



HAL
open science

Du self-control lymphocytaire B aux abords thérapeutiques, quelles voies “ B-intrinsèques ” pour tempérer les réponses et la mémoire IgE ?

Michel Cogné, Z. Dalloul, O. Dézé, M. Le Goff, S. Thomas, M. Cahen, N. Ueda, B. Laffleur

► To cite this version:

Michel Cogné, Z. Dalloul, O. Dézé, M. Le Goff, S. Thomas, et al.. Du self-control lymphocytaire B aux abords thérapeutiques, quelles voies “ B-intrinsèques ” pour tempérer les réponses et la mémoire IgE ?. *Revue française d'allergologie*, 2022, 62 (5), pp.482-491. 10.1016/j.reval.2021.10.012 . hal-03520779

HAL Id: hal-03520779

<https://univ-rennes.hal.science/hal-03520779v1>

Submitted on 28 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

TITRE :

« Du *self-control* lymphocytaire B aux abords thérapeutiques, quelles voies « B-intrinsèques » pour tempérer les réponses et la mémoire IgE ? »

AUTEURS :

Michel Cogné : Université de Limoges, CNRS UMR 7276, INSERM U1262, 2 rue Marcland, Limoges, France. Université de Rennes 1, Etablissement Français du Sang, INSERM U1236, Rennes, France

Zeinab Dalloul : Université de Limoges, CNRS UMR 7276, INSERM U1262, 2 rue Marcland, Limoges, France

Ophélie Dézé : Université de Rennes 1, Etablissement Français du Sang, INSERM U1236, Rennes, France

Maéva Le Goff : Université de Rennes 1, Etablissement Français du Sang, INSERM U1236, Rennes, France

Simon Thomas : Université de Rennes 1, Etablissement Français du Sang, INSERM U1236, Rennes, France

Marine Cahen : Université de Rennes 1, Etablissement Français du Sang, INSERM U1236, Rennes, France

Natsuko Ueda : Université de Rennes 1, Etablissement Français du Sang, INSERM U1236, Rennes, France

Brice Laffleur : Université de Rennes 1, Etablissement Français du Sang, INSERM U1236, Rennes, France

correspondance : michel.cogne@inserm.fr

¹ Université de Limoges, CNRS UMR 7276, INSERM U1262, 2 rue Marcland, Limoges, France.

² Université de Rennes 1, Etablissement Français du Sang, INSERM U 1236, Rennes, France

Du *self-control* lymphocytaire B aux abords thérapeutiques, quelles voies « B-intrinsèques » pour tempérer les réponses et la mémoire IgE ?

Mots clés : BCR IgE, lymphocytes B, réponse humorale IgE, apoptose, mémoire IgE, allergie

Résumé

La persistance de l'immunité humorale adaptative repose particulièrement sur 2 acteurs clés : les lymphocytes B mémoires et les plasmocytes à longue durée de vie. Indépendamment de la classe d'immunoglobuline produite, ces cellules peuvent maintenir tant la protection contre des pathogènes que des manifestations d'hypersensibilité ou d'immunopathologie. Elles requièrent donc une régulation stricte de leur génération comme de leur survie. Parmi toutes les classes d'immunoglobuline produites, l'IgE constitue l'anticorps aux propriétés les plus puissantes, pouvant déclencher des réactions inflammatoires majeures même à doses infimes. Les réponses et la mémoire de classe IgE, au rôle protecteur contre les parasites et certains venins ou toxines, sont conservées par l'évolution chez la quasi-totalité des mammifères. Cependant, **les réponses anaphylactiques aux venins peuvent à l'inverse être dramatiques** et la mémoire à long terme des sensibilisations et des réactions anaphylactiques contre les allergènes constitue le côté obscur des IgE, responsable de pathologies chroniques ponctuées d'évènements aigus parfois fatals. Face à leur utilité mêlée de dangerosité, l'évolution du système immunitaire a entouré les réponses IgE des cellules B de multiples et stricts garde-fous, un *self-control* naturel en renfort duquel s'ouvrent aujourd'hui de nouvelles voies thérapeutiques.

Introduction

La principale propriété des lymphocytes B est la sélection et la production d'immunoglobulines (Ig). Ceci nécessite une première étape indépendante de l'antigène, avec des réarrangements V(D)J assemblant les gènes d'un récepteur fonctionnel des cellules B ("BCR"). Une fois ces cellules matures, le contact avec un antigène peut induire l'expression de l'enzyme "activation-induced deaminase" (AID) (Muramatsu et al., 2000). La déamination des cytidines par AID crée des lésions sur l'ADN et peut soit initier la phase de diversification des régions variables des Igs par hypermutation somatique, soit promouvoir des cassures au niveau des gènes constants de chaînes lourdes d'Ig (IgH) permettant ensuite les recombinaisons de commutation de classe (« *switch* »), afin de substituer à l'expression du gène C μ celle des gènes C γ , C α ou C ϵ , et remplacer la synthèse d'IgM par celle d'IgG, IgA ou IgE. Ces cellules activées peuvent en outre se différencier en lymphocytes B mémoires ou en plasmablastes puis en plasmocytes sécréteurs d'anticorps, eux-mêmes répartis en cellules à courte ou longue durée de vie. L'IgE, classe la moins abondante *in vivo* au plan de la concentration pondérale, et l'IgG, classe prédominante, partagent un modèle ancestral « reptilien », l'IgY (Warr et al., 1995). La structure très conservée de l'IgE, notamment pour son site de glycosylation, permet sa reconnaissance par le récepteur de haute affinité Fc ϵ RI et conditionne de puissantes fonctions pro-inflammatoires dont les effets cliniques peuvent être majeurs même pour des concentrations pondérales d'anticorps IgE 100 à 1000 inférieurs à ceux d'autres classes. Dans toutes les espèces, un autre élément conservé est la rareté des cellules productrices d'IgE *in vivo*, contrastant avec leur abondance *in vitro* après stimulation B. Ce contrôle *in vivo* strict semble logiquement lié à la puissance des propriétés effectrices des IgE et à la dangerosité potentielle de l'anaphylaxie .

Une hyperproduction d'IgE, au rôle antiparasitaire, est observée durant les réponses contre les helminthes, accompagnés par une hyper-éosinophilie et une polarisation Th2 de l'immunité (Capron and Capron, 1994). L'action effectrice des IgE contre les parasites comme celle contre certains venins et toxines, implique leur liaison avec le Fc ϵ RI (Palm et al., 2013). Une autre propriété des IgE est leur rôle

d'adjuvant des réponses IgG, cette fois selon un mécanisme dépendant du récepteur de faible affinité FcεRII/CD23 (Heyman, 2014), par la participation des IgE à l'endocytose des antigènes et à leur présentation aux cellules T. Les modalités d'une immunisation, et l'utilisation de certains adjuvants peuvent favoriser une polarisation Th2 et la production d'IgE lors d'une réponse immune (Cogné et al., 1985). Il a également été démontré que l'IgE, d'une manière FcεRI-dépendante, peut enfin agir contre les tumeurs (Nigro et al., 2016).

Malgré ces effets bénéfiques, ce sont surtout les effets néfastes des IgE que l'on mentionne généralement aujourd'hui en santé humaine, du fait de la fréquence des allergies. **Outre les allergies, la participation des IgE à des manifestations d'auto-immunité a aussi été montrée** (Sanjuan et al., 2016) et dans des **situations de défaut d'apoptose FAS-dépendante**, on a pu montrer la production d'IgE par des cellules B « dévoyées » (« rogue B-cells ») hors de leur contrôle **homéostatique** normal (Butt et al., 2015). Le *switch* vers IgE est stimulé par les cytokines Th2, interleukine 4 (IL4) et IL13, mais aussi par les cellules Th9 et les mastocytes producteurs d'IL9 (Geha et al., 2003). A l'inverse, d'autres cytokines (IFN γ , TGF β , IL10, etc.), mais aussi les cellules TREG et dendritiques, tempèrent les réponses IgE (Curotto de Lafaille et al., 2001). Ces contrôles extrinsèques (Wade-Vallance and Allen, 2021) sont consolidés par des freins intrinsèques propres aux cellules B (Laffleur et al., 2017b), qui assurent de l'intérieur une régulation rigoureuse du *switch* vers IgE : celui-ci ne génère en effet pas de lymphocytes B mémoires exprimant l'IgE membranaire (mIgE) mais seulement des lymphocytes mIgE⁺ à brève durée de vie (Laffleur et al., 2015), en parallèle d'une différenciation en plasmocytes sécréteurs d'IgE (dont une fraction à longue durée de vie). Cette revue récapitule les résultats récents montrant comment la production d'IgE est autocontrôlée dans la lignée B.

I. Régulation moléculaire du *switch* IgE en physiologie

Le *switch* résulte de la jonction ADN de 2 régions « switch » (S) du locus IgH : l'une donneuse (S μ , en amont du gène C μ), et l'autre receveuse, précédant un autre gène constant (C) (**Figure 1A**). Les régions

S, répétitives, riches en GC et en structures G-quadruplex (G4), ne sont accessibles au *switch* que si elles sont transcrites et forment des hybrides ADN:ARN (R-loops), dont les ARN portent des marques spécifiques (m6A) et sont dégradés par le « RNA exosome » (Laffleur et al., 2021; Nair et al., 2021). Elles sont précédées d'exons I non codants et de promoteurs (dits « germinaux ») que régulent divers facteurs (interactions cellulaires et diverses cytokines), le promoteur des transcrits germinaux I ϵ -S ϵ -C ϵ étant notamment réactif à l'IL4 et inhibé par le TGF β . Pour subir le *switch*, les régions S transcrites doivent se situer au sein d'introns et leur transcription germinale est enfin contrôlée par un « super-enhancer », la région régulatrice de l'extrémité 3' du locus (3'RR). Cette 3'RR contrôle ainsi le *switch* vers IgG, IgA et IgE, mais peut aussi induire un événement terminant la réponse B : la recombinaison suicide du locus IgH (Dalloul et al., 2019; Le Noir et al., 2017; Péron et al., 2012; Pinaud et al., 2011; Rouaud et al., 2014). La transcription germinale des régions I-S et la formation de R-loops favorise le recrutement d'AID (**enzyme spécifiquement exprimé dans les lymphocytes B activés**) qui, via la déamination des cytosines, initie les cassures d'ADN (Laffleur et al., 2017a). Avant la recombinaison, une « synapse » associe les régions S ciblées et la 3'RR, orchestrant le repliement des boucles d'ADN à éliminer lors des jonctions S μ -S α et substituer finalement à C μ un nouveau gène constant (C ϵ pour le *switch* IgE) (Wuerffel et al., 2007; Zhang et al., 2019) (**Figure 1A**).

