

Peranan Sel Limfosit Dalam Immunologi: Artikel Review

Flora Ramona Sigit Prakoeswa^{1,2}

¹Dermatology and Venereology Departement, Medical Faculty of Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

²Doctorate Student, Postgraduate Program, Medical Faculty of Airlangga University, Indonesia

*E-mail: floraS3ramona@gmail.com

Abstract

Lymphocytes are found in blood and lymph. Besides Natural killer (NK) cells, T cells and B cells are the different forms of lymphocytes. Each of these cells plays fundamental role in the body adaptive immune response. B lymphocytes are central players in the immune response; canonically, they have been recognized as precursors of antibody-producing cells: plasma cells. Recent findings have shown that the role of B lymphocytes goes far beyond the production of antibodies. There are different subtypes of B lymphocytes with different participations in innate and adaptive responses that include the recognition of the antigen, its processing, and its presentation to T lymphocytes, as well as the production of cytokines that impact and modulate the response toward the pathogen. Traditionally, it has been considered that B lymphocytes do not have phagocytic abilities that allow them to internalize, to process, or even to be infected by bacterial pathogens. The new information has shown that B lymphocytes can be readily infected by bacterial pathogens and respond to those infections. T lymphocytes play a role in cytotoxic immune responses. They belong to the adaptive immune system and perform a wide array of functions in immune regulation, inflammation and protective immune responses. In recent years, it has been shown that T cells are involved essentially across the entire spectrum of tissue physiology and pathology, not just in reactions or diseases considered to be bonafide immunological, but also, to cite just some examples, in metabolism, in tissue repair, in dysbiosis, and in pregnancy. Basic research on T cells has also sown the seeds that spawned the new era of immunotherapy that is engaging numerous researchers in finding a cure for cancer. The review of this article aims to further understand the latest findings regarding the formation and work mechanism of lymphocytes, especially on adaptive immunity. It summarizes the various forms of lymphocytes and their immunomodulatory roles in health and diseases.

Keywords: Lymphocyte, Immunology, Adaptive Immunity

Abstrak

Limfosit ditemukan dalam darah dan limfonodi. Selain sel Natural Killer (NK), sel T dan sel B adalah berbagai bentuk limfosit. Masing-masing sel ini memainkan peran mendasar dalam respons imun adaptif tubuh. Sel B berperan penting dalam respon imun, secara resmi dikenal sebagai prekursor sel penghasil antibodi: sel plasma. Penemuan dewasa ini menunjukkan bahwa peran sel B lebih jauh dari sekedar menghasilkan antibodi. Terdapat berbagai sub tipe sel limfosit B yang berbeda dengan peran yang berbeda, baik pada respon innate maupun adaptif, yang mencakup pengenalan antigen, pemrosesan, dan penyajiannya pada sel T, serta produksi sitokin yang berdampak dan memodulasi respons terhadap patogen. Secara klasik,

telah dipertimbangkan bahwa limfosit B tidak memiliki kemampuan fagositik yang memungkinkan mereka untuk menginternalisasi, memproses, atau bahkan terinfeksi oleh patogen bakteri. Berdasarkan informasi terbaru, ditunjukkan bahwa sel B dapat dengan mudah terinfeksi oleh bakteri patogen dan bereaksi terhadap infeksi tersebut. Sel T berperan dalam respon imun sitotoksik. Sel T termasuk dalam sistem imun adaptif dan melakukan beragam fungsi dalam regulasi imun, peradangan, serta respons imun protektif. Dalam beberapa tahun terakhir, telah ditunjukkan bahwa sel T pada dasarnya terlibat di seluruh spektrum fisiologi dan patologi jaringan, tidak hanya dalam reaksi atau penyakit yang dianggap sebagai respon imunologis tulen, tetapi juga, mengutip beberapa contoh, terlibat dalam metabolisme, perbaikan jaringan, disbiosis, dan kehamilan. Penelitian dasar pada sel T juga merupakan cikal bakal yang melahirkan era baru imunoterapi yang melibatkan banyak peneliti dalam menemukan obat untuk kanker. Ulasan artikel ini bertujuan untuk lebih memahami temuan terbaru mengenai pembentukan dan mekanisme kerja limfosit, terutama pada sistem imunitas adaptif. Pada artikel review ini dijelaskan berbagai bentuk limfosit dan peran imunomodulatornya dalam kesehatan dan penyakit.

Kata Kunci: Limfosit, Imunologi, Imunitas Adaptif

Submitted: 23 Juni 2020

Accepted: 13 Juli 2020

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i4.212>

■ Pendahuluan

Limfosit memainkan peran mendasar dalam sistem imunitas tubuh karena pengaruhnya terhadap respons imun, seperti mikroorganisme infeksius dan benda asing lainnya. Limfosit berperan dalam sistem imunitas spesifik untuk melindungi tubuh dari mikroorganisme serta tumor (misalnya myeloma multipel); dan menyebabkan *graft rejection* (penolakan jaringan setelah transplantasi organ). Limfosit didapatkan di darah dan limfe (cairan tak berwarna di pembuluh limfatik yang menghubungkan nodus limfatikus di tubuh satu sama lain melalui aliran darah). Limfosit juga didapatkan pada organ limfoid, seperti timus, nodus limfatikus, limpa, dan apendiks (pada manusia) [1].

Ukuran limfosit berdiameter sekitar 7-20 mikrometer. Secara mikroskopis, limfosit normal ditandai oleh nukleus besar berwarna ungu tua / biru (menggunakan pewarnaan Wright) dengan sedikit atau tanpa sitoplasma eosinofilik. Namun, bentuk limfosit yang lebih besar dengan kelimpahan sitoplasma yang mengandung beberapa partikel berwarna seperti kemerahan / keunguan telah dilaporkan. Beberapa limfosit memiliki zona perinuklear yang jelas (atau halo) di sekitar nukleus dan dapat menunjukkan zona bening kecil di satu sisi nukleus. Poliribosom yang merupakan fitur menonjol dalam limfosit telah dibuktikan dengan bantuan mikroskop elektron. Ribosom ini disarankan untuk terlibat dalam sintesis protein sehingga

memungkinkan pembentukan sejumlah besar sitokin dan imunoglobulin oleh limfosit [1].

Terdapat kesulitan dalam membedakan antara sel T dan sel B dalam apusan darah tepi, Jumlah populasi limfosit yang spesifik dapat ditunjukkan oleh uji aliran sitometrik. Selain itu, teknik ilmiah lainnya seperti *Enzyme Linked Immuno Spot Assay* (ELISPOT) dan teknik uji sekresi telah digunakan dalam studi fungsi limfosit menggunakan protein yang mereka hasilkan. *Enzim-Linked Immuno Spot Assay* merupakan salah satu tes paling awal untuk memantau respon imun dengan mendeteksi sel-sel penghasil sitokin seperti limfosit serta frekuensi produksi dalam populasi sel yang heterogen [1].

Limfosit merupakan bagian dari respon imun adaptif (*adaptive immune response*). Kelompok sel limfosit merupakan turunan dari sel progenitor limfoid (*lymphoid progenitor cell*). Secara garis besar, limfosit memediasi reaksi imun spesifik melawan molekul asing serta mengenali molekul tersebut (fungsi memori) untuk menghadapi serangan berikutnya [2,3]

Sistem imun bawaan dan imun adaptif bekerja bersama untuk melawan organisme yang masuk dan berproliferasi dalam tubuh. Saat sebuah antigen masuk ke dalam tubuh, terjadi ingesti oleh *Antigen Presenting Cell* (APC), dicerna oleh lisosom, lalu permukaan sel antigen tersebut akan dilekatkan dengan molekul *Major Histocompatibility Complex class II* (MHC II).

Berikutnya komponen imun adaptif seperti limfosit akan berinteraksi dengan antigen yang telah dilekatkan dengan MHC II dan menjadi sel imun fungsional [2,3]. Dilaporkan bahwa sistem imun adaptif berdasarkan dua jenis limfosit, yaitu sel B dan sel T. Secara klasik, disebutkan bahwa sel B terlibat dalam sistem imun humoral melalui sekresi antibodi dan sel T yang berperan dalam imunitas seluler, seperti penolakan graft dan mengendalikan infeksi virus [4].

