Journal de la Société de Biologie, 195 (2), 119-124 (2001)

Propriétés des anticorps des muqueuses

par Canh Quan, Nipa Decroix & Jean-Pierre Bouvet

INSERM UR 430 Hôpital Broussais 96, rue Didot, 75674 Paris cedex 14

Reçu le 24 octobre 2000

RÉSUMÉ

Les anticorps des muqueuses comprennent différentes immunoglobulines, principalement des IgA sécrétoires et des IgG locales, qui forment la première ligne de défense immunitaire contre les agents pathogènes. Ils constituent la majeure partie des immunoglobulines synthétisées par l'organisme et proviennent principalement du système immunitaire sécrétoire, qui est indépendant du reste du système immunitaire. Ces anticorps agissent par deux mécanismes originaux : l'exclusion et l'élimination immunes. Ils comprennent des anticorps classiques, induits par l'antigène, ainsi que des anticorps naturels polyréactifs préimmuns. Les progrès récents dans ce domaine suggèrent de nouvelles approches du problème des vaccinations muqueuses.

SUMMARY Properties of mucosal antibodies

Mucosal antibodies consist of a variety of molecules, including secretory IgA and local IgG, involved in the first immune barrier of defence against pathogens. They account for the majority of daily synthesized immunoglobulins in the body and mostly depend on the secretory immune system which is independent from its systemic counterpart. Acting by immune exclusion and immune elimination, these immunoglobulins correspond to preimmune polyreactive natural antibodies and to antigen-induced antibodies. Recent progress in this field have suggested new approaches of mucosal vaccines preventing the entry of pathogens in the body.

INTRODUCTION

Le corps humain est séparé de l'extérieur par deux types de revêtements : cutané et muqueux (Bouvet, 1997). La peau (1,8 m^2) est essentiellement isolante contre les agressions mécaniques, thermiques et physico-chimiques. La surface des muqueuses est beaucoup plus étendue (400 m^2, non compris les alvéoles pulmonaires), humide, et souvent très riche en micro-organismes. En dehors de facteurs non spécifiques tels que le pH, le flux du mucus et des antiseptiques comme la lactoferrine, les muqueuses sont protégées contre les micro-organismes par le système immunitaire sécrétoire qui est indépendant du reste du système immunitaire. Ce système immunitaire des muqueuses est lui-même hétérogène. Il comprend des lymphocytes T et des lymphocytes intra-épithéliaux qui sont doués de propriétés cytotoxiques et interviennent à l'intérieur de la couche épithéliale et dans le tissu sous-épithélial. Il comprend, d'autre part, des immunoglobulines qui forment la première barrière de défense contre les agents pathogènes (Bouvet & Fischetti, 1999).

STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES DES MUQUEUSES

Pour protéger l'organisme, le système immunitaire des muqueuses synthétise les mêmes immunoglobulines que le reste du système immunitaire, mais les proportions entre les différents isotypes sont différentes. De plus, certaines immunoglobulines forment des complexes avec un fragment de clivage de la molécule transporteuse et/ou avec un superantigène B, et il existe des produits de dégradation dus à l'action des enzymes intra-luminales.

L'IgA sécrétoire (S-IgA). C'est l'isotype le plus caractéristique des anticorps des muqueuses du fait de son abondance dans les sécrétions les plus facilement accessibles (salive et lait) et de sa résistance à de nombreuses protéases (Killian *et al.*, 1996). Sa structure est très caractéristique (Iscaki & Bouvet, 1993, Bouvet, 1999). S-IgA est un dimère d'IgA possédant une chaîne supplémentaire appelée chaîne de jonction (chaîne J), qui permet la fixation du dimère au composant sécrétoire (SC).

