

## Regülatör B Hücreler ve Fonksiyonları

**Mehmet Ali Karaselek<sup>1</sup>**

### Özet

B hücreler immün sistemde enflamasyonu ve immün yanıtları düzenleyen hücrelerdir. B hücreleri tipik olarak antikor üretme, sekonder antijen sunan hücre ve çeşitli immün regülatör sitokinler üretme yetenekleriyle karakterize edilirler. Regülatör B hücre (Breg)'ler ise, enfeksiyon, alerji, otoimmün hastalıklar, transplantasyon ve kanser dahil olmak üzere birçok durumlarda önemli rol oynayan B hücre alt grubudur. Breg hücreler immün regülasyon fonksiyonlarını salgıladıkları sitokin ve diğer immün hücrelerle temas yoluyla gerçekleştirir (Wang ve ark. 2020). Bu çalışmada Breg hücrelerin fenotipi, fonksiyonu, immün sistemdeki görevleri, otoimmün ve alerjik hastalıkları ile kanserdeki rolleri tartışılacaktır.

### Giriş

B hücreler immün sistemde enflamasyonu ve immün yanıtları düzenleyen hücrelerdir. B hücreleri tipik olarak antikor üretme, sekonder antijen sunan hücre ve çeşitli immün regülatör sitokinler üretme yetenekleriyle karakterize edilirler. Regülatör B hücre (Breg)'ler ise, enfeksiyon, alerji, otoimmün hastalıklar, transplantasyon ve kanser dahil olmak üzere birçok durumlarda önemli rol oynayan B hücre alt grubudur. Breg hücreler immün regülasyon fonksiyonlarını salgıladıkları sitokin ve diğer immün hücrelerle temas yoluyla gerçekleştirir (Wang ve ark. 2020). Bu çalışmada Breg hücrelerin fenotipi, fonksiyonu, immün sistemdeki görevleri, otoimmün ve alerjik hastalıkları ile kanserdeki rolleri tartışılacaktır.

### B Hücre Gelişimi ve Majör B Hücre Tipleri

B hücreler ilk defa 1965 yılında Cooper ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Cooper ve ark. 1965). İnsanlarda B hücreleri, kemik iliğindeki (BM)

---

1 Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Konya, ORCID: 0000-0003-3201-8945

hematopoietik kök hücrelerden (HSC) köken alır. Gelişimsel süreç içsel bir programı izlese de büyüme faktörleri ve sitokin kaynağı olan BM stroma hücreleri ile B hücresi öncülleri arasındaki yakın temas farklılaşma/hayatta kalma açısından kritik öneme sahiptir. BM stroma hücreleri mezenkimal kök hücreler ve osteoblastlar ile HSC ve B hücresi öncülerinin bulunduğu özel nişler içeren endotel hücrelerini barındırır. Yani bölgede bulunan adezyon molekülleri ve integrinler stroma hücreleri ile HSC ve B hücre öncülleri arasındaki etkileşimleri kuvvetlendirerek bu hücrelerin kendini yenilemesini ve farklılaşmasını kolaylaştırır (Eibel ve ark. 2014).

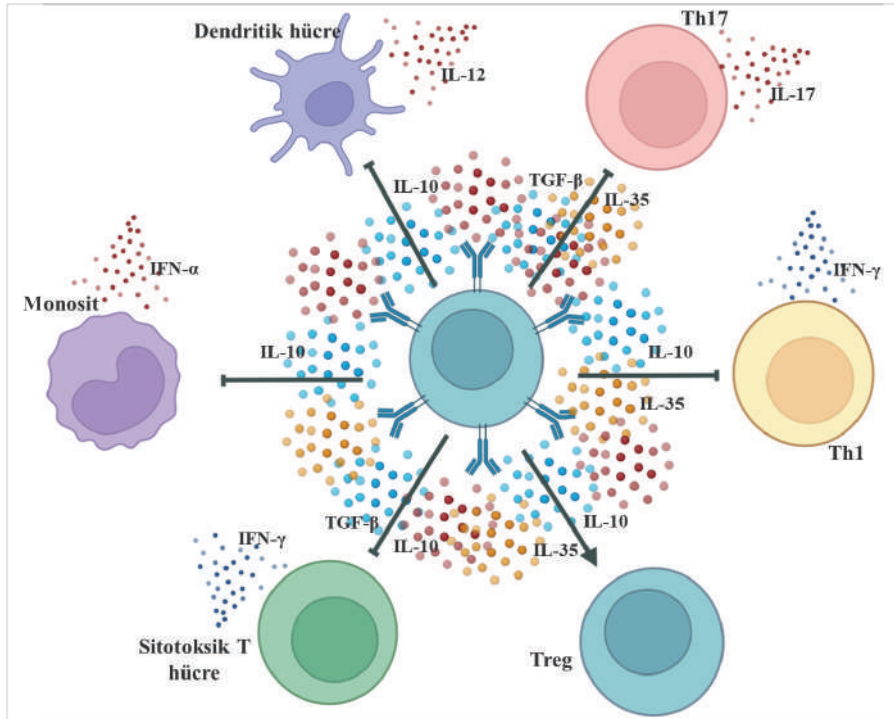
Kemik iliği kökenli B hücreleri immatür aşamadan matür aşamaya geçişte bir dizi farklılaşma aşamasını (pre-B, pro-B, transisyonel B) takip eder (Ghia ve ark. 1998). Plazma hücrelerine farklılaşma sırasında aktive B hücrelerinde standart B hücre markırları olan CD19, yüzey immünoglobulin (Ig), Pax5 downregüle iken etkin protein katlanması için gerekli olan IRF4, Blimp-1, XBPI transkripsiyon faktör ekspresyonları upregüledir (Fairfax ve ark. 2008). Bu süreçte, B hücreleri, yüksek proliferasyon ve efektör bölgelere göç ile karakterize edilen bir ara plazmablast aşamasından geçerek olgun B hücreler haline gelirler (Nutt ve ark. 2015). Eksprese ettikleri bu yüzey belirteçlerine göre de B hücre farklılaşma aşamaları belirlenir.