Penelitian dengan teknik timektomi, iradiasi, dan inokulasi dari sel yang ditandai secara genetik berasal dari limfe dan sumsum tulang yang dikombinasikan, mengindikasikan bahwa sel T (yang berasal dari thymus) bukan merupakan sel penghasil antibodi, namun membantu sel B (yang berasal dari sumsum tulang) untuk menghasilkan antibodi [4]. Jika sebuah sel T *helper* berikatan dengan antigen tersebut, ia akan mengeluarkan sitokin dan mengaktifasi respon imun humoral atau selular [2,3].

Sel B merupakan komponen humoral pada imunitas adaptif yang berfungsi mensekresikan antibodi serta berperan sebagai antigen presenting cell (APC) dan mensekresikan sitokin. Dewasa ini diketahui bahwa ada beberapa jenis sel B dan bahwa sel B2 menghasilkan antibodi spesifik selama respons adaptif; merupakan sel B hasil sintesis sumsum tulang yang memenuhi plasma darah dan jaringan sistem limfatik dan tidak memiliki kemampuan untuk berproliferasi. Di sisi lain, ada juga antibodi alami dari kelas IgM terutama; yang ditemukan pada ruang peritoneal dan pleural, memiliki kemampuan untuk berproliferasi, yang merupakan target antibodi infeksi bakteri diproduksi oleh sel B1. Sel B1 dibagi lagi menjadi B-1a dan B-1b. Subtipe B-1a bertanggung jawab untuk produksi antibodi alami, merespons tantangan antigenik T-independen, terutama terletak di rongga peritoneum dan pleura, dan merupakan garis pertahanan pertama melawan tantangan mikroba. Selain itu, sel B-1a dapat menginternalisasi dan menghilangkan patogen bakteri dan memiliki penanda CD11b, menyerupai fenotipe makrofag. Disebutkan bahwa subset B-1a limfosit dan makrofag berbagi hubungan garis keturunan, sehingga sel bifenotip B / makrofag ini dapat mewakili garis keturunan B-limfosit klasik yang mampu beradaptasi dengan tantangan bakteri dan respon bawaan. Subset B-1a limfosit mamalia dapat bersifat evolusioner terkait dengan sel B dari ikan, terutama ikan kecil seperti pelangi trout, ikan kucing, dan lain-lain; sel B yang bersirkulasi pada ikan teleost secara morfologis mirip dengan sel B

mamalia; mereka juga mengeluarkan dan mengekspresikan molekul imunoglobulin pada tingkat membran dengan isotipe IgM, IgD, atau IgT / Z dan juga memiliki kemampuan fagositik; teori evolusi sel B ini mendukung gagasan tentang peran bawaan B-1a limfosit. Dalam konteks ini, B-1a limfosit dan antibodi alami mewakili jembatan antara imunitas bawaan dan adaptif [5].

Beberapa kemajuan terbaru tentang peranan sel limfosit dalam imunologi akan disajikan dalam artikel review ini. Pencarian kepustakaan yang sistematis dengan menggunakan *PubMed*, *Web of Science*, dan *Science Direct* dilakukan dengan menggunakan kata kunci "*lymphocytes*", "*immunology*", dan "*adaptive immunity*", dan 37 buah kepustakaan. Penulisan ini bertujuan untuk lebih memahami mengenai peranan sel limfosit dalam imunologi, terutama sistem imunitas adaptif. Dijelaskan tentang berbagai bentuk limfosit dan fungsinya sebagai imunomodulator.

■ Limfosit B1

Pembentukan Sel Limfosit B1

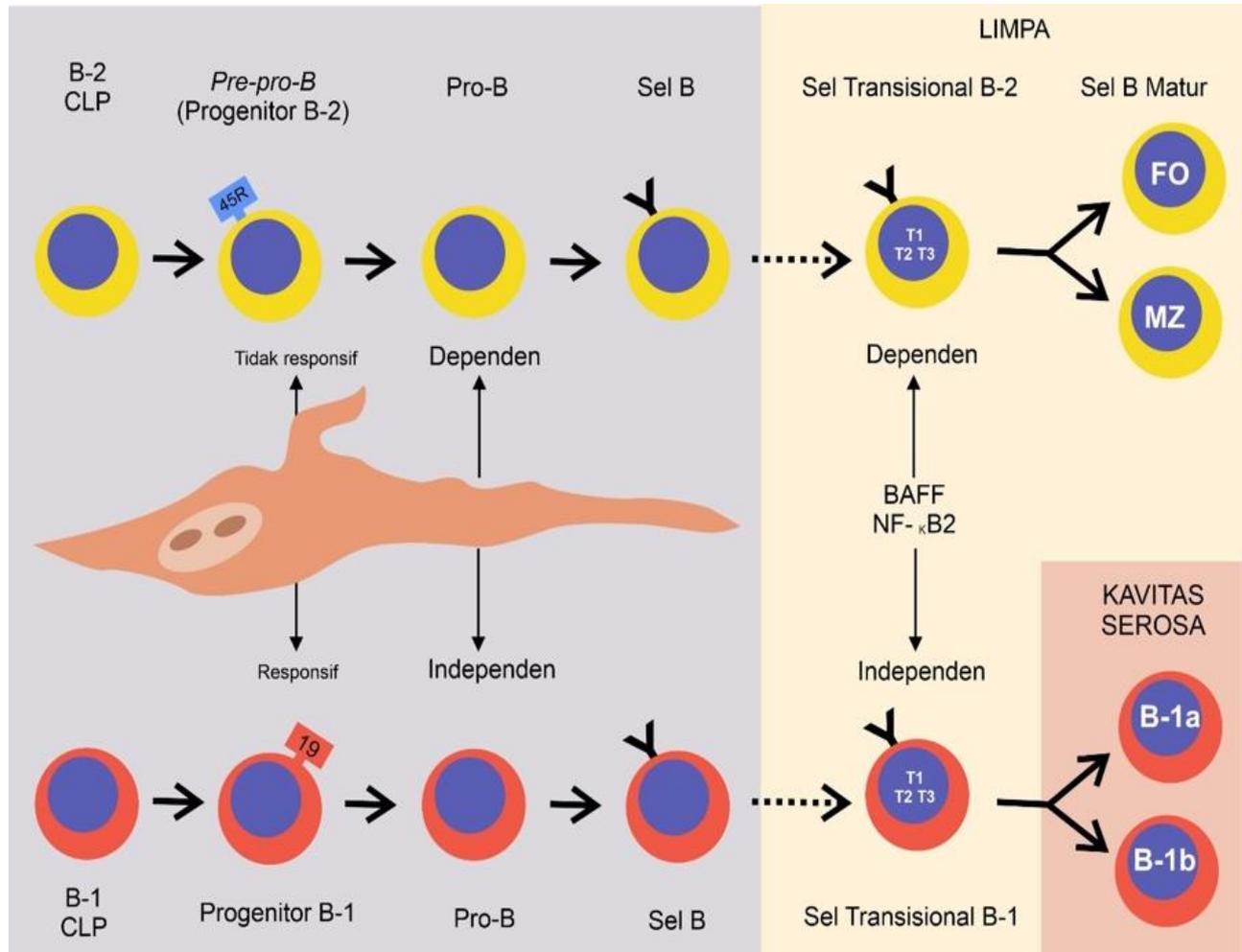
Sel B1 merupakan produsen utama antibodi alamiah (*natural antibodies*) dan berperan dalam mempertahankan homeostasis jaringan, serta pertahanan melawan patogen pada mukosa melalui ekspresi reseptor sel B yang dipenuhi reseptor sangat polispesifik (*crossreactive*) yang mampu berikatan dengan *self-antigen* maupun antigen mikroba [6].