Le SC (86 kDa) est un fragment extracellulaire du récepteur épithélial des IgA polymériques et des IgM (poly-Ig récepteur). Il est fixé de façon covalente sur les domaines C_H2 et C_H3 du dimère qu'il protège contre la digestion protéolytique. Comme les IgA sériques, essentiellement monomériques chez l'Homme, S-IgA comprend deux isotypes : IgA1, qui prédomine chez les anticorps anti-protéines, et IgA2 qui prédomine chez les anticorps anti-glucidiques (Mestecky & Russell, 1986). La proportion de IgA2 est généralement beaucoup plus élevée que dans le sérum. La chaîne $\alpha 1$ possède une pseudo-charnière due à une extension des domaines C_H1 et C_H2. Des chaînes glucidiques courtes sont attachées à cette pseudo-charnière rigide par des liaisons *o*-glycosidiques. Ces chaînes protègent en partie contre les protéases mais non contre les IgA1-protéases bactériennes. Les IgA2, un peu plus petites que les IgA1, n'ont pas de pseudo-charnière et sont donc résistantes aux IgA1-protéases. Cependant, l'allotype le plus fréquent des IgA2 peut être dissocié en un tétramère de chaîne H + deux dimères de chaîne légère κ ou λ, en présence d'agents dissociants tels que l'acidité gastrique.

L'IgM sécrétoire (S-IgM). Cette macromolécule est formée d'un pentamère contenant la chaîne J et le composant sécrétoire. Les autres formes d'IgM présentes en quantité faible (hexamère) (Brewer & Randall, 1994) ou exceptionnelle (monomère) dans le sang ne peuvent fixer SC et sont donc absentes dans les sécrétions (Brandtzaeg & Prydz, 1984). Dans les sécrétions, S-IgM est beaucoup moins abondante que S-IgA du fait de sa faible diffusion dans le tissu sous-épithélial. De plus, contrairement à S-IgA, sa chaîne SC ne la protège pas de la digestion protéasique. Son rôle fonctionnel est donc mineur en l'absence de déficit immunitaire en IgA (Brandtzaeg *et al.,* 1968).

L'IgG des sécrétions. La présence d'IgG dans les sécrétions est classiquement attribuée à une simple diffusion à partir du sérum. On sait maintenant qu'une synthèse locale existe et que ces molécules de haute affinité jouent un rôle important dans l'immunité muqueuse notamment en cas de déficit en IgA. L'IgG est sensible aux protéases digestives mais ses fragments Fab et F(ab')2 conservent certaines activités effectrices (Dimmock, 1993). La sous-classe IgG1 est largement majoritaire (> 60 %), la sous-classe IgG2 (< 20 %) est particulièrement dirigée contre les polysaccharides bactériens, la sous classe IgG3 (< 15 %)est particulièrement fragile et la sous-classe IgG4 est très peu abondante (5 %).

Les autres classes. L'IgD a été étudiée surtout dans les plasmocytes de la muqueuse nasale comme marqueur pronostique dans les déficits en IgA. Elle est très fragile et son rôle direct dans les sécrétions n'a pas été démontré. L'IgE est relativement abondante dans les muqueuses par rapport aux autres tissus de l'organisme. Son importance est marquée par la relative abondance des mastocytes locaux. Elle jouerait un rôle dans la défense antiparasitaire, dans la perméabilité de l'épithélium et dans les manifestations allergiques locales. Elle peut activer les mastocytes locaux par sa liaison avec des quantités très faibles de protéine Fv (Patella *et al.,* 1998).

Les chaînes associées aux immunoglobulines. La chaîne J est une glycoprotéine de 15 kDa appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Elle comprend une seul domaine de type Vλ. Présente dans les cellules produisant des IgA polymériques et des IgM pentamériques, elle est fixée par des ponts disulfures sur ces polymères. Elle n'est pas accessible à la surface des complexes moléculaires, mais sa présence induit une confirmation moléculaire permettant l'interaction des IgA et des IgM avec le composant sécrétoire (Brandtzaeg & Prydz, 1984). La chaîne J est d'origine phylogénétique très ancienne, antérieure à l'apparition des immunoglobulines, et présente chez la plupart des invertébrés (Takahashi *et al.*, 1996). Sa présence dans certains plasmocytes à IgG est fréquente dans les muqueuses mais n'entraîne pas la polymérisation des molécules de cet isotype (Bjerke & Brandtzaeg, 1990).