La régulation du *switch* vers chaque classe d'Ig tient donc à la richesse des promoteurs I en sites de facteurs de transcription spécifiques. Le promoteur I ϵ fixant les facteurs AP-1 (Shen and Stavnezer, 2001), C/EBP, STAT6, PU.1, Pax5 et NF- κ B (Geha et al., 2003), sa transcription est induite par la phosphorylation et dimérisation de STAT6, stabilisée par SWAP-70 (Audzevich et al., 2013). L'IL4 induit l'activation de STAT6 et de NFIL3/E4BP4, et la stimulation CD40 active de manière synergique NF- κ B (Kashiwada et al., 2010). **Le lecteur de chromatine ZMYND8 participe également à l'induction de la transcription germinale en facilitant le recrutement de l'ARN polymérase II au niveau du promoteur I ϵ** (Delgado-Benito et al., 2018). Des régulateurs négatifs agissent aussi, tel BCL6, qui inhibe le *switch* IgE par compétition avec STAT6 sur ses sites de liaison, ou qu'ID2, qui séquestre PAX5 (Tong and

Wesemann, 2015). Le TGF- β , l'IFN γ et l'IL10 contribuent à ces régulations négatives chez l'homme par inhibition de la liaison de HoxC4 et Oct-1 sur le promoteur I ϵ (Schaffer et al., 2003) (**Figure 2**).

La structure de la région S ϵ contribue à elle-même à la régulation et la limitation du *switch* vers IgE, puisqu'elle est la plus courte et la moins répétitive des régions S (Hackney et al., 2009). Ainsi, le remplacement de S ϵ par S μ ou l'insertion de C ϵ en aval de S γ 1 accroît le *switch* IgE (Lübben et al., 2013; Misaghi et al., 2013). Des changements épigénétiques IL4-dépendants affectent aussi S ϵ (Dayal et al., 2011; Kuwabara et al., 1995). Son ciblage épigénétique varie selon la maturité des cellules B, et les cellules immatures montrent une propension accrue à switcher vers IgE (Wesemann et al., 2011).

Le *switch* vers IgE peut être direct (S μ vers S ϵ) ou séquentiel (d'abord vers S γ puis S ϵ) avec donc un stade intermédiaire de cellule IgG⁺ (Yoshida et al., 1990). Le *switch* direct ne semble permettre la production que d'IgE à faible affinité pour l'antigène, qui en saturant les récepteurs Fc ϵ R pourraient jouer plutôt un rôle inhibiteur des réponses anaphylactiques, qui sont surtout générées par *switch* séquentiel (Xiong et al., 2012). Un modèle suggère qu'une faible activation induit le *switch* direct tandis qu'un niveau plus élevé favorise le *switch* séquentiel vers IgG puis IgE (Wu et al., 2016). Cette dualité n'est cependant pas absolue : on a ainsi discerné parmi les cellules IgG1⁺ murines, des cellules mémoire CD80⁺ à l'origine de cellules IgE⁺ de haute affinité, et des CD80⁻ menant (comme dans le cas d'un *switch* direct) à des IgE non pathogènes de faible affinité (He et al., 2017). Outre la classe du précurseur, d'autres aspects interviennent donc, tels que le phénotype mémoire du précurseur, la cinétique, et la localisation. Dans le modèle murin d'hyper-IgE induite par *Nippostrongylus brasiliensis*, le *switch* initial vers IgG1 survient au sein du centre germinatif, mais les plasmocytes IgE⁺ né d'un *switch* séquentiel apparaissent en dehors (Erazo et al., 2007). L'étude cinétique de l'affinité des Ig après immunisation montre une production rapide d'IgG1 spécifiques contrastant avec la production retardée d'IgE spécifiques, issues du *switch* séquentiel IgG1 vers IgE (Erazo et al., 2007). Les souris déficientes en IgG1 présentent un défaut de production d'IgE spécifiques n'affectant pas les IgE totales et le *switch* séquentiel semble donc la voie majeure de production des IgE de haute affinité,

alors que le *switch* vers des IgE de faible affinité impliquerait surtout (mais pas seulement) des précurseurs IgM (Xiong et al., 2012). La production "naturelle" d'IgE par des cellules B T-indépendantes, ou encore celle résultant de l'activation des B immatures, pourrait aussi contribuer aux IgE de faible affinité (une hypothèse étant que celles-ci tempèrent par compétition l'effet des IgE de l'allergie) (McCoy et al., 2006; Wesemann et al., 2011). Outre les centres germinatifs, le *switch* IgE a aussi été décrit chez l'homme au niveau muqueux chez les patients allergiques, impliquant tant la voie directe, sur un modèle extra-folliculaire, que le *switch* séquentiel à partir de précurseurs IgG⁺, sans doute au niveau de centres germinatifs ectopiques (tertiaires) (Cameron et al., 2003; Gould and Wu, 2018). La production d'IgE peu mutées et de type extra-folliculaire a en particulier été récemment démontrée au plan moléculaire au niveau muqueux (Corrado et al., 2021). Enfin, la situation humaine est à l'évidence plus complexe que les modèles expérimentaux, et une étude des cellules B Ara h2-spécifiques chez des patients allergiques à l'arachide a montré au niveau des muqueuses digestives des relations clonales entre IgM, IgD, IgG, IgA1, IgE et IgA2 de même spécificité Ara h2, indiquant un *switch* local et suggérant comme particularité des patients allergiques la présence d'IgE parmi cette filiation de variants multiples des classes d'Ig caractérisant les tissus lymphoïdes muqueux (Hoh et al., 2020).

Le rôle spécifique des cellules mémoires à BCR non-IgE (en particulier IgG1 chez la souris) dans la mémoire IgE suggère en outre l'absence de lymphocytes B mémoire mIgE⁺ (Turqueti-Neves et al., 2015), en accord avec des caractères fonctionnels du BCR IgE que nous détaillerons plus loin.

II. Transcrits multiples d'IgE membranaire et sécrétoire

Après recombinaison vers IgE, les lymphocytes B expriment des transcrits des chaînes lourdes ϵ de forme membranaire (mIgE), contenant quatre exons constants (CH) et deux exons M1/M2 codant un domaine d'ancrage membranaire, tandis que les transcrits des plasmocytes sont dépourvus d'exons M1/M2 et codent l'IgE sécrétée (**Figure 1B et 1C**). Il existe en fait une variété de transcrits

alternativement épissés tant pour les formes sécrétées et membranaires, incluant notamment (ou pas) une séquence supplémentaire espaceur éloignant le BCR IgE de la membrane (Batista et al., 1995; F. D. Batista et al., 1996; Peng et al., 1992; Zhang et al., 1994, 1992). Coexisteraient ainsi chez l'homme un BCR IgE court et long (Facundo D. Batista et al., 1996). **On notera cependant qu'il n'existe pas de données claires aujourd'hui sur la structure du BCR IgE *in vivo* chez l'homme et l'essentiel de ces données provient de l'étude de lignées cellulaires établies en culture.**

Contrairement aux autres gènes d'Ig, les exons M1/M2 du gène C ϵ ne sont pas suivis de sites canoniques de polyadénylation, et cette absence réduit l'efficacité de maturation des ARN messagers (ARNm) et donc le taux d'expression des mIgE, avec un rapport ARNm membranaire/ARNm sécrétoire plus faible que pour les gènes codant les IgG (Karnowski et al., 2006). Cette absence particulière d'un site optimal de polyadénylation (polyA) des ARNm d'IgE membranaire est observée chez tous les mammifères pour lesquels des séquences sont disponibles (Wu et al., 2012). Cette maturation alternative des ARNm contribue vraisemblablement à la faible expression du BCR mIgE, conférant des propriétés spécifiques aux cellules mIgE⁺. L'expression faible du BCR pourrait aussi favoriser la différenciation vers le stade plasmocytaire (Martin and Goodnow, 2002).

III. Les lymphocytes IgE⁺ sont enclins à se différencier en plasmocytes, majoritairement à vie courte

L'activation antigène-dépendante des lymphocytes B conduit classiquement une fraction des cellules concernées, vers la différenciation B mémoire (Phan and Tangye, 2017), tandis que d'autres se différencient en plasmocytes à courte ou longue durée de vie (**Figure 3**), assurant ainsi concomitamment une mémoire cellulaire, une réponse sécrétoire immédiate forte et la persistance à long terme d'une certaine production d'Ig spécifiques dans les fluides corporels.

Il a été suggéré que dans un organisme sain, l'apparition de lymphocytes B IgE⁺ survienne *in vivo* de manière transitoire, à l'extérieur des centres germinatifs, avec une transformation rapide en plasmocytes

(Erazo et al., 2007). Cela a également été observé dans un modèle murin transgénique où les cellules IgE⁺ sur-exprimaient Blimp-2 et devenaient des plasmocytes à courte durée de vie (Yang et al., 2012). De même *in vitro*, les cellules B à BCR IgE deviennent rapidement des plasmocytes, que ce BCR soit endogène ou transfecté (Haniuda et al., 2016; Yang et al., 2016). Une différenciation exacerbée en plasmocytes survient aussi *in vivo* dans un modèle de souris hyper-Th2 avec un ratio plasmablastes/lymphocytes B 10 à 100 fois supérieur pour le compartiment IgE⁺ que pour les cellules IgM⁺ ou IgG1⁺ (Laffleur et al., 2015). Les expériences de transfert dans des souris immunodéficientes ont montré un effondrement rapide de ces cellules IgE⁺ (à la fois des lymphocytes et des plasmocytes), sans doute lié à leur courte durée de vie.

La différenciation et l'activation normale des cellules B reposent notamment sur leur mobilité dans les centres germinatifs. Les essais de migration *in vitro* révèlent que les cellules à BCR mIgE migrent peu ou pas, en réponse aux chimiokines (Achatz-Straussberger et al., 2008). Dans des conditions physiologiques, cette particularité est de nature à compromettre leur entrée dans les zones optimales de survie à long terme. Il a été démontré en utilisant des BCR chimériques IgE/IgG1 (modèle murin avec exons de membrane C γ 1 insérés dans C ϵ), que les plasmablastes à IgE ont une probabilité réduite d'atteindre les niches des plasmocytes à longue durée de vie (Achatz-Straussberger et al., 2008). Cependant, l'allergie à long terme implique évidemment une infusion continue d'IgE spécifique dans le sang par des plasmocytes à longue durée de vie, qui peuvent alors constituer le seul compartiment cellulaire survivant après le *switch* vers IgE. De tels plasmocytes peuvent en effet être observés *in vivo* dans la rate et la moelle osseuse (Luger et al., 2009). Dans un modèle de *switch* forcé vers IgE, les cellules exprimant le BCR mIgE disparaissent en quelques jours après induction, alors que la sécrétion d'IgE persiste pendant des mois chez des souris humanisées (Laffleur et al., 2015). Chez l'homme, la greffe de moelle osseuse peut transmettre la production d'IgE spécifique pour un allergène, probablement en transférant des plasmocytes à longue durée de vie (Hallstrand et al., 2004). La demi-vie de l'IgE sérique inférieure à 2 jours, assure sa disparition rapide si la sécrétion cesse. Bien que cette

demi-vie soit plus élevée si l'IgE est captée par les récepteurs FcεRI, seule sa production permanente par des plasmocytes à IgE de longue durée de vie rend compte de la persistance de certaines conditions d'allergie immédiate tout au long de la vie. En outre, mais avec un certain retard après le rappel antigénique, les cellules B mémoire IgG⁺, peuvent également générer de nouvelles cellules sécrétant des IgE après *switch* séquentiel.

