

MATEUSZ ADAMIAK¹, BEATA TOKARZ-DEPTUŁA¹, WIESŁAW DEPTUŁA²

¹*Katedra Immunologii*

²*Katedra Mikrobiologii*

Wydział Biologii

Uniwersytet Szczeciński

Felczaka 3c, 71-412 Szczecin

E-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

SEKRECYJNA IMMUNOGLOBULINA KLASY M (SIgM)

WSTĘP

Produkowane przez limfocyty B immunoglobuliny (Ig), przeciwciała, cechuje wiązanie antygenów, aktywacja procesu fagocytozy i cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała, co stanowi, że są one ważnymi elementami odporności nabytej (DEPTUŁA i współaut. 2008). Wszystkie cząsteczki Ig zbudowane są z czterech łańcuchów polipeptydowych: 2 lekkich o masie około 20kD i 2 ciężkich o masie około 50 kD. Różnice w budowie łańcuchów ciężkich u ssaków, w tym człowieka, dzielą Ig na pięć klas IgG, IgM, IgA, IgD, IgE (DEPTUŁA i współaut. 2008, GOŁĄB i współaut. 2012). Immunoglobuliny klasy M, to pentameryczne białka określane jako tzw. „immunoglobuliny pierwszego rzutu” (DEPTUŁA i współaut. 2008, GOŁĄB i współaut. 2012). Są one syntetyzowane przez komórki B w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej i biorą udział w eliminacji patogenów, zanim zostaną wyprodukowane wystarczające ilości IgG. IgM, jako jedne z pierwszych przeciwciał (oprócz IgD), pojawiają się podczas ontogenezy i wytwarzane są jako pierwsze podczas wspomnianej, pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, po upływie około 5–7 dni po kontakcie z antygenem, osiągając maksymalny poziom po 2–3 tygodniach (DEPTUŁA i współaut. 2008, GOŁĄB i współaut. 2012). Są one obecne u wszystkich kręgowców i występują głównie w formie pentamerycznej, choć także sporadycznie w postaci

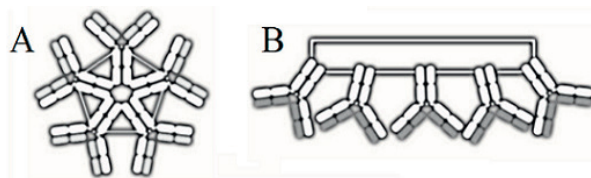
heksameru (FELLAH i współaut. 1992, DEPTUŁA i współaut. 2008, GOŁĄB i współaut. 2012), a jeszcze rzadziej, w postaci monomerycznej, co nasila się w niektórych stanach chorobowych (GOŁĄB i współaut. 2012). Wśród IgM wyróżnia się białka związane z błoną na powierzchni limfocytów B, występujące we krwi i wydzielinach gruczołów oraz w narządach (śledziona, płuca) (CHOI i współaut. 2012), a także IgM sekrecyjne (SIgM), spotykane głównie we krwi (COUNTINHO i współaut. 1995), wśród których można wyróżnić SIgM naturalne i odpornościowe (COUNTINHO i współaut. 1995, MLECZKO 2012). Wykazano, że naturalne SIgM, w porównaniu do SIgM odpornościowych, występują w organizmach, które nie były stymulowane antygenami (COUNTINHO i współaut. 1995, MLECZKO 2012). Przeciwciała SIgM biorą też udział w utrzymaniu homeostazy limfocytów B, ale także zakażeniach, procesach zapalnych, w chorobach autoimmunologicznych i miażdżycy (EHRENSTEIN i współaut. 1988, BOES i współaut. 1998). Wynikająca z pentamerycznej budowy wielospecyficzność, polireaktywność SIgM oraz ich zdolność do „wspierania” w działaniu produktów limfocytów B (m. in. we wspomaganie usuwania obcych elementów organizmu), w tym komórek apoptotycznych z organizmu, wydają się leżeć u podstaw wielu mało znanych ich funkcji, tak w organizmie zainfekowanym, jak i zdrowym.

