



MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ  
“MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.”  
<http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>



## B Lenfositlerin Gelişimi

### *B Cell Development*

Mehmet Özbek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, 06110, ANKARA, TÜRKİYE

**Abstract:** B cells are responsible for humoral immune response, in other words the formation of antibodies. Progenitor B cells develop into mature B cells in the Bursa of Fabricius in poultry and the iliosecal Peyer's patch in ruminants. However, they become mature B cells in bone marrow in other mammals. The surface of B cells includes antigen receptors, immunoglobulin receptors, adhesion molecules and MHC molecules. The development of antigen binding ability of these cells occurs in secondary lymphoid organs and unique microenvironment of lymphoid follicles as T cell dependent. Some changes happen in activated B cells after antigenic stimulation. While some of the stimulated B cells transform into plasma cells, the others transform into memory B cells. In some cases, defects occurring in somatic hypermutation may result in the formation of B cells which bind with high affinity to self antigens. In these cases, central and peripheral tolerance mechanisms of the immune system are activated and autoreactive B cells are eliminated.

**Key words:** B cell, central tolerans, progenitor B cell.

**Yazışma Adresi:** Arş. Gör. Dr. Mehmet ÖZBEK  
Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji  
AD, 06110, Dışkapı/ANKARA.

**E-posta:** [mozbek@mehmetakif.edu.tr](mailto:mozbek@mehmetakif.edu.tr)  
**Tel:**+90 538 650 00 48

**Öz:** B hücreleri humoral immun yanıtta, diğer bir ifadeyle antikor oluşumundan sorumlu hücrelerdir. Progenitor B hücreleri, kanatlılarda bursa Fabriciusta, ruminantlarda iliosekal Peyer plaklarında, diğer memelilerde ise kemik iliğinde olgun B hücrelerine dönüşürler. B hücrelerinin yüzeyinde antijen reseptörleri, immunglobulin reseptörleri, adhezyon molekülleri ve MHC (Major Histocompatibility Kompleksi) molekülleri bulunur. Bu hücrelerin antijene bağlanma yeteneğinin gelişmesi sekonder lenfoid organlarda ve lenf foliküllerinin kendine özgü mikro çevresinde, T hücrelerine bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Antijenik bir uyarım sonucunda aktive olan B hücrelerinde bazı değişiklikler olur. Uyarılmış B hücrelerinin bir kısmı plazma hücresine dönüşürken, diğer kısmı bellek B hücreleri halini alır. Bazı durumlarda somatik hipermutasyonda meydana gelen aksaklıklar, self antijenlere yüksek affinite ile bağlanan B hücrelerinin oluşumuyla sonuçlanabilir. Bu durumda immun sistemin santral ve periferel tolerans mekanizmaları devreye girerek, oto reaktif B hücreleri elimine edilir.

**Anahtar sözcükler:** B hücresi, progenitor B hücresi, santral tolerans.

**Geliş Tarihi:** 20.10.2016

**Kabul Tarihi:** 29.11.2016

**Kaynak göstermek için:** Özbek M. 2016. B Lenfositlerin Gelişimi. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 4(2): 88-95

## Giriş

B hücreleri humoral immun yanıtın, diğer bir ifadeyle antikor oluşumundan sorumlu hücrelerdir. Progenitor B hücreleri, kanatlılarda bursa Fabricusta, ruminantlarda iliiosekal Peyer plaklarında, diğer memelilerde ise kemik iliğinde olgun B hücrelerine dönüşürler (Diker, 1998). Kemik iliğinde B hücrelerinin gelişmesine katkı sağlayan mikro çevre, stromal hücreler, ekstraselüler matriks, sitokinler ve büyüme faktörleridir. Bu mikro çevre B hücre öncülerinin farklılaşma, proliferasyon ve hayatta kalmaları için gerekli koşulları oluşturmaktadır. B lenfositlerinin büyük çoğunluğu lenf düğümlerinin korteksinde, Peyer plaklarındaki foliküllerde, kemik iliğinde, dalağın foliküllerinde ve beyaz pulpasının marjinal zonunda bulunurlar. Periferal kandaki lenfositlerin az bir kısmı B hücreleridir (Virella, 2007).