Le composant sécrétoire est également une glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Il possède 5 domaines apparentés aux domaines V ou C. Il est synthétisé avec une séquence C-terminale linéaire transmembranaire et cytoplasmique, l'ensemble constituant le poly-Ig récepteur (Natvig *et al.*, 1997). Bien que SC soit sensible aux protéases, sa fixation sur le domaine Fc rend les deux chaînes résistantes par masquage respectif de leurs sites de clivage.

La protéine Fv est une sialoglycoprotéine, probablement d'origine hépatique (Bouvet *et al.,* 1990). Elle est présente dans la lumière intestinale où elle se fixe sur les IgA ou leurs fragments par des liaisons non covalentes. La taille de cette molécule est de 175 kDa. Elle est résistante à la plupart des protéases microbiennes. Elle est dimérique et peut fixer 6 domaines V_H des immunoglobulines (Bouvet *et al.,* 1991b) formant des complexes macromoléculaires (Bouvet *et al.,* 1993) appelés « forteresses » immunitaires. La fixation est spécifique des domaines appartenant au sous groupe de variabilité V_H3 (50 %) chez l'Homme (Silverman *et al.,* 1995) ou plus généralement au clan 3 des domaines V_H des immunoglobulines animales (Bouvet *et al.,* 1991a). Cette spécificité pour des motifs conservés au cours de l'évolution suggère une origine très ancienne de cette molécule qui a été observée chez des animaux aussi éloignés génétiquement que les rongeurs et les porcins.

ORIGINE ET TRANSPORT DES IMMUNOGLOBULINES DES SÉCRÉTIONS

Les S-IgA et les S-IgM. Les plasmocytes du stroma sous-épithélial synthétisent des IgA et des IgM qui se fixent sur le poly-Ig récepteur au pôle basolatéral de la cellule épithéliale ou de la cellule glandulaire (Fig. 1). Le polymère attaché au récepteur entreprend alors une transcytose à travers la cellule épithéliale, au cours de laquelle

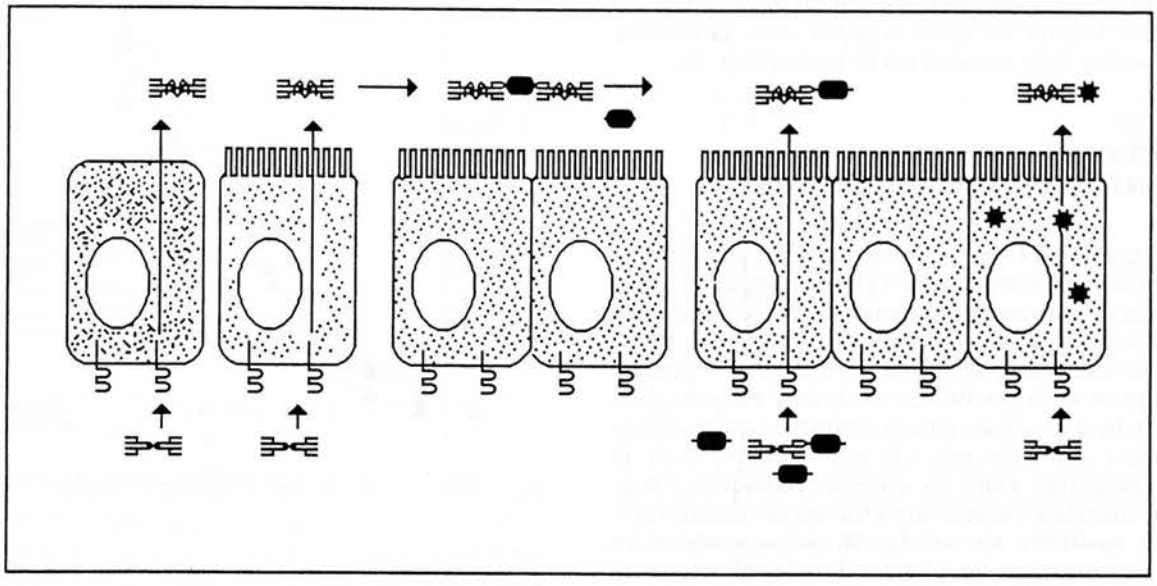

FIG. 1. – Transcytose et rôle de les S-IgA par exclusion immune et élimination immune des micro-organismes.

