



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2019) xxx–xxx

Le rôle des récepteurs de l'IgE dans le contrôle de la réaction allergique

The role of IgE receptors in the control of allergic reaction

P. Engeroff^{a,b}, M. Vogel^{a,*,b}

^a Department of Rheumatology, Immunology and Allergology, hôpital universitaire de Berne, Berne, Suisse

^b Department for BioMedical Research, université de Berne, Berne, Suisse

Reçu le 12 février 2019 ; accepté le 15 février 2019

Résumé

Il a été démontré que la fixation de l'antigène aux IgE liées au récepteur de haute affinité, FcεRI sur les mastocytes et les basophiles induit une réaction inflammatoire. Le second récepteur engagé par les IgE est le récepteur de faible affinité, CD23/FcεRII. CD23 est principalement exprimé à la surface des lymphocytes B et régulerait négativement la réponse à l'IgE. Les mécanismes qui régulent le ciblage des deux récepteurs et leur rôle respectif dans les processus allergiques inflammatoires et de l'homéostasie ne sont cependant pas encore bien compris. Ici, nous avons étudié plusieurs mécanismes relatifs aux IgE à leurs récepteurs ainsi qu'à l'impact de la liaison de l'antigène aux IgE spécifiques dans les différents types de cellules exprimant ces récepteurs. Nous avons pu montrer que les IgE libres se lient préférentiellement au FcεRI, alors que les complexes immuns à IgE (CI-IgE) sont capturés préférentiellement par le CD23. La liaison des CI-IgE au CD23 sur les lymphocytes B permet, d'une part, de réguler les IgE sériques et d'empêcher l'activation des cellules effectrices et, d'autre part, de faciliter la présentation de l'antigène en délivrant cet antigène aux cellules dendritiques.

© 2019 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Mots clés : IgE ; FcεRI ; CD23 ; Allergie ; Antigène

Abstract

IgE cross-linking is known to trigger inflammatory reactions to antigens after binding FcεRI, a high-affinity IgE receptor present on mast cells or basophils. The second receptor engaged by IgE is the low-affinity IgE receptor, CD23/FcεRII, most prominently expressed in B cells, which is thought to negatively regulate IgE levels. However, the mechanisms that regulate the targeting of the two receptors and the respective function of the two pathways in inflammation or homeostasis are not yet understood. We investigated several mechanisms related to the binding of IgE and antigen to both receptors, as well as the influence of such binding on different immune cells expressing the receptors. We showed that free IgE preferentially binds to FcεRI whereas IgE immune complexes (IgE-ICs) are preferentially captured by CD23. Binding of IgE-ICs to CD23 on B cells can regulate serum IgE and prevent effector cell activation on one hand while on the other hand it can facilitate antigen presentation by delivering antigen to dendritic cells.

© 2019 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords : IgE; FcεRI; CD23; Allergy; Antigen

1. Introduction

Bien qu'également impliquées dans les mécanismes de défense contre les infections parasitaires, les immunoglobulines de classe E (IgE) sont principalement associées aux maladies atopiques. Lors de réactions allergiques, les IgE spécifiques se

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : monique.vogel@dbmr.unibe.ch (M. Vogel).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2019.02.198>

1877-0320/© 2019 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

fixent au récepteur de haute affinité, FcεRI, exprimé à la surface des mastocytes et des basophiles. La liaison de l'allergène aux IgE induit une agrégation des IgE et de leurs récepteurs ; ce qui provoque une activation cellulaire conduisant à la libération de médiateurs inflammatoires [1]. Il existe un autre récepteur sur lequel les IgE peuvent également se fixer, à savoir le récepteur dit de faible affinité FcεRII, CD23 [2]. CD23 est exprimé principalement à la surface des lymphocytes B mais est également présent sur les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques folliculaires, les éosinophiles et les plaquettes. Au niveau des lymphocytes B, CD23 entraîne généralement une régulation négative de la synthèse des IgE. Il a aussi été démontré que CD23 permet l'internalisation des complexes immuns à IgE conduisant à une augmentation de la présentation de l'antigène aux lymphocytes T [3]. Ceci conduirait à une suppression de la synthèse de l'IgE et à une augmentation de la réponse IgG. Ces observations plaident en faveur d'un rôle différent des deux types de récepteurs dans la régulation des réactions allergiques. Dans les deux approches proposées ci-dessous, l'impact de la liaison de l'antigène sur les récepteurs et sur la réponse immunitaire a été analysé.

1.1. Le mode de liaison des IgE à ses récepteurs contrôle l'inflammation allergique

Il a été proposé que les deux récepteurs, FcεRI et CD23, aient des fonctions différentes dans le développement de l'allergie. Grâce à la flexibilité conformationnelle unique de l'IgE, la fixation de l'IgE sur l'un ou l'autre récepteur est régulée par une interaction dynamique. Une inhibition allostérique empêche l'IgE de se fixer simultanément sur les deux récepteurs [4]. La région constante de l'IgE peut adopter soit une conformation dite ouverte, permettant la fixation au FcεRI, soit une conformation dite fermée permettant la fixation à la molécule de CD23.