Sel B1 ini banyak ditemukan pada kavitas peritoneum ataupun pleura, namun jarang ditemukan pada kelenjar getah bening [7]. Sel B1 diproduksi sejak dalam masa perkembangan fetus (dalam fetal liver) dan jarang diproduksi ulang pada sumsum tulang belakang dewasa. dan mengalami pembaharuan diri di perifer. Namun berbeda dengan perkembangan *de novo* dari sel B2, pada saat kadar dari sel B1 di berbagai jaringan sudah dianggap cukup, pembentukan *de novo* dari sel B1 sangat rendah karena kondisi *steady state*, sel B1 cenderung membatasi proliferasi untuk menggantikan sel yang mati dan mempertahankan populasi sel yang relatif stabil [8].

Sel B1 mulai dibentuk sejak seorang individu masih berada dalam kandungan hingga beberapa minggu setelah individu tersebut lahir. Seperti yang telah disinggung di atas, setelah terbentuk, sel B1 cenderung menghambat pembentukan *de novo* melalui mekanisme

inhibisi. Jumlahnya dipertahankan dengan cara pembaharuan diri dalam kondisi *steady state*. Pada kondisi ini, pembaharuan dari sel B1 dipengaruhi

oleh *cyclin D2* serta IL-5 dan IL-9. Seiring waktu, sel prekursor pada sumsum tulang belakang juga membantu memproduksi sel B1 [9].



Gambar 1. Perkembangan Sel B-1 dan Sel B-2. Sel B-2 (atas) diproduksi di dalam sumsum tulang setelah lahir. *Common Lymphoid Progenitors* (CLPs) matur secara berurutan melewati sel pre-pro-B, sel Pro-b, dan sel Pre-B (tidak ditunjukkan) memperantarai menjadi sel B sIgM⁺ (ditunjukkan sebagai “Sel B” dalam gambar). Sel Pre-Pro B disebut sebagai sel progenitor B-2 dalam teks. Sel sIgM⁺ matur bermigrasi ke dalam limpa dimana sel dimatangkan melalui tahapan sel B-2 transisional 1 (T1) dan transisional 2 dan 3 (T2 dan T3) menjadi sel B zona folikular (FO) atau zona marginal (MZ). Sel B-1 matur diproduksi dari sel B-1 CLP secara berurutan berdeferensiasi melewati tahapan sel B-1 progenitor, Pro-B, Pre-B (tidak ditunjukkan), dan sel B-1 sIgM⁺ matur. Sel akan dimaturasi di limpa melalui tahapan sel transisional seperti yang ditunjukkan. Sel B-1 matur yang bermigrasi ke kavitas serosa mendapatkan fenotipe sel B-1a dan B-1b. Gambar juga menunjukkan bahwa B-1, bukan B-2, progenitor selnya adalah TSLP responsive dan perkembangan sel B-2, bukan B-1, bergantung kepada IL-2 dan pertahanan diri serta maturase sel B-1 transisional tidak bergantung (independent) terhadap BAFF dan NF-κB2 [10].

Peranan Sel Limfosit B1

Sel B1 mensekresikan antibodi yang spesifik untuk *self-antigen*, seperti lipid teroksidasi (*oxidised lipids*) [11], serta antigen yang diekspresikan oleh sel apoptotik termasuk *annexin IV* dan *phosphatidylcholine* [12]. Antibodi yang diproduksi

oleh sel B1 memiliki spesifitas untuk molekul yang diekspresikan oleh patogen, seperti *phosphorylcholine* dari bakteri gram positif, LPS dari bakteri gram negatif serta beberapa antigen yang berasal dari infeksi viral maupun parasite [8]. Antibodi ini menjadi bagian dari antibodi alamiah dan diproduksi tanpa adanya

paparan terhadap antigen luar. Perkembangan dari sel B1 serta produksi antibodi tersebut dipertahankan melalui proses seleksi positif yang diperankan oleh *signalling* dari reseptor sel B [8].

Selain itu, sel B1 juga didapatkan mensekresikan IgM dalam jumlah besar yang bersirkulasi pada sirkulasi darah yang berperan penting sebagai pertahanan dari replikasi patogen sebelum terbentuk respon imun spesifik serta dapat membantu respon IgG yang nantinya akan dikeluarkan oleh sel B2 (diduga karena sudah terbentuknya IgM *antigen-antibody complex* pada sel dendritik folikuler) [8].

Kondisi Saat Infeksi dan Tidak Ada Infeksi

Sel B1 adalah populasi utama limfosit B yang terletak di rongga-rongga seperti pleura dan peritoneum (35-70%); sel-sel ini dimobilisasi di antara kedua rongga melalui omentum, suatu proses yang membutuhkan ekspresi ligan kemokin CXCL13. Sebagai tanggapan terhadap patogen, sel B1 dimobilisasi dari lokasi utama mereka dalam peritoneum atau pleura ke organ limfoid sekunder seperti limpa dan kelenjar getah bening dan di situs ini mulai mengeluarkan antibodi IgM, sehingga limfosit B1 mewakili respon bawaan cepat terhadap bakteri. Sel B1 telah dilaporkan ditemukan di limpa (1-2%), nodus limfoid (0,1-0,3%), sumsum tulang (0,1-0,2%), parenkim paru-paru (0,4-0,6%), lamina propria usus (naik) hingga 50%, dan darah (0,3-0,5%). Dalam rongga peritoneum, subtipe limfosit B1 cenderung kehilangan ekspresi molekul CD43, tetapi sebagian besar sel-sel ini di jaringan lain mempertahankan penanda ini. Namun, ketika sel B1 diaktifkan, mereka mengekspres CD43 secara berlebihan. Dalam rongga peritoneum dan pleura, sebagian besar limfosit B-1a dan B-1b mengekspresikan integrin CD11b tetapi ketika sel-sel ini bermigrasi ke organ lain seperti limpa menurunkan regulasi ekspresinya. Dalam hal fungsi, limfosit B1 dan sel zona B marginal sangat mirip; untuk alasan ini, subkelompok sel B zona marginal (MZ) telah dimasukkan dalam kelompok sel B tipe "bawaan", yang kemudian disatukan oleh sel B-1a, sel B-1b, dan sel B dari zona marginal. Sel B MZ juga dianggap sebagai sel pengatur B karena setelah aktivasi, ia menghasilkan tingkat IL-10 yang tinggi [5]

Respon sel B1 terhadap paparan patogen atau kerusakan jaringan dapat dibagi menjadi tiga, yaitu respon yang pertama adalah sel B1 memproduksi sejumlah besar antibodi IgM polireaktif pada situs infeksi (contohnya terjadi pada infeksi virus

influenza), hal ini lebih diperankan oleh sel B-1a, sedangkan sel B-1b tidak berkontribusi terhadap respon lokal antiviral. Tipe kedua dari respon sel B1 terjadi pada saat ada berbagai stimulus dari intraperitoneum atau intravena seperti infeksi *S. pneumoniae* atau *Borrelia hermsii*, jenis LPS tertentu, sitokin seperti IL-5 dan IL-10. Pada saat terjadi rangsangan demikian, sel B1a dan B1b akan bermigrasi dari intraperitoneum ke limpa atau jaringan mukosa dimana mereka akan berdiferensiasi menjadi sel yang mensekresikan IgM dan IgA [13] Tipe ketiga lebih berfokus kepada sel B-1b melibatkan ekspansi klonal dari sel B1 pasca pajanan terhadap antigen [14].

Imunologi Mukosa IgA

Sel B1 yang memproduksi IgA dianggap sebagai pertahanan imunitas pertama pada mukosa saluran cerna dan saluran nafas [15,16]. Hal utama dalam perkembangan sel B1 yang memproduksi IgA adalah paparan awal terhadap flora normal pada saluran cerna dan saluran nafas. Kekurangan atau ketiadaan sel B1 pada saluran cerna akan meningkatkan risiko alergi makanan [17].