Les acteurs principaux des réponses de type IgE à long terme semblent donc être les plasmocytes. Comme le *switch* vers IgE est très efficace *in vitro* et que de nombreuses études ont montré que les cellules switchées à IgE se différencient plus efficacement en plasmocytes qu'en lymphocytes, il reste à comprendre pourquoi les plasmocytes à IgE sont si rares *in vivo*, rendant la production d'IgE si faible (environ 1 000 fois inférieure aux IgG). La limitation de la génération de plasmocytes à IgE découle très vraisemblablement de la brève survie et de la faible mobilité du stade précurseur des lymphocytes B IgE⁺, qui constituent ainsi un goulet d'étranglement dans la génération des plasmocytes à IgE.

IV. L'expression d'IgE membranaire influe fortement le devenir des lymphocytes

En conditions physiologiques, les lymphocytes à BCR IgE sont virtuellement indétectables *in vivo*, chez l'homme comme chez la souris. Ce BCR IgE est pourtant clairement indispensable aux réponses IgE et le *knock-out* (KO) murin des exons membranaires diminue de 95% la production d'IgE sérique totale, annulant même la production d'IgE spécifique après immunisation (Achatz et al., 1997). Le remplacement de la partie intracellulaire d'IgE par celle de l'IgM diminue également la production d'IgE, ce qui suggère que cette queue intracellulaire contribue positivement à la réponse humorale IgE (Achatz et al., 1997). Dans le même registre, il a été observé que des anticorps ciblant la partie extracellulaire de l'IgE membranaire diminuent la production de l'IgE sécrétée, montrant l'importance des cellules mIgE⁺ en tant que précurseurs des plasmocytes à IgE. Une première étude *in vitro* a montré l'induction d'apoptose dans les cellules mIgE⁺ et l'inhibition de réponses IgE spécifiques chez les souris allergiques, en utilisant un anticorps monoclonal contre le domaine extra-membranaire proximal (EMPD) du BCR

IgE (Feichtner et al., 2008). Ces anticorps se sont avérés efficaces *in vivo*, en favorisant l'apoptose des lymphocytes mIgE⁺, en diminuant le nombre de plasmocytes à IgE et en réduisant la production d'IgE dans des modèles **murins** d'induction de l'asthme et d'infection par l'helminthe (Brightbill et al., 2010). La baisse de la production d'IgE sécrétée et la diminution des cellules IgE⁺ ont également été obtenues en utilisant un anticorps contre l'IgE totale, ou encore un **anticorps ciblant l'IgE totale et optimisé pour sa liaison au récepteur inhibiteur FcγRIIb**, co-engageant donc le BCR IgE et le FcγRIIb à la surface des lymphocytes (Cemerski et al., 2012). Il reste à explorer si les BCR IgE ne sont exprimés que par les lymphocytes B, comme les IgG, ou aussi sur certains plasmocytes à longue durée de vie, comme dans le cas de certains plasmocytes producteurs d'IgA ou IgM (Blanc et al., 2016; Pinto et al., 2013). Dans l'ensemble, les cellules mIgE⁺ constituent donc une étape obligatoire pour les réponses IgE, mais leur très grande rareté *in vivo* complique leur étude qui nécessite des stratégies dédiées.

Au plan moléculaire, la partie intra-cytosolique des mIgE lie spécifiquement deux protéines intracellulaires : HPK1 qui lie mIgE et d'autres isotypes (Geisberger et al., 2002) tandis que HAX1 ne lie que l'IgE (Oberndorfer et al., 2006). La production d'IgE reste cependant inchangée dans les modèles KO correspondants (Königsberger et al., 2010; Peckl-Schmid et al., 2010; Shui et al., 2007). Les deux formes de mIgE humaines ont été testées par transfection dans une lignée cellulaire, et leur pontage peut alors inhiber la croissance cellulaire (Facundo D. Batista et al., 1996). Le pontage de récepteurs mIgE chimériques exprimés dans une lignée cellulaire B mature, induit par ailleurs l'apoptose de façon caspase-dépendante en cas d'absence du domaine EMPD (Poggianella et al., 2006). Il a été montré que les constructions chimériques courtes exprimées dans la lignée mature humaine Ramos recrutent l'adaptateur Grb2 vers les parties intra-cytoplasmiques de mIgE et mIgG, améliorant ainsi la signalisation de BCR et la prolifération (Engels et al., 2009). A elle-seule, mais plus encore en présence d'un ligand, l'expression de mIgE induit l'apoptose de la lignée cellulaire mature *Daudi* de façon caspase-dépendante (Brightbill et al., 2010).

Les études des cellules primaires nécessitent des protocoles à la fois sensibles et rigoureux pour bien identifier les vraies cellules mIgE⁺, dont le BCR est faiblement exprimé, sans le confondre avec la liaison passive d'IgE solubles aux récepteurs FcεR. *In vitro*, l'IL21 induit l'apoptose des cellules B IgE⁺ mais pas des cellules IgG⁺ (Harada et al., 2006). Une forte densité des cellules IgE⁺ favorise également leur apoptose d'une façon caspase-dépendante (Rabah and Conrad, 2002). La génération *in vitro* de structures de type "centre germinatif", où n'apparaissent que des cellules IgM⁺, IgD⁺ ou IgG⁺ suggère également que les cellules mIgE⁺ ne peuvent survivre dans ces conditions (Nojima et al., 2011).

L'apoptose spontanée induite par l'expression de mIgE survient après transfection de lignées lymphoïdes B matures. De même, une tendance à l'apoptose caractérise les cellules B primaires mIgE⁺ stimulées *in vitro*, impliquant la voie mitochondriale et les caspases, elle peut être inhibée chimiquement ou par surexpression de l'anti-apoptotique BCL2. L'altération de la survie de ces cellules, résulte de plusieurs changements phénotypiques : leur mobilité est réduite, leur cytosquelette est réorganisé, l'inhibiteur d'apoptose HAX1 est délocalisé des mitochondries, le BCR IgE est constitutivement associé aux radeaux lipidiques, le programme de transcription contrôlant la mort cellulaire, le métabolisme, la signalisation et la mobilité est aussi affecté (Laffleur et al., 2015). Une autre étude valide l'apoptose spontanée *in vitro* de cellules B primaires exprimant un BCR IgE de façon ectopique, confirmant que ce BCR induit la mort cellulaire activement et non par défaut de signalisation (Haniuda et al., 2016).

Au-delà des aspects intrinsèques, des facteurs extra-cellulaires tels que les interactions cellule-cellule, la présentation de l'antigène par les lymphocytes B aux cellules T et divers facteurs solubles pourraient influencer fortement le devenir des cellules B IgE⁺. Des méthodes et des modèles de souris ont été développées par différents laboratoires pour mieux comprendre les réponses à l'IgE.

V. Ce que nous apprennent les modèles murins sur les cellules B IgE⁺ *in vivo*

Avec les réserves qui s'imposent pour toute transposition à l'homme, de nombreux modèles « souris » concourent à donner une représentation de la physiologie des réponses IgE dans cette espèce. Un premier

modèle **murin** de transgène (codant des IgE sécrétées) a montré l'effet d'augmentation sur les IgE sérique, sans informer sur les cellules mIgE⁺ (Matsuoka et al., 1999). Le remplacement de C γ 1 **murin** par C ϵ au locus IgH n'a aussi montré d'impact que sur la sécrétion d'IgE sans générer de cellules B mIgE⁺ *in vivo* (Lübben et al., 2013). Le remplacement des exons membranaires de C ϵ par ceux de C γ 1 augmente globalement la production d'IgE et suggère que la partie transmembranaire et intra-cellulaire d'IgE contribue à l'homéostasie des IgE *in vivo* (Achatz-Straussberger et al., 2008). Trois autres modèles **de souris** ont utilisé des rapporteurs fluorescents pour marquer les cellules IgE⁺. Le premier (M1 'GFP) comprend un domaine EMPD IgE humain inséré dans le domaine C ϵ et une cassette en aval des exons membranaires, exprimée lors de la transcription de C ϵ dans les centres germinatifs (Talay et al., 2012). Un deuxième modèle couple l'expression et la traduction des mIgE avec celle de la protéine fluorescente "Venus", confirmant la présence de cellules IgE⁺ dans le centre germinatif et leur biais vers la différenciation plasmocytaire à courte durée de vie (Yang et al., 2012). Une cassette IRES-GFP insérée dans C ϵ a enfin montré que les cellules IgE⁺ subissaient plus d'apoptose *in vivo* et étaient moins mobiles que les cellules IgG1⁺, se cantonnant à la zone sombre du centre germinatif et limitant ainsi leur contribution à la mémoire (He et al., 2013).

Ces modèles suggèrent que la réponse IgE diffère des autres classes, en générant des lymphocytes à courte durée de vie, peu mobiles. La signalisation constitutive et les modifications du programme transcriptionnel ont été montrées comme consécutives à l'expression du BCR IgE (Laffleur et al., 2015), rendant cruciale la question de savoir si ce BCR aux capacités autorégulatrices pourrait être aussi exprimé et agir à l'identique dans les plasmocytes de longue durée de vie. Les plasmocytes IgM⁺ ou IgA⁺ peuvent exprimer un BCR fonctionnel, et son pontage fort abrège leur survie (Pinto et al., 2013). Par analogie avec les lymphocytes B mIgE⁺, on peut supposer que pour les plasmocytes également, le BCR IgE puisse avoir un effet « toxique » même en absence d'antigène.

D'autres modèles murins exprimant mIgE indépendamment du *switch* et des facteurs environnementaux ont été développés. C ϵ a été inséré dans S μ (ϵ KI) pour forcer l'expression de BCR à IgE à la place du

mIgM. Un blocage du développement des cellules B précoces en résulte, ce qui suggère un défaut dans la signalisation du pré-BCR ϵ ou un signal pro-apoptotique. Un modèle similaire a inséré au niveau de $S\mu$ un $C\mu$ humain « floxé » (c'est-à-dire pouvant être secondairement éliminé par la recombinaison *cre*) précédant un gène $C\epsilon$ ($\mu\epsilon$ KI), permettant donc d'exprimer d'abord une IgM, qui soutient le développement B, puis une IgE après délétion de $C\mu$ (Laffleur et al., 2015). Après perte de $C\mu$, ces souris sécrètent de l'IgE humaine et hébergent des lymphocytes B mIgE⁺. Le taux d'IgE culmine une semaine après l'induction puis se maintient pendant des mois (indiquant la survie de plasmocytes IgE⁺), tandis que les lymphocytes B à IgE⁺ n'apparaissent que transitoirement après induction puis disparaissent rapidement après quelques jours, indépendamment de tout pontage du BCR (Laffleur et al., 2015). Un autre modèle **humanisé** remplaçant $C\gamma 1$ par $C\epsilon$, mais conservant $S\gamma 1$ et le site polyA de $C\gamma 1$ a été créé. Le niveau d'IgE humaine est plus élevé que l'IgE de souris, mais beaucoup plus faible que l'IgG1, suggérant à nouveau une sous-représentation des cellules mIgE⁺ (Lu et al., 2015).