Stąd dane dotyczące SIgM stają się bardzo ważne i interesujące w kontekście efektywności składników układu odpornościowego

makroorganizmu (BOES i współaut. 1998, EHRENSTEIN i współaut. 1988).

STRUKTURA SIgM

SIgM, tak jak IgM, występuje jako cząstka pentameryczna, spięta za pomocą kowalencyjnych mostków dwusiarczkowych, związanych dodatkowo przez peptydowy łańcuch J. Sekrecyjna IgM, analogicznie jak IgM, zawiera w swojej budowie 10 fragmentów Fab, które wiążą antygen, co umożliwia łączenie się jej z ewentualnym antygenem zawierającym pięć epitopów (miejsc łączenia się antygenu). Wolna cząsteczka IgM swoim kształtem przypomina płatek śniegu, natomiast łącząc się z antygenem przybiera kształt przypominający kraba (Ryc. 1) (DEPTUŁA i współaut. 2008, GOŁĄB i współaut. 2012). Taka budowa stanowi o tym, że białka te są w grupie białek najbardziej „szeroko wylapujących” antygeny (DEPTUŁA i współaut. 2008, GOŁĄB i współaut. 2012). Na podstawie mikroskopii sił atomowych (ang. atomic force microscopy) poszczególnych cząsteczek ludzkiej IgM



Ryc. 1. Schematyczne przedstawienie dwóch form cząsteczki IgM.

A – wolna cząsteczka IgM przypominająca płatek śniegu. B – cząsteczka IgM ze zmienionym kształtem przy związaniu z antygenem, przypominająca kraba.

stwierdzono, że występują one w kształcie grzybka, z centralnie wypukłym regionem, który wiąże komponent C1q dopełniacza (CZAJKOWSKY i SHAO 2009, SMYKAŁ-JANKOWIAK i NIEMIR 2009).

SYNTEZA SIgM

SIgM, analogicznie jak IgM, syntetyzowana jest w limfocytach B, które powstają na drodze różnicowania unipotentjalnych komórek macierzystych pod wpływem działania białka limfopoetyny (DEPTUŁA i współaut. 2008). Komórki syntetyzujące przeciwciała (limfocyty B), w tym IgM, dzielą się na limfocyty B1 i limfocyty B2 konwencjonalne (GOŁĄB i współaut. 2012). Wśród komórek B1 wyodrębnia się te, które posiadają w swojej błonie komórkowej receptor różnicowania, cząsteczkę CD5 (są to limfocyty B1a), oraz te, które nie posiadają tego receptora (CD5), określane jako limfocyty B1b (DEPTUŁA i

współaut. 2008, GOŁĄB i współaut. 2012). W warunkach doświadczalnych, przy braku stymulacji antygenami układu odpornościowego organizmu, wykazano, że głównym źródłem naturalnych SIgM są komórki B1 (THURNHEER i współaut. 2003, TSIANTOULAS i współaut. 2013), zaś przy produkcji białek odpornościowych SIgM, która rozpoczyna się w momencie wniknięcia antygeny do organizmu, przeważają komórki B2 konwencjonalne, choć także stwierdza się występowanie limfocytów B1b i B1a (HASTINGS i współaut. 2006, DÜBER i współaut. 2009, TSIANTOULAS i współaut. 2013).

ZNACZENIE SIgM

Badania wykazały, że surowica „naiwnych” myszy, czyli nie poddanych wcześniej immunizacji, zawiera naturalne przeciwciała SIgM, które rozpoznają wiele antygenów (GOBET i współaut. 1988, OCHSENBEIN i współaut. 1999). Te obserwacje podkreśliły rolę tych białek w ochronie przed wielo-

ma infekcjami bakteryjnymi, wirusowymi, grzybiczymi i pasożytniczymi. Wykazano też, że ważnym elementem w funkcjonowaniu SIgM, tak jak przy IgM, jest receptor Fc – Fc μ R (KUBAGAWA i współaut. 2009, SHIMA i współaut. 2010), gdyż uczestniczy on w wielu reakcjach w tym np. prezentacji an-

