

Régulation de la réponse allergique par les épitopes T et B

J.M. TUNON DE LARA

RÉSUMÉ

La réponse allergique est un phénomène complexe dont le contrôle fait intervenir un grand nombre de mécanismes cellulaires. Certains d'entre eux dépendent de l'hôte et certains autres sont liés à la nature de l'allergène responsable de la réaction spécifique. Dans ces conditions, il est important de connaître le rôle des épitopes T et B des allergènes afin de mieux comprendre la régulation de la réponse allergique d'une part, et de pouvoir utiliser à bon escient les allergènes ou leurs dérivés dans un but diagnostique et thérapeutique d'autre part. L'importance du lymphocyte T dans la régulation de la réponse allergique fait intervenir les épitopes T, peptides reconnus par le récepteur T dans le contexte des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, dans les phénomènes de présentation antigénique, dans la compétition entre peptides pour cette présentation, dans la prolifération ou la non-prolifération (anergie) lymphocytaire, ainsi que dans la nature de cette prolifération (Th1 vs Th2). Les épitopes B, conformationnels, interviennent dans les mécanismes où l'antigène natif est reconnu par le fragment F(a,b) des immunoglobulines, et en particulier de l'isotype E. Les épitopes B peuvent contrôler la réponse à IgE en induisant une internalisation et une dégradation des complexes IgE-antigène par les cellules B ou les cellules de Langerhans, et en modifiant la production d'anticorps anti-diotype. *In vivo*, l'utilisation de ces mécanismes cellulaires a permis d'obtenir des résultats intéressants chez l'animal et parfois aussi chez l'homme. Cependant, l'avancement des connaissances dans ce domaine fait apparaître une grande variabilité dans la reconnaissance épitopique inter- et intra-sujets. Par exemple, les différents isoformes d'un même allergène expriment des épitopes T différents, tous les sujets allergiques ne reconnaissent pas les mêmes épitopes B ou T au sein d'un même allergène, différents récepteurs T peuvent reconnaître un même épitope... On comprendra ainsi que l'utilisation des épitopes des allergènes pour le diagnostic ou le traitement des maladies allergiques reste singulièrement difficile.

SUMMARY

Regulation of the allergic response by T- and B-cell epitopes. – The control of allergic response is ascribed to several cellular mechanisms some of which are host-dependant whereas other are allergen-dependant. Thus, analyzing the role of B- and T-cell epitopes appears to be an important issue for both understanding allergy mechanisms and using allergens in diagnosis and treatment of allergic diseases. T-cells play an important role in the control of allergic response and the specificity of the elicited T-cell response is a direct consequence of an activation by allergen-derived peptide combined with class II molecules. T-cell epitopes are therefore involved in antigen presentation mechanism, competition between peptides for presentation, T-cell proliferation or its inhibition (anergy), selective T-cell activation and subsequent proliferation (Th1 vs Th2 response). B-cell epitopes are represented by three dimensional structures which configuration is required for antibody recognition. B-cell epitopes are involved in the control of IgE response since the complex IgE-allergen can be internalized by B-cells or Langerhans cells leading to a degradation of IgE in the course of antigen presentation. In addition, B-cell epitopes may influence the production of anti-idiotypes antibodies which are supposed to play a role in the IgE synthesis. *In vivo* experiments carried out both in animals and humans provide interesting results regarding epitope use for the control of allergic response. However, it should be kept in mind that allergens are found in different iso-forms that display differences in epitope structure, that epitope recognition pattern may vary from one allergic patient to the other, and that different T-cell receptors can recognize the same epitope... Although studies on regulation of allergic response by B- and T-cell epitopes may be promising, further work is required before this approach can be used in clinical practice.

INTRODUCTION

La réponse allergique regroupe un ensemble de phénomènes cellulaires, s'accompagnant parfois de symptômes cliniques, engendrés par le contact avec un ou plusieurs antigènes appelé(s) aller-

gène(s). L'originalité de la réponse allergique tient d'une part à l'agent stimulant, tous les antigènes ne pouvant pas induire une réaction allergique, et d'autre part au type de réponse qui s'accompagne, la plupart du temps, d'une synthèse d'IgE spécifique de l'antigène, nécessaire aux phénomènes

Service des Maladies Respiratoires, Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux, 33604 PESSAC.