Une étude récente a également confirmé l'apoptose spontanée des lymphocytes IgE⁺, induite par l'expression de mIgE de manière dépendante de BLNK, tandis que les mêmes cellules sont induites simultanément pour quitter le stade de la cellule B, avec un biais vers la différenciation plasmocytaire attribué aux voies de signalisation CD19 et BLNK, et dépendant des domaines extracellulaires de mIgE (Yang et al., 2016). L'apoptose *Fas*-dépendante pourrait également amortir les réponses IgE puisque son inactivation accroît l'abondance des plasmocytes IgE et des autoanticorps IgG et IgE (Yamaguchi et al., 1997).

Enfin, une étude récente a montré que l'expression de mIgE favorise la différenciation en plasmocyte plutôt que la survie des lymphocytes mIgE⁺ même en l'absence d'antigène, en raison de l'activation constitutive des voies de signalisation Syk, CD19, BLNK, Btk et IRF4. Ce modèle a démontré un défaut prolifératif et une réponse exagérée du centre germinatif aux cellules B IgE⁺ après la perturbation de la signalisation du BCR. Les cellules B IgE⁺ ont également mal présenté l'antigène *in vivo*, ce qui pourrait expliquer une faible participation aux réponses immunitaires (Yang et al., 2016).

Pour conclure, les cellules B IgE⁺ sont très rares *in vivo*, elles peuvent être générées à court terme mais disparaissent rapidement, ne survivant éventuellement que sous la condition de plasmocytes.

VI. Le « réseau IgE »

Les réponses IgE sont aussi sous le contrôle des récepteurs pour le Fcε, qui peuvent exister sous forme soluble ou ancrée aux membranes. A la surface des mastocytes, qu'elle active, la forme membranaire du FcεRI est aussi stabilisée et son expression est renforcée par la liaison avec l'IgE, en une boucle amplificatrice (Hibbert et al., 2005; Yamaguchi et al., 1997). Le FcεRI participe aussi à l'élimination des IgE solubles par les cellules dendritiques et les monocytes (Greer et al., 2014). Exprimé sur une surface cellulaire, ce récepteur peut aussi, au cours d'interactions intercellulaires, lier le BCR IgE exprimé par des lymphocytes B (Vangelista et al., 2005), **ce qui pourrait favoriser l'apoptose des rares cellules mIgE⁺**. Ce BCR est en outre aussi reconnu par la forme soluble de FcεRII/CD23 (Hibbert et al., 2005). Le KO de FcεRII augmente d'ailleurs la réponse IgE (Yu et al., 1994). D'autres facteurs solubles comme les galectines 3 et 9 lient également l'IgE, respectivement avec faible ou forte affinité (Niki et al., 2009; Platzer et al., 2011).

Il existe donc de multiples récepteurs pour les IgE, membranaires ou sécrétés, exprimés par des cellules variées (y compris les lymphocytes B eux-mêmes), qui constituent un réseau complexe d'interactions en liant à des degrés variés les complexes immuns IgE/antigène, les IgE solubles libres, de haute ou basse affinité, et éventuellement le BCR IgE, contribuant ainsi à l'homéostasie du compartiment B IgE⁺.

VII. La question de la mémoire IgE

Après une immunisation primaire, plusieurs types de cellules B mémoires sont générées, y compris des cellules IgM⁺ et IgG⁺. Les réponses secondaires sont caractérisées par une différenciation plasmocytaire rapide des cellules mémoires IgG⁺, et par une réentrée de cellules mémoires IgM⁺ dans le centre

germinatif pour y bénéficier d'un nouveau cycle de maturation de l'affinité (Dogan et al., 2009). Les plasmocytes à longue durée de vie établissent une mémoire soluble d'Ig en parallèle de la mémoire B, assurant deux niveaux de protection (Akkaya et al., 2020). Plusieurs études ont montré que les BCR switchés, IgG, comme IgA et IgE, favorisent la différenciation plasmocytaire (Duchez et al., 2010; Gitlin et al., 2016; Martin and Goodnow, 2002) et modulent le pool de cellules B mémoires. Comme discuté préalablement, il existe des études contradictoires sur la mémoire IgE, mais les données en faveur d'une survie persistante de cellules mémoires mIgE⁺ sont rares. A l'inverse, de nombreuses études corroborent la thèse de leur différenciation plasmocytaire accélérée. Celle-ci semble de courte durée et subit de multiples processus de contre-sélection, y compris l'apoptose. Ces contradictions pourraient résulter d'artefacts (*e.g.* marquages faussement positifs des cellules mIgE⁺), ou une prise en compte insuffisante des aspects cinétiques et spatiaux des réponses IgE qui sont essentiellement transitoires et limitées à des compartiments ou tissus spécifiques, éventuellement peu accessibles aux investigations.

De nombreuses preuves indirectes suggèrent donc l'absence d'accumulation de cellules mIgE⁺ dans le compartiment des lymphocytes mémoires. Le *switch* séquentiel IgE après rappel antigénique, reconstitue donc à façon un compartiment mémoire IgE, caractérisé par sa capacité de production d'IgE à haute affinité, avec une réponse IgE cellulaire à nouveau transitoire.

L'expression d'IgE membranaire modifie fortement le phénotype des lymphocytes B. La queue intracellulaire IgE contribue au moins pour partie à ces modifications, via une signalisation BCR spécifique, notamment en séquestrant la protéine anti-apoptotique HAX1, et par le recrutement de l'adaptateur Grb2. Les domaines transmembranaires et extra-membranaires contribuent aussi sans doute à des interactions spécifiques avec Ig- α , Ig- β , CD19 et autres molécules associées. La partie extracellulaire de l'IgE est très flexible (Drinkwater et al., 2014; Wurzburg and Jardetzky, 2009) et semble en capacité d'interagir avec des récepteurs spécifiques. Les domaines C ϵ concernés ont ainsi montré leur rôle dans la fonction spécifique du BCR IgE, promouvant une différenciation plasmocytaire rapide associée à une faible prolifération, une internalisation spontanée après inclusion aux radeaux

lipidiques de mIgE, le tout étant susceptible d'affecter la présentation de l'antigène et la survie cellulaire. Ces effets, bien documentés dans les lymphocytes mIgE⁺, pourraient en outre impacter les plasmocytes maintenant l'expression d'un BCR IgE.

VIII. Contrôle thérapeutique du *switch* IgE des lymphocytes B

Les biothérapies ont aujourd'hui pris une place importante dans le domaine de l'allergie en particulier avec l'utilisation des anticorps monoclonaux (Pelaia et al., 2020). Un anticorps comme l'omalizumab, anti-IgE, permet ainsi d'agir directement sur le produit issu du *switch*, l'IgE. Des moyens thérapeutiques d'agir en amont, sur les événements de *switch*, sont disponibles contre des cibles extrinsèques au lymphocyte B, s'appuyant sur la dépendance T du *switch* IgE, et agissant sur la polarisation des réponses T antigène-spécifiques. Alors que les signaux qui favorisent une polarisation Th2 ou encore Th9 peuvent augmenter la production d'IgE, une polarisation Th1 ou TREG aura en règle générale l'effet contraire. On peut en particulier cibler l'IL13 (avec le lebrikizumab ou le tralokinumab), l'IL5 (par le mepolizumab ou le reslizumab) ou son récepteur (par le benralizumab), ou encore à la fois les IL4 et IL13 (par le dupilumab), et d'autres biothérapies sont en cours de validation, notamment contre l'IL31 (nemolizumab) ou la lymphopoïétine lymphoïde stromale (TSLP). Des petites molécules actives sur la polarisation T en ciblant la voie JAK/STAT sont aussi en essai clinique (Ferreira et al., 2020). Plus classiquement lors des désensibilisations réalisées chez les malades allergiques, la dose d'antigène utilisée et la voie d'administration visent aussi à cette modulation de la polarisation des réponses T. **Un traitement au dupilumab, inhibant les signaux IL4/IL13 dans l'asthme, entraîne aussi indirectement un effet sur les réponses B et une diminution de la production d'IgE (Corren et al., 2020) en agissant de façon extrinsèque pour bloquer la promotion T-dépendante des réponses IgE.**

Quant à une action directe sur la lignée B, des options non sélectives de déplétion globale des lymphocytes B (par le rituximab) ou des plasmocytes (par le daratumumab) peuvent constituer une option thérapeutique vis-à-vis d'allergies sévères, mais leur absence de sélectivité expose bien sûr à de

nombreux effets secondaires (Blankestijn et al., 2017). En dehors d'une déplétion non sélective, il n'existe pas aujourd'hui de moyen thérapeutique validé pour agir de façon directe sur la cellule B et moduler le *switch* vers la classe IgE **de manière B intrinsèque**. On notera cependant que dans des modèles expérimentaux, la mécanistique du *switch* elle-même a pu être bloquée en utilisant un ligand de l'ADN G4 (le RHPS4), diminuant fortement le *switch* IgE *in vitro* et les manifestations d'inflammation respiratoire associées (Dalloul et al., 2018). Le super-enhancer 3'RR peut aussi être ciblé par des petites molécules comme les BET-inhibiteurs avec une excellente inhibition du *switch* IgE des lymphocytes B *in vitro*, mais l'action globale d'une telle thérapie sur d'autres super-enhancers les disqualifie pour l'utilisation *in vivo* dans cette application, car ils révèlent aussi alors un effet pro-Th2 (Dalloul et al., 2021). **Ces données récentes ouvrent donc de nouvelles pistes thérapeutiques à explorer.**

Au-delà du *switch* on peut envisager de cibler directement les plasmocytes producteurs d'IgE. Une stratégie innovante basée sur l'utilisation d'oligonucléotide antisens vient ainsi de démontrer la possibilité de forcer l'expression du BCR IgE dans les plasmocytes en ciblant le site de polyadénylation l'ARNm IgE sécrété, favorisant l'expression de l'ARNm membranaire et *in fine* induisant l'apoptose de ces cellules (Marchalot, Anne et al., n.d.) (in press).

Conclusion

La production d'IgE est étroitement régulée, du *switch* à la différenciation plasmocytaire. Les nombreux modèles élaborés pour l'étude de ces cellules mIgE⁺ *in vivo*, convergent vers la démonstration de la rareté de ces cellules, générées en faible fréquence, pendant de courts intervalles et pour un temps de survie compté, même si les anomalies de polarisation du microenvironnement cytokinique peuvent stimuler cet influx de cellules chez les sujets allergiques (Ober and Yao, 2011). Les restrictions de l'entrée dans la production des IgE existent tant au niveau du gène C ϵ lui-même (région S ϵ suboptimale, absence de site canonique de polyadénylation), que des signaux auto-inhibiteurs liés à l'expression du BCR IgE, agissant sur la survie cellulaire, ou encore la mobilité et constitutivement transmis par la forme

membranaire IgE. Ces mécanismes multiples, présents même en l'absence d'antigène, placent le lymphocyte B mIgE⁺ comme un acteur furtif, dont seule la production répétée, liée au contexte cytokinique et au microenvironnement de la réponse immune, peut sans doute être responsable d'excès d'initiation ou de répétition des réponses IgE, notamment par *switch* séquentiel de lymphocytes B mémoires portant un BCR IgG. Le maintien d'un taux sérique conséquent d'IgE à haute affinité (seules capables de provoquer des réponses d'hypersensibilité) repose ensuite sur la taille du réservoir de plasmocytes IgE ayant survécu à l'issue des réponses antigéniques, et porteurs d'une réelle mémoire IgE immédiatement disponible et maintenue à long terme.