tygenów i aktywacji komórek B (SHIBUYA i współaut. 2000, KIKUNO i współaut. 2007, HONDA i współaut. 2009). Innym, ważnym receptorem dla SIgM, jest znacznik Fc/ μ R, który bierze udział w niezależnym od komórek T pochłanianiu bakterii przez splenocyty i wpływa hamująco na reaktywność układu immunologicznego (SHIBUYA i współaut. 2000, KIKUNO i współaut. 2007, HONDA i współaut. 2009). To zjawisko hamującego działania Fc/ μ R wyjaśnia, dlaczego odpowiedź immunologiczna związana z przeciwciałami niezależnymi od limfocytów T, zwiększa się u myszy z niedoborem SIgM (EHRENSTEIN i współaut. 1988, BOES i współaut. 1998). Kolejnym, ważnym elementem, biorącym udział w funkcjonowaniu SIgM, jest komponent C1q dopełniacza, który stanowi pierwszy składnik klasycznej drogi aktywacji dopełniacza, a który wiąże się m. in. z usuwaniem krążących kompleksów immunologicznych i martwych komórek, ale także stymulowaniu wytwarzania niektórych cytokin, modulowaniu funkcji fibroblastów, komórek dendrytycznych, limfocytów T oraz aktywacji chemotaktycznej neutrofilii i eozynofili (CZAJKOWSKY i SHAO 2009, SMYKAŁ-JANKOWIAK i NIEMIR 2009). Ponadto, SIgM, z powodu swojej struktury, ma 1000-krotnie większe powinowactwo do dopełniacza, w porównaniu do bardzo efektywnej immunoglobuliny jaką jest IgG, będąca monomerem (CHEN i współaut. 1997, EHRENSTEIN i NOTLEY 2010). Wykazano, że rekrutacja składnika C1q dopełniacza przez SIgM jest uznawana za ważną cechę budującą odporność, a która przypisywana jest szczególnie naturalnym SIgM, choćby np. w „oczyszczeniu” organizmu z ciałek apoptotycznych. Dowiedziano, że komponent C1q, dopełniacza łącząc się z receptorem Fc cząsteczki SIgM, nakierowuje ciała apoptotyczne na makrofagi, usprawniając zjawisko apoptozy (KUBAGAWA i współaut. 2009, SHIMA i współaut. 2010). Udowodniono, że bezpośredni kontakt tak naturalnych, jak i odpornościowych SIgM z patogenami, przyczynia się do ograniczenia nasilenia infekcji i zapewnia długotrwałą odporność na te infekcje, co zaobserwowano np. przy boreliozie czy nawracającej gorączce wywołanej innymi krętkami (BRILES i współaut. 1981). Powyższa właściwość jest związana ze zdolnością SIgM do wiązania się z infekującymi organizmami drobnoustrojami właśnie dzięki polireaktywności, pozwalającej im poprzez rozpoznanie wielu filogenetycznie konserwatywnych struktur takich jak