Sel B1 berperan dalam homeostasis jaringan karena ia dapat mengenali dan berikatan dengan *self-antigen* yang mengalami perubahan sifat, seperti yang dikeluarkan oleh sel yang mengalami apoptosis. Kemampuan sel B1 untuk mengenali, berikatan dengan *self-antigen*, dan produksi antibodi dapat menghambat respon inflamasi dan memiliki cara kerja serupa dengan makrofag yang membersihkan sel yang mengalami apoptosis. Peran homeostasis ini dapat berlangsung dengan ataupun tanpa keterlibatan dari reseptor sel B. Fungsi antiinflamasi dari sel B1 juga dikarenakan ia dapat mensekresikan IL-10 dalam jumlah besar. Bersama dengan produksi IgA, ia juga dapat menekan kerusakan selular dalam sebuah respon imun pada jaringan. Hal ini menjelaskan fenomena dimana kekurangan sel B akan menyebabkan eksaserbasi dari penyakit autoimun [8].

Sel B1 diduga berperan sebagai efektor maupun regulator pada respon imun adaptif saat merespon terhadap sebuah stimuli pada kasus-kasus berikut: sekresi lokal dari IgM atau IgA polireaktif dari sel B1 dapat memberikan perlindungan terhadap infeksi sekunder, antibodi yang dihasilkan oleh sel B1 berperan dalam homeostasis jaringan dengan cara menyingkirkan sel-sel mati, sel B1 yang bersifat *self-reactive* dapat menekan potensi respon sel T *self-reactive*

saat terjadi kerusakan jaringan dengan cara mensupresi respon sel T efektor, serta dengan cara memproduksi IL-10 untuk membatasi kemampuan sel dendritik untuk melakukan *priming* terhadap sel T terkait produksi interferon. Secara garis besar respon dari sel B1 lebih banyak tertuju kepada *self-antigen* dibandingkan antigen yang diekspresikan oleh patogen [8].

Hubungan Flora Normal di Usus dan Sel Limfosit B

Komposisi flora normal yang seimbang diketahui berperan dalam menjaga kesehatan tubuh, sedangkan dalam komposisi tidak seimbang dapat mencetuskan penyakit. Kontribusi flora normal dalam tubuh meliputi nutrisi, metabolisme, dan homeostasis sistem imunitas tubuh. Flora normal berperan dalam mempersiapkan sel-sel imun untuk berespon secara efisien terhadap infeksi dan mencegah terjadinya inflamasi kronik yang disebabkan oleh tidak adekuatnya fungsi barrier atau imunitas tubuh. Dalam hal ini, flora normal usus menstimulasi sel limfosit B untuk meningkatkan produksi antibodi dalam usus dan sirkulasi darah. Stimulasi flora normal terhadap sel limfosit B dilakukan melalui produksi antigen untuk reseptor sel B (BCR). Flora normal usus melakukan fermentasi terhadap karbohidrat yang resisten terhadap pencernaan dan serat larut untuk memproduksi asam lemak rantai pendek. Asam lemak rantai pendek dalam usus bersama dengan jaringan limfoid merangsang aktivasi sel B dan produksi IgA dan IgG, meningkatkan sintesis asetil-KoA, ATP, dan asam lemak untuk meningkatkan energi yang dibutuhkan untuk diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang diinisiasi oleh antigen aktivasi BCR. Asam lemak rantai pendek yang mencapai ke sirkulasi darah meningkatkan respon sel limfosit B dalam jaringan sistemik [18].

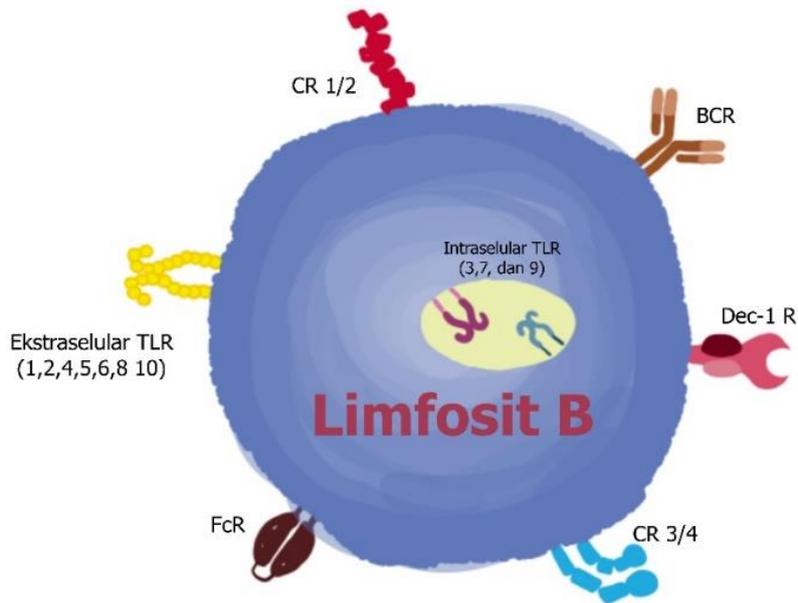
Keterlibatan Reseptor Sel B dalam Pengenalan Bakteri dan Uptake

Seperti yang disebutkan sebelumnya, limfosit B tidak hanya prekursor sel plasma tetapi subset heterogen sel dengan kemampuan untuk bertindak sebagai sel penyaji antigen (APC) dan menghasilkan sitokin pro-dan anti-dalam radang. Beberapa subset B-limfosit mampu, pada tingkat yang berbeda, untuk menelan beberapa patogen terutama virus dan bakteri; Peristiwa ini sebagian besar dimediasi oleh

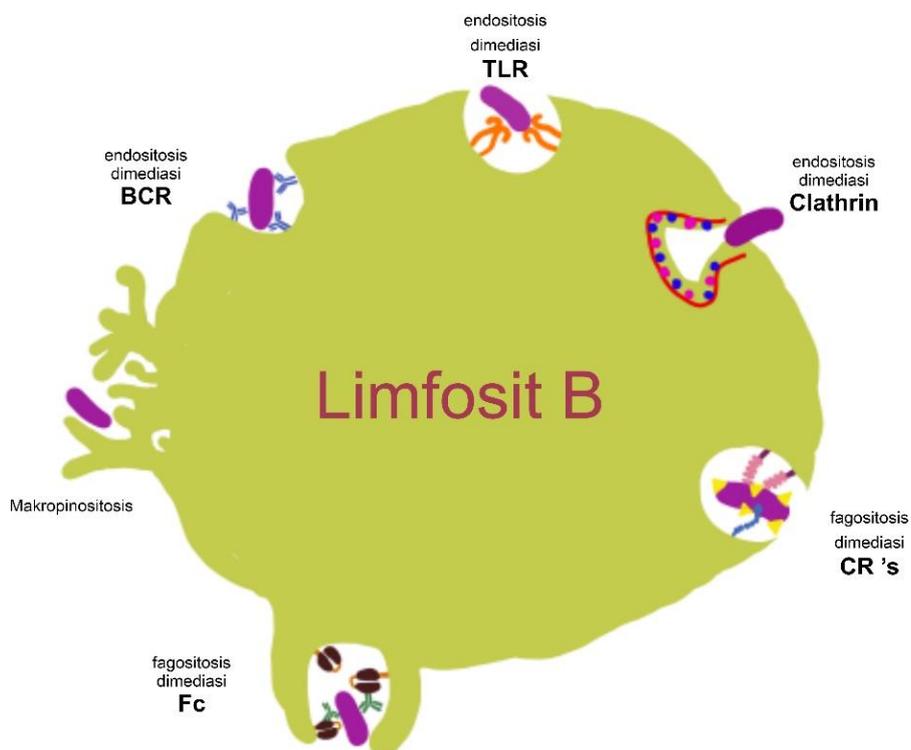
BCR, *Toll-like receptor* (TLR), dan reseptor pelengkap [5]. Dalam beberapa kasus, setelah pengambilan bakteri, limfosit B diaktifkan dan mencari respon imun protektif atau supresi; juga, mereka dapat bertindak sebagai relung relung atau reservoir yang memungkinkan penyebaran bakteri dalam organisme. Jalur endositik yang dikembangkan oleh limfosit B yang memungkinkan penyerapan bakteri tergantung pada reseptor yang terlibat selama pengenalan bakteri. Dalam kasus lain, komponen bakteri itu sendiri memicu dalam sel inang, mekanisme yang memungkinkan masuknya mereka ke dalam sel B [5].