B hücrelerinin yüzeyinde antijen reseptörleri, immunglobulin reseptörleri, adezyon molekülleri ve MHC (Major Histocompatibility Kompleks) molekülleri bulunur. Bu moleküllerin bazıları diğer immun sistem hücrelerinde de bulunurken, bazıları sadece B hücrelerine özeldir. Her bir B hücresi tek bir antijene spesifik antikor oluşturur. Antijenik bir uyarım sonucunda aktive olan B hücrelerinde bazı değişiklikler olur. Uyarılmış B hücrelerinin bazıları plazma hücresine dönüşürken, bazıları bellek B hücreleri halini alır (Diker, 1998).

Bu derlemede, immun sistem hücreleri arasında çok önemli göreve sahip olan B lenfositlerinin gelişim aşamaları ve bu aşamalarda gerçekleşen olaylar anlatılmıştır.

### 1. B Hücrelerinin Gelişimi

#### 1.1. Kemik İliğinde B Hücre Gelişimi

Kemik iliğinde, lenfoid progenitor hücreler ile kemik iliği stromal hücreleri arasında zayıf bağlantı oluşturan adezyon molekülleri vardır. İlerleyen evrelerde, bu bağlantıları güçlendirmek için lenfoid progenitörlerde VLA-4 (verylate antigen-4), stromal hücrelerde ise VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) molekülleri meydana gelmeye başlar (Jarvis ve ark., 1997). Belirtilen moleküllerin birbirine bağlanmasıyla, lenfoid progenitorların yüzeyinde c-kit molekülü, stromal hücrelerde ise kök hücre faktörü artmaktadır. (Henderson ve ark., 1992). Bu aşamadan sonra lenfoid progenitorlar B lenfosit olma yönünde koşullanır, bu evredeki progenitore erken pro-B hücresi denir. C-kit ile kök hücre faktörü arasındaki etkileşim, stromal hücrelerden IL-7 üretilmesine neden olur; üretilen IL-7 'ye paralel olarak erken pro-B hücresi IL-7 reseptör miktarını artırmaktadır. Geç pro-B adını alan bu hücrelerin reseptörlerine IL-7 bağlanmasıyla, rekombinasyonu aktive eden genler ve hücre yüzeyinde

işlevsiz bir takım antijen reseptörleri meydana gelir. Pre-B adını alan bu hücreler, kemik iliğinden ayrılmadan önce yüzeylerinde fonksiyonel IgM ve düşük düzeyde IgD ihtiva ederler (Henderson ve ark., 1992).

## 1.2. Sekonder lenfoid organlarda B hücre gelişimi

Olgunlaşmamış  $IgM^{yüksek}IgD^{düşük}$  fenotipine sahip B hücreleri sistemik dolaşım ile kemik iliğinden ayrılıp, sekonder lenfoid organlara göç ederler (Torres ve Hafen, 1999). Bu organlardaki stromal ve dendritik hücrelerden salgılanan CCL21 ve CCL19'un kemotaksisi ile progenitor hücreler yüksek endotelli venüllere oradan da organın içine girerler (Brandes ve ark., 2000). Buradaki foliküler dendritik hücrelerden salgılanan CXCL13 kemokini, olgunlaşmamış B hücrelerinin primer foliküle hareket etmesini sağlar (Cyster ve ark., 2000). Bu aşamada immature B hücreleri ile foliküler dendritik hücre arasında bir takım kimyasal etkileşim gerçekleşir. Bunlar arasında immatür B hücreleri için son derece önemli olan B hücre aktivasyon faktörü dendritik hücrelerce salgılanır; bu madde B hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanarak, bu hücrelerin  $IgM^{düşük}IgD^{yüksek}$  formuna dönüşmesini sağlar (Luther ve ark., 2002; Mackay ve ark., 2003). Bundan sonra  $IgM^{düşük}IgD^{yüksek}$  B hücreleri dolaşım ile lenf düğümlerini terk ederek, sekonder lenfoid organlardaki B hücre bölgelerine göç ederler. Antijenle karşılaşmamış bu hücrelere naif B hücresi denir (Xu ve ark., 2000).

Antijenik uyarıya maruz kalmayan naif B hücreleri birkaç hafta içinde apoptozis ile ölüme sürüklenirken, antijenle karşılaşanlar klonal ekspansiyon denilen olayla bölünüp çoğalarak, bir kısmı bellek B hücrelerine, diğer bir kısmı ise antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşürler (Vinuesa ve ark., 2010).