B hücreleri, plazmositlere farklılaşma ve antikor üretme yetenekleri ile karakterize edilmiştir. Antikorlar, konakçıyı enfeksiyonlara karşı korumada önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte, otoreaktif B hücrelerinin oluşumu, konakçıya zararlı etkileri olan otoantikorlar gelişimini neden olur. Ek olarak, B hücreleri, antikor üretiminin ötesinde otoimmün hastalıkların patogeneğinde kritik bir rol oynar (Matsushita 2019). Shlomchik ve ark. ilk olarak sistemik bir lupus eritematozus (SLE) fare modelinde B hücrelerinin antikor üretiminin yanında başka bir rolünün olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu sonuçlar, B hücrelerinin, antijen sunan hücre işlevi, T-B hücresi etkileşimleri ile patojenik CD4+ T hücresi aktivasyonunu teşvik ederek otoimmünite gelişimine neden olabileceğini göstermektedir (Shlomchik ve ark. 1994). B hücreler bu özellikleri nedeniyle, otoimmün hastalıkları teşvik edici bir role sahip olup çok çeşitli otoimmün bozukluklarda potansiyel terapötik hedeflerdir. Örneğin, anti-CD20 antikoru ile B hücrelerin depleksiyonunun, idiyopatik otoimmün trombositopeni, anti-nötrofil sitoplazmik antikorla ilişkili vaskülit, romatoid artrit ve multipl skleroz gibi hastalıkların tedavisinde de öngörülemeyen önemli bir etkinliğe sebep olduğu gösterilmiştir (Matsushita 2019). Anti-CD20 antikoru olan rituximab ile B hücresi depleksiyon tedavisinin, SLE'li bazı hastalarda dramatik bir etkiye sahip olduğu bildirilmesine karşın SLE'li hastalarda rituksimabın faz III denemeleri sonlanım noktalarına ulaşamamıştır (Merrill ve ark.

2010). Bu etkisizlik, yalnızca efektör B hücrelerinin değil, aynı zamanda Breg hücrelerinin de depleyasyonu sonucu oluştuğunu düşündürmektedir. Efektör B hücreler immün yanıtları düzenlerken, Breg hücreler immün yanıtların inhibisyonuna neden olur (Wang ve ark. 2020). Breg hücreler salgıladıkları anti-enflamatuvar sitokinler aracılığıyla otoimmün hastalıkların önlenmesinde koruyucu bir görev üstlenmektedir.

### **Regülatör B Hücreler (Breg)**

İmmatüre ve matüre B hücreleri ile plazmablastlar, antijen tanıma veya farklı uyarılara yanıt olarak Breg hücrelerine farklılaşabilirler (Jansen ve ark. 2021). İmmün yanıtların negatif düzenleyicisi olan “regülatör B hücreleri”, B hücreleri alt grubunun yeni bir bileşeni olarak kabul edilmiştir. Breg hücreleri, basit hipersensive yanıtlarından kompleks sistemik otoimmün hastalıklara kadar birçok süreçte önemli bir rol oynamaktadır (Matsushita 2019; Neu ve Dittel 2021). Yapılan çalışmalarda düzenleyici fonksiyonlara sahip farklı B hücresi alt kümeleri bununla birlikte, B hücre alt kümeleri fenotipik özellikleri ve eksprese ettikleri baskılayıcı sitokinlerde farklılıklar bulunmaktadır (Jansen ve ark. 2021). Genel olarak, Breg hücreler tarafından üretilen interlökin (IL)-10, transforming büyüme faktörü (TGF)- $\beta$  ve IL-35 olmak üzere üç baskılayıcı sitokin tanımlanmakla birlikte CD1d ve PD-L1 gibi yüzey moleküllerini de eksprese ettikleri bildirilmiştir (Catalán ve ark. 2021). Breg hücre sınıflamasında hem fikir olunmuş bir durum olmamakla birlikte, genel olarak salgıladıkları sitokinlere göre IL-10<sup>+</sup>Breg, IL-35<sup>+</sup>Breg ve TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Breg olmak üzere üç grupta gruplandırılmaktadır (Mizoguchi ve Bhan 2006; Shen ve Fillatreau 2015; Baba ve ark. 2020; Jansen ve ark. 2021). Breg hücreler salgıladıkları sitokinler aracılığıyla diğer immün sistem hücreleri üzerine etki ederek regülatör fonksiyonlarını yerine getirmektedirler (Rosser ve Mauri 2015) (Şekil 1).