la liaison devient covalente, pour gagner le pôle apical de la cellule où le récepteur est clivé, libérant ainsi S-IgA dans la lumière glandulo-épithéliale (Brandtzaeg, 1995). Ce mécanisme est beaucoup plus efficace pour l'IgA que pour l'IgM du fait d'un coefficient de diffusion très supérieur (Natvig *et al.,* 1997). Une fois libérées, les S-IgA agissent soit localement, soit en aval (notamment les S-IgA du lait) de leur lieu de synthèse, comme nous le verrons ultérieurement. Dans le cas des rongeurs (rats, souris) et des lagomorphes (lapins, lièvres), le poly-Ig récepteur est également présent à la surface des hépatocytes et permet la transcytose des IgA polymériques (forme habituelle des IgA sériques dans ces espèces) du sang vers la bile (Delacroix *et al.,* 1985). Dans le tube digestif de ces animaux, une grande partie des S-IgA est donc d'origine sérique et leur structure est indistinguable de celle des S-IgA sécrétoires.

Les IgG. Comme nous l'avons mentionné précédemment, la présence d'IgG dans les sécrétions a été classiquement attribuée à une diffusion passive des IgG sériques. Celle-ci est semble-t-il un phénomène mineur en l'absence de saignement local ou d'inflammation, à l'exception cependant du cas particulier du catabolisme des IgG par le foie (Waldman & Strober, 1969). Il s'agit en effet d'un phénomène physiologique au cours duquel les IgG sériques sont excrétées dans la bile puis dans l'intestin où elles sont clivées en fragments Fab par les protéases digestives (Quan *et al.*, 1996). Cependant, en dehors de ces conditions particulières, les IgG des sécrétions sont synthétisées dans la muqueuse où elles peuvent même être majoritaires (Hocini *et al.,* 1995). Leur spécificité anticorps peut varier selon le site de synthèse et différer de celle des IgG sériques (Berneman *et al.,* 1998, Becquart *et al.*, 1999). Le transport des IgG dans les sécrétions est due à un récepteur Fc décrit dans le placenta (FcRn) mais également présent dans la cellule épithéliale humaine (Dickinson *et al.,* 1999). Ce récepteur est actif à pH acide. Les IgG diffusent passivement dans la cellule épithéliale vers des vésicules endoplasmiques où elles se lient à ce récepteur et sont transportées au pôle apical de la cellule épithéliale. À pH neutre, la liaison est dissociée, libérant l'IgG tandis que le récepteur est alors recyclé.

MODES D'ACTION DES ANTICORPS DES SÉCRÉTIONS

L'exclusion immune. Le mode d'action commun à toutes les immunoglobulines présentes dans les sécrétions est appelé « exclusion immune » (Stokes *et al.,* 1975). Quelle que soit leur taille, les immunoglobulines peuvent interagir avec différentes molécules microbiennes, telles que des toxines et des adhésines, et inhiber leur activité pathogène. L'inhibition fait intervenir soit la neutralisation d'une toxine soit le blocage de l'adhésion à la cellule épithéliale. Les polymères et les complexes avec la protéine Fv (Bouvet *et al.,* 1993) peuvent de plus agglutiner les agents pathogènes et faciliter leur transport par le péristaltisme du mucus (Fig. 1).

L'élimination immune. Le phénomène connu sous le nom d'élimination immune est un processus actif lié à la transcytose des IgA par le poly-Ig récepteur. Les agents

pathogènes sous-épithéliaux (Kaetzel *et al.*, 1991) ou intra-épithéliaux (Mazanec *et al.*, 1992) sont capturés par les anticorps IgA spécifiques qu'ils accompagnent dans leur transcytose vers le pôle apical de la cellule. Le complexe immun est alors relargué dans la lumière muqueuse où il est entraîné par le mucus (Fig. 1).