Bazı antijenler, T hücre yardımı olmaksızın, B hücrelerinin antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmesine sebep olabilirler. T hücrelerinden bağımsız olan bu antijenler 2 gruba ayrılır. İlk grupta yer alanlar, B hücre reseptörüne gerek olmaksızın, B hücrelerinde farklılaşmayı sağlayan ve gram negatif bakterilerin hücre duvarının bileşeni, aynı zamanda toll benzeri reseptör 4'ün agonisti olan lipopolisakkaritler iken, ikinci gruptakiler dekstran, ficoll, akrilamid gibi bileşiklerdir. T hücrenden bağımsız antijenler, hücrelerdeki kalıp tanıma reseptörleri denilen toll benzeri reseptör ve diğerlerini aktive ederek, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşmesini sağlayabilir (Oracki ve ark., 2010).

Protein yapısındaki bileşikler T hücrelerine bağımlı yanıt oluştururken; bu antijenlere karşı oluşan yanıt, T hücrelerinden bağımsız olanlara nazaran daha güçlüdür (Liu ve ark., 1994). Her iki antijenle ilk karşılaşmada aynı şekilde IgM üretilirken, ikinci kez karşılaşmada

bunlara karşı verilen immün yanıt birbirinden farklıdır. T hücresinden bağımsız antijenlere karşı bellek hücresi meydana gelmez. Bu nedenle, bu antijenlerle tekrar karşılaşıldığında plazma hücrelerinden aynı şekilde IgM salgılanır. Fakat T hücresine bağımlı antijenlere karşı bellek B hücreleri olduğundan, aynı antijen ile ikinci kez karşılaşıldığında afinitesi yüksek IgG salgılanır (Oracki ve ark., 2010).

B hücre reseptörünün antijenle uyarılma derecesi yüksek olursa ekstra foliküler bölgede farklılaşma meydana gelirken, eğer antijenik uyarım düşükse B hücreleri germinal merkeze girerek, farklılaşmaya burada devam eder. Ekstra foliküler bölgede oluşan plazma hücrelerinin ömürleri kısa olup, yaklaşık 2 hafta içerisinde apoptozisle ölürlür (Oracki ve ark., 2010); germinal merkezde oluşan plazma hücreleri ise daha uzun ömürlüdür (Vinueza ve ark., 2010).

### **1.3. Germinal merkez reaksiyonu**

B hücrelerinin antijene bağlanma yeteneği sekonder lenfoid organlarda ve lenf foliküllerinin kendine özgü mikro çevresinde, T hücrelerine bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalar germinal merkez reaksiyonunun, antijenik karşılaşmayı takiben 3-7 gün içerisinde olduğunu göstermiştir. IgM<sup>+</sup> naif B hücreleri, antijenik uyarım sonucu lenf düğümlerinin parakorteks bölümünden folikül merkezine göç ederek, foliküler dendritik hücrelerle birlikte germinal merkezin karanlık zonunda toplanırlar. Burada hızla çoğalan IgM<sup>+</sup> naif B hücreleri yüzey immünglobulinlerini kaybederek Ig (-) sentroblastlara dönüşürler. Germinal merkezin karanlık zonunda bulunan sentroblastların IgVH bölgelerinde, somatik hipermutasyon sonucu, antijene afinitesi yüksek olan, düşük olan ve self antijenlere reaksiyon gösteren olmak üzere 3 farklı tip sentroblast oluşmaktadır (Camacho ve ark., 1998). Belirtilen sentroblastların IgVH bölgelerinde, tekrarlayan somatik mutasyon sonucu, hücrelerin antijenlere karşı afiniteleri değişir. Çekirdekleri düzensiz, çekirdekçikleri soluk olan ve sentrosit olarak isimlendirilen bu hücreler, germinal merkezin foliküler dendritik hücreler ve yardımcı T lenfositlerinin yoğun olduğu bölgeye göç ederek, germinal merkezin aydınlık zonunu meydana getirirler. Çoğalma yeteneği olmayan sentrositlerin apoptozisten kurtulmak için foliküler dendritik hücrelerce sunulan antijenlere bağlanması gerekir. Foliküler dendritik hücrelerden antijenleri alan sentrositler, işleminden geçirdiği antijenleri CD4 T lenfositlere sunarlar; bu olaydan sonra uyarılan T lenfositlerde CD40L molekülü oluşur. T lenfositlerdeki CD40L ile sentrositlerdeki CD40 etkileşimi sonucu, sentrositlerin apoptozisini önleyen, izotip değişimi ve klonal ekspansiyon için gerekli sitokinler salgılanır. İzotip

değişimi esnasında ağır zincir gen segmentlerinin arzu edilmeyen kısımları ile ağır zincir gen segmentleri çıkarılarak, kalan uçları rekombine edilir (Zhang ve ark., 1994). Bu olaylar esnasında Ig'lerin hafif zincir gen segmentinde değişiklik yaşanmazken, IgM dışında, diğer antikolar sentezlenir (Neuberger ve ark., 2000).