Tirés à part : Dr J.M. Tunon de Lara.

TUNON DE LARA J.M. – Régulation de la réponse allergique par les épitopes T et B. *Rev. fr. Allergol.*, 1995, 35 (6), 525-529.

d'activation cellulaire. La réponse allergique ne se limite pas cependant à un phénomène humoral spécifique et de nombreux travaux ont démontré l'importance de la cellule T dans les mécanismes d'allergie [1], ne serait-ce qu'à travers le contrôle qu'opèrent ces cellules sur le lymphocyte B producteur d'immunoglobuline (Ig). Les déterminants antigéniques de l'allergène inducteur d'une réponse spécifique vont donc être reconnus à la fois par le fragment Fab des Ig et par le récepteur T (TCR) dans le contexte du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Au sein d'un même allergène, il existe ainsi des déterminants qui vont interagir avec les Ig (épitopes B) et d'autres déterminants qui vont interagir avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité et les chaînes du TCR (épitopes T). Une meilleure connaissance des épitopes des allergènes les plus courants ont permis d'une part, de comprendre certains mécanismes de régulation de la réponse allergique [2], et d'autre part, d'envisager leur utilisation à des fins thérapeutiques pour induire une tolérance immunitaire vis-à-vis des allergènes [3].

LA NOTION DE RÉPONSE ALLERGIQUE

La réponse immunitaire allergique est le fait de mécanismes complexes où interagissent des facteurs humoraux et cellulaires, des facteurs spécifiques et non spécifiques, chez un sujet dont le déterminisme génétique semble avoir été prévu pour cela. Le mécanisme général répond à la notion d'hypersensibilité immédiate où les IgE jouent un rôle fondamental. Après un premier contact avec l'antigène de nature protéique ou glycoprotéique, les lymphocytes B synthétisent des IgE dont le déterminant antigénique est devenu spécifique. Lors du deuxième contact avec l'antigène, les IgE fixées sur les récepteurs cellulaires par leur fragment cytophile sont pontées par la protéine et entraînent une libération de médiateurs (e.g. histamine). Cette seule réaction d'hypersensibilité ne permet pas cependant d'expliquer la totalité de la réponse allergique où interviennent au long cours des phénomènes inflammatoires. Néanmoins, l'un des piliers de la réponse allergique est représenté par une dysrégulation de la synthèse des IgE qui semble augmentée chez la plupart des maladies allergiques. Cette réponse humorale est en fait intriquée aux mécanismes cellulaires spécifiques et en particulier sous le contrôle de la réponse cellulaire T. Cette hypothèse est confortée par l'existence de 2 sous-populations lymphocytaires T qui réguleraient la synthèse d'IgE par la production de cytokines inhibitrices (e.g. interféron- γ) ou stimulante (e.g. interleukine-4). La sous-population productrice d'IL-4, IL-5, IL-10 (Th2) a ainsi récemment été montrée majoritaire chez l'asthmatique ato-

pique [4], dans la rhinite allergique [5], et interviendrait dans les mécanismes de réponse allergique et de défense anti-parasitaire. La population productrice d'IL-2 et d'IFN γ (Th1) serait mise en jeu dans la défense anti-microbienne. Ce clivage trop artificiel de la réponse T [6] reflète cependant une modulation possible de la réponse à IgE. La plupart des individus développent une réponse T vis-à-vis des allergènes, mais seule une fraction d'entre eux va exprimer une pathologie allergique. Un des éléments conditionnant ce devenir pourrait être représenté par l'aptitude à développer une réponse de type Th2. Si la réponse T spécifique existe chez la plupart d'entre nous, le sujet non-allergique a tendance à favoriser une réponse Th1 inhibitrice de la réponse à IgE et favorisant la réponse anti-microbienne. Ce même aspect des choses semble impliqué dans la réponse après immunothérapie spécifique. Les patients désensibilisés vis-à-vis d'allergènes pourraient ainsi détourner une réponse Th2 au profit d'une réponse Th1 [7, 8].