INDUCTION DES ANTICORPS DES MUQUEUSES

Les plaques de Peyer. L'induction d'anticorps S-IgA est difficilement obtenue chez l'Homme contre des bactéries tuées ou des molécules purifiées. Elle est beaucoup plus facile contre des vaccins vivants (virus polio, BCG) ou contre des agents pathogènes. En effet, elle dépend en grande partie de la persistance locale de l'antigène, d'où la recherche d'antigènes retards (antigènes encapsulés et liposomes) et d'adjuvants tels que la chaîne B de la toxine cholérique. Dans les schémas classiques, l'antigène pénètre dans l'organisme à travers des cellules épithéliales modifiées, les cellules M, qui sont situées en regard de formations lymphoïdes dont les plus connues sont les plaques de Peyer intestinales (Kraehenbulh & Neutra, 1992). Elles sont alors présentées à des cellules B qui entreprennent un cycle de maturation lymphatico-sanguin de plusieurs jours (Czerkinsky *et al.*, 1987) pour gagner des zones déterminées dispersées dans le stroma sous-épithélial où elles se transforment en plasmocytes sécréteurs. Ces zones sont généralement situées à proximité du site inducteur, mais elles peuvent aussi impliquer d'autres sites plus ou moins spécifiques (Brandtzaeg *et al.*, 1999). La compartimentation, également observée pour les IgG, comprend 3 tissus inducteurs principaux: le NALT, naso-bucco-pharyngé, le GALT supérieur, iléo-jéjunal et le GALT inférieur appendico-colono-rectal ; et des tissus accessoires comme le BALT bronchique et le TALT de la trompe d'Eustache. Les muqueuses génito-urinaires sont connectées à la fois au NALT et au GALT inférieur. Les plasmocytes mammaires proviennent de l'ensemble des tissus inducteurs muqueux.

La voie alternative d'immunisation. Il a été récemment démontré que les plaques de Peyer ne sont pas indispensables à l'induction d'une immunité muqueuse et que les ganglions intestinaux constituent un organe aussi efficace que les plaques de Peyer pour l'induction d'une réponse S-IgA (Yamamoto *et al.*, 2000). Ces résultats se rapprochent de ceux de notre équipe montrant que l'injection parentérale d'immunogènes diffusibles peut induire, par voie sanguine, une réponse IgA et IgG de l'ensemble du système immunitaire des muqueuses (manuscrit soumis à publication).

Les anticorps naturels. Le rôle principal des anticorps des muqueuses étant d'arrêter les agents pathogènes avant qu'ils n'envahissent l'organisme, on comprend mal pourquoi la réponse immunitaire sécrétoire est retardée, brève et souvent sans mémoire immunologique après

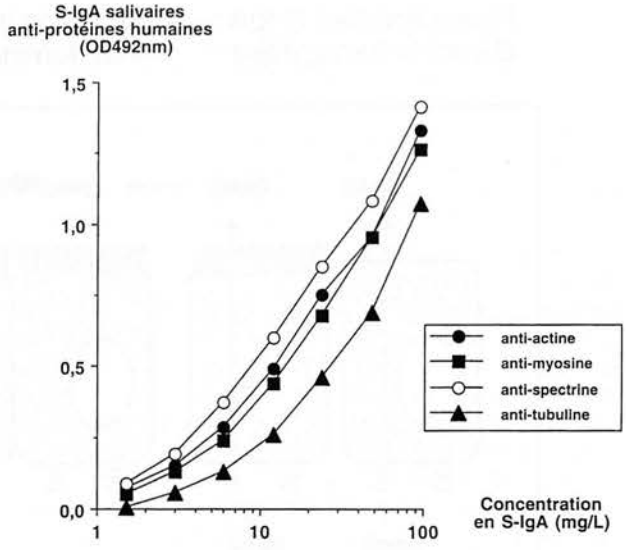

FIG. 2. – Activité auto-anticorps naturels des S-IgA.