Şekil 1. Breg hücrelerinin fonksiyonel özellikleri (Rosser ve Mauri (2015)'nin çalışmasından uyarlanmıştır)

### IL-10 Salgılayan Regülatör B Hücreler (IL-10<sup>+</sup>Breg)

IL-10, antijen sunumunu etkili bir şekilde baskılayan ve zayıflatılmış immün yanıtlara yol açan güçlü bir anti-enflamatuvar sitokindir (Ouyang ve O'Garra 2019). IL-10 üreten Breg (IL-10<sup>+</sup>Breg) hücreleri, üstlendikleri kritik işlevlerden dolayı immün yanıtları düzenleyen ana B hücre alt kümesi olarak kabul edilmektedir. IL-10 eksikliği olan farelerde yapılan çalışmalar, B hücresi eksikliği olan hayvanlara çok benzeyen ciddi, iyileşmeyen otoimmün ensefalomyelit (EAE) fenotipinin geliştiğini ortaya koymuştur (Bettelli ve ark. 1998). Wolf ve ark. EAE fenotipinin iyileşmesi için B hücresinin gerekliliğini göstermişlerdir (Wolf ve ark. 1996). İlave olarak Fillatreau ve ark., B hücre kaynaklı IL-10'un EAE'nin negatif düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını rapor etmişlerdir (Fillatreau ve ark. 2002).

İnsanlarda Breg periferik kan B hücrelerinin <math><1\%</math>'ini temsil eder. İnsan IL-10<sup>+</sup>Breg hücreleri, CD19<sup>+</sup>CD24<sup>high</sup>CD27<sup>+</sup> (bellek) veya CD19<sup>+</sup>CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup> (immatüre) fenotipinde olup T hücreler tarafından üretilen tümör nekrosis faktör (TNF)- $\alpha$  / interferon (IFN)- $\gamma$  üretimini inhibe

eder ve monosit fonksiyonlarını düzenler (Matsushita 2019). Ayrıca, çeşitli otoimmün hastalıkları olan hastalarda IL-10<sup>+</sup>Breg hücrelerinin baskılayıcı kapasitesinin azaldığı veya bulunmadığı da rapor edilmiştir (Matsushita ve ark. 2016). Başka bir çalışmada IL-10<sup>+</sup>Breg hücrelerin yardımcı T (Th) hücre 2 ve Th17 aracılı enflamasyonu baskıladıkları, Treg/efektör T hücre oranını arttırdıkları ve efektör T hücrelerinin apoptozunu indükledikleri gösterilmiştir (Brosseau ve ark. 2018). Bu nedenle, IL-10<sup>+</sup>Breg hücreleri, immün yanıtları baskılamada birincil öneme sahip Breg alt grubudur.

### **IL-35 Salgılayan Düzenleyici B Hücreler (IL-35<sup>+</sup>Breg)**

IL-35, Ebi3 ve IL-12p35 heterodimerlerinden oluşan IL-12 sitokin ailesinin bir üyesidir. Önceki çalışmalarda IL-35 üretiminin yalnızca Treg hücreleri tarafından salgılandığı düşünülmeye karşın, farelerde yapılan çalışmalarda B hücreleri tarafından da IL-35 üretiminin olduğu ve immün regülasyona katkı sağladığı gösterildi. Ek olarak, B hücre kaynaklı IL-35'in, EAE'yi ve otoimmün üveiti baskıladığı da rapor edilmiştir. IL-10, CD138<sup>high</sup> plazma hücreleri tarafından da üretilmekle birlikte, B hücreleri ya IL-10 ya da IL-35 üretir (Shen ve ark. 2014). IL-35<sup>+</sup>Breg'in fenotipik özellikleri konusunda net bir durum olmamakla birlikte farelerde yapılan çalışmalarda IL-35 salgılayan hücrelerin CD138<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup>IgA<sup>+</sup> fenotipinde olduğunu bildirmiştir (Wang ve ark. 2014; Yu ve ark. 2018; Catalán ve ark. 2021). Bu bilgiler ışığında, IL-10 ve IL-35'in farklı plazma hücre alt kümeleri tarafından üretildiğini IL-10 ve IL-35'in immün sistemde paralel olarak işlev gördüğü düşünülmektedir (Matsushita 2019). IL-35<sup>+</sup>Breg hücreler tarafından salgılanan IL-35, immün baskılayıcı mekanizmalarını, IL-35 reseptörü tarafından sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT)1/STAT3 yolak aktivasyonu yoluyla gerçekleştirir. IL-35<sup>+</sup>Breg hücreler makrofajların antijen sunma fonksiyonunu, T ve B hücrelerin enflamatuvar özelliklerini negatif yönde düzenlerken Treg hücrelerin ekspansiyonu da pozitif yönde düzenlemektedir (Wang ve ark. 2014).