Bazı durumlarda somatik hipermutasyonda meydana gelen aksaklıklar, germinal merkezde self antijenlere yüksek affinite ile bağlanan B hücrelerinin oluşumuyla sonuçlanabilir. Bu gibi durumlarda periferal tolerans mekanizmaları devreye girer ve yabancı antijenlere karşı yüksek afiniteli reseptör taşıyan sentrositler pozitif olarak seçilir; diğerleri Fas-aracılı apoptozis ile ölüme sürüklenir. Seleksiyonu başarı ile geçen hücreler, yüksek afiniteli antikor üreten, uzun ömürlü olan plazma hücrelerine veya bellek hücrelerine farklılaşarak dolaşıma geçerler ve tüm lenfoid sisteme yayılırlar. Sonuç olarak, belli bir bölgede antijenik uyarıya karşı meydana gelen immun cevap tüm organizmaya mal edilmiş olur (Vinuesa ve ark., 2009).

#### **1.4. Santral tolerans**

Kemik iliğinde oto reaktif immatür B hücrelerinin elimine edilmesine santral tolerans denir. Bu bölgedeki santral tolerans başlıca reseptör düzenleme ve silinme mekanizmalarıyla gerçekleştirilir (Luning ve ark., 2011). Kemik iliğinde sadece yabancı antijenlere afinite gösteren immatür B hücreleri pozitif olarak seçilir ve yüzeylerinde IgM ve IgD yapısında reseptör bulundurarak, kemik iliğini terk ederler (Keenan ve ark., 2008).

#### **1.5. Periferal tolerans**

Kemik iliğindeki immatür B hücrelerinin sadece %10'u gelişme aşamalarına devam etmek üzere dolaşıma geçer ve geçici hücre adını alırlar. Dalağa yerleşip periferal self antijenlere orta veya yüksek afinite ile bağlanabilen hücreler, kemik iliği dışında uzun süre yaşamazlar; kendilerine özgü self antijenlerle karşılaştıklarında Bim aracılı apoptozis ile ölüme sürüklenirler (Shlomchik, 2008).

## **2. B Hücrelerinin Önemli Yüzey Molekülleri**

### **2.1. B hücre reseptörü**

B hücre reseptörü, immunglobulin ve bununla ilişkili Ig $\alpha$  ve Ig $\beta$  heterodimerinden oluşmaktadır. Antijenin tanınması immunglobulin molekülü ile gerçekleşirken, sinyal iletimi Ig $\alpha$  ve Ig $\beta$  heterodimeri ile olmaktadır (Cancro, 2004).

## **2.2. CD19, CD20 ve CD21**

CD19 plazma hücreleri hariç, bütün B hücrelerinde görülür. CD19'un sitoplazmik bölgesinde, CD21 ve diğer moleküllerle etkileşim halinde olan, potansiyel fosforilasyon bölgesi bulunur. Bu moleküler kompleks B hücre reseptörü için aktivasyon eşiğini azaltır. CD21 ise olgunlaşmış B lenfositlerde yüksek düzeyde eksprese edilir. CD21 B lenfositlerini enfekte eden Epstein-Barr virüsü için reseptör olarak kullanılmaktadır ([Hendriks ve Middendorp, 2004](#)).

## **2.3. CD45**

CD45 çeşitli izoformlarda görülmektedir. B hücreleri sadece en yüksek ağırlıktaki CD45 molekülünü ihtiva etmektedirler. CD45'nin en önemli özelliği 705 amino asitten oluşan sitoplazmik bölgesidir. İntrasitoplazmik uzantısı en büyük olan membran proteindir. Bu intrasitoplazmik bölge, intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahiptir ve lenfosit aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır ([Virella, 2007](#)).