kwasy nukleinowe, fosfolipidy czy węglowodany i wiązanie więcej niż jednego antygeny, w tym różnych struktur tego samego patogenu (BRILES i współaut. 1981). Te właściwości SIgM wspomagają eliminację czynników chorobotwórczych w procesie fagocytozy przez neutrofile, eozynofile, bazofile czy monocyty – makrofagi, a nawet komórki dendrytyczne (OCHSENBEIN i współaut. 1999, BAUMGARTH i współaut. 2000). Przyjmuje się, że działanie SIgM nie tylko ogranicza rozpowszechnianie patogenów w organizmie gospodarza, ale także polepsza prezentację antygenów, w celu przyspieszenia odpowiedzi ze strony układu odpornościowego (OCHSENBEIN i współaut. 1999, BAUMGARTH i współaut. 2000). Infekcja myszy z niedoborem SIgM, wirusem pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej (VSV), wykazała zwiększenie miana tego wirusa w ich wątrobie, nerkach i mózgu oraz zmniejszenie miana wirusa w ich śledzionie, w porównaniu z myszami dzikimi (OCHSENBEIN i współaut. 1999). Świadczyć to może o roli SIgM w kontrolowaniu rozprzestrzeniania się w organizmie infekcji VSV, a może i innych wirusów. Doświadczenie to, dotyczące myszy z niedoborem SIgM, wykazało też, że zwierzęta te posiadały nieco zwiększoną podatność na autoimmunizację i wykazywały zwiększoną predyspozycję na występowanie miażdżycy (BOES i współaut. 1998, EHRENSTEIN i współaut. 2000, LEWIS i współaut. 2009, TSIANTOULAS i współaut. 2013). Analiza obrazów klinicznych u pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym (SLE), u których stwierdzono obniżenie SIgM (SENALDI i współaut. 1988), wykazała zwiększoną liczbę ciałek apoptotycznych obecnych w ich krwi obwodowej (PERNIOK i współaut. 1998, TSIANTOULAS i współaut. 2013). Rola SIgM wiąże się także z ich reaktywnością wobec autoantygenów, którymi mogą być ciała apoptotyczne, choć także fosfolipidy, co dowodzi ich wspomagającej roli w usuwaniu tych elementów przez makrofagi, i co czyni SIgM ważnym elementem biorącym udział w chorobach autoimmunologicznych (PENG i współaut. 2005, TSIANTOULAS i współaut. 2013). Wykazano, że w przypadku braku SIgM w organizmie, wydajność wyłapywania ciałek apoptotycznych, np.: przez makrofagi, zmniejsza się trzy-, a nawet czterokrotnie. Dzieje się to, pomimo dużej ilości receptorów wiążących się do tych komórek (QUARTIER i współaut. 2005). Należy dodać, że działanie SIgM, szczególnie tych naturalnych, nie zawsze przynosi pozytywne skutki

w chorobach autoimmunizacyjnych i stanach zapalnych (KANEVETS i współaut. 2009). Wykazano, że naturalne SIgM mogą zwiększyć wytrącanie kryształów moczanów w mysim modelu artretyzmu i w ten sposób dochodzi do zaostrzenia stanu zapalnego, a dodatkowo w wyniku wiązania ich z kryształami moczanowymi, następuje zwielokrotnienie liczby neutrofilów i zwiększenie aktywności procesu fagocytozy kryształów moczanowych przez

te komórki, co prowadzi do spotęgowania stanu zapalnego (KANEVETS i współaut. 2009). Wykazano również, że naturalne SIgM promują stany zapalne, prowadzące do uszkodzeń w wielu modelach niedokrwienia, w tym także zawałach mięśnia sercowego, co jest bardzo ważne z punktu widzenia postępowania klinicznego (HAAS i współaut. 2010, KULIK i współaut. 2009).

PODSUMOWANIE

Dane dotyczące SIgM wykazały, że istotna, choć różna jest ich rola w funkcjonowaniu układu immunologicznego u ssaków. Wykazana aktywność i udział SIgM w utrzymaniu homeostazy limfocytów B, w tym w zakażeniach, procesach zapalnych i miażdżycy, oraz w wspieraniu komórek MN i limfocytów B w usuwaniu m. in. ciałek apoptotycznych z organizmu, skłania do prowadzenia badań nad tą ważną, ale nadal „tajemniczą” klasą immunoglobulin. Interesującym staje się również określenie funkcji ich receptorów i wyjaśnienie, jak wpływają one na SIgM

w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu i podczas różnych infekcji. Wydaje się, że jeszcze bliższe zrozumienie roli SIgM może przynieść wyjaśnienie związku między zakażeniem a autoimmunizacją. Także wskazana rola naturalnych i odpornościowych SIgM w ochronie organizmu przed infekcjami wirusowymi, bakteryjnymi, grzybiczymi i pasożytniczymi, stwarza nadzieję podjęcia badań, celem przybliżenia ich rzeczywistej funkcji i pełniejszego ich wykorzystania w walce z tymi patogenami.