disparition de l'agent immunogène. Pour pallier ce problème, il existe, dans les sécrétions, des anticorps polyréactifs (Vassilev & Veleva, 1996, Quan *et al.*, 1997) appartenant à un système phylogénétiquement ancien (Bouvet & Dighiero, 1998), qui permettent de réduire l'inoculum avant toute immunisation préalable. Ces anticorps, appelés anticorps naturels, sont des autoanticorps (Fig. 2) qui réagissent également avec des antigènes microbiens. Ils ont été décrits dans le sérum humain (Guilbert *et al.*, 1982, Dighiero *et al.*, 1982). Ils sont secrétés en grande partie par des lymphocytes B1 qui sont auto-renouvelés localement sans intervention de la moelle osseuse. Les gènes qui correspondent à ces anticorps ont subi peu de mutations par rapport à la séquence germinale (Baccala *et al.*, 1989, Diaw *et al.*, 1997). Les anticorps reconnaissent à la fois de multiples épitopes non apparentés provenant du soi ou de molécules étrangères, y compris d'agents infectieux. Leur rôle comme agent régulateur de la flore intestinale est probablement très important.

CONCLUSION : LES NOUVELLES VOIES DE RECHERCHE

Nous avons vu que, en plus d'une conception conventionnelle du système immunitaire sécrétoire marquée par l'existence du couple S-IgA-plaques de Peyer, la vision d'ensemble de l'immunité humorale des sécrétions s'est considérablement enrichie (Tableau I). Des agents nouveaux (IgG locales et leur récepteur, la protéine Fv), des mécanismes et des voies d'inductions inédites (ganglions mésentériques, immunisation avec des agents diffusibles), et des concepts alternatifs (immunité naturelle par des anticorps polyréactifs) ont démontré la complexité des moyens mis en jeu dans les défenses contre les agents pathogènes au niveau de leurs principales portes

TABLEAU I. – Propriétés des principales immunoglobulines des sécrétions humaines.

Isotypes	Résistance aux protéases humaines	Adaptation aux pathogènes locaux	Élimination immune	Agglutination	Neutralisation des facteurs de pathogénicité
S-IgA :					
Locales Ag-induites	Oui	Oui	+++	++	Oui
Lactées	Oui	Variable	Non	++	Variable
Locales polyréactives	Oui	Non	+++	++	Non
IgG :					
Catabolites hépatiques	Non	Variable	Non	+	Oui
Par diffusion tissulaire	Non	Variable	pIgA-dépendante	+	Oui
Fragments Fab	Oui	Variable	Non	Non	Oui
Locales Ag-induites	Non	Oui	pIgA-dépendante	+	Oui
S-IgM :					
Locales Ag-induites	Non	Oui	+	+++	Oui
Locales polyréactives	Non	Non	+	+++	Non

d'entrée. En synergie avec les travaux poursuivant l'approche classique de protection muqueuse, ces données nouvelles suggèrent d'autres développements vaccinaux (voie parentérale) et l'utilisation de l'immunité passive par des IVIg orales par exemple.

BIBLIOGRAPHIE

Baccala R., Quang T. V., Gilbert M., Ternynck T. & Avrameas S., Two murine natural autoantibodies are encoded by nonmutated germ-line genes. *Proc. Natl. Acad. Sciences (USA),* 1989, *86*, 4624-4628.

Becquart P., Hocini H., Sépou A., Barré-Sinoussi F., Kazatchkine M. D. & Bélec L., Compartimentalization of the IgG immune response to HIV in breast milk. *AIDS*, 1999, *13,* 1323-1331.

Berneman A., Bélec L., Fischetti V. A. & Bouvet J. P., The specificity patterns of human immunoglobulin G antibodies in serum differ from those in autologous secretions. *Infect. Immun.,* 1998, *66*, 4163-4168.

Bjerke K. & Brandtzaeg P., Terminally differentiated human intestinal B cells. J chain expression of IgA and IgG subclass-producing immunocytes in the distal ileum compared with mesenteric and peripheral lymph nodes. *Clin. Exp. Immunol.,* 1990, *82*, 411-415.

Bouvet J. P. Immunité des muqueuses. *In :* Immunité et infection: concepts immunopathologiques et perspectives thérapeutiques. Mège J. L., Revillard J. P. & Raoult D. Edits. 1997. Arnette Paris, pp. 27-38.