### **TGF-β Salgılayan Düzenleyici B Hücreler (TGF-β<sup>+</sup>Breg)**

TGF-β, pleiotropik özelliğe sahip olan bir sitokin olup, self tolerans ve otoimmünitede önem rol oynamaktadır (Li ve ark. 2006; Matsushita 2019). TGF-β, CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin Treg hücrelerine farklılaşması ve olgunlaşmamış dendritik hücrelerin tolerojenik dendritik hücrelere dönüşmesini sağlar. TGF-β'nın ana kaynağı Treg hücreler olmasına karşın, B hücrelerin de TGF-β ürettiği gösterilmiştir. Natarajan ve ark. yaptığı çalışmada, B hücrelerinin negatif regülasyonunun IL-10'a bağlı olmamasına karşın TGF-β'ya bağımlı olduğu rapor edilmiştir. İlave olarak aynı çalışmada

TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Breg hücrelerinin, CD5'i eksprese ettiği ve CD4<sup>+</sup> T hücrelerini Treg hücrelerine farklılaşmasını uyardığı da gösterilmiştir (Natarajan ve ark. 2012). TGF  $\beta$ <sup>+</sup>Breg hücrelerin fenotipi kesin olarak tanımlanmamakla birlikte farelerdeki çalışmalarda CD5<sup>+</sup> veya CD25<sup>hi</sup>CD69<sup>hi</sup> B hücre popülasyonlarında; insanlarda yapılan çalışmalarda transisyonel B hücre alt grubunda tanımlanmıştır (Natarajan ve ark. 2012; Wang ve ark. 2015). Farelerde yapılan bir çalışmada TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Breg hücrelerinin gıda alerjisi kaynaklı bağırsaklarda oluşan inflamasyonu da baskıladığı bildirilmiştir (Liu ve ark. 2013). Ayrıca farelerde TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Breg hücrelerinin transplantasyonda Treg hücre oluşumunu indüklediği ve greft toleransını desteklediği de gösterilmiştir (Lee ve ark. 2014). TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Breg hücrelerinin alerji ve kanser de önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Lee-Chang ve ark. 2013; Wang ve ark. 2015). TGF- $\beta$ <sup>+</sup> Breg'lerin CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinde anerjiyi tetiklediği de bildirilmiştir. Spesifik olarak B hücrelerinde TGF- $\beta$  eksikliği olan transgenik farelerde yapılmış bir çalışmada, kontrole kıyasla daha hızlı EAE geliştirdiği bildirilmiştir (Bjarnadóttir ve ark. 2016). TGF- $\beta$ <sup>+</sup>Breg hücreleri ile ilgili veriler literatürde sınırlı olmakla birlikte, şu anki bilgiler Treg oluşumuna önemli katkı sağladığını düşündürmektedir.

### **Breg Hücreler ve Otoimmün Hastalıklar**

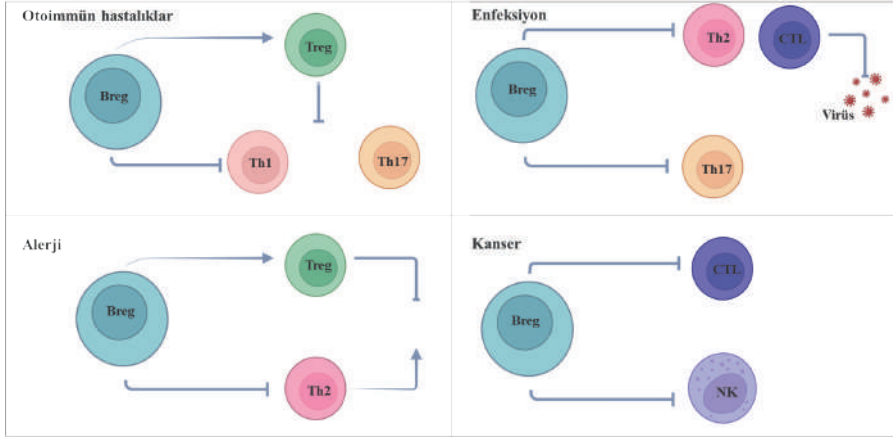
Breg hücrelerin birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı mekanizma Şekil 2'de özetlenmiştir (Jansen ve ark. 2021). Multipl skleroz (MS) fare modelinde yapılan bir çalışmada B hücrelerin olası EAE gelişiminde baskılayıcı rolü olduğunun gösterilmesi üzerine, B hücrelerin otoimmün hastalıklarda koruyucu bir rolünün olabileceği düşünülmüştür (Wolf ve ark. 1996). 1996 yılında yapılan bu çalışmadan sonra Breg ve otoimmün hastalıkları içeren birçok çalışma yayınlanmıştır.