Limfosit B adalah sel-sel sentral dari respon imun yang bertanggung jawab atas produksi antibodi, tetapi mereka juga sel-sel yang dapat memodulasi respon imun dengan memproduksi sitokin pro- dan anti-radang [18,19]. Limfosit B dapat menjadi target infeksi oleh berbagai patogen; infeksi B yang paling dikenal adalah infeksi virus, terutama infeksi yang disebabkan oleh virus Epstein-Barr (EBV). Kerentanan sel limfosit B terhadap virus ini terutama disebabkan oleh ekspresi molekul CD21 yang terkait dengan protein virus gp350 [21]. Dalam sel limfosit B, EBV menyajikan fase litik [22], sedangkan fase laten virus diekspresikan dalam sel memori limfosit B [23]. Limfosit B juga rentan terhadap infeksi virus yang disebabkan oleh cytomegalovirus. Infeksi virus pada limfosit B memodifikasi respon limfosit untuk memungkinkan multiplikasi atau persistensi virus, mengubah proses apoptosis, mengganggu presentasi antigenik, dll, semuanya untuk meningkatkan kelangsungan hidup virus [24].

Meskipun virus adalah salah satu patogen yang dikenal paling awal dengan kemampuan infeksi terhadap limfosit, mungkin konsep klasik bahwa limfosit B tidak memiliki kemampuan fagositik tidak memungkinkan pengakuan infeksi bakteri dalam sel-sel ini. Namun, saat ini diketahui bahwa limfosit dapat menginternalisasi patogen bakteri (terutama intraseluler) dan bahwa infeksi ini memicu tanggapan sel B yang berbeda. Di antara bakteri patogen yang dikenal dengan kapasitas untuk menginfeksi limfosit B adalah genera: *Salmonella*, *Brucella*, *Francisella*, *Moraxella*, *Mycobacterium*, dan lain sebagainya [24,25].



Gambar 2. Reseptor sel limfosit B yang terlibat dalam pengambilan patogen. Limfosit B menampilkan sejumlah reseptor yang mampu mengenali dan menelan patogen; termasuk reseptor *innate* intra dan ekstraselular seperti TLR, Dec-1, reseptor komplemen, dan reseptor adaptif, yaitu adalah reseptor sel B [5].



Gambar 3. Jalur endositik limfosit B yang bertanggung jawab terhadap pengambilan bakteri. Limfosit B tidak hanya sebagai prekursor sel plasma tetapi juga sebagai *multitasking*. Beberapa jalur endositik dapat terjadi didalam sel B untuk memasukan bakteri patogen, ilustrasi diatas menggambarkan beberapa jalur yang sudah dideskripsikan : endositosi dimediasi clathrin, endositosi dimediasi BCR, endositosi dimediasi TLR, dan maktropinositosis [5].

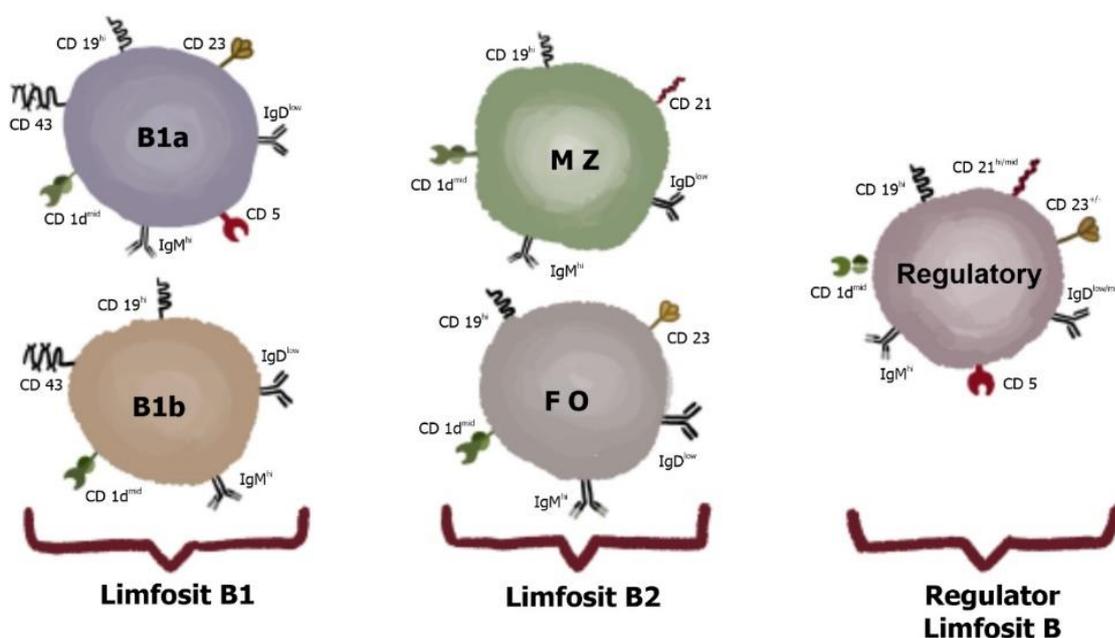
■ Limfosit B2

Pembentukan dan Peran Sel B2

Limfosit B2 (sel B2) atau juga dikenal sebagai sel B folikuler merupakan sel B yang paling umum didapatkan, sebagian besar ditemukan pada folikel limfoid dari organ limfoid sekunder. Limfosit B2 berperan mengeluarkan antibodi dengan afinitas tinggi saat terjadi infeksi. Limfosit B2 seringkali dikenal sebagai limfosit B konvensional atau hanya limfosit B saja [27].

Limfosit B2 memiliki beberapa kesamaan fitur dengan limfosit B1 namun memiliki fungsi yang berbeda yang membuat mereka memiliki peran yang berbeda pula dalam hal respon imun. Pada tahap perkembangan, baik sel b1 dan b2 memiliki awal yang serupa yaitu berasal dari *pluripotent hematopoietic stem cells*, kemudian berubah menjadi *multipotent progenitor cells* yang dapat berubah

menjadi lini limfoid atau myeloid. Sel multipoten progenitor tersebut mengekspresikan reseptor permukaan tirosin kinase FTL3 yang akan berikatan dengan permukaan sel stromal dari sumsum tulang belakang. FTL3 ini berperan dalam menentukan arah perkembangan dan diferensiasi dari sel progenitor tersebut, salah satunya adalah menjadi progenitor untuk sel limfosit, baik menjadi prekursor untuk sel B maupun sel T. Saat menjadi *common lymphoid progenitor cell* (CLP) (progenitor khusus untuk limfoid), CLP baru memiliki reseptor IL-7 dengan sebelumnya mengekspresikan *Lin- stem cell antigen*. IL-7 berperan dalam proliferasi sel pro-B dengan cara menginduksi ekspresi *myeloid cell leukaemia sequence 1*. Kerja dari IL-7 ini dibantu oleh *cell adhesion molecules* (CAM): VCAM-1 kepada VLA-4 pada sel stromal. Setelah proses ini terlewati, CLP akan berubah menjadi sel pro B [28].



Gambar 4. Immunofenotipe dari subpopulasi sel B matur. Populasi sel B-2 mendirikan sebagian besar dari sel B yang terbentuk di limpa oleh sel zona folikular (FO) dan sel zona marginal (MZ). Sel B-1a dan sel B-1b adalah populasi yang lebih kecil dalam istilah frekuensi di limpa, mereka bisa dibedakan berdasarkan ekspresi CD5 : sel B-1a (CD5⁺) dan sel B-1b (CD5⁻). Hal ini menunjukkan bahwa sel B regulator memiliki penanda dari sel B1 dan B2 [5].

Maturasi selanjutnya dari sel B akan berlangsung dalam organ limfoid perifer dimana ia akan mengalami pengaturan ulang genetik. Sel-sel tersebut akan masuk ke sirkulasi dan berpindah ke jaringan limfoid lainnya seperti lien dan *peyer's patch* dimana mereka akan mengalami

perkembangan lebih lanjut [29]. Sebuah langkah penting dari perkembangan B2 adalah interaksi antara sel yang berkembang ini dengan sitokin IL-7 dan *thymic stromal lymphopoietic* (TLSP) yang akan secara selektif meningkatkan produksi sel yang mengekspresikan pre-BCR [27].