Dans le déclenchement de la réaction allergique, la manière dont l'allergène se fixe sur l'IgE lié au FcεRI semble aussi jouer rôle important. Ainsi, il a été démontré que la propension d'un allergène à induire une dégranulation via FcεRI dépend grandement du nombre, de l'affinité et de la proximité des sites de fixation sur l'IgE [5]. Dans une étude récente, nous avons pu montrer que les allergènes présents sur des particules virales (*virus-like-particles*) ne pouvaient plus induire l'activation de mastocytes, démontrant ainsi que la modification structurale de l'allergène peut entraîner une perte de réponse de FcεRI [6]. En ce qui concerne l'interaction CD23, il a été démontré que la clonalité et l'affinité des IgE amélioraient la liaison aux allergènes IgE et la présentation de l'allergène [7].

Cependant, les mécanismes qui régulent le potentiel anaphylactique d'un allergène l'amenant à se fixer sur l'un ou l'autre des récepteurs ne sont pas clairs. Il existe deux manières pour un allergène de se lier sur l'IgE. Soit l'allergène est reconnu par des IgE fixés aux récepteurs membranaires, soit il lie des IgE libres formant en solution des complexes immuns à IgE (CI-IgE) se fixant par la suite sur les cellules. Dans une première approche nous avons analysé les deux modes de liaison des IgE sur des cellules immunitaires chez l'humain et dans la souris. Pour cela nous avons utilisé, l'allergène majeur du chat,

Fel d 1 et un anticorps monoclonal humain ou murin IgE spécifique à Fel d 1 et avons comparé la fixation de l'IgE libre et de l'IgE complexé à l'antigène (IgE-Ag) à des lymphocytes B et des mastocytes exprimant CD23 ou FcεRI. Les résultats ont montré que les IgE libres se fixent mieux sur les mastocytes que sur les lymphocytes B, permettant une dégranulation importante des mastocytes après la liaison de l'allergène. Inversement, les complexes d'IgE-Ag se lient moins bien sur les mastocytes que sur les lymphocytes B. Nous avons pu également montrer que l'injection in vivo de complexes IgE-Ag dans un modèle de souris induisait une fixation plus importante de l'IgE sur les lymphocytes B que sur les basophiles. Une absence de réactions anaphylactiques lors d'une exposition ultérieure à l'allergène a même pu être observée. Ces résultats ont permis de conclure que le mode de liaison des IgE et de l'allergène détermine le ciblage des récepteurs et régule le potentiel inflammatoire de l'IgE. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques visant le ciblage de l'IgE sur CD23.

1.2. Le recyclage des complexes immuns à IgE dans les lymphocytes B facilite la présentation de l'antigène

Dans une étude publiée récemment [8] nous avons choisi d'aborder les implications fonctionnelles de la liaison des complexes IgE-antigène (IgE-Ag) au CD23. Sur la base d'études préalables réalisées avec le CD23 murin, nous avons examiné le rôle du CD23 dans la capture et la présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Nous avons utilisé un IgE chimérique anti-NIP (acide hydroxy-iodo-nitrophényl acétique) en complexe avec le NIP couplé soit à l'albumine de sérum bovin (ASB), soit à la toxoïde tétanique (TT). Du fait que les lymphocytes B et les cellules myéloïdes expriment différentes isoformes du CD23 (CD23a et b), nous avons comparé la manière dont les lymphocytes B, exprimant principalement CD23a, et les cellules dendritiques dérivées des monocytes (moDC) exprimant CD23b, se lient, internalisent et recyclent les complexes IgE-Ag. L'utilisation de la cytométrie en flux avec images (ImageStream) a permis de montrer que les complexes IgE-Ag induisent la polarisation du CD23 conduisant à l'internalisation des complexes IgE-Ag dans les lymphocytes B ainsi que dans les moDCs. Alors qu'ils sont dégradés dans les moDCs, il apparaît que les complexes IgE-Ag sont recyclés à la surface des lymphocytes B sous forme native et ensuite capturés par les moDCs (Fig. 1). Il s'en suit une prolifération des lymphocytes T par contact cellulaire direct entre les lymphocytes B et les moDCs, ceci pouvant être expliqué par une augmentation de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité II (CMH-II) et de CD86 sur les cellules dendritiques. Nos résultats ont révélé une dichotomie remarquable dans la fonction du CD23 et suggèrent un nouveau mécanisme par lequel les lymphocytes B peuvent fonctionner comme vecteur permettant le transfert de l'antigène et par ce fait potentiellement induire une réponse cellulaire à l'antigène.