SEKRECYJNA IMMUNOGLOBULINA KLASY M (SIgM)

Streszczenie

Immunoglobuliny klasy M to pentameryczne białka określane jako tzw. „immunoglobuliny pierwszego rzutu” produkowane przez limfocyty B. Wśród IgM wyróżnia się formę sekrecyjną (SIgM), która z kolei dzieli się na naturalne i odpornościowe SIgM. Sekrecyjna immunoglobulina klasy M występuje głównie we krwi i bierze udział w utrzymaniu homeostazy limfocytów B, w zakażeniach bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i pasożytniczych, a także w procesach zapalnych, chorobach autoimmunologicznych i miażdżycy. SIgM wiąże antygeny, aktywuje proces fagocytozy i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, stanowi także ważny element

odporności nabytej, gdyż jako pierwsza pojawia się w odpowiedzi na obecność antygeny. Ponadto, SIgM wspomaga nakierowywanie ciałek apoptotycznych na makrofagi poprzez rekrutację składnika C1q dopełniacza, usprawniając proces eliminacji produktów apoptozy. Należy dodać, że przeprowadzone do tej pory badania nad tą klasą immunoglobulin wskazują, iż obecność SIgM, szczególnie naturalnej, nie zawsze przynosi pozytywny skutek dla makroorganizmu. Zaobserwowano to w przypadku chorób autoimmunizacyjnych i stanów zapalnych. Jest to jednak ważne i wielofunkcyjne białko mające zdolność do wiązania się z infekującymi organizm drobnoustrojami.

SECRETED FORM OF IMMUNOGLOBULIN M (SIgM)

Summary

Immunoglobulins of class M are pentameric proteins produced by B lymphocytes. Among the IgM's a secretory form (SIgM) is distinguished, which in turn may occur in natural and immune SIgM forms. Secretory immunoglobulin M class occurs mainly in the blood and is involved in B cell homeostasis, bacterial, viral, fungal and parasitic infections, as well as in inflammatory processes, autoimmune diseases, and atherosclerosis. SIgM binds antigens, activates the process of phagocytosis and antibody-dependent cell

cytotoxicity. It is also an important component of acquired immunity, because it appears as the first in response to an antigen. In addition, SIgM supports the guiding apoptotic cells by macrophages recruitment of complement component C1q to streamline the process of elimination of apoptotic cells. It should be noted that research carried out so far on this class of immunoglobulins indicates that the presence of SIgM, especially in the natural form, does not always produce a positive effect on macroorganism. This was

observed in the case of autoimmune diseases and inflammatory conditions. However, it is the important

and multifunctional protein having the ability to bind to a microbial cells infecting organism.