Bouvet J. P., Complexité de la première barrière de défense immunitaire dans les muqueuses. *Médecine/sciences*, 1999, *15*, 1395-1400.

Bouvet J. P. & Dighiero G., From natural polyreactive autoantibodies to à la carte monoreactive antibodies to infectious agents: is it a small world after all? *Infect. Immun.,* 1998, *66*, 1-4.

Bouvet J. P. & Fischetti V. A., Diversity of antibody-mediated immunity at the mucosal barrier. *Infect. Immun.* 1999, *67*, 2687-2691.

Bouvet J. P., Pirès R., Charlemagne J., Pillot J. & Iscaki S. Non-immune binding of human protein Fv to immunoglobulins of various mammalian and non-mammalian species. *Scand. J.* Immunol., 1991a, *34*, 491-496.

Bouvet J. P., Pirès R., Iscaki S. & Pillot J., Nonimmune macromolecular complexes of Ig in human gut lumen: probable enhancement of antibody functions. *J. Immunol.,* 1993, *151*, 2562-2571.

Bouvet J. P., Pirès R., Lunel-Fabiani F., Crescenzo-Chaigne B., Maillard P., Valla D., Opolon P. & J. Pillot J., Protein F: a novel F(ab) binding factor, present in normal liver, and largely released in the digestive tract during hepatitis. *J. Immunol.,* 1990, *145,* 1176-1180.

Bouvet J. P., Pirès R., Quan C. P., Iscaki S. & Pillot J., Non-immune VH-binding specificity of human protein Fv. *Scand. J. Immunol.,* 1991b, *33,* 381-386.

Brandtzaeg P., Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *APMIS,* 1995, *103*, 1-19.

Brandtzaeg P., Farstad I. N. & Haraldsen G., Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track. *Immunol Today.,* 1999a, *20*, 267-277.

Brandtzaeg P., Fjellander I. & Geruldsen S. T., Immunoglobulin M: local synthesis and selective secretion in patients with immunoglobulin A deficiency. *Science*, 1968, *160*, 789-791.

Brandtzaeg P., Farstad I. N., Johansen F. E., Morton H. C., Norderhaug I. N. & Yamanaka T.,The B-cell system of human mucosae and exocrine glands. *Immunol. Rev.*, 1999b, *171*, 45-87.

Brandtzaeg P. & Prydz H., Direct evidence for an integrated function of J chain and secretory component in epithelial transport of immunoglobulins. *Nature,* 1984, *311,* 61-73.

Brewer J. W., Randall T. D., Parkhouse R. M. & Corley R. B., IgM hexamers? *Immunol Today.* 1994, *15*, 165-168.

Czerkinsky C., Prince S. J., Michalek S. M., Jackson S., Russel M. W., Moldoveanu Z., McGhee J. R. & Mestecky J,. IgA antibody-producing cells in peripheral blood after antigen ingestion: evidence for a common mucosal immune system in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA),* 1987, *84*, 2449-2453.

Delacroix D. L., Malburny G. N. & Vaerman J. P., Hepatobiliary transport of plasma IgA in the mouse: contribution to clearance of intravascular IgA. *Eur. J. Immunol.* 1985, *15*, 893-899.

Diaw L., Magnac C., Pritsch O., Buckle M., Alzari P. & Dighiero G., Structure and affinity studies of IgM polyreactive natural autoantibodies. *J. Immunol.,* 1997, *15*, 968-976.

Dickinson, B. L., Badizadegan K., Wu Z., Ahouse J. C., Zhu X., Simister N. E., Blumberg R. S. & Lencer W. I., Bidirectio-

nal FcRn-dependent IgG transport in a polarized human intestinal epithelial cell line. *J. Clin. Invest.* 1999, *104*, 903-911.

Dighiero G., Guilbert B. & Avrameas S., Naturally occurring antibodies against nine common antigens in human sera. II. High incidence of monoclonal Ig exhibiting antibody activity against actin and tubulin, and sharing antibody specificities with natural antibodies. *J. Immunol.*, 1982, *128*, 2788-2792.

Dimmock N. J., Neutralization of animal viruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 1993, *183*, 1-146.