## **2.4. CD38**

CD38 tip II transmembran glikoproteindir. Olgun B lenfositlerin çoğunda, immature T ve B hücrelerinde, aktive olmuş T hücresinde ve NK hücrelerinde bulunur. CD38'e karşı kullanılan antikorlar B ve T hücrelerinde proliferasyona neden olmaktadır ([Cancro, 2007](#)).

## **2.5. LFA-3 (CD58)**

LFA-3, dolaşımdaki T ve B hücrelerinin yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Antijen sunan hücrelerdeki LFA-3, T hücresi yüzeyindeki CD2 ile etkileşime girdiği zaman, interselüler adezyon artar ve yardımcı sinyal T hücrelerine bildirilir ([Pelayo ve ark., 2005](#)).

## **2.6. CD80/86**

CD80/86 B hücre ve diğer antijen sunan hücrelerin yüzeylerinde düşük miktarlarda bulunmaktadır. Bu moleküller, T hücresi yüzeyinde bulunan CD28 ve CTLA-4'ü bağlar ([Virella, 2007](#)).

## **2.7. CD40**

CD40, olgun B hücrelerinde bulunurken, plazma hücrelerinde bulunmaz. Ayrıca bazı epitel hücrelerinde, endotel hücrelerinde, dendritik hücrelerde ve aktive olmuş monositlerde de bulunmaktadır. CD40 ve yardımcı T hücresi üzerinde bulunan reseptörü arasındaki etkileşim, B hücre maturasyonu ve izotip değişimi için gereklidir. CD40 ile CD40L

arasındaki etkileşim, hücrenin hayatta kalması için gerekli olan, anti-apoptotik faktör Bcl-2'nin artmasına neden olur (Hendriks ve Middendorp, 2004).

### **2.8. CD22**

CD22, B hücre reseptörünün integral bir parçasıdır. Bu molekül, ilk olarak sitoplazmik  $\mu$  zinciri içeren pre-B hücrelerinin sitoplazmalarında tespit edilmiştir. Yetişkinlerde lenf düğümü ve bademcikteki B hücresinde bulunurken, dolaşımdaki B hücrelerinde bulunmamaktadır. B hücre aktivasyonu boyunca artan CD22, farklılaşan plazma hücrelerinde mevcut değildir. CD22 eksikliği olan farelerde oto-antikör üretimi artmaktadır, eksikliğinde ise tam tersi durum söz konusudur (Cancro, 2007).

### **2.9. CD32**

CD32 monosit, makrofaj, Langerhans hücreleri, granülositler, B hücreleri ve kan pulcukları gibi birçok hücrede bulunmaktadır. CD32 sadece kümelenmiş IgG molekülünü bağlamaktadır (Lanier, 2005).

### **2.10. CD10**

CD10 prekürsör ve immature B hücrelerinde, pre-T hücrelerinde, nötrofil granülositlerde ve kemik iliği stromal hücrelerinde bulunmaktadır. Genellikle pre-B akut lenfositik lösemi ve bazı lenfomalarda belirleyici olarak kullanılmaktadır. Bu molekül tip II membran metalloproteinaz üyesidir ve nötral endopeptidaz aktivitesine sahiptir. CD10 knockout farelerde endotoksinlere karşı yüksek bir letalite artışı gözlenmiştir. Kemik iliği stromal hücrelerindeki CD10'un B hücre gelişimini düzenlemede görev aldığı düşünülmektedir (Pelayo ve ark., 2005).

## **Sonuç**

B hücreleri, humoral immün yanıtta sorumlu, kazanılmış bağışıklığın önemli bir unsurudur. Kemik iliğindeki ortak progenitor hücrelerden köken alan bu hücreler, gelişimlerini sekonder lenfoid organlarda devam ettirerek, plazma hücresi veya bellek B hücrelerine dönüşürler. Somatik mutasyondaki aksaklıklar ise oto reaktif B hücrelerinin meydana gelmesine neden olabilir. Sunulan derleme bu konuda çalışma yapacak araştırmacılara kaynak olacaktır.