Sel B dapat merespon secara langsung terhadap sebuah antigen selama antigen tersebut dapat berikatan dengan BCR. Antigen-antigen tersebut dapat menginduksi respon sel B tanpa bantuan dari sel T. Sel B yang teraktivasi mengekspresikan molekul MHC kelas I dan kelas II pada permukaan selnya, sehingga ia dapat mengeluarkan antigen intraselular maupun ekstraselular kepada CD4 T-*helper* (Th) dan CD8 T *cytotoxic*. Dengan adanya paparan berulang terhadap antigen yang sama, fungsi sel B sebagai APC dapat meningkat dan pengenalan terhadap antigen tersebut akan membuat sel B dan sel T saling mengaktivasi satu dengan yang lain. Sel B yang teraktivasi akan mensekresikan molekul kostimulator CD80 dan CD86 yang nantinya akan mengaktifkan sel T melalui CD28, serta membantu diferensiasi sel T menjadi menjadi sel Th2 yang mengekspresikan IL-4, -5, -10 dan -13 serta sel T *follicular helper* (Tfh) yang mensekresikan IL-21.

Sitokin-sitokin ini akan membantu ekspansi sel B memori yang diinduksi oleh CD40 (IL-4), CSR menjadi IgG4 atau IgE (IL-4) dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma dengan afinitas tinggi (IL-21) [30].

Selain berfungsi dalam memproduksi antibodi, seperti yang telah dibahas secara singkat sebelumnya, sel B memiliki fungsi untuk mengaktivasi sel T dengan cara mempresentasikan peptida antigen kepada reseptor sel T. Dalam menghadapi tumor, sel B dapat mensekresikan *tumor associated autoantibodies* dan sitokin inflamatori yang nantinya akan memodulasi sel T dan respon imun bawaan untuk merespon terhadap tumor tersebut. Sel B juga dapat mempengaruhi sel imun yang mengekspresikan reseptor Fc termasuk granulosit dan sel NK. Pada kondisi autoimun, sel B dapat memiliki fungsi immunosupresif [2,30].

Perbedaan sel B1 dan sel B2

Tabel 1. Perbedaan karakteristik sel B1 dan sel B2 [31].

	Sel B1	Sel B2
Masa produksi	Sejak dalam fetus	Sejak lahir
Lokasi	kavitas peritoneum dan pleura	organ limfoid sekunder
Reproduksi	mengalami pembaharuan diri mengalami produksi immunoglobulin secara spontan yang tinggi (tanpa rangsangan antigen) tidak membutuhkan sel T memiliki sedikit region N pada VCD junction memiliki lebih sedikit repertoar region V memiliki peran kecil dalam hipermutasi somatic	diperbaharui dari sumsum tulang belakang cenderung membutuhkan rangsangan terlebih dahulu dan tidak secara spontan memproduksi immunoglobulin membutuhkan sel T memiliki banyak region N pada VCD junction memiliki lebih banyak repertoar region V memiliki peran besar dalam hipermutasi somatic
Peran pembentukan memori	lebih sedikit	lebih banyak

■ Sel Limfosit T

Sel T atau limfosit memainkan peran sentral dalam imunitas seluler. Sel T mengalami proses maturasi dalam timus dari timosit, meskipun beberapa sel T maturasi dalam tonsil telah dilaporkan. Adanya reseptor sel T pada permukaan sel telah digunakan untuk membedakan sel T dari sel B dan *natural killer cells*. Pada manusia, penataan ulang sebagian besar sel T rantai alfa dan beta pada reseptor sel untuk membentuk sel T alfa beta T ($\alpha\beta$ T cells), yang terlibat dalam sistem imun adaptif telah ditunjukkan. Pada ruminansia, sel T gamma delta khusus, yang memiliki reseptor sel T invarian dengan keragaman terbatas untuk presentasi antigen efektif bagi sel T lainnya telah dilaporkan, dan dianggap sebagai bagian dari sistem imunitas *innate* [1].

Proses yang diduga terlibat dalam pembentukan sel T dalam timus meliputi pemilihan beta (melibatkan pembentukan rantai β fungsional dan rantai α fungsional) untuk akhirnya menghasilkan reseptor sel T $\alpha\beta$ fungsional; seleksi positif (yang melibatkan produksi sinyal oleh prekursor ganda-positif yang mengekspresikan reseptor terbatas *Major Histocompatibility* (MHC) kelas I atau II) [19] dan seleksi negatif (melibatkan penghilangan *thymocytes* yang mampu memicu autoimunitas). Aktivasi sel T terjadi melalui keterlibatan simultan reseptor sel T dan molekul ko-stimulator (seperti CD28) pada sel T oleh peptida MHC II dan molekul ko-stimulator pada sel penyaji antigen [1].

Seperti sel limfosit T alfa beta dan sel B, sel T gamma delta merupakan sel yang menggunakan susunan gen V, D, J untuk mengeluarkan berbagai

reseptor antigen. Sel T gamma delta merupakan sel T yang pertama muncul pada timus pada saat perkembangan ontogeni dan jumlahnya akan menurun setelah terbentuknya sel T alfa beta. Sel T gamma delta memproduksi sitokin yang serupa dengan sel T alfa beta dan menginisiasi respon sitotoksik saat teraktivasi. Jumlah sel T alfa beta pada darah perifer sekitar 4% dari total sel CD3+. Jumlah yang sama ditemukan pada sistem jaringan limfoid yang terorganisasi seperti tonsil, timus,

kelenjar limfa, serta pada sistem limfoid pada pencernaan dan kulit. Jumlah sel T gamma delta meningkat drastis pada saat infeksi (dapat mencapai 60% dari total sel T) dan berperan sebagai respon awal serta penghasil sitokin yang sangat penting, seperti IFN gamma pada infeksi *Listeria monocytogenes* dan IL-4 setelah infeksi *Nippostrongylus brasiliensis*. Pada infeksi infeksi tersebut sel T gamma delta muncul beberapa hari sebelum adanya respon sel T alfa beta [33].

Tabel 2. Fungsi dan Karakter dari Tipe-tipe Sel T [32].