LES ÉPITOPES T ET B DES ALLERGÈNES

L'un des facteurs contrôlant l'équilibre entre la réponse Th1 et Th2 semble être la nature de l'antigène, et en particulier les différents épitopes qui vont, en fonction des individus, engendrer une réponse spécifique. Les épitopes B, reconnaissant les anticorps, vont induire une production d'anticorps de type IgE sous le contrôle indirect des épitopes T qui, reconnus par le TCR dans le contexte des molécules de classe II du CMH, induisent une prolifération lymphocytaire. Les épitopes B et T, dont la reconnaissance se fait par des partenaires différents de la réponse immunitaire, ont une structure différente. Les épitopes B ont une structure tridimensionnelle qui doit être conservée pour leur reconnaissance, alors que les épitopes T, de petite taille, ne nécessitent pas leur structure tertiaire pour être reconnus par le TCR. Les épitopes B ont donc une plus forte affinité pour le site antigénique des anticorps que les épitopes T qui sont constitués de la succession linéaire de quelques acides aminés. En revanche, les épitopes T peuvent être néo-synthétisés et utilisés pour l'étude cartographique des épitopes T d'un antigène, ce qui nécessite l'utilisation de multiples anticorps monoclonaux pour la cartographie épitopique B.

De telles approches sont importantes à réaliser pour une meilleure compréhension de la réponse aux allergènes et surtout pour le développement des nouvelles thérapeutiques. Ces études ont été débutées avec la plupart des pneumallergènes (pollens d'arbres et de graminées, acariens, phanères de chat) et permettent peu à peu de connaître quels épitopes réagissent avec les cel-

lules T ou les IgE des sujets allergiques et non-allergiques [9, 10, 11]. S'il n'est pas possible ici d'analyser tous les résultats de ces travaux, un certain nombre de remarques peuvent en être faites : tous les allergènes possèdent différents épitopes T qui sont éparpillés au sein de la molécule protéique, et dont la nature varie d'un isoforme à l'autre d'un même allergène ; cette variabilité dans la reconnaissance épitopique est aggravée par une susceptibilité individuelle, tous les patients allergiques ne reconnaissant pas les mêmes épitopes, qu'il s'agisse d'épitopes B ou T ; inversement, différentes molécules HLA de classe II et des récepteurs T différents par leur chaîne V β sont capables de reconnaître un même épitope T. Pour certains, l'existence de multiples isoformes pour un même allergène (pouvant donner des réponses différentes) compromet les applications cliniques des allergènes recombinants dont il faudrait reproduire l'énorme diversité supposée caractériser des extraits naturels [12]. Pour d'autres, les patients allergiques développent des réponses B ou T à un nombre limité d'épitopes qui pourraient être contenus dans une quarantaine d'allergènes recombinants, utilisables au moins pour le diagnostic [13].

LA RÉGULATION DE LA RÉPONSE ALLERGIQUE PAR LES ÉPITOPES T

Le lymphocyte T contrôle de façon étroite la réponse B et joue probablement un rôle fondamental dans la synthèse d'IgE et la réponse allergique. Cependant, ce contrôle suppose la reconnaissance préalable de l'antigène et en l'occurrence des épitopes T. Alors que les lymphocytes B peuvent reconnaître l'antigène natif (les épitopes B sont conformationnels), les cellules T nécessitent que les épitopes T de l'antigène leur soient présentés associés aux molécules de classe II du CMH. L'antigène natif est ainsi capté puis apprêté par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) et en particulier par les cellules dendritiques qui expriment à leur surface les molécules HLA de classe II. Les CPA pourraient donc jouer un rôle important dans le contrôle de la réponse immunitaire en modifiant la quantité et la qualité des épitopes présentés à la cellule T.