Légendes des figures

Figure 1 : Commutation de classe, transcrits et protéines IgE

A. Représentation schématique du locus de chaîne lourde d'immunoglobuline (IgH) chez l'homme. En haut le locus est représenté avant le *switch*, avec la transcription germinale induite au niveau des régions S_μ et S_ε permettant un accès à l'enzyme AID et l'initiation de cassure ADN double brin. Le *switch* induit une délétion intrachromosomique, avec la portion d'ADN intermédiaire éliminée sous forme d'épisome.

B. Transcrits des IgE membranaires et sécrétées. Après recombinaison de l'ADN vers C_ε, la transcription permet la production de type d'ARNm principaux : une forme membranaire incluant les deux exons de membrane M1 et M2, et une forme sécrétée dépourvue de ces exons. Les ARNm membranaires de l'IgE contiennent des sites de polyadénylation non-conventionnels.

C. Expression membranaire du BCR IgE dans les lymphocytes B et sécrétion d'IgE par les plasmocytes. Au niveau protéique la forme membranaire du BCR IgE permet un ancrage et une expression membranaire dans les lymphocytes B (et les plasmocytes à courte durée de vie), alors que la forme sécrétée permet une production d'IgE soluble par les plasmablastes et plasmocytes.

Figure 2 : Régulation positive et négative de la transcription germinale initiatrice du *switch* IgE

A. La structure schématique d'un promoteur I ϵ est représentée, avec les principaux sites de liaison aux facteurs de transcription (en gris). Les facteurs permettant une activation de la transcription germinale sont représentés en bleu, et ceux inhibant (directement ou par séquestration de facteurs de transcription) cette transcription en orange. **B.** L'alignement des séquences humaines et murines montrent la forte conservation des éléments de régulation transcriptionnelle du switch IgE.

Figure 3 : Production d'IgE *in vivo*

L'activation des lymphocytes B, par les cellules folliculaires dendritiques (CFD) puis par les lymphocytes T folliculaires auxiliaires, entraîne leur prolifération au sein du centre germinatif. Dans la zone sombre les lymphocytes B augmentent leur affinité pour l'antigène par le phénomène d'hypermutation somatique, et diversifient leurs fonctions effectrices par changement de classe ou *switch*. Ils migrent ensuite dans la zone claire où les BCR les plus affins pour l'antigène sont sélectionnés, alors qu'une large fraction des cellules meurt par apoptose. Des cellules B mémoires sont alors générées pour les classes IgM, IgG et IgA, mais leur persistance reste sujette à controverse pour les IgE. En revanche, le BCR IgE induit une forte différenciation plasmocytaire, surtout à courte durée de vie.

Références

- Achatz, G., Nitschke, L., Lamers, M.C., 1997. Effect of Transmembrane and Cytoplasmic Domains of IgE on the IgE Response. *Science* 276, 409–411. <https://doi.org/10.1126/science.276.5311.409>
- Achatz-Straussberger, G., Zaborsky, N., Königsberger, S., Luger, E.O., Lamers, M., Cramer, R., Achatz, G., 2008. Migration of antibody secreting cells towards CXCL12 depends on the isotype that forms the BCR. *Eur J Immunol* 38, 3167–3177. <https://doi.org/10.1002/eji.200838456>
- Akkaya, M., Kwak, K., Pierce, S.K., 2020. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol* 20, 229–238. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0244-2>
- Audzevich, T., Pearce, G., Breucha, M., Günal, G., Jessberger, R., 2013. Control of the STAT6–BCL6 Antagonism by SWAP-70 Determines IgE Production. *The Journal of Immunology* 190, 4946–4955. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203014>
- Batista, Facundo D., Anand, S., Presani, G., Efremov, D.G., Burrone, O.R., 1996. The Two Membrane Isoforms of Human IgE Assemble into Functionally Distinct B Cell Antigen Receptors. *Journal of Experimental Medicine* 184, 2197–2206. <https://doi.org/10.1084/jem.184.6.2197>
- Batista, F. D., Efremov, D.G., Burrone, O.R., 1996. Characterization of a second secreted IgE isoform and identification of an asymmetric pathway of IgE assembly. *PNAS* 93, 3399–3404.
- Batista, F.D., Efremov, D.G., Tkach, T., Burrone, O.R., 1995. Characterization of the human immunoglobulin epsilon mRNAs and their polyadenylation sites. *Nucleic Acids Res* 23, 4805–4811.
- Blanc, P., Moro-Sibilot, L., Barthly, L., Jagot, F., This, S., de Bernard, S., Buffat, L., Dussurgey, S., Colisson, R., Hobeika, E., Fest, T., Taillardet, M., Thauinat, O., Sicard, A., Mondière, P., Genestier, L., Nutt, S.L., Defrance, T., 2016. Mature IgM-expressing plasma cells sense antigen and develop competence for cytokine production upon antigenic challenge. *Nat Commun* 7, 13600. <https://doi.org/10.1038/ncomms13600>
- Blankestijn, M.A., van de Donk, N.W.C.J., Sasser, K., Knulst, A.C., Otten, H.G., 2017. Could daratumumab be used to treat severe allergy? *J Allergy Clin Immunol* 139, 1677–1678.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.955>
- Brightbill, H.D., Jeet, S., Lin, Z., Yan, D., Zhou, M., Tan, M., Nguyen, A., Yeh, S., Delarosa, D., Leong, S.R., Wong, T., Chen, Y., Ultsch, M., Luis, E., Ramani, S.R., Jackman, J., Gonzalez, L., Dennis, M.S., Chuntharapai, A., DeForge, L., Meng, Y.G., Xu, M., Eigenbrot, C., Lee, W.P., Refino, C.J., Balazs, M., Wu, L.C., 2010. Antibodies specific for a segment of human membrane IgE deplete IgE-producing B cells in humanized mice. *J Clin Invest* 120, 2218–2229. <https://doi.org/10.1172/JCI40141>
- Butt, D., Chan, T.D., Bourne, K., Hermes, J.R., Nguyen, A., Statham, A., O'Reilly, L.A., Strasser, A., Price, S., Schofield, P., Christ, D., Basten, A., Ma, C.S., Tangye, S.G., Phan, T.G., Rao, V.K., Brink, R., 2015. FAS Inactivation Releases Unconventional Germinal Center B Cells that Escape Antigen Control and Drive IgE and Autoantibody Production. *Immunity* 42, 890–902. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.010>
- Cameron, L., Gounni, A.S., Frenkiel, S., Lavigne, F., Vercelli, D., Hamid, Q., 2003. S epsilon S mu and S epsilon S gamma switch circles in human nasal mucosa following ex vivo allergen challenge: evidence for direct as well as sequential class switch recombination. *J Immunol* 171, 3816–3822. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.7.3816>
- Capron, M., Capron, A., 1994. Immunoglobulin E and effector cells in schistosomiasis. *Science*. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.8009216>
- Cemerski, S., Chu, S.Y., Moore, G.L., Muchhal, U.S., Desjarlais, J.R., Szymkowski, D.E., 2012. Suppression of mast cell degranulation through a dual-targeting tandem IgE-IgG Fc domain biologic engineered to bind with high affinity to FcγRIIb. *Immunol Lett* 143, 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.01.008>
- Cogné, M., Ballet, J.J., Schmitt, C., Bizzini, B., 1985. Total and IgE antibody levels following booster immunization with aluminum absorbed and nonabsorbed tetanus toxoid in humans. *Ann Allergy* 54, 148–151.

- Corrado, A., Ramonell, R.P., Woodruff, M.C., Tipton, C., Wise, S., Levy, J., DelGaudio, J., Kuruvilla, M.E., Magliocca, K.R., Tomar, D., Garimalla, S., Scharer, C.D., Boss, J.M., Wu, H., Gumber, S., Fucile, C., Gibson, G., Rosenberg, A., Sanz, I., Lee, F.E.-H., 2021. Extrafollicular IgD⁺ B cells generate IgE antibody secreting cells in the nasal mucosa. *Mucosal Immunol* 14, 1144–1159. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00410-w>
- Corren, J., Castro, M., O’Riordan, T., Hanania, N.A., Pavord, I.D., Quirce, S., Chipps, B.E., Wenzel, S.E., Thangavelu, K., Rice, M.S., Harel, S., Jagerschmidt, A., Khan, A.H., Kamat, S., Maroni, J., Rowe, P., Lu, Y., Amin, N., Pirozzi, G., Ruddy, M., Graham, N.M.H., Teper, A., 2020. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 8, 516–526. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.050>
- Curotto de Lafaille, M.A., Muriglan, S., Sunshine, M.J., Lei, Y., Kutchukhidze, N., Furtado, G.C., Wensky, A.K., Olivares-Villagómez, D., Lafaille, J.J., 2001. Hyper immunoglobulin E response in mice with monoclonal populations of B and T lymphocytes. *J Exp Med* 194, 1349–1359. <https://doi.org/10.1084/jem.194.9.1349>
- Dalloul, I., Boyer, F., Dalloul, Z., Pignarre, A., Caron, G., Fest, T., Chatonnet, F., Delaloy, C., Durandy, A., Jeannot, R., Lereclus, E., Boutouil, H., Aldigier, J.-C., Péron, S., Le Noir, S., Cook-Moreau, J., Cogné, M., 2019. Locus suicide recombination actively occurs on the functionally rearranged IgH allele in B-cells from inflamed human lymphoid tissues. *PLoS Genet.* 15, e1007721. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007721>
- Dalloul, Z., Best, M., Chenuet, P., Dalloul, I., Le Noir, S., Togbé, D., Gador, M., Ryffel, B., Fj Quesniaux, V., El Makhour, Y., Boyer, F., Aldigier, J.-C., Cook-Moreau, J., Fazilleau, N., Cogné, M., 2021. Bromodomain and extraterminal (BET) protein inhibition of IgG/IgE production in murine B cells is counter-balanced by a strong Th2 bias. *Clin Transl Immunology* 10, e1280. <https://doi.org/10.1002/cti2.1280>
- Dalloul, Z., Chenuet, P., Dalloul, I., Boyer, F., Aldigier, J.-C., Laffleur, B., El Makhour, Y., Ryffel, B., Quesniaux, V.F.J., Togbé, D., Mergny, J.-L., Cook-Moreau, J., Cogné, M., 2018. G-quadruplex DNA targeting alters class-switch recombination in B cells and attenuates allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.011>
- Dayal, S., Nedbal, J., Hobson, P., Cooper, A.M., Gould, H.J., Gellert, M., Felsenfeld, G., Fear, D.J., 2011. High Resolution Analysis of the Chromatin Landscape of the IgE Switch Region in Human B Cells. *PLOS ONE* 6, e24571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024571>
- Delgado-Benito, V., Rosen, D.B., Wang, Q., Gazumyan, A., Pai, J.A., Oliveira, T.Y., Sundaravinayagam, D., Zhang, W., Andreani, M., Keller, L., Kieffer-Kwon, K.-R., Pękowska, A., Jung, S., Driesner, M., Subbotin, R.I., Casellas, R., Chait, B.T., Nussenzweig, M.C., Di Virgilio, M., 2018. The Chromatin Reader ZMYND8 Regulates Igh Enhancers to Promote Immunoglobulin Class Switch Recombination. *Mol Cell* 72, 636–649.e8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.08.042>
- Dogan, I., Bertocci, B., Vilmont, V., Delbos, F., Mégret, J., Storck, S., Reynaud, C.-A., Weill, J.-C., 2009. Multiple layers of B cell memory with different effector functions. *Nat Immunol* 10, 1292–1299. <https://doi.org/10.1038/ni.1814>
- Drinkwater, N., Cossins, B.P., Keeble, A.H., Wright, M., Cain, K., Hailu, H., Oxbrow, A., Delgado, J., Shuttleworth, L.K., Kao, M.W.-P., McDonnell, J.M., Beavil, A.J., Henry, A.J., Sutton, B.J., 2014. Human immunoglobulin E flexes between acutely bent and extended conformations. *Nat Struct Mol Biol* 21, 397–404. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2795>
- Duchez, S., Amin, R., Cogné, N., Delpy, L., Sirac, C., Pascal, V., Corthésy, B., Cogné, M., 2010. Premature replacement of mu with alpha immunoglobulin chains impairs lymphopoiesis and mucosal homing but promotes plasma cell maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 3064–3069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912393107>
- Engels, N., König, L.M., Heemann, C., Lutz, J., Tsubata, T., Griep, S., Schrader, V., Wienands, J., 2009. Recruitment of the cytoplasmic adaptor Grb2 to surface IgG and IgE provides antigen receptor-intrinsic costimulation to class-switched B cells. *Nat Immunol* 10, 1018–1025. <https://doi.org/10.1038/ni.1764>

