible presence of a suppressor B cell in the regulation of delayed hypersensitivity. J Immunol. 1974;113(6):1716-25.

55. Peng B, Ming Y, Yang C. Regulatory B cells: the cutting edge of immune tolerance in kidney transplantation. Cell Death Dis. 2018;9(2):109.

56. Mizoguchi E, Mizoguchi A, Preffer FI, Bhan AK. Regulatory role of mature B cells in a murine model of inflammatory bowel disease. Int Immunol. 2000;12(5):597-605.

57. Yanaba K, Bouaziz JD, Haas KM, Poe JC, Fujimoto M, Tedder TF. A regulatory B cell subset with a unique CD1dhiCD5+ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses. Immunity. 2008;28(5):639-50.

58. Bouaziz JD, Yanaba K, Tedder TF. Regulatory B cells as inhibitors of immune responses and inflammation. Immunol Rev. 2008;224:201-14.

59. Wolf SD, Dittel BN, Hardardottir F, Janeway CA, Jr. Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice. J Exp Med. 1996;184(6):2271-8.

60. Sokolov AV, Shmidt AA, Lomakin YA. B Cell Regulation in Autoimmune Diseases. Acta Naturae. 2018;10(3):11-22.

61. Claes N, Fraussen J, Stinissen P, Hupperts R, Somers V. B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions. Front Immunol. 2015;6:642.

62. Mauri C, Menon M. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential. J Clin Invest. 2017;127(3):772-9.

63. Wu Q, Mills EA, Wang Q, Dowling CA, Fisher C, Kirch B, et al. Siponimod enriches regulatory T and B lymphocytes in secondary progressive multiple sclerosis. JCI Insight. 2020;5(3).

64. Traub J, Hausser-Kinzel S, Weber MS. Differential Effects of MS Therapeutics on B Cells-Implications for Their Use and Failure in AQP4-Positive NMOSD Patients. Int J Mol Sci. 2020;21(14).

65. Hyun JW, Kim Y, Kim G, Kim SH, Kim HJ. Severe B cell-mediated disease activation despite two cycles of alemtuzumab in a patient with multiple sclerosis. Mult Scler. 2019;25(14):1942-5.

66. Kim Y, Kim G, Shin HJ, Hyun JW, Kim SH, Lee E, et al. Restoration of regulatory B cell deficiency following alemtuzumab therapy in patients with relapsing multiple sclerosis. J Neuroinflammation. 2018;15(1):300.

67. Grutzke B, Hucke S, Gross CC, Herold MV, Posevitz-Fejfar A, Wildemann BT, et al. Fingolimod treatment promotes regulatory phenotype and function of B cells. Annals of clinical and translational neurology. 2015;2(2):119-30.

68. Blumenfeld-Kan S, Staun-Ram E, Miller A. Fingolimod reduces CXCR4-mediated B cell migration and induces regulatory B cells-mediated anti-inflammatory immune repertoire. Mult Scler Relat Disord. 2019;34:29-37.

69. Baker D, Pryce G, Herrod SS, Schmierer K. Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine. Multiple sclerosis and related disorders. 2019;30:176-86.

70. Xie Z, Chen J, Zheng C, Wu J, Cheng Y, Zhu S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 -induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells. Immunology. 2017;152(3):414-24.

71. Kala M, Rhodes SN, Piao WH, Shi FD, Campagnolo DI, Vollmer TL. B cells from glatiramer acetate-treated mice suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. Experimental neurology. 2010;221(1):136-45.

72. Korniotis S, Gras C, Letscher H, Montandon R, Megret J, Siegert S, et al. Treatment of ongoing autoimmune encephalomyelitis with activated B-cell progenitors maturing into regulatory B cells. Nat Commun. 2016;7:12134.

73. Mauri C, Menon M. The expanding family of

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]

regulatory B cells. Int Immunol. 2015;27(10):479-86.
74. Evans JG, Chavez-Rueda KA, Eddaoudi A, Meyer-Bahlburg A, Rawlings DJ, Ehrenstein MR, et al. Novel suppressive function of transitional 2 B cells in experimental arthritis. J Immunol. 2007;178(12):7868-78.
75. Carter NA, Vasconcellos R, Rosser EC, Tulone C, Munoz-Suano A, Kamanaka M, et al. Mice lacking endogenous IL-10-producing regulatory B cells develop exacerbated disease and present with an increased frequency of Th1/Th17 but a decrease in regulatory T cells. J Immunol. 2011;186(10):5569-79.
76. Mauri C, Blair PA. Regulatory B cells in autoimmunity: developments and controversies. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(11):636-43.
77. Liu Z, Dang E, Li B, Qiao H, Jin L, Zhang J, et al. Dysfunction of CD19(+)CD24(hi)CD27(+) B regulatory cells in patients with bullous pemphigoid. Sci Rep. 2018;8(1):703.
78. Matsumoto M, Baba A, Yokota T, Nishikawa H, Ohkawa Y, Kayama H, et al. Interleukin-10-producing plasmablasts exert regulatory function in autoimmune inflammation. Immunity. 2014;41(6):1040-51.
79. Shen P, Roch T, Lampropoulou V, O'Connor RA, Stervbo U, Hilgenberg E, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. Nature. 2014;507(7492):366-70.
80. Tedder TF. B10 cells: a functionally defined regulatory B cell subset. J Immunol. 2015;194(4):1395-401.
81. Matsushita T, Tedder TF. Identifying regulatory B cells (B10 cells) that produce IL-10 in mice. Methods Mol Biol. 2011;677:99-111.
82. Matsushita T, Horikawa M, Iwata Y, Tedder TF. Regulatory B cells (B10 cells) and regulatory T cells have independent roles in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis initiation and late-phase immunopathogenesis. J Immunol. 2010;185(4):2240-52.
83. Deng J, Galipeau J. Reprogramming of B cells into regulatory cells with engineered fusokines. Infect Disord Drug Targets. 2012;12(3):248-54.
84. Rafei M, Hsieh J, Zehntner S, Li M, Forner K, Birman E, et al. A granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-15 fusokine induces a regulatory B cell population with immune suppressive properties. Nat Med. 2009;15(9):1038-45.
85. van Rensburg IC, Loxton AG. Killer (FASL regulatory) B cells are present during latent TB and are induced by BCG stimulation in participants with and without latent tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2018;108:114-7.
86. Ray A, Dittel BN. Mechanisms of Regulatory B cell Function in Autoimmune and Inflammatory Diseases beyond IL-10. J Clin Med. 2017;6(1).
87. Khoder A, Sarvaria A, Alsuliman A, Chew C, Sekine T, Cooper N, et al. Regulatory B cells are enriched within the IgM memory and transitional subsets in healthy donors but are deficient in chronic GVHD. Blood. 2014;124(13):2034-45.
88. Yang M, Rui K, Wang S, Lu L. Regulatory B cells in autoimmune diseases. Cell Mol Immunol. 2013;10(2):122-32.
89. Wortel CM, Heidt S. Regulatory B cells: Phenotype, function and role in transplantation. Transpl Immunol. 2017;41:1-9.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-17]