Un des mécanismes impliqués dans ce contrôle serait un phénomène de compétition entre les peptides pour se fixer sur les molécules de classe II du CMH et donc pour être présentés à la cellule T [14]. Cette compétition est influencée par l'affinité des peptides pour le CMH, fonction de leur structure, mais aussi par l'avidité du TCR pour son ligand. Cette dernière pourrait s'estomper avec le temps vis-à-vis d'un même peptide, ce

qui expliquerait l'avantage des peptides exogènes sur les peptides du soi dans cette compétition à la réponse T. Ces mécanismes permettent d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques dans les pathologies où l'association peptide (soi ou non soi) – molécule d'HLA joue un rôle prépondérant comme les maladies auto-immunes ou les pathologies allergiques.

Dans ces dernières, il a été démontré que certaines CPA comme les cellules de Langerhans ou les monocytes exprimaient le récepteur à haute affinité pour les IgE [15, 16, 17] posant la question du rôle des IgE fixées à la surface de ces cellules. Des arguments expérimentaux récents indiquent que la captation d'allergènes puis leur présentation à la cellule T pourrait se faire par l'intermédiaire des IgE fixées sur leur récepteur Fc ϵ RI [18, 19]. De même, les cellules B expriment à leur surface le récepteur à basse affinité pour les IgE Fc ϵ RII/CD23 et peuvent de façon similaire présenter l'allergène aux cellules T. De tels mécanismes, s'ils sont vérifiés *in vivo*, pourraient expliquer certains aspects de la dysrégulation observée dans la réponse allergique. La potentialisation de la présentation de l'antigène pourrait expliquer l'hyperproduction d'IgE vis-à-vis d'un allergène représenté en faible quantité, ainsi que la généralisation de la réponse allergique vis-à-vis de multiples allergènes.

D'autres facteurs interviennent cependant dans le « rendement » de la présentation antigénique. L'un d'entre eux est la nature même des cellules, dont la fonction peut varier selon leur localisation dans l'organisme. Les macrophages par exemple, n'ont pas une activité importante de présentation antigénique dans le poumon au profit des cellules dendritiques. Dans la peau, les cellules de Langerhans semblent primordiales pour le développement d'une réponse T spécifique. Récemment il a été démontré que les mastocytes murins exprimaient des molécules de classe II du CMH et pouvaient capter, apprêter, et présenter l'antigène aux cellules T [20].

Indépendamment des mécanismes de présentation antigénique, la nature des épitopes T peut influencer la réponse cellulaire T, en induisant une anergie et donc une tolérance de l'antigène, ou en favorisant la prolifération des lymphocytes T dans un sens Th1 ou Th2. *In vitro*, les expériences réalisées dans ce domaine avec des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur T montrent que l'aptitude à stimuler et à induire une prolifération cellulaire T dépend de la nature des épitopes et non pas de l'affinité de ces anticorps pour leur ligand [21]. Ces observations sont confortées par les résultats expérimentaux obtenus avec les modifications de structure peptidique. En effet des modifications mineures de la structure d'un peptide peuvent entraîner des dif-

férences majeures dans la réponse T, probablement en induisant des changements conformationnels du récepteur [22]. In vivo, la modification de quelques acides aminés d'un peptide immuno-dominant administré chez l'animal, induit également une modification de la réponse immunitaire. Certains de ces travaux soulignent le fait que les peptides entraînant une forte réponse T sont souvent différents de ceux responsables d'une forte réponse d'hypersensibilité immédiate [23]. Ces différences méritent d'être analysées en tenant compte de la dualité de la réponse T, une prolifération de type Th2 pouvant plus facilement s'accompagner d'une réponse à IgE qu'une prolifération Th1 qui aura tendance à inhiber la synthèse de cet isotype d'Ig. Par ailleurs, il est probable que la réponse T pour un peptide donné pourrait s'orienter vers un sens Th1 ou vers un sens Th2, d'une part en fonction de la molécule d'HLA qui lui est associée (i.e. en fonction de l'hôte), et d'autre part en fonction de la quantité d'antigène [21]. Ceci pourrait expliquer que de faibles doses d'antigène natif (exposition naturelle) tendent à induire une réponse Th2 grâce aux mécanismes spécifiques de présentation antigénique, alors que de fortes doses d'antigène (désensibilisation) tendent à induire une réponse de type Th1.