Guilbert B., Dighiero G. & Avrameas S., Naturally occurring antibodies against nine common antigens. I. Detection, isolation and characterization. *J. Immunol.*, 1982, 128, 2779-2787.

Hocini H., Barra A., Bélec L., Iscaki S., Preud'homme J. L., Pillot J. & Bouvet J. P., Systemic and secretory humoral immunity in the normal human vaginal tract. *Scand. J. Immunol.*, 1995, *42*, 269-274.

Iscaki S. & Bouvet. J. P., Human secretory immunoglobulin A and its role in mucosal defence. *Bull. Inst. Pasteur*, 1993, *91*, 203-224.

Kaetzel C. S., Robinson J. K., Chantalacharuvu K. R., Vaerman J. P. & Lamm M. E., The polymeric immunoglobulin receptor (secretory component) mediates transport of immune complexes across epithelial cells: a local defense function for IgA. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1991, *88*, 8796-8800.

Killian M., Reinholdt J., Lomholt H., Poulsen K. & Frandsen E. V. G., Biological significance of IgA1 proteases in bacterial colonization and pathogenesis: critical evaluation of experimental evidence. *APMIS*, 1996, *104*, 321-338.

Kraehenbuhl J. P. & Neutra M. R., Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces. *Physiol. Rev.*, 1992, *72*, 853-879.

Mazanec M. B., Kaetzel C. S., Lamm M. E., Fletcher D. & Nedrud J. G., Intracellular neutralization of virus by immunoglobulin A antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 1992, *89*, 6901-6905.

Mestecky J. & Russell M. W., IgA subclasses. *Monogr. Allerg.*, 1986, *19*, 277-301.

Natvig I. B., Johansen F. E., Nordeng T. W., Haraldsen G. & Brandtzaeg P., Mechanism for enhanced external transfer of dimeric IgA over pentameric IgM: studies of diffusion, binding to the human polymeric Ig receptor, and epithelial transcytosis. *J. Immunol.*, 1997, *159*, 4330-4340.

Patella V., Giuliano A., Bouvet J. P. & Marone G., Endogenous superallergen protein Fv induces IL-4 secretion from human FceRI$^+$ cells through interaction with the V_H3 region of IgE. *J. Immunol.*, 1998, *161*, 5647-5655.

Quan C., Berneman A., Pirès R., Avrameas S. & Bouvet J. P., Natural secretory immunoglobulin A polyreactive autoantibodies as a possible immune barrier in humans. *Infect. Immun.*, 1997, *65*, 3997-4004.

Quan C. P., Ruffet E., Arihiro K., Pirès R. & Bouvet J. P., High affinity serum derived Fab fragments as another source of antibodies in the gut lumen of both neonates and adults. *Scand. J. Immunol.* 1996, *44*, 108-114.

Silverman G. J., Roben P., Bouvet J. P. & Sasano M., Superantigen properties of a human sialoprotein involved in gut-associated immunity. *J. Clin. Invest.*, 1995, *96*, 417-426.

Stokes C. R., Southill J. F. & Turner M. W., Immune exclusion is a function of IgA. *Nature*, 1975, *255*, 745-746.

Takahashi T., Iwase T., Takenouchi N., Saito M., Kobayashi K., Moldoveanu Z., Mestecky J. & Moro I., The joining (J) chain is present in invertebrates that do not express immunoglobulins. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1996, *93*, 1886-1891.

Vassilev T. L. & Veleva K. V., Natural polyreactive IgA and IgM autoantibodies in human colostrum. *Scand. J. Immunol.*, 1996, *44*, 535-539.

Waldman T. A. & Strober W., Metabolism of immunoglobulins. *Progr. Allergy*, 1969, *13*, 1-19.

Yamamoto M., Rennert P., McGhee J. R., Kweon M. N., Yamamoto S., Dohi T., Otake S., Bluethmann H., Fujihashi K. & Kiyono H., Alternate mucosal immune system: organized Peyer's patches are not required for IgA responses in the gastrointestinal tract. *J. Immunol.*, 2000, *164*, 5184-5191.