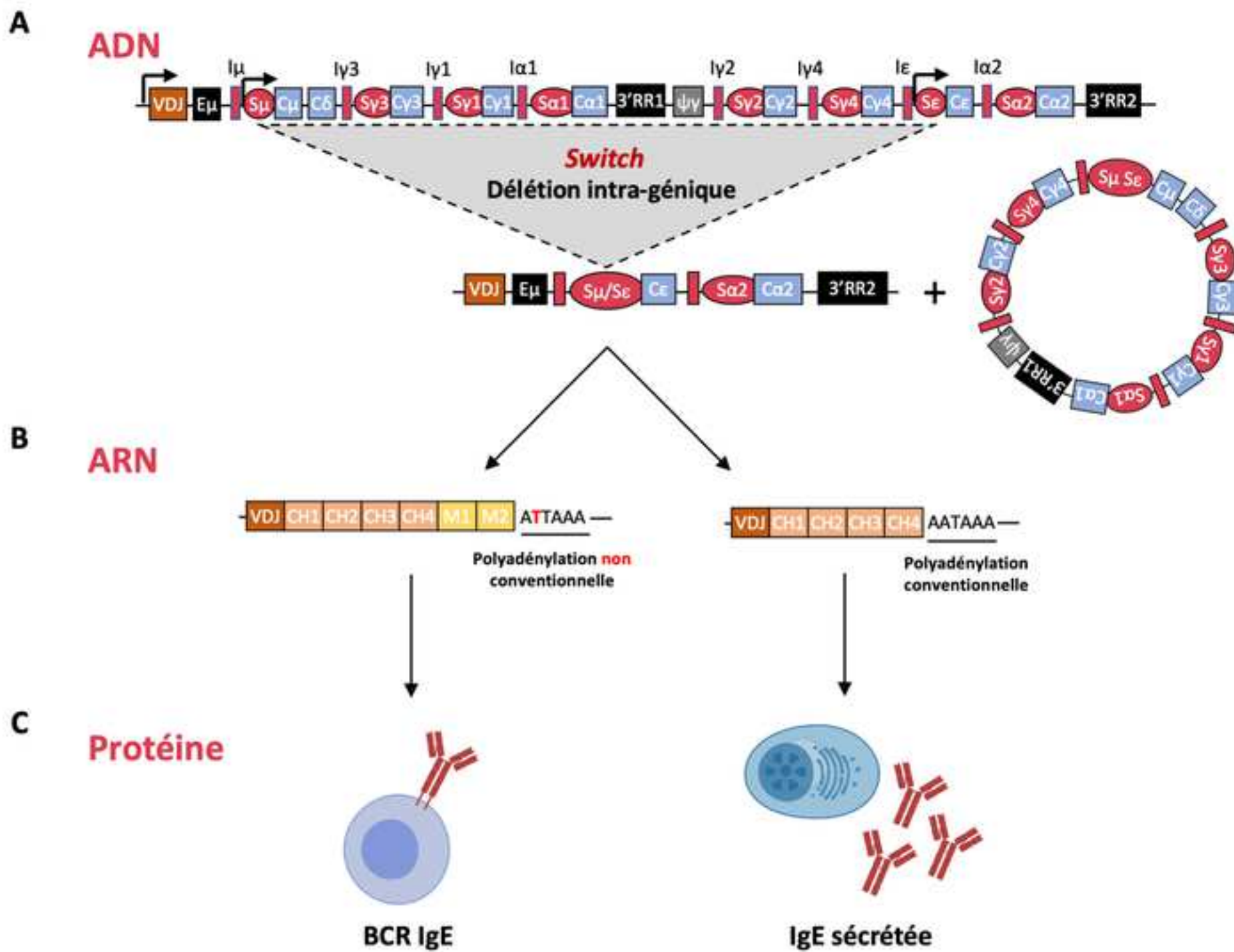
- Erazo, A., Kutchukhidze, N., Leung, M., Christ, A.P.G., Urban, J.F., Curotto de Lafaille, M.A., Lafaille, J.J., 2007. Unique maturation program of the IgE response in vivo. *Immunity* 26, 191–203. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.12.006>
- Feichtner, S., Inführ, D., Achatz-Straussberger, G., Schmid, D., Karnowski, A., Lamers, M., Rhyner, C., Cramer, R., Achatz, G., 2008. Targeting the Extracellular Membrane-Proximal Domain of Membrane-Bound IgE by Passive Immunization Blocks IgE Synthesis In Vivo. *J Immunol* 180, 5499–5505.
- Ferreira, S., Guttman-Yassky, E., Torres, T., 2020. Selective JAK1 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Upadacitinib and Abrocitinib. *Am J Clin Dermatol* 21, 783–798. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00548-6>
- Geha, R.S., Jabara, H.H., Brodeur, S.R., 2003. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol* 3, 721–732. <https://doi.org/10.1038/nri1181>
- Geisberger, R., Prlc, M., Achatz-Straussberger, G., Oberndorfer, I., Luger, E., Lamers, M., Cramer, R., Appenzeller, U., Wienands, J., Breitenbach, M., Ferreira, F., Achatz, G., 2002. Phage display based cloning of proteins interacting with the cytoplasmic tail of membrane immunoglobulins. *Dev Immunol* 9, 127–134. <https://doi.org/10.1080/1044667031000137584>
- Gitlin, A.D., von Boehmer, L., Gazumyan, A., Shulman, Z., Oliveira, T.Y., Nussenzweig, M.C., 2016. Independent Roles of Switching and Hypermutation in the Development and Persistence of B Lymphocyte Memory. *Immunity* 44, 769–781. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.011>
- Gould, H.J., Wu, Y.-C.B., 2018. IgE repertoire and immunological memory: compartmental regulation and antibody function. *Int Immunol* 30, 403–412. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy048>
- Greer, A.M., Wu, N., Putnam, A.L., Woodruff, P.G., Wolters, P., Kinet, J.-P., Shin, J.-S., 2014. Serum IgE clearance is facilitated by human FcεRI internalization. *J Clin Invest* 124, 1187–1198. <https://doi.org/10.1172/JCI68964>
- Hackney, J.A., Misaghi, S., Senger, K., Garris, C., Sun, Y., Lorenzo, M.N., Zarrin, A.A., 2009. DNA targets of AID evolutionary link between antibody somatic hypermutation and class switch recombination. *Adv Immunol* 101, 163–189. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)01005-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)01005-5)
- Hallstrand, T.S., Sprenger, J.D., Agosti, J.M., Longton, G.M., Witherspoon, R.P., Henderson, W.R., Jr, 2004. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors. *Blood* 104, 3086–3090. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-1775>
- Haniuda, K., Fukao, S., Kodama, T., Hasegawa, H., Kitamura, D., 2016. Autonomous membrane IgE signaling prevents IgE-memory formation. *Nat Immunol* 17, 1109–1117. <https://doi.org/10.1038/ni.3508>
- Harada, M., Magara-Koyanagi, K., Watarai, H., Nagata, Y., Ishii, Y., Kojo, S., Horiguchi, S., Okamoto, Y., Nakayama, T., Suzuki, N., Yeh, W.-C., Akira, S., Kitamura, H., Ohara, O., Seino, K., Taniguchi, M., 2006. IL-21-induced B cell apoptosis mediated by natural killer T cells suppresses IgE responses. *J Exp Med* 203, 2929–2937. <https://doi.org/10.1084/jem.20062206>
- He, J.-S., Meyer-Hermann, M., Xiangying, D., Zuan, L.Y., Jones, L.A., Ramakrishna, L., de Vries, V.C., Dolpady, J., Aina, H., Joseph, S., Narayanan, S., Subramaniam, S., Puthia, M., Wong, G., Xiong, H., Poidinger, M., Urban, J.F., Lafaille, J.J., Curotto de Lafaille, M.A., 2013. The distinctive germinal center phase of IgE+ B lymphocytes limits their contribution to the classical memory response. *J Exp Med* 210, 2755–2771. <https://doi.org/10.1084/jem.20131539>
- He, J.-S., Subramaniam, S., Narang, V., Srinivasan, K., Saunders, S.P., Carbajo, D., Wen-Shan, T., Hidayah Hamadee, N., Lum, J., Lee, A., Chen, J., Poidinger, M., Zolezzi, F., Lafaille, J.J., Curotto de Lafaille, M.A., 2017. IgG1 memory B cells keep the memory of IgE responses. *Nat Commun* 8, 641. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00723-0>
- Heyman, B., 2014. Antibodies as natural adjuvants. *Curr Top Microbiol Immunol* 382, 201–219. https://doi.org/10.1007/978-3-319-07911-0_9
- Hibbert, R.G., Teriete, P., Grundy, G.J., Beavil, R.L., Reljic, R., Holers, V.M., Hannan, J.P., Sutton, B.J., Gould, H.J., McDonnell, J.M., 2005. The structure of human CD23 and its interactions with IgE and CD21. *J Exp Med* 202, 751–760. <https://doi.org/10.1084/jem.20050811>
- Hoh, R.A., Joshi, S.A., Lee, J.-Y., Martin, B.A., Varma, S., Kwok, S., Nielsen, S.C.A., Nejad, P., Haraguchi, E., Dixit, P.S., Shutthanandan, S.V., Roskin, K.M., Zhang, W., Tupa, D., Bunning, B.J., Manohar, M., Tibshirani, R.,