D'autres modèles expérimentaux, se calquant sur les expériences de tolérance vis-à-vis des agents infectieux, tendent à montrer que les épitopes T peuvent induire une tolérance et inhiber la réponse T. Chez l'animal, l'administration par voie respiratoire de faibles doses de peptides contenant les épitopes T majeurs de Der p I, peut entraîner une tolérance immunitaire aux stimulations allergéniques ultérieures. Celle-ci s'accompagne d'une disparition de la réponse T spécifique, d'une diminution de la réponse humorale, et peut s'accompagner d'une tolérance acquise vis-à-vis des autres épitopes T de l'allergène [24]. Ces résultats, qui peuvent paraître contradictoires avec ceux des expériences précédentes, mettent en évidence des possibilités d'hyposensibilisation in vivo qui ne sont pas les mêmes pour tous les sujets. Chez l'homme, l'exposition naturelle à de petites quantités d'allergène conduit également la plupart du temps à une tolérance (sujet non allergique) mais le « terrain » qui autorise ce type de réponse n'est pas encore bien défini.

LA RÉGULATION DE LA RÉPONSE ALLERGIQUE PAR LES ÉPITOPES B

Les épitopes B de l'allergène permettent une reconnaissance des sites anticorps (paratopes) et la formation d'un complexe antigène-anticorps, qui dans le cas de la réponse allergique est repré-

senté par les IgE. Trois grandes possibilités s'offrent à un tel complexe dans le cadre des mécanismes de régulation de la synthèse d'IgE, reflet de la réponse allergique [25]. La première est la fixation sur le récepteur à haute affinité FcεRI du mastocyte qui en produisant de l'IL-4, induit l'expression de CD40 et de FcεRII par les lymphocytes B, nécessaires à la synthèse d'IgE et à sa régulation. En suivant cette voie, les épitopes B maintiennent une liaison forte avec les IgE qui sont entraînées dans le processus d'internalisation de l'antigène et dégradées par voie de conséquence. La deuxième possibilité est la fixation sur le récepteur à basse affinité FcεRII du lymphocyte B qui va agir comme une cellule présentatrice d'antigène et apprêter celui-ci afin qu'il soit reconnu dans son contexte de molécule de CMH par le récepteur T. À ce niveau un processus comparable au précédent intervient au cours de l'internalisation de l'antigène et conduit à une régulation négative de la synthèse d'IgE. Enfin, le complexe IgE-antigène peut se fixer sur le récepteur FcεRI des cellules de Langerhans qui vont présenter l'antigène au lymphocyte B avec lequel la cellule dendritique va se lier grâce au FcεRII qui reconnaît le CD21 exprimé par les cellules B [26]. Cette voie d'activation de la synthèse d'IgE est freinée par les complexes IgE-antigène eux-mêmes, lorsqu'ils ont saturé les récepteurs FcεRII également exprimés par les cellules de Langerhans. Dans cette interaction lymphocyte B-cellule de Langerhans, les épitopes B de l'allergène sont également mis à contribution puisqu'ils permettent le rapprochement des deux cellules, d'une part en reconnaissant les sites anticorps des Ig membranaires et, d'autre part, ceux des Ig fixées à la surface de la cellule dendritique. Cependant, ce rapprochement n'est pas d'une affinité suffisante pour stimuler le lymphocyte B qui nécessite une liaison entre les FcεRII/CD23 (de la cellule dendritique) et le CD21 (du lymphocyte B) [26].