### Kaynaklar

1. Brandes M, Legler DF, Spoerri B, Schaerli P, Moser B. 2000. Activation-dependent modulation of B lymphocyte migration to chemokines. *Int Immunol.* 12(9): 1285-1292.
2. Camacho SA, Kosco-Vilbois MH, Berek C. 1998. The dynamic structure of the germinal center. *Immunol Today.* 19(11): 511-514.
3. Cancro MP. 2004. Peripheral B-cell maturation: the intersection of selection and homeostasis. *Immunol Rev.* 197: 89.
4. Cyster JG, Ansel KM, Reif K, Ekland EH, Hyman PL, Tang HL. 2000. Follicular stromal cells and lymphocyte homing to follicles. *Immunol Rev.* 176: 181-193.
5. Diker KS. 1998. İmmüloji. Medisan Yayinevi. ANKARA
6. Henderson AJ, Narayanan R, Collins L, Dorshkind K. 1992. Status of kappa L chain gene rearrangements and c-kit and IL-7 receptor expression in stromal cell-dependent pre-B cells. *J Immunol.* 149(6): 1973-1979.
7. Hendriks RW, Middendorp S. 2004. The pre-BcR checkpoint as a cell-autonomous proliferation switch. *Trends Immunol.* 25: 249.
8. Jarvis LJ, Ma Guire JE, Lebien TW. 1997. Contact between human bone marrow stromal cells and B lymphocytes enhances very late antigen-4/vascular cell adhesion molecule-1 independent tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase, paxillin, and ERK2 in stromal cells. *Blood.* 90(4): 1626-1635.
9. Keenan RA, De Riva A, Corleis B, Hepburn L, Licence S, Winkler TH. 2008. Censoring of autoreactive B cell development by the pre-B cell receptor. *Science.* 321(5889): 696-699.
10. Lanier LL. 2005. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol.* 23: 225
11. Liu YJ, Barthelemy C, Bouteiller O, Banchereau J. 1994. The differences in survival and phenotype between centroblasts and centrocytes. *Adv Exp Med Biol.* 355: 213-218.
12. Luning Prak ET, Monestier M, Eisenberg RA. 2011. B cell receptor editing in tolerance and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 1217(1): 96-121.
13. Luther SA, Bidgol A, Hargreaves DC, Schmidt A, Xu Y, Paniyadi J, Matloubian M, Cyster JG. 2002. Differing activities of homeostatic chemokines CCL19, CCL21, and CXCL12 in lymphocyte and dendritic cell recruitment and lymphoid neogenesis. *J Immunol.* 169(1): 424-433.
14. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. 2003. BAFF APRIL: a tutorial on B cell survival. *Annu Rev Immunol.* 21: 231-264.
15. Neuberger MS, Ehrenstein MR, Rada C, Sale J, Batista FD, Williams G, Milstein C. 2000. Memory in the B cell compartment: antibody affinity maturation. *Soc Lond B Biol Sci.* 355 (1395): 357-360.
16. Oracki SA, Walker JA, Hibbs ML, Corcoran LM, Tarlinton DM. 2010. Plasma cell development and survival. *Immunol Rev.* 237(1): 140-159.
17. Pelayo R, Welner R, Perry SS, Huang J, Baba Y, Yokota T, Kincade PW. 2005. Lymphoid progenitors and primary routes to becoming cells of the immune system. *Curr Opin Immunol.* 17(2): 100-107.
18. Shlomchik MJ. 2008. Sites and stages of autoreactive B cell activation and regulation. *Immunity.* 28(1): 18-28.
19. Torres RM, Hafen KA. 1999. Negative regulatory role for Ig-alpha during B cell development. *Immunity.* 11(5): 527-536.
20. Vinuesa CG, Sanz I, Cook MC. 2009. Dysregulation of germinal centres in autoimmune disease. *Nat Rev Immunol.* 9(12): 845-857.
21. Vinuesa CG, Linterman MA, Goodnow CC, Randall KL. 2010. T cells and follicular dendritic cells in germinal center B-cell formation and selection. *Immunol Rev.* 237(1): 72-89.
22. Virella G. 2007. Medical immunology /edited by Gabriel Virella, 6th ed. New York, Informa Healthcare USA, Inc.
23. Xu S, Tan JE, Wong EP, Manickam A, Ponniah S, Lam KP. 2000. B cell development and activation defects resulting in xid-like immunodeficiency in BLNK/SLP-65-deficient mice. *Int Immunol.* 12(3): 397-404.
24. Zhang K., Mills FC., Saxon A. 1994. Witch circles from IL-4-directed epsilon class switching from human B lymphocytes. Evidence for direct, sequential, and multiple step sequential switch from mu to epsilon Ig heavy chain gene. *J Immunol.* 152(7): 3427-35.