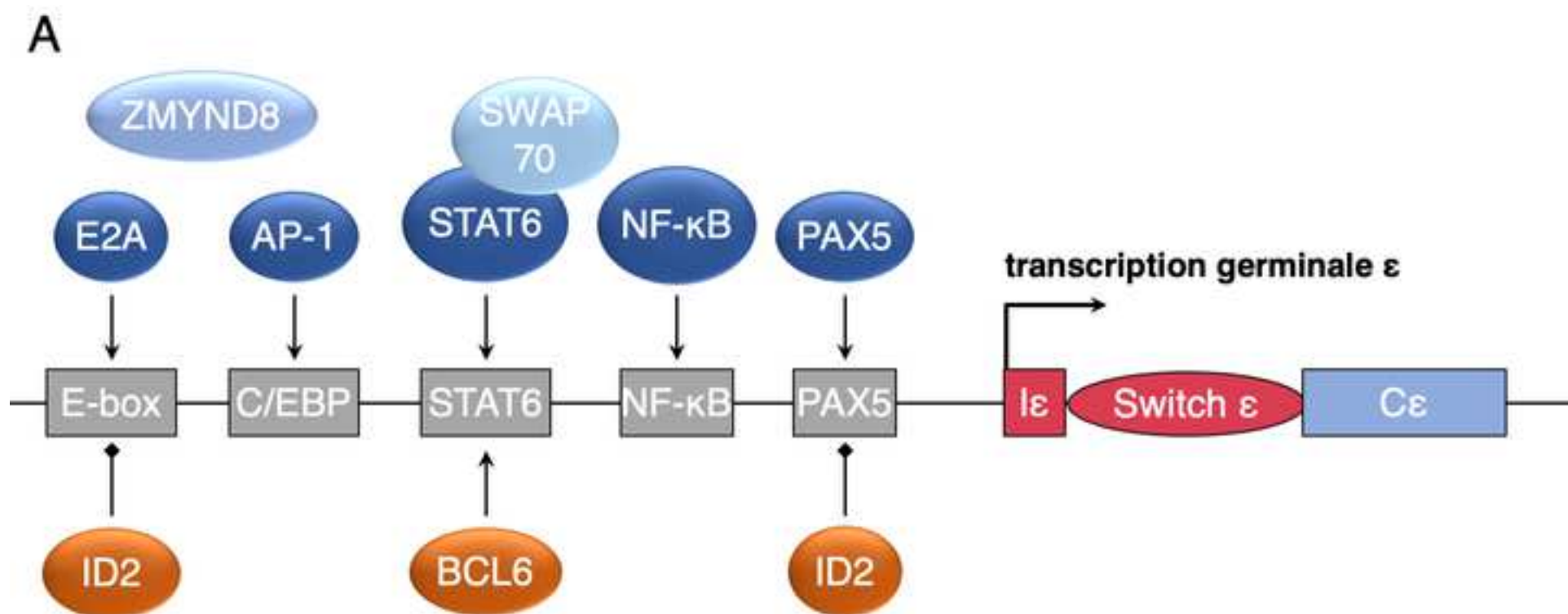
- Fernandez-Becker, N.Q., Kambham, N., West, R.B., Hamilton, R.G., Tsai, M., Galli, S.J., Chinthrajah, R.S., Nadeau, K.C., Boyd, S.D., 2020. Origins and clonal convergence of gastrointestinal IgE+ B cells in human peanut allergy. *Sci Immunol* 5, eaay4209. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aay4209>
- Karnowski, A., Achatz-Straussberger, G., Klockenbusch, C., Achatz, G., Lamers, M.C., 2006. Inefficient processing of mRNA for the membrane form of IgE is a genetic mechanism to limit recruitment of IgE-secreting cells. *Eur J Immunol* 36, 1917–1925. <https://doi.org/10.1002/eji.200535495>
- Kashiwada, M., Levy, D.M., McKeag, L., Murray, K., Schröder, A.J., Canfield, S.M., Traver, G., Rothman, P.B., 2010. IL-4-induced transcription factor NFIL3/E4BP4 controls IgE class switching. *PNAS* 107, 821–826.
- Königsberger, S., Peckl-Schmid, D., Zaborsky, N., Patzak, I., Kiefer, F., Achatz, G., 2010. HPK1 Associates with SKAP-HOM to Negatively Regulate Rap1-Mediated B-Lymphocyte Adhesion. *PLOS ONE* 5, e12468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012468>
- Kuwabara, N., Kondo, N., Fukutomi, O., Agata, H., Orii, T., 1995. Relationship between interferon-gamma, interleukin-4 and IgE production of lymphocytes from hen's egg-sensitive patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 5, 198–204.
- Laffleur, B., Basu, U., Lim, J., 2017a. RNA Exosome and Non-coding RNA-Coupled Mechanisms in AID-Mediated Genomic Alterations. *J. Mol. Biol.* 429, 3230–3241. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.12.021>
- Laffleur, B., Debeaupuis, O., Dalloul, Z., Cogné, M., 2017b. B Cell Intrinsic Mechanisms Constraining IgE Memory. *Front Immunol* 8, 1277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01277>
- Laffleur, B., Duchez, S., Tarte, K., Denis-Lagache, N., Péron, S., Carrion, C., Denizot, Y., Cogné, M., 2015. Self-Restrained B Cells Arise following Membrane IgE Expression. *Cell Rep.* <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.01.023>
- Laffleur, B., Lim, J., Zhang, W., Chen, Y., Pefanis, E., Bizarro, J., Batista, C.R., Wu, L., Economides, A.N., Wang, J., Basu, U., 2021. Noncoding RNA processing by DIS3 regulates chromosomal architecture and somatic hypermutation in B cells. *Nat Genet* 53, 230–242. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00772-0>
- Le Noir, S., Boyer, F., Lecardeur, S., Brousse, M., Oruc, Z., Cook-Moreau, J., Denizot, Y., Cogné, M., 2017. Functional anatomy of the immunoglobulin heavy chain 3' super-enhancer needs not only core enhancer elements but also their unique DNA context. *Nucleic Acids Res.* 45, 5829–5837. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx203>
- Lu, C.S., Hung, A.F., Lin, C.J., Chen, J.B., Chen, C., Shiung, Y.Y., Tsai, C.Y., Chang, T.W., 2015. Generating allergen-specific human IgEs for immunoassays by employing human ϵ gene knockin mice. *Allergy* 70, 384–390. <https://doi.org/10.1111/all.12572>
- Lübber, W., Turqueti-Neves, A., Okhrimenko, A., Stöberl, C., Schmidt, V., Pfeffer, K., Dehnert, S., Wünsche, S., Storsberg, S., Paul, S., Bauer, S., Riethmüller, G., Voehringer, D., Yu, P., 2013. IgE knock-in mice suggest a role for high levels of IgE in basophil-mediated active systemic anaphylaxis. *Eur J Immunol* 43, 1231–1242. <https://doi.org/10.1002/eji.201242675>
- Luger, E.O., Fokuhl, V., Wegmann, M., Abram, M., Tillack, K., Achatz, G., Manz, R.A., Worm, M., Radbruch, A., Renz, H., 2009. Induction of long-lived allergen-specific plasma cells by mucosal allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 124, 819–826.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.047>
- Marchalot, Anne, Horiot Catherine, Lambert Jean-Marie, Carrion Claire, Oblet Christelle, Pollet Justine, Cogné Michel, Moreau Jeanne, Laffleur Brice, Delpy Laurent, n.d. Targeting IgE polyadenylation signal with antisense oligonucleotides decreases IgE secretion and plasma cell viability. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
- Martin, S.W., Goodnow, C.C., 2002. Burst-enhancing role of the IgG membrane tail as a molecular determinant of memory. *Nat Immunol* 3, 182–188. <https://doi.org/10.1038/ni752>
- Matsuoka, K., Taya, C., Kubo, S., Toyama-Sorimachi, N., Kitamura, F., Ra, C., Yonekawa, H., Karasuyama, H., 1999. Establishment of antigen-specific IgE transgenic mice to study pathological and immunobiological roles of IgE in vivo. *International Immunology* 11, 987–994. <https://doi.org/10.1093/intimm/11.6.987>
- McCoy, K.D., Harris, N.L., Diener, P., Hatak, S., Odermatt, B., Hangartner, L., Senn, B.M., Marsland, B.J., Geuking, M.B., Hengartner, H., Macpherson, A.J.S., Zinkernagel, R.M., 2006. Natural IgE production in

- the absence of MHC Class II cognate help. *Immunity* 24, 329–339.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.01.013>
- Misaghi, S., Senger, K., Sai, T., Qu, Y., Sun, Y., Hamidzadeh, K., Nguyen, A., Jin, Z., Zhou, M., Yan, D., Lin, W.Y., Lin, Z., Lorenzo, M.N., Sebrell, A., Ding, J., Xu, M., Caplazi, P., Austin, C.D., Balazs, M., Roose-Girma, M., DeForge, L., Warming, S., Lee, W.P., Dixit, V.M., Zarrin, A.A., 2013. Polyclonal hyper-IgE mouse model reveals mechanistic insights into antibody class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 15770–15775. <https://doi.org/10.1073/pnas.1221661110>
- Muramatsu, M., Kinoshita, K., Fagarasan, S., Yamada, S., Shinkai, Y., Honjo, T., 2000. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* 102, 553–563.
- Nair, L., Zhang, W., Laffleur, B., Jha, M.K., Lim, J., Lee, H., Wu, L., Alvarez, N.S., Liu, Z.-P., Munteanu, E.L., Swayne, T., Hanna, J.H., Ding, L., Rothschild, G., Basu, U., 2021. Mechanism of noncoding RNA-associated N6-methyladenosine recognition by an RNA processing complex during IgH DNA recombination. *Mol Cell* S1097-2765(21)00615–8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.07.037>
- Nigro, E.A., Brini, A.T., Yenagi, V.A., Ferreira, L.M., Achatz-Straussberger, G., Ambrosi, A., Sanvito, F., Soprana, E., van Anken, E., Achatz, G., Siccardi, A.G., Vangelista, L., 2016. Cutting Edge: IgE Plays an Active Role in Tumor Immunosurveillance in Mice. *J Immunol* 197, 2583–2588.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601026>
- Niki, T., Tsutsui, S., Hirose, S., Aradono, S., Sugimoto, Y., Takeshita, K., Nishi, N., Hirashima, M., 2009. Galectin-9 is a high affinity IgE-binding lectin with anti-allergic effect by blocking IgE-antigen complex formation. *J Biol Chem* 284, 32344–32352. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.035196>
- Nojima, T., Haniuda, K., Moutai, T., Matsudaira, M., Mizokawa, S., Shiratori, I., Azuma, T., Kitamura, D., 2011. In-vitro derived germinal centre B cells differentially generate memory B or plasma cells in vivo. *Nat Commun* 2, 465. <https://doi.org/10.1038/ncomms1475>
- Ober, C., Yao, T.-C., 2011. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev* 242, 10–30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x>
- Oberndorfer, I., Schmid, D., Geisberger, R., Achatz-Straussberger, G., Cramer, R., Lamers, M., Achatz, G., 2006. HS1-associated protein X-1 interacts with membrane-bound IgE: impact on receptor-mediated internalization. *J Immunol* 177, 1139–1145. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.2.1139>
- Palm, N.W., Rosenstein, R.K., Yu, S., Schenten, D.D., Florsheim, E., Medzhitov, R., 2013. Bee venom phospholipase A2 induces a primary type 2 response that is dependent on the receptor ST2 and confers protective immunity. *Immunity* 39, 976–985. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.006>
- Peckl-Schmid, D., Wolkerstorfer, S., Königsberger, S., Achatz-Straussberger, G., Feichtner, S., Schwaiger, E., Zaborsky, N., Huemer, M., Gratz, I.K., Schibli, R., Lamers, M., Cramer, R., Moser, K., Luger, E.O., Achatz, G., 2010. HAX1 deficiency: impact on lymphopoiesis and B-cell development. *Eur J Immunol* 40, 3161–3172. <https://doi.org/10.1002/eji.200940221>
- Pelaia, C., Crimi, C., Vatrella, A., Tinello, C., Terracciano, R., Pelaia, G., 2020. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol* 11, 603312. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603312>
- Peng, C., Davis, F.M., Sun, L.K., Liou, R.S., Kim, Y.W., Chang, T.W., 1992. A new isoform of human membrane-bound IgE. *J Immunol* 148, 129–136.
- Péron, S., Laffleur, B., Denis-Lagache, N., Cook-Moreau, J., Tinguely, A., Delpy, L., Denizot, Y., Pinaud, E., Cogné, M., 2012. AID-driven deletion causes immunoglobulin heavy chain locus suicide recombination in B cells. *Science* 336, 931–934. <https://doi.org/10.1126/science.1218692>
- Phan, T.G., Tangye, S.G., 2017. Memory B cells: total recall. *Curr Opin Immunol* 45, 132–140.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.03.005>
- Pinaud, E., Marquet, M., Fiancette, R., Péron, S., Vincent-Fabert, C., Denizot, Y., Cogné, M., 2011. The IgH locus 3' regulatory region: pulling the strings from behind. *Adv. Immunol.* 110, 27–70.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387663-8.00002-8>
- Pinto, D., Montani, E., Bolli, M., Garavaglia, G., Sallusto, F., Lanzavecchia, A., Jarrossay, D., 2013. A functional BCR in human IgA and IgM plasma cells. *Blood* 121, 4110–4114. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-459289>