MS'li fare modelinde yapılan bir çalışmada IL-10<sup>+</sup>Breg hücrelerinin yokluğunun, proinflamatuvar tip 1 immün yanıtıza neden olduğu ve hastalık durumunda hiçbir gerileme olmadığı rapor edilmiştir (Fillatreau ve ark. 2002). Benzer şekilde başka bir çalışmada, CD19 eksikliği olan farelerde, EAE'nin şiddetinin arttığı ve iyileşme süresinin uzadığını gösterilmiştir (Matsushita ve ark. 2016). MS hastalarındaki insan çalışmalarında, Breg hücrelerinin frekanslarının değişip değişmediği net olarak belirlenmemiş olup bir çalışmada normal düzeyde Breg hücrelerinin olduğu başka bir çalışmada Breg hücrelerinin azaldığı rapor edilmiştir (Hirotani ve ark. 2010; Michel ve ark. 2014). Şu anki bilgiler ışığında MS hastalığında Breg hücrelerinin uyarılmasının terapötik olarak olumlu etkilere neden olabileceği düşünülmektedir (Jansen ve ark. 2021).

Romatoid artrit (RA) ve SLE patogeneğinde Breg hücrelerin rolünün olabileceği düşünülmekte olup, RA hastalarında Breg hücre sayısının azaldığı ve baskılama yeteneklerinin bozulduğu gösterilmiştir (Ummarino 2017; Ma ve ark. 2019). RA hastalarında,  $CD19^+CD24^{hi}CD38^{hi}$  Breg hücrelerinin T hücrelerini Treg veya Th17 yönünde farklılaşma yeteneğinin azaldığı bildirilmiştir (Flores-Borja ve ark. 2013).  $IL-35^+$ Breg ve  $IL-10^+$ Breg hücre yüzdesinin, SLE hastalarında sağlıklı kontrollere göre azaldığı, SLE hastalığının aktivitesi ile  $IL-35^+$ Breg hücreleri arasında ters bir korelasyon olduğu ve  $IL-10^+$ Breg hücrelerinin yüksek olduğu hastaların hafif klinikte olduğu rapor edilmiştir (Burlock ve ark. 2018; Ye ve ark. 2019).

### Breg Hücreler ve Alerjik Hastalıkları

Astım, alerjik rinit, gıda alerjisi ve atopik dermatit gibi başlıca kronik alerjik hastalıklarda Breg frekansları sağlıklı bireylere göre farklılık göstermektedir (Jansen ve ark. 2021). Astım ve atopik dermatit hastalarında,  $CD19^+CD24^{hi}CD27^+$  Breg hücrelerinin mutlak sayı ile frekanslarının azaldığı ve azalmanın hastalık şiddeti ile korele olduğu, alerjik rinitli hastalarda ise  $CD19^+CD24^{hi}CD27^+$  Breg hücre frekanslarının arttığı bildirilmiştir (Luo ve ark. 2018; Wirz ve ark. 2019; Yoshihara ve ark. 2019).

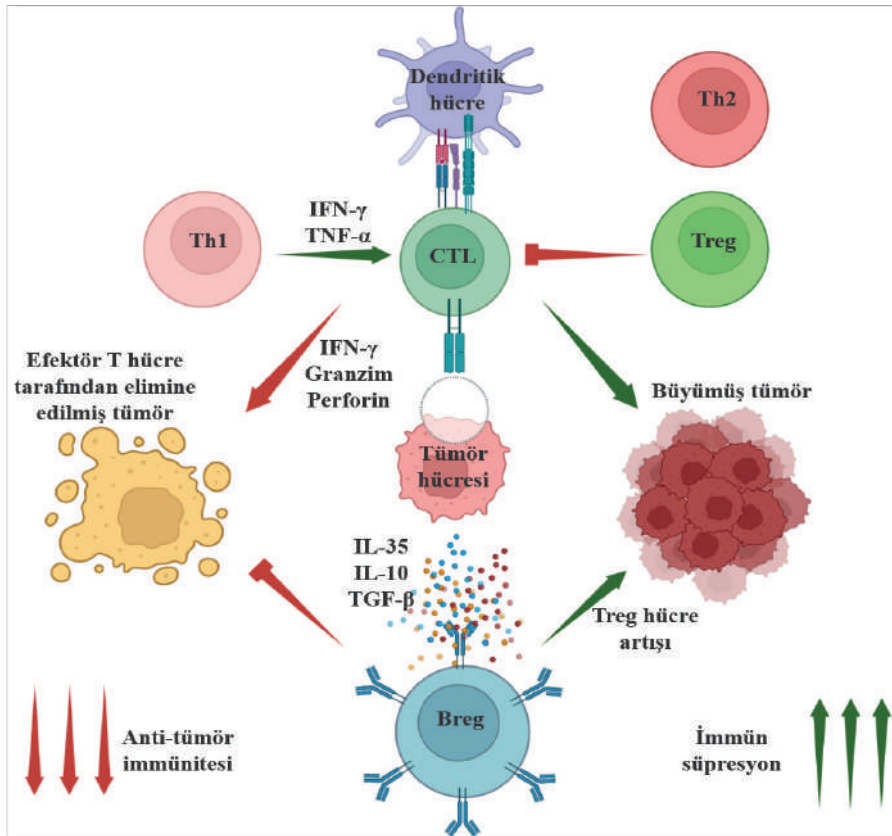


Şekil 2. Breg hücrelerinin fonksiyonel özellikleri (CTL: Sitotoksik T hücre, NK: Doğal öldürücü hücre (Jansen ve ark. (2021)'nin çalışmasından uyarlanmıştır)