Tipe Sel T	Tipe Reseptor Sel T	Koreseptor Glikoprotein	Molekul Penyaji Antigen	Stimulus Luar	Fungsi atau Karakteristik
Naif	Semua tipe	Semua koreseptor	Semua antigen penyaji	Semua stimulus	Belum terpapar antigen
Th1	A β	CD4	MHC II	Virus/ Bakteri intraseluler	Aktivasi makrofag, menyebabkan sel lain waspada terhadap infeksi virus, mengkarantina virus.
Th2	A β	CD4	MHC II	Parasit	Stimulasi sel eosinofil, basofil, dan sel mast dalam mengeliminasi parasit, stimulasi sel B untuk memproduksi antibodi IgE dan IgA
Th9	A β	CD4	MHC II	Parasit	Mendukung ekspansi sel T CD4+ dan pertahanannya, merekrut sel mast
Th17	A β	CD4	MHC II	Bakteri/Fungi ekstraseluler	Merekrut neutrofil, yang membunuh banyak bakteri dan fungi
<i>T-follicular helper</i> (Tfh)	A β	CD4	MHC II	Semua stimulus	Didalam folikel limpa dan tonsil, menstimulasi sel B dalam memproduksi antibodi berafinitas tinggi
Sel T regulator (Treg)	A β	CD4	MHC II	Tidak tersedia	Mengatur aktivasi dan proliferasi sel T
Limfosit sel T sitotoksik (CTL)	A β	CD8	MHC I	Semua stimulus	Melepaskan vesikel yang mengandung perforin, yang melubangi sel target, dan granzim, yang menginduksi apoptosis, ke dalam sel terinfeksi, dan menghancurkan sel tersebut.
Sel Memori Sentral (Tcm)	$\alpha\beta$	CD4 atau CD8	MHC II atau MHC I	Semua stimulus	Berespon terhadap infeksi sekunder dengan berproliferasi, bersirkulasi di dalam darah, organ perifer, dan organ limfoid, melawan infeksi sekunder, perannya lebih sedikit dari sel Tem, lebih fokus pada proliferasi
Sel Memori Efektor (Tem)	A β	CD4 atau CD8	MHC II atau MHC I	Semua stimulus	Berpindah-pindah di dalam jaringan melawan infeksi sekunder, bersirkulasi lewat suplai darah tapi menghindari organ limfoid (limpa, limfonodi, pembuluh limfatik), kurang proliferasif dibanding Tcm
Sel <i>Tissue-Resident Memory</i> (Trm)	A β	CD4 atau CD8	MHC II atau MHC I	Semua stimulus	Tetap berada dalam jaringan yang sebelumnya menjadi tempat perlawanan infeksi dan kini melawan infeksi sekunder, tidak bersirkulasi dalam darah atau organ limfatik
Sel Memori Virtual	A β	CD4 atau CD8	Berespon terhadap sitokin, bukan antigen	Semua stimulus	Sel yang tidak terpapar antigen meninggalkan timus dan menjadi sel memori teraktivasi tanpa terpapar antigen terlebih dahulu, sitokin bisa mengaktivasi tipe sel ini, penting pada awal kehidupan, saat sistem imun belum terpapar banyak antigen, dan diakhir kehidupan, saat sistem imun melemah.
<i>Innate Memory</i>	A β	CD4 atau CD8	Berespon terhadap sitokin, bukan antigen	Semua stimulus	Sel memori yang belum terpapar antigen yang berkembang dan teraktivasi di timus.
Memori Punca Sel T $\gamma\delta$	A β $\Gamma\delta$	CD4 atau CD8 CD4 atau CD8	MHC II atau MHC I CD277	Antigen terbatas MHC Bakteri	Progenitor seperti sel punca dari seluruh sel T paska timus (memori dan efektor) Pada manusia mengenali pirofosfat perantara dalam sintesis lipid bakteri. Sel ini dapat ditemukan pada manusia di darah perifer, bisa mengenali antigen lain juga (masih sedikit yang diketahui dari sel jenis ini)

Kemampuan sel T gamma delta dalam berikatan dengan antigen salah satunya adalah karena bentuk struktur unik yang melibatkan loop CDR3 yang terdiri dari Tgs, TCR alfa beta dan TCD gamma delta. Kemampuan mengenali antigen dari TCR gamma delta lebih serupa dengan immunoglobulin (Ig) daripada TCR alfa beta; dan dapat merespon terhadap berbagai macam stimuli (infeksi HSV, M. tuberculosis, polimiositis dan CMV) dengan berbagai macam respon juga. Selain infeksi, sel T gamma delta juga merespon terhadap molekul lipid seperti cardiolipin, sulfatide atau *alfa-galactosylceramide* [33,34].

Beberapa penelitian menunjukkan jumlah besar sel T gamma delta pada jaringan mukosa perifer, seperti lapisan kulit, kavitas peritoneum dan paru-paru normal, mensekresikan IL-17 secara cepat saat terjadi infeksi ataupun gangguan imun. Sel-sel yang dimaksud ini diduga berasal dari timosit gamma delta fetal atau postnatal (dikenal sebagai sel T delta gamma 17 innate). Kemampuan sel T gamma delta dalam memproduksi IL-17 ini mendukung pandangan bahwa sel T gamma delta berperan dalam membentuk kekebalan terhadap infeksi [33,35,36]

Saat ini telah ditemukan ada 2 macam sel T gamma delta; yaitu: sel T gamma delta 17 alamiah (*natural Tgammadelta17 cells*)-yang berperan sebagai efektor terhadap inflamasi yang merespon terhadap sitokin dan kemokin pada organ timus fetal dan neonatal untuk memulai respon segera dan yang kedua adalah sel T gamma delta 17 diinduksi (*induced Tgammadelta17 cells*) yang terbentuk secara cepat sebagai akibat langsung dari antigen tanpa keperluan ekspansi klonal [33].

Regulasi dari sel neutrofil penting untuk meregulasi sitokin, serta pembersihan dari neutrofil yang mati akan mempengaruhi pola sekresi sitokin dari makrofag yang nanti juga akan mempengaruhi kaskade respon sel imun adaptif. Sel T gamma delta berperan dalam meregulasi infiltrasi dari neutrofil, sehingga ia juga berperan dalam perkembangan dan respon dari sel T alfabetik dan sel B. Karakterisasi dari ligand TCR dan peran dari TCR gamma delta dalam memicu aktivasi sel T gamma delta akan membuahkan beberapa mekanisme unik. Contohnya: mode pengenalan antigen seperti Ig dan rendahnya pembatasan thymic pada repertoar antigen spesifik sel T gamma delta membuat sel T gamma delta mampu mengenali antigen dengan sifat genetik dan molekular yang berbeda, seperti epitop dari struktur molekul yang berbeda dan terekspos pada permukaan sel [37].

Kehadiran sel T gamma delta melalui jalur kostimulator melibatkan reseptor alamiah untuk

merespon sebuah mikroba atau kelainan fisiologis lain dapat meningkatkan kemampuan anti infeksi dan anti tumor serta memberikan kemampuan untuk mengidentifikasi kerusakan pertahanan epitel. Walaupun banyak penelitian terkini yang mengedepankan fungsi sel T gamma delta dalam perannya untuk menginisiasi proses inflamasi, berbagai macam penelitian telah menunjukkan bahwa sel T gammadelta juga dapat muncul pada fase akhir dari infeksi dimana jumlah pathogen sudah menurun. Pada kasus-kasus demikian, diperkirakan bahwa reaksi inflamasi berkepanjangan berkorelasi dengan turunnya kadar sel T gamma delta [33].

Dalam beberapa tahun terakhir, telah ditunjukkan bahwa sel T terlibat di seluruh spektrum fisiologi dan patologi jaringan, tidak hanya dalam reaksi atau penyakit yang dianggap sebagai imunologis tulen, tetapi juga, mengutip beberapa contoh, dalam metabolisme, dalam perbaikan jaringan, pada dysbiosis, dan pada kehamilan. Penelitian dasar pada sel T juga telah menjadi cikal bakal lahirnya era baru imunoterapi yang melibatkan banyak peneliti dalam menemukan obat untuk kanker [4].

■ Kesimpulan

Pengetahuan dan pemahaman mengenai bagaimana suatu mekanisme sistem imunitas bekerja dapat membantu mempelajari perjalanan suatu penyakit dan cara mengatasinya. Sel limfosit B secara klasik dikenal berperan dalam produksi antibodi dan meregulasi keseimbangan sistem imunitas tubuh. Review artikel ini menjelaskan tentang peranan penting sel limfosit B, yang terdiri dari sel limfosit B1 dan B2, dalam respon imunitas adaptif, ragam jenisnya, karakteristik, cara aktivasi, dan berbagai penemuan baru terkait pembentukan serta mekanisme kerja limfosit. Dilaporkan bahwa sel B dapat terinfeksi bakteri pathogen seperti *Salmonella*, *Francisella*, *Moraxella*, dan *Mycobacterium*, dan berespon terhadap infeksi bakteri tersebut. Sel limfosit T dikenal memiliki peranan dalam penghasilan sitokin proinflamasi, aktivitas sitotoksik, dan regulasi sel imun lain seperti neutrofil. Keterlibatan sel T tidak terbatas pada spektrum fisiologi dan patologi jaringan, namun juga t dalam metabolisme, perbaikan jaringan, dysbiosis, dan kehamilan; serta imunoterapi penyakit keganasan.