- Platzer, B., Ruiter, F., van der Mee, J., Fiebiger, E., 2011. Soluble IgE receptors – elements of the IgE network. *Immunol Lett* 141, 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2011.08.004>
- Poggianella, M., Bestagno, M., Burrone, O.R., 2006. The extracellular membrane-proximal domain of human membrane IgE controls apoptotic signaling of the B cell receptor in the mature B cell line A20. *J Immunol* 177, 3597–3605. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.6.3597>
- Rabah, D., Conrad, D.H., 2002. Effect of cell density on in vitro mouse immunoglobulin E production. *Immunology* 106, 503–510. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2002.01435.x>
- Rouaud, P., Saintamand, A., Saad, F., Carrion, C., Lecardeur, S., Cogné, M., Denizot, Y., 2014. Elucidation of the enigmatic IgD class-switch recombination via germline deletion of the IgH 3' regulatory region. *J. Exp. Med.* 211, 975–985. <https://doi.org/10.1084/jem.20131385>
- Sanjuan, M.A., Sagar, D., Kolbeck, R., 2016. Role of IgE in autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 137, 1651–1661. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.007>
- Schaffer, A., Kim, E.C., Wu, X., Zan, H., Testoni, L., Salamon, S., Cerutti, A., Casali, P., 2003. Selective inhibition of class switching to IgG and IgE by recruitment of the HoxC4 and Oct-1 homeodomain proteins and Ku70/Ku86 to newly identified ATTT cis-elements. *J Biol Chem* 278, 23141–23150. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212952200>
- Shen, C.-H., Stavnezer, J., 2001. Activation of the Mouse Ig Germline ϵ Promoter by IL-4 Is Dependent on AP-1 Transcription Factors. *The Journal of Immunology* 166, 411–423. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.1.411>
- Shui, J.-W., Boomer, J.S., Han, J., Xu, J., Dement, G.A., Zhou, G., Tan, T.-H., 2007. Hematopoietic progenitor kinase 1 negatively regulates T cell receptor signaling and T cell-mediated immune responses. *Nat Immunol* 8, 84–91. <https://doi.org/10.1038/ni1416>
- Talay, O., Yan, D., Brightbill, H.D., Straney, E.E.M., Zhou, M., Ladi, E., Lee, W.P., Egen, J.G., Austin, C.D., Xu, M., Wu, L.C., 2012. IgE⁺ memory B cells and plasma cells generated through a germinal-center pathway. *Nat Immunol* 13, 396–404. <https://doi.org/10.1038/ni.2256>
- Tong, P., Wesemann, D.R., 2015. Molecular Mechanisms of IgE Class Switch Recombination. *Curr Top Microbiol Immunol* 388, 21–37. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13725-4_2
- Turqueti-Neves, A., Otte, M., Schwartz, C., Schmitt, M.E.R., Lindner, C., Pabst, O., Yu, P., Voehringer, D., 2015. The Extracellular Domains of IgG1 and T Cell-Derived IL-4/IL-13 Are Critical for the Polyclonal Memory IgE Response In Vivo. *PLOS Biology* 13, e1002290. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002290>
- Vangelista, L., Soprana, E., Cesco-Gaspere, M., Mandiola, P., Di Lullo, G., Fucci, R.N., Codazzi, F., Palini, A., Paganelli, G., Burrone, O.R., Siccardi, A.G., 2005. Membrane IgE binds and activates Fc epsilon RI in an antigen-independent manner. *J Immunol* 174, 5602–5611. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.9.5602>
- Wade-Vallance, A.K., Allen, C.D.C., 2021. Intrinsic and extrinsic regulation of IgE B cell responses. *Curr Opin Immunol* 72, 221–229. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.06.005>
- Warr, G.W., Magor, K.E., Higgins, D.A., 1995. IgY: clues to the origins of modern antibodies. *Immunol Today* 16, 392–398. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/0167-5699(95)80008-5)
- Wesemann, D.R., Magee, J.M., Boboila, C., Calado, D.P., Gallagher, M.P., Portuguese, A.J., Manis, J.P., Zhou, X., Recher, M., Rajewsky, K., Notarangelo, L.D., Alt, F.W., 2011. Immature B cells preferentially switch to IgE with increased direct $\Sigma\mu$ to $\Sigma\epsilon$ recombination. *J Exp Med* 208, 2733–2746. <https://doi.org/10.1084/jem.20111155>
- Wu, P.C., Chen, J.-B., Kawamura, S., Roos, C., Merker, S., Shih, C.-C., Hsu, B.-D., Lim, C., Chang, T.W., 2012. The IgE gene in primates exhibits extraordinary evolutionary diversity. *Immunogenetics* 64, 279–287. <https://doi.org/10.1007/s00251-011-0586-9>
- Wu, Y.L., Stubbington, M.J.T., Daly, M., Teichmann, S.A., Rada, C., 2016. Intrinsic transcriptional heterogeneity in B cells controls early class switching to IgE. *Journal of Experimental Medicine* 214, 183–196. <https://doi.org/10.1084/jem.20161056>
- Wuerffel, R., Wang, L., Grigera, F., Manis, J., Selsing, E., Perlot, T., Alt, F.W., Cogne, M., Pinaud, E., Kenter, A.L., 2007. S-S synapsis during class switch recombination is promoted by distantly located transcriptional

- elements and activation-induced deaminase. *Immunity* 27, 711–722.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.09.007>
- Wurzburg, B.A., Jardetzky, T.S., 2009. Conformational flexibility in immunoglobulin E-Fc 3-4 revealed in multiple crystal forms. *J Mol Biol* 393, 176–190. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.08.012>
- Xiong, H., Dolpady, J., Wabl, M., Curotto de Lafaille, M.A., Lafaille, J.J., 2012. Sequential class switching is required for the generation of high affinity IgE antibodies. *J Exp Med* 209, 353–364.
<https://doi.org/10.1084/jem.20111941>
- Yamaguchi, M., Lantz, C.S., Oettgen, H.C., Katona, I.M., Fleming, T., Miyajima, I., Kinet, J.-P., Galli, S.J., 1997. IgE Enhances Mouse Mast Cell FcεRI Expression In Vitro and In Vivo: Evidence for a Novel Amplification Mechanism in IgE-dependent Reactions. *Journal of Experimental Medicine* 185, 663–672.
<https://doi.org/10.1084/jem.185.4.663>
- Yang, Z., Robinson, M.J., Chen, X., Smith, G.A., Taunton, J., Liu, W., Allen, C.D.C., 2016. Regulation of B cell fate by chronic activity of the IgE B cell receptor. *Elife* 5, e21238. <https://doi.org/10.7554/eLife.21238>
- Yang, Z., Sullivan, B.M., Allen, C.D.C., 2012. Fluorescent in vivo detection reveals that IgE(+) B cells are restrained by an intrinsic cell fate predisposition. *Immunity* 36, 857–872.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.02.009>
- Yoshida, K., Matsuoka, M., Usuda, S., Mori, A., Ishizaka, K., Sakano, H., 1990. Immunoglobulin switch circular DNA in the mouse infected with *Nippostrongylus brasiliensis*: evidence for successive class switching from mu to epsilon via gamma 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 7829–7833.
<https://doi.org/10.1073/pnas.87.20.7829>
- Yu, P., Kosco-Vilbois, M., Richards, M., Köhler, G., Lamers, M.C., 1994. Negative feedback regulation of IgE synthesis by murine CD23. *Nature* 369, 753–756. <https://doi.org/10.1038/369753a0>
- Zhang, K., Max, E.E., Cheah, H.K., Saxon, A., 1994. Complex alternative RNA splicing of epsilon-immunoglobulin transcripts produces mRNAs encoding four potential secreted protein isoforms. *J Biol Chem* 269, 31322.
- Zhang, K., Saxon, A., Max, E.E., 1992. Two unusual forms of human immunoglobulin E encoded by alternative RNA splicing of epsilon heavy chain membrane exons. *J Exp Med* 176, 233–243.
<https://doi.org/10.1084/jem.176.1.233>
- Zhang, X., Zhang, Y., Ba, Z., Kyritsis, N., Casellas, R., Alt, F.W., 2019. Fundamental roles of chromatin loop extrusion in antibody class switching. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1723-0>





B

	C/EBP	STAT6	NF- κ B	NF- κ B	PAX5
Human	<u>GTTGCTCAATCGACTTCCCAAGAACAGAGAGAAAA</u>	<u>GGGAACTTCCAGGGCGGCCCGGGCCTCCG</u>	<u>GGGGTTCCCA</u>	<u>CCCCATTTTTAGCTGAAAGCACTGAGGCAGAGCT</u>	
Mouse	<u>..GCCTTAGTCAACTTCCCAAGAACAGAATCAAAA</u>	<u>GGGAACTTCCAAGGCTGCTAAGGCCG</u>	<u>GGGGTTCCCA</u>	<u>CCCCACTTTTTAGCTGAGGGCACTGAGGCAGAGCG</u>	

Centre germinatif et switch IgE