### Breg Hücreler ve Kanser

İmmün sistem hücreleri, tümörler tarafından türetilen faktörlere maruz kalmasından dolayı, tümör büyümesini doğrudan teşvik etme, anjiyogenezi ve enflamatuvar hücreleri artırma ve metastazı teşvik etme dahil olmak

üzere birçok yönden kanserin büyümesine katkıda bulunabilir. Bu olayların gerçekleşmesi aktive immün yanıtları baskılayan tümör mikro çevresinden salgılanan faktörlere bağlıdır (Michaud ve ark. 2021). Bu senaryoda, makrofajların, Treg ve Breg hücrelerinin tümör hücreleri tarafından tolerojenik fonksiyonları ortadan kaldırılır ve bu olay sistemik immüno-supresyonla sonuçlanıp kanser gelişimi desteklenir (Sica ve Massarotti 2017). Breg hücrelerin anti-tümör Kanser tedavisine karşı immünoterapötik yaklaşımlar genel olarak T hücre kaynaklı tedavilere odaklanmıştır. Bununla birlikte artan kanıtlar, B hücrelerinin kanser immünomodülasyonunda önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. B hücrelerin hem anti hem de pro tümör etkilerinin olduğu da açıktır (Şekil 3). Ancak kanser tipi ve tümör mikroçevresi ile B hücre alt grupları arasındaki dengenin belirlenmesi önem arz etmektedir (Michaud ve ark. 2021). Son çalışmalar, kanser immünoterapisinde Breg hücrelerinin hedeflenmesinin faydalı olabileceğini düşündürse de hala anlaşılması gereken çok şey bulunmaktadır.



Şekil 3. Breg hücrelerinin kanserdeki rolü (Michaud ve ark. (2021)'nın çalışmasından uyarlanmıştır)



## **Sonuç**

Son yıllarda Breg hücreler, otoimmün hastalıklar, alerji, enfeksiyon hastalıkları ve kanserde yoğun olarak araştırılsa da halen bu hücreler ile ilgili hem fonksiyonları hem de fenotipin de keşfedilmeyi bekleyen durumların olduğu kanısındayız.

## Kaynaklar

- Wang, L., Fu, Y., & Chu, Y. (2020). Regulatory B Cells. *Advances in experimental medicine and biology*, 1254, 87–103. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3532-1_8)
- Cooper MD, Peterson RD, Good RA (1965). Delineation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken. *Nature* 205:143–146. <https://doi.org/10.1038/205143a0>
- Eibel, H., Kraus, H., Sic, H., Kienzler, A. K., & Rizzi, M. (2014). B cell biology: an overview. *Current allergy and asthma reports*, 14(5), 434. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0434-8>
- Ghia, P., ten Boekel, E., Rolink, A. G., & Melchers, F. (1998). B-cell development: a comparison between mouse and man. *Immunology today*, 19(10), 480–485. [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(98\)01330-9](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(98)01330-9)
- Matsushita T. (2019). Regulatory and effector B cells: Friends or foes?. *Journal of dermatological science*, 93(1), 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.11.008>
- Shlomchik, M. J., Madaio, M. P., Ni, D., Trounstein, M., & Huszar, D. (1994). The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. *The Journal of experimental medicine*, 180(4), 1295–1306. <https://doi.org/10.1084/jem.180.4.1295>
- Merrill, J. T., Neuwelt, C. M., Wallace, D. J., Shanahan, J. C., Latinis, K. M., Oates, J. C., Utset, T. O., Gordon, C., Isenberg, D. A., Hsieh, H. J., Zhang, D., & Brunetta, P. G. (2010). Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis and rheumatism*, 62(1), 222–233. <https://doi.org/10.1002/art.27233>
- Fairfax, K. A., Kallies, A., Nutt, S. L., & Tarlinton, D. M. (2008). Plasma cell development: from B-cell subsets to long-term survival niches. *Seminars in immunology*, 20(1), 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.12.002>
- Nutt, S. L., Hodgkin, P. D., Tarlinton, D. M., & Corcoran, L. M. (2015). The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nature reviews. Immunology*, 15(3), 160–171. <https://doi.org/10.1038/nri3795>
- Neu, S. D., & Dittel, B. N. (2021). Characterization of Definitive Regulatory B Cell Subsets by Cell Surface Phenotype, Function and Context. *Frontiers in immunology*, 12, 787464. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.787464>
- Shen, P., & Fillatreau, S. (2015). Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nature reviews. Immunology*, 15(7), 441–451. <https://doi.org/10.1038/nri3857>