LITERATURA

- BAUMGARTH N., HERMANA O. C., JAGER G. C., BROWNE L. E., HERZENBERG L. A., CHEN J., 2000. *B-1 and B-2 cell-derived immunoglobulin M antibodies are nonredundant components of the protective response to influenza virus infection*. J. Exp. Med. 192, 27–280.
- BOES M., ESAU C., FISCHER M. B., SCHMIDT T., CARROLL M., CHEN J., 1998. *Enhanced B-1 cell development, but impaired IgG antibody responses in mice deficient in secreted IgM*. J. Immunol. 160, 4776–4787.
- BRILES D. E., NAHM M., SCHROER K., DAVIE J., BAKER P., KEARNEY J., BARLETTA R., 1981. *Antiphosphocholine antibodies found in normal mouse serum are protective against intravenous infection with type 3 Streptococcus pneumoniae*. J. Exp. Med. 153, 694–705.
- CHEN F. H., ARYA S. K., RINFRET A., ISENMAN D. E., SHULMAN M. J., PAINTER R. H., 1997. *Domain-switched mouse IgM/IgG2b hybrids indicate individual roles for C μ 2, C μ 3, and C μ 4 domains in the regulation of the interaction of IgM with complement C1q*. J. Immunol. 159, 3354–3363.
- CHOI Y.S., DIETER J., ROTHAEUSLER K., LUO Z., BAUMGARTH N., 2012. *B-1 cells in the bone marrow are a significant source of natural IgM*. Eur. J. Immunol. 42, 120–129.
- COUNTINHO A., KAZATCHKINE M. D., AVRAMEAS S., 1995. *Natural autoantibodies*. Curr. Opin. Immunol. 7, 812–818.
- CZAJKOWSKY D. M., SHAO Z., 2009. *The human IgM pentamer is a mushroom-shaped molecule with a flexural bias*. Proc. Natl Acad. Sci. USA 106, 14960–14965.
- DEPTUŁA W., STOSIK M., TOKARZ-DEPTUŁA B., 2008. *Immunologia dla biologów*. Wydawnictwo Naukowe US, Szczecin.
- DÜBER S., HAFNER M., KREY M., LIENENKLAUS S., ROY B., HOBEIKA E., RETH M., BUCH T., WAISMAN A., KRETSCHMER K., WEISS S., 2009. *Induction of B-cell development in adult mice reveals the ability of bone marrow to produce B-1a cells*. Blood 114, 4960–4967.
- EHRENSTEIN M. R., COOK H. T., NEUBERGER M. S., 2000. *Deficiency in serum immunoglobulin (Ig)M predisposes to development of IgG autoantibodies*. J. Exp. Med. 191, 1253–1258.
- EHRENSTEIN M. R., NOTLEY C. A., 2010. *The importance of natural IgM: scavenger, protector and regulator*. Nat. Rev. Immunol. 10, 778–786.
- EHRENSTEIN M. R., O'KEEFE T. L., DAVIES S. L., NEUBERGER M. S., 1988. *Targeted gene disruption reveals a role for natural secretory IgM in the maturation of the primary immune response*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 10089–10093.
- FELLAH J. S., WILES M. V., CHARLEMAGNE J., SCHWARGRE J., 1992. *Evolution of vertebrate IgM: complete amino acid sequence of the constant region of Ambystoma mexicanum μ chain deduced from cDNA sequence*. Eur. J. Immunol., 22, 2595–2901.
- GOBET R., CERNY A., RUEDI E., HENGARTNER H., ZINKERNAGEL R. M., 1988. *The role of antibodies in natural and acquired resistance of mice to vesicular stomatitis virus*. Exp. Cell Biol. 56, 175–180.
- GOŁĄB J., JAKÓBISIAK M., LASEK W., STOKŁOSA T., 2012. *Immunologia, nowe wydanie*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- HAAS M. S., ALICOT E. M., SCHUERPF F., CHIU I., LI J., MOORE F. D., CARROLL M. C., 2010. *Blockade of self-reactive IgM significantly reduces injury in a murine model of acute myocardial infarction*. Cardiovasc. Res. 87, 618–627.
- HASTINGS W. D., TUMANG J. R., BEHRENS T. W., ROTHSTEIN T. L., 2006. *Peritoneal B-2 cells comprise a distinct B-2 cell population with B-1b-like characteristics*. Eur. J. Immunol. 36, 1114–1123.
- HONDA S., KURITA N., MIYAMOTO A., CHO Y., USUI K., TAKESHITA K., TAKAHASHI S., YASUI T., KIKUTANI H., KINOSHITA T., FUJITA T., TAHARA-HANAOKA S., SHIBUYA K., SHIBUYA A., 2009. *Enhanced humoral immune responses against T-independent antigens in Fc α / μ R-deficient mice*. Proc. Natl Acad. Sci. USA 106, 11230–11235.
- KANEVETS U., SHARMA K., DRESSER K., SHI Y., 2009. *A role of IgM antibodies in monosodium urate crystal formation and associated adjuvant activity*. J. Immunol. 182, 1912–1918.
- KIKUNO K., KANG D., TAHARA K., TORII I., KUBAGAWA H. M., JEY HO K., BAUDINO L., NISHIZAKI N., SHIBUYA A., KUBAGAWA H., 2007. *Unusual biochemical features and follicular dendritic cell expression of human Fc α / μ receptor*. Eur. J. Immunol. 37, 3540–3550.
- KUBAGAWA H., OKA S., KUBAGAWA Y., TORII I., TAKAYAMA E., KANG D., GARTLAND G. L., BERTOLI L. F., MORI H., TAKATSU H., KITAMURA T., OHNO H., WANG J., 2009. *Identity of the elusive IgM Fc receptor (Fc μ R) in humans*. J. Exp. Med. 206, 2779–2793.
- KULIK L., FLEMING S. D., MORATZ C., REUTER J. W., NOVIKOV A., CHEN K., ANDREWS K. A., MARKARYAN A., QUIGG R. J., SILVERMAN G. J., TSOKOS G. C., HOLERS V. M., 2009. *Pathogenic natural antibodies recognizing annexin IV are required to develop intestinal ischemia-reperfusion injury*. J. Immunol. 182, 5363–5373.
- LEWIS M. J., MALIK T. H., EHRENSTEIN M. R., BOYLE J. J., BOTTO M., HASKARD D. O., 2009. *Immunoglobulin M is required for protection against atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice*. Circulation 120, 417–426.
- MŁECZKO J., 2012. *Antygeny w środowisku – ich źródła, dostępność i reakcje z przeciwciałami płynów ustrojowych zwierząt i człowieka*. [W:] *Wpływ czynników endogennych i egzogennych na układ odpornościowy*. SKOPIŃSKA-ROŻEWSKA E., SIWICKI A. K. (red.). Olsztyn, 79–107.
- OCHSENBEIN A. F., FEHR T., LUTZ C., SUTER M., BROMBACHER F., HENGARTNER H., ZINKERNAGEL R. M., 1999. *Control of early viral and bacterial distribution and disease by natural antibodies*. Science 286, 2156–2159.
- PENG Y., KOWALEWSKI R., KIM S., ELKON K. B., 2005. *The role of IgM antibodies in the recognition and clearance of apoptotic cells*. Mol. Immunol. 42, 781–787.
- PERNIOK A., WEDEKIND F., HERRMANN M., SPECKER C., SCHNEIDER M., 1998. *High levels of circulating early apoptotic peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus erythematosus*. Lupus 7, 113–118.