Beaucoup moins de travaux ont cependant été réalisés sur les épitopes B dont l'étude nécessite l'utilisation d'anticorps monoclonaux reconnaissant des structures tertiaires. S'il est clair que la modification des structures épitopiques B et/ou de la multivalence antigénique entraînent des modifications de la réponse spécifique, une modulation par les épitopes T semble plus logique permettant une action en amont du système. En fait, les tentatives de modulation de la réponse par les épitopes B ont essentiellement été réalisées en utilisant des complexes antigènes-anticorps dont on a vu le devenir au niveau cellulaire. L'administration de ces complexes avec un excès d'anticorps est susceptible de diminuer la réponse à IgE et pourrait s'accompagner d'une diminution des symptômes d'asthme ou de dermatite atopique [27]. Une des bases physiopathologiques de ce type de traitement serait l'induction d'une syn-

thèse d'anticorps anti-idiotypes dont certains pensent qu'ils pourraient contribuer à conférer une protection vis-à-vis des stimulations allergéniques.

CONCLUSION

La réponse allergique est complexe et imparfaitement connue malgré une somme importante de connaissances récemment acquises dans ce domaine. L'analyse des allergènes représente un des aspects les plus intéressants car leur meilleure connaissance pourra certainement apporter des progrès décisifs en matière de diagnostic et de traitement des pathologies allergiques. Ainsi, les travaux visant à établir de véritables cartographies

des épitopes B et T des allergènes permettent actuellement d'utiliser des allergènes recombinants possédant les déterminants antigéniques précisément impliqués dans la réaction allergique. Ceux-ci pourront être utilisés pour améliorer nos méthodes diagnostiques de l'allergie et leur utilisation en thérapeutique est une des voies de recherche en développement. Cependant, il faut remarquer que la connaissance de plus en plus complète des allergènes fait apparaître une complexité de plus en plus grande de la réponse spécifique. Il n'est donc pas certain qu'une approche réductionniste des épitopes impliqués dans les mécanismes allergiques puisse résoudre une problématique caractérisée par la diversité et la susceptibilité (immunologique) individuelle.