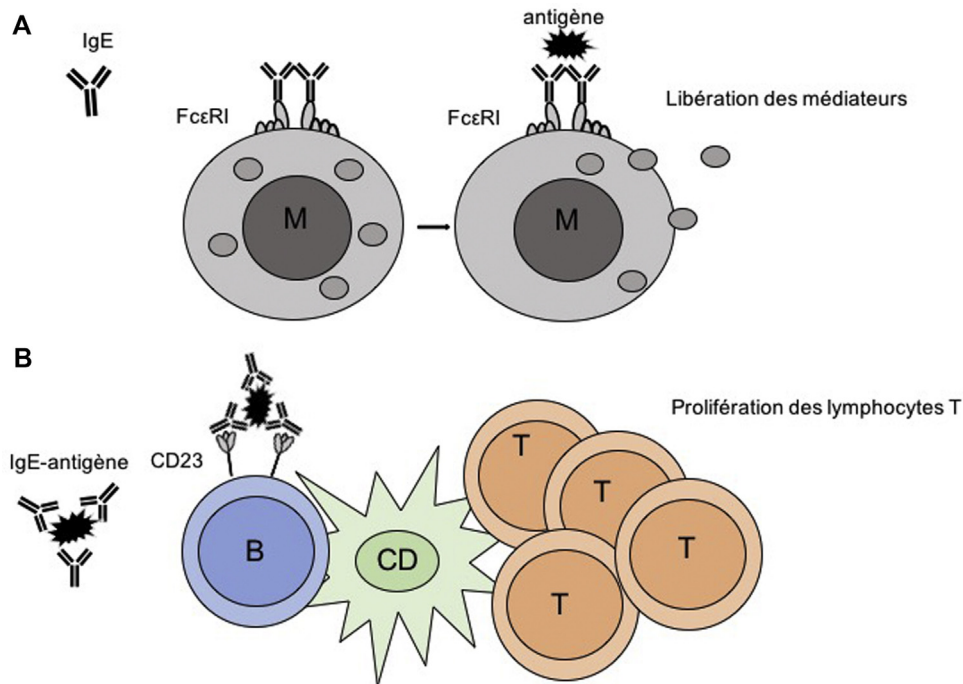


Fig. 1. Modèles d'interaction de l'IgE avec les deux récepteurs, FcεRI et CD23. A) Les IgE libres peuvent se lier au FcεRI sur les mastocytes (M) et après l'agrégation avec l'antigène induire une réaction inflammatoire conduisant à la libération des médiateurs. B) Les complexes IgE-antigène se fixent préférentiellement sur le CD23 présent à la surface des lymphocytes B. Le transfert des complexes IgE-antigène aux cellules dendritiques (CD), induit la présentation de l'antigène et la prolifération des lymphocytes T.

2. Conclusion

Avec nos résultats nous avons pu définir le rôle joué par l'allergène sur la conformation de l'IgE et sur la propension de l'IgE à se fixer sur les récepteurs de forte ou de faible affinité. Dans les conditions expérimentales décrites, l'injection de CI-IgE n'entraîne aucune réaction anaphylactique mettant en évidence l'extrême sensibilité du système à IgE. Le recyclage des CI-IgE impliquant le récepteur de faible affinité, CD23, ouvre de nouvelles perspectives quant à la manière dont la tolérance à l'allergène peut être régulée. La présence de CI-IgE dans le sérum permet de supprimer les réactions allergiques dirigés contre l'allergène. Et, le transport de ces complexes à la surface des lymphocytes B permet la stimulation des lymphocytes T visant à réguler la synthèse des IgE (Fig. 1).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir liens d'intérêts.

Remerciements

Ce travail a reçu le soutien du Fonds national suisse de la recherche scientifique (FNS 310030_179165/1). Nous

remercions Monsieur le Docteur Daniel Yerly université de Berne) pour la lecture critique du manuscrit.

Références

- [1] Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008;454(7203):445–54.
- [2] Acharya M, Borland G, Edkins AL, Maclellan LM, Matheson J, Ozanne BW, et al. CD23/FcεRI: molecular multi-tasking. *Clin Exp Immunol* 2010;162(1):12–23.
- [3] Getahun A, Hjelm F, Heyman B. IgE enhances antibody and T cell responses in vivo via CD23+ B cells. *J Immunol* 2005;175(3):1473–82.
- [4] Dhaliwal B, Yuan D, Pang MO, Henry AJ, Cain K, Oxbrow A, et al. Crystal structure of IgE bound to its B-cell receptor CD23 reveals a mechanism of reciprocal allosteric inhibition with high affinity receptor FcεRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(31):12686–91.
- [5] Handlogten MW, Kiziltepe T, Serezani AP, Kaplan MH, Bilgic B. Inhibition of weak-affinity epitope-IgE interactions prevents mast cell degranulation. *Nat Chem Biol* 2013;9(12):789–95.
- [6] Engeroff P, Caviezel F, Storni F, Thoms F, Vogel M, Bachmann MF. Allergens displayed on virus-like particles are highly immunogenic but fail to activate human mast cells. *Allergy* 2018;73(2):341–9.
- [7] Reginald K, Eckl-Dorna J, Zafred D, Focke-Tejkl M, Lupinek C, Niederberger V, et al. Different modes of IgE binding to CD23 revealed with major birch allergen, Bet v 1-specific monoclonal IgE. *Immunol Cell Biol* 2013;91(2):167–72.
- [8] Engeroff P, Fellmann M, Yerly D, Bachmann MF, Vogel M. A novel recycling mechanism of native IgE-antigen complexes in human B cells facilitates transfer of antigen to dendritic cells for antigen presentation. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(2) [557–68 e6].