- QUARTIER P., POTTER P. K., EHRENSTEIN M. R., WALPORT M. J., BOTTO M., 2005. *Predominant role of IgM-dependent activation of classical pathway in the clearance of dying cells by murine bone marrow-derived macrophages in vitro*. Eur. J. Immunol., 35, 252-260.
- SENALDI G., IRELAND R., BELLINGHAM A. J., VERGANI D., VEERAPAN K., WANG F., 1988. *IgM reduction in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. 31, 1213.
- SHIBUYA A., SAKAMOTO N., SHIMIZU Y., SHIBUYA K., OSAWA M., HIROYAMA T., EYRE G., 2000. *Fc α / μ receptor mediates endocytosis of IgM-coated microbes*. Nature Immunol. 1, 441-446.
- SHIMA H., TAKATSU H., FUKUDA S., OHMAE M., HASE K., KUBAGAWA H., WANG J., OHNO H., 2010. *Identification of TOSO/FAIM3 as an Fc receptor for IgM*. Int. Immunol. 22, 149-156.
- SMYKAŁ-JANKOWIAK K., NIEMIR Z., 2009. *Structure and function of complement protein C1q and its role in the development of autoimmune diseases*. Postepy Hig. Med. Dosw. 63, 134-141.
- THURNHEER M. C., ZUERCHER A. W., CEBRA J. J., BOS N. A., 2003. *B1 cells contribute to serum IgM, but not to intestinal IgA, production in gnotobiotic Ig allotype chimeric mice*. J. Immunol. 170, 4564-4571.
- TSIANTOULAS D., GRUBER S., BINDER C. J., 2013. *B-1 cell immunoglobulin directed against oxidation-specific epitopes*. Front. Immun. 3, 1-6.