RÉFÉRENCES

- Kay A.B., Corrigan C.J., Frew A.J. – T lymphocytes and asthma. In *Asthma. Its pathology and treatment*. Ed. Kaliner M.A., Barnes P.J., Persson C.G.A., 1991, Lung Biology in Health and Disease, vol. 49, pp. 247-266. New York, Marcel Dekker Inc.
- O'Hehir R.E., Garman R., Greenstein J., Lamb J.R. – The specificity and regulation of T cell responsiveness to allergen. *Ann. Rev. Immunol.*, 1991, 9, 67-95.
- Holt P.G. – A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet*, 1994, 344, 456-458.
- Robinson D.S., Hamid Q., Ying S., Tsicopoulos A., Barkans J., Bentley A.M., Corrigan C., Durham S.R., Kay A.B. – Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 298-304.
- Ying S., Durham S.R., Jacobson M.R., Rak S., Masuyama K., Lowhagen O., Kay A.B., Hamid Q.T. – Lymphocytes and mast cells express messenger RNA for interleukin-4 the nasal mucosa in allergen-induced rhinitis. *Immunology*, 1994, 82, 200-206.
- Kelso A. – Th1 and Th2 subsets: paradigms lost? *Immunol. Today* 1995, 16, 374-379.
- Varney V.A., Hamid Q., Gaga M. – Effect of grass pollen immunotherapy on cytokine mRNA expression during allergen-induced late cutaneous responses. *J. Clin. Invest.*, 1993, 92, 644-651.
- McHugh S.M., Deighton, Stewart A.G., Lachmann P.J., Ewan P.W. – Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a Th2 to a Th1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 828-838.
- Mourad W., Mécheri S., Peltre G., David B., Hébert J. – Study of the epitope structure of purified Dag g I and Lol pI, the major allergens of *Dactylis glomerata* and *Lolium perenne* pollens, using monoclonal antibodies. *J. Immunol.*, 1988, 141, 3486-3491.
- Ipsen I.L., Wihl J.-A., Nüchel Petersen B., Lowenstein H. – Specificity mapping of patients IgE response towards to tree pollen major allergens Aln g I, Bet v I and Cor a I. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 391-399.
- Yssel H., Johnson K.E., Schneider P.V., Wideman J., Terr A., Kastelein R., De Vries J.E. – T cell activation-inducing epitopes of the house dust mite allergen Der p 1. *J. Immunol.*, 1992, 148, 738-745.
- Schou C. – Allergens in rhinitis. B- and T-cell epitopes of allergen molecules. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 10-14.
- HayGlass K.T. – Allergy: who, why and what to do about it? *Immunol. Today* 1995, 16, 505-507.
- Adorini L., Nagy Z.A. – Peptide competition for antigen presentation. *Immunol. Today* 1990, 11, 21-24.
- Bieber T., de la Salle H., Wollenberg A., Hakimi J., Chizzonite R., Ring J., Hanau D., de la Salle C. – Human epidermal dendritic cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (FcεRI). *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 1285-1290.
- Tunon de Lara J.M., Redington A.E., Bradding P., Church M.K., Hartley J.A., Semper A.E., Holgate S.T. – Dendritic cells in normal and asthmatic airways: expression of the α-subunit of the High affinity Immunoglobulin E receptor (FcεRI-α) (soumis pour publication).
- Maurer D., Fiebiger E., Reininger B., Wolff-Winski B., Jouvin M.I.L., Kilgus O., Kinet J.P., Stingl G. – Expression of functional high affinity IgE receptors (FcεRI) on monocytes of atopic individuals. *J. Exp. Med.*, 1994, 179, 745-750.
- Mudde G.C., Hansel T.T., Van Reijssen P.C., Osterhoff B.F., Bruijnzeel-Koomen C.A.F.M. – IgE: an immunoglobulin specialized in antigen capture. *Immunol. Today*, 1990, 11, 440-443.
- Maurer D., Ebner C., Reininger B., Fiebiger E., Kraft D., Kinet J.P., Stingl G. – The high affinity IgE receptor (FcεRI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J. Immunol.*, 1995, 154, 6285-6290.
- Frändji P., Oskéritsian C., Cacaraci F., Lapeyre J., Peronet R., David B., Guillet J.G., Mécheri S. – Antigen-dependent stimulation by bone marrow-derived mast cells of MHC class II-restricted T cell hybridoma. *J. Immunol.*, 1993, 151, 6318-6328.
- Janeway C.A., Hardardottir F., Hong S., Yoon S.T., Medzhitov R., Chervonsky A., Constant S., Bottomly K. – The T-cell receptor in development and activation. *In Progr. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 3, 69-74.
- Evagold B.D., Sloan-Lancaster J., Allen P.M. – Tickling the TCR: selective T cell functions stimulated by altered peptide ligands. *Immunol. Today* 1993, 14, 602-609.
- Soloway P., Fish S., Passmore H., Gefter M., Coffee R., Manser T. – Regulation of the immune response to peptide antigens: differential induction of immediate-type hypersensitivity and T cell proliferation due to changes in either peptide structure or major complex haplotype. *J. Exp. Med.*, 1991, 174, 847-858.
- Hoynes G.F., O'Hehir R.E., Wraith D.C., Thomas W.R., Lamb J.R. – Inhibition of T cell and antibody responses to house dust mite allergen by inhalation of the dominant T cell epitope in naive and sensitized mice. *J. Exp. Med.*, 1993, 178, 1783-1788.
- Sutton B.J., Gould H.J. – The human IgE network. *Nature* 1993, 366, 421-428.
- Bonnefoy J.Y., Pochon S., Aubry J.P., Graber P., Gauchat J.F., Jansen K., Flores-Romo L. – A new pair of surface molecules involved in human IgE regulation. *Immunol. Today*, 1993, 14, 1-2.
- Saint-Rémy J.M.R., Machiels J.J. – Allergen-antibody complexes in the treatment of Dermatophagoides pteronyssinus hypersensitivity diseases. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 1091-1093.