- Mizoguchi, A., & Bhan, A. K. (2006). A case for regulatory B cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 176(2), 705–710. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.2.705>
- Baba, Y., Saito, Y., & Kotetsu, Y. (2020). Heterogeneous subsets of B-lineage regulatory cells (Breg cells). *International immunology*, 32(3), 155–162. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz068>
- Ouyang, W., & O'Garra, A. (2019). IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity*, 50(4), 871–891. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.020>
- Betтели, E., Das, M. P., Howard, E. D., Weiner, H. L., Sobel, R. A., & Kuchroo, V. K. (1998). IL-10 is critical in the regulation of autoimmune encephalomyelitis as demonstrated by studies of IL-10- and IL-4-deficient and transgenic mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 161(7), 3299–3306.
- Wolf, S. D., Dittel, B. N., Hardardottir, F., & Janeway, C. A., Jr (1996). Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice. *The Journal of experimental medicine*, 184(6), 2271–2278. <https://doi.org/10.1084/jem.184.6.2271>
- Fillatreau, S., Sweeney, C. H., McGeachy, M. J., Gray, D., & Anderton, S. M. (2002). B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nature immunology*, 3(10), 944–950. <https://doi.org/10.1038/ni833>
- Matsushita, T., Hamaguchi, Y., Hasegawa, M., Takehara, K., & Fujimoto, M. (2016). Decreased levels of regulatory B cells in patients with systemic sclerosis: association with autoantibody production and disease activity. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(2), 263–267. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev331>
- Jansen, K., Cevhertas, L., Ma, S., Satitsuksanoa, P., Akdis, M., & van de Veen, W. (2021). Regulatory B cells, A to Z. *Allergy*, 76(9), 2699–2715. <https://doi.org/10.1111/all.14763>
- Brosseau, C., Durand, M., Colas, L., Durand, E., Foureau, A., Cheminant, M. A., Bouchaud, G., Castan, L., Klein, M., Magnan, A., & Brouard, S. (2018). CD9+ Regulatory B Cells Induce T Cell Apoptosis via IL-10 and Are Reduced in Severe Asthmatic Patients. *Frontiers in immunology*, 9, 3034. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03034>
- Shen, P., Roch, T., Lampropoulou, V., O'Connor, R. A., Stervbo, U., Hilgenberg, E., Ries, S., Dang, V. D., Jaimes, Y., Daridon, C., Li, R., Jouneau, L., Boudinot, P., Wilantri, S., Sakwa, I., Miyazaki, Y., Leech, M. D., McPherson, R. C., Wirtz, S., Neurath, M., ... Fillatreau, S. (2014). IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature*, 507(7492), 366–370. <https://doi.org/10.1038/nature12979>

- Wang, R. X., Yu, C. R., Dambuza, I. M., Mahdi, R. M., Dolinska, M. B., Sergeev, Y. V., Wingfield, P. T., Kim, S. H., & Egwuagu, C. E. (2014). Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease. *Nature medicine*, *20*(6), 633–641. <https://doi.org/10.1038/nm.3554>
- Yu, C. R., Choi, J. K., Uche, A. N., & Egwuagu, C. E. (2018). Production of IL-35 by Bregs is mediated through binding of BATF-IRF-4-IRF-8 complex to *il12a* and *ebi3* promoter elements. *Journal of leukocyte biology*, *104*(6), 1147–1157. <https://doi.org/10.1002/JLB.3A0218-071RRR>
- Li, M. O., Wan, Y. Y., Sanjabi, S., Robertson, A. K., & Flavell, R. A. (2006). Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annual review of immunology*, *24*, 99–146. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737>
- Natarajan, P., Singh, A., McNamara, J. T., Secor, E. R., Jr, Guernsey, L. A., Thrall, R. S., & Schramm, C. M. (2012). Regulatory B cells from hilar lymph nodes of tolerant mice in a murine model of allergic airway disease are CD5+, express TGF- $\beta$ , and co-localize with CD4+Foxp3+ T cells. *Mucosal immunology*, *5*(6), 691–701. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.42>
- Liu, Z. Q., Wu, Y., Song, J. P., Liu, X., Liu, Z., Zheng, P. Y., & Yang, P. C. (2013). Tolerogenic CX3CR1+ B cells suppress food allergy-induced intestinal inflammation in mice. *Allergy*, *68*(10), 1241–1248. <https://doi.org/10.1111/all.12218>
- Lee, K. M., Stott, R. T., Zhao, G., SooHoo, J., Xiong, W., Lian, M. M., Fitzgerald, L., Shi, S., Akrawi, E., Lei, J., Deng, S., Yeh, H., Markmann, J. F., & Kim, J. I. (2014). TGF- $\beta$ -producing regulatory B cells induce regulatory T cells and promote transplantation tolerance. *European journal of immunology*, *44*(6), 1728–1736. <https://doi.org/10.1002/eji.201344062>
- Wang, W. W., Yuan, X. L., Chen, H., Xie, G. H., Ma, Y. H., Zheng, Y. X., Zhou, Y. L., & Shen, L. S. (2015). CD19+CD24hiCD38hiBregs involved in downregulate helper T cells and upregulate regulatory T cells in gastric cancer. *Oncotarget*, *6*(32), 33486–33499. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5588>
- Lee-Chang, C., Bodogai, M., Martin-Montalvo, A., Wejksza, K., Sanghvi, M., Moaddel, R., de Cabo, R., & Biragyn, A. (2013). Inhibition of breast cancer metastasis by resveratrol-mediated inactivation of tumor-evoked regulatory B cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *191*(8), 4141–4151. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300606>
- Bjarnadóttir, K., Benkhoucha, M., Merkler, D., Weber, M. S., Payne, N. L., Bernard, C. C. A., Molnarfi, N., & Lalive, P. H. (2016). B cell-derived transforming growth factor- $\beta$ 1 expression limits the induction phase of autoimmune neuroinflammation. *Scientific reports*, *6*, 34594. <https://doi.org/10.1038/srep34594>