■ Daftar Pustaka

- [1] O. Orakpoghenor, D. O. Avazi, T. P. Markus, and O. S. Olaolu, "Lymphocytes : A Brief Review -," vol. 3, no. June, pp. 4–8, 2019.
- [2] G. Rosario-p, "The development of B lymphocytes Introduction," Universiteit Utrecht, 2009.
- [3] Y. Dachlan, "Immune System. Course Material. Doctoral Program," Faculty of Medicine : Airlangga University, 2019.
- [4] M. D. Cooper and J. F. A. P. Miller, "Discovery of 2 Distinctive Lineages of Lymphocytes, T Cells and B Cells, as the Basis of the Adaptive Immune System and Immunologic Function: 2019 Albert Lasker Basic Medical Research Award," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 322, no. 13. pp. 1247–1248, 2019.
- [5] J. I. Castañeda-sánchez, A. Rosa, M. Duarte, M. L. Domínguez-lópez, J. J. De Cruz-lópez, and J. Luna-herrera, "Lymphocyte Updates - Cancer, Autoimmunity and Infection," *Lymph. Updat. - Cancer, Autoimmun. Infect.*, 2017, doi: 10.5772/66613.
- [6] N. Baumgarth, J. W. Tung, and L. A. Herzenberg, "Inherent specificities in natural antibodies: A key to immune defense against pathogen invasion," *Springer Seminars in Immunopathology*, vol. 26, no. 4. pp. 347–362, 2005.
- [7] K. Hayakawa, R. R. Hardy, L. A. Herzenberg, and L. A. Herzenberg, "Progenitors for Ly-1 b cells are distinct from progenitors for other b cells," *J. Exp. Med.*, vol. 161, no. 6, pp. 1554–1568, 1985.
- [8] N. Baumgarth, "The double life of a B-1 cell: Self-reactivity selects for protective effector functions," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 11, no. 1, pp. 34–46, 2011.
- [9] N. Solvason *et al.*, "Cyclin d2 is essential for BCR-mediated proliferation and CD5 B cell development," *Int. Immunol.*, vol. 12, no. 5, pp. 631–638, 2000.
- [10] E. Montecino-Rodriguez and K. Dorshkind, "B-1 B Cell Development in the Fetus and Adult," *Immunity*, vol. 36, no. 1, pp. 13–21, 2012, doi: 10.1016/j.immuni.2011.11.017.
- [11] M. Y. Chou *et al.*, "Oxidation-specific epitopes are dominant targets of innate natural antibodies in mice and humans," *J. Clin. Invest.*, vol. 119, no. 5, pp. 1335–1349, 2009.
- [12] L. Kulik *et al.*, "Pathogenic Natural Antibodies Recognizing Annexin IV Are Required to Develop Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury," *J. Immunol.*, vol. 182, no. 9, pp. 5363–5373, 2009.
- [13] F. Martin, A. M. Oliver, and J. F. Kearney, "Marginal zone and B1 B cells unite in the early response against T-independent blood-borne particulate antigens," *Immunity*, vol. 14, no. 5, pp. 617–629, 2001.
- [14] N. Baumgarth, "The double life of a B-1 cell: Self-reactivity selects for protective effector functions," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 11, no. 1, pp. 34–46, 2011.
- [15] Y. S. Choi and N. Baumgarth, "Dual role for B-1a cells in immunity to influenza virus infection," *J. Exp. Med.*, vol. 205, no. 13, pp. 3053–3064, 2008.
- [16] K. Suzuki, M. Maruya, S. Kawamoto, and S. Fagarasan, "Roles of B-1 and B-2 cells in innate and acquired IgA-mediated immunity," *Immunological Reviews*, vol. 237, no. 1. pp. 180–190, 2010.
- [17] L. A. De-Gennaro, A. F. Popi, S. R. de Almeida, J. D. Lopes, and M. Mariano, "B-1 cells modulate oral tolerance in mice," *Immunol. Lett.*, vol. 124, no. 2, pp. 63–69, 2009.
- [18] C. H. Kim, "B cell-helping functions of gut microbial metabolites," *Microb. Cell*, vol. 3, no. 10, pp. 529–531, 2016.
- [19] P. Shen *et al.*, "IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases," *Nature*, vol. 507, no. 7492, pp. 366–370, 2014.
- [20] U. M. Selvaraj, K. Poinsette, V. Torres, S. B. Ortega, and A. M. Stowe, "Heterogeneity of B Cell Functions in Stroke-Related Risk, Prevention, Injury, and Repair," *Neurotherapeutics*, vol. 13, no. 4. pp. 729–747, 2016.
- [21] [K. A. Young, X. S. Chen, V. M. Holers, and J. P. Hannan, "Isolating the Epstein-Barr virus gp350/220 binding site on complement receptor type 2 (CR2/CD21)," *J. Biol. Chem.*, vol. 282, no. 50, pp. 36614–36625, 2007.
- [22] O. L. Hatton, A. Harris-Arnold, S. Schaffert, S. M. Krams, and O. M. Martinez, "The interplay between Epstein-Barr virus and B lymphocytes: Implications for infection, immunity, and disease," *Immunol. Res.*, vol. 58, no. 2–3, pp. 268–276, 2014.
- [23] U. C. Meier, G. Giovannoni, J. S. Tzartos, and G. Khan, "Translational Mini-Review Series on B cell subsets in disease. B cells in multiple sclerosis: Drivers of disease pathogenesis and Trojan horse for Epstein-Barr virus entry to the central nervous system?," *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 167, no. 1. pp. 1–6, 2012.
- [24] K. Nothelfer, P. J. Sansonetti, and A. Phalipon, "Pathogen manipulation of B cells: The best defence is a good offence," *Nature Reviews Microbiology*, vol. 13, no. 3. pp. 173–184, 2015.
- [25] Y. Souwer *et al.*, "B Cell Receptor-Mediated Internalization of Salmonella: A Novel Pathway for Autonomous B Cell Activation and Antibody Production," *J. Immunol.*, 2009.
- [26] K. Kubelkova and Z. Krocova, "the Role of B Cells in Intracellular," in *B cells: Molecular Biology, Developmental Origin and Impact on the Immune System*, Cell Biolo., no. October, L. R. Robert L. Montes, Ed. Nova Science Publishers, 2013, pp. 1–43.
- [27] C. A. J. Vosshenrich, A. Cumano, W. Müller, J. P. Di Santo, and P. Vieira, "Pre-B cell receptor expression is necessary for thymic stromal

- lymphopoietin responsiveness in the bone marrow but not in the liver environment,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 30, pp. 11070–11075, 2004.
- [28] T. Nagasawa, “Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development,” *Nature Reviews Immunology*, vol. 6, no. 2, pp. 107–116, 2006.
- [29] D. C. Hargreaves *et al.*, “A coordinated change in chemokine responsiveness guides plasma cell movements,” *J. Exp. Med.*, vol. 194, no. 1, pp. 45–56, 2001.
- [30] M. R. Ehrenstein and C. A. Notley, “The importance of natural IgM: Scavenger, protector and regulator,” *Nature Reviews Immunology*, vol. 10, no. 11, pp. 778–786, 2010.
- [31] H. De Haard, “The Development of B Lymphocytes,” Universiteit Utrecht, 2010.
- [32] A. P. Immunopaedia, Bellanti JA, Taylor, “Overview of T Cell Subsets,” *Basics Immune Syst.*, 2017.
- [33] Y. Chien, C. Meyer, and M. Bonneville, “ $\gamma\delta$ T Cells: First Line of Defense and Beyond,” *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 32, no. 1, pp. 121–155, 2014.
- [34] E. J. Adams, Y. H. Chien, and K. C. Garcia, “Structure of a $\gamma\delta$ T cell receptor in complex with the nonclassical MHC T22,” *Science (80-.)*, vol. 308, no. 5719, pp. 227–231, 2005.
- [35] Y. Cai *et al.*, “Pivotal Role of Dermal IL-17-Producing $\gamma\delta$ T Cells in Skin Inflammation,” *Immunity*, vol. 35, no. 4, pp. 596–610, 2011.
- [36] M. Bonneville, R. L. O’Brien, and W. K. Born, “ $\gamma\delta$ T cell effector functions: A blend of innate programming and acquired plasticity,” *Nature Reviews Immunology*, vol. 10, no. 7, pp. 467–478, 2010.
- [37] C. Nathan, “Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities,” *Nature Reviews Immunology*, vol. 6, no. 3, pp. 173–182, 2006.