- Michel, L., Chesneau, M., Manceau, P., Genty, A., Garcia, A., Salou, M., Elong Ngono, A., Pallier, A., Jacq-Foucher, M., Lefrère, F., Wiertlewski, S., Soullillou, J. P., Degauque, N., Laplaud, D. A., & Brouard, S. (2014). Unaltered regulatory B-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, *155*(2), 198–208. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.09.011>
- Hirovani, M., Niino, M., Fukazawa, T., Kikuchi, S., Yabe, I., Hamada, S., Tajima, Y., & Sasaki, H. (2010). Decreased IL-10 production mediated by Toll-like receptor 9 in B cells in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, *221*(1-2), 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.02.012>
- Ummarino D. (2017). Rheumatoid arthritis: Defective IL-10-producing B<sub>reg</sub> cells. *Nature reviews. Rheumatology*, *13*(3), 132. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.10>
- Flores-Borja, E., Bosma, A., Ng, D., Reddy, V., Ehrenstein, M. R., Isenberg, D. A., & Mauri, C. (2013). CD19+CD24hiCD38hi B cells maintain regulatory T cells while limiting TH1 and TH17 differentiation. *Science translational medicine*, *5*(173), 173ra23. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005407>
- Ma, K., Du, W., Wang, X., Yuan, S., Cai, X., Liu, D., Li, J., & Lu, L. (2019). Multiple Functions of B Cells in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *International journal of molecular sciences*, *20*(23), 6021. <https://doi.org/10.3390/ijms20236021>
- Ye, Z., Jiang, Y., Sun, D., Zhong, W., Zhao, L., & Jiang, Z. (2019). The Plasma Interleukin (IL)-35 Level and Frequency of Circulating IL-35<sup>+</sup> Regulatory B Cells are Decreased in a Cohort of Chinese Patients with New-onset Systemic Lupus Erythematosus. *Scientific reports*, *9*(1), 13210. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49748-z>
- Burlock, B., Richardson, G., García-Rodríguez, S., Guerrero, S., Zubiaur, M., & Sancho, J. (2018). The Role of CD38 on the Function of Regulatory B Cells in a Murine Model of Lupus. *International journal of molecular sciences*, *19*(10), 2906. <https://doi.org/10.3390/ijms19102906>
- Wirz, O. F., Głobińska, A., Ochsner, U., van de Veen, W., Eller, E., Christiansen, E. S., Halcken, S., Nielsen, C., Bindslev-Jensen, C., Antó, J. M., Bousquet, J., Akdis, C. A., & Akdis, M. (2019). Comparison of regulatory B cells in asthma and allergic rhinitis. *Allergy*, *74*(4), 815–818. <https://doi.org/10.1111/all.13672>
- Luo, J., Guo, H., Liu, Z., Peng, T., Hu, X., Han, M., Yang, X., Zhou, X., & Li, H. (2018). Analysis of Peripheral B Cell Subsets in Patients With Allergic Rhinitis. *Allergy, asthma & immunology research*, *10*(3), 236–243. <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.3.236>
- Yoshihara, Y., Ishiujji, Y., Yoshizaki, A., Kurita, M., Hayashi, M., Ishiji, T., Nakagawa, H., Asahina, A., & Yanaba, K. (2019). IL-10-Producing Re-

- gulatory B Cells Are Decreased in Patients with Atopic Dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*, 139(2), 475–478. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.016>
- Rosser, E. C., & Mauri, C. (2015). Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity*, 42(4), 607–612. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.005>
- Catalán, D., Mansilla, M. A., Ferrier, A., Soto, L., Oleinika, K., Aguilón, J. C., & Aravena, O. (2021). Immunosuppressive Mechanisms of Regulatory B Cells. *Frontiers in immunology*, 12, 611795. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.611795>
- Michaud, D., Steward, C. R., Mirlekar, B., & Pylayeva-Gupta, Y. (2021). Regulatory B cells in cancer. *Immunological reviews*, 299(1), 74–92. <https://doi.org/10.1111/imr.12939>
- Sica, A., & Massarotti, M. (2017). Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 85, 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.010>