

Un rôle-clé pour l'IL-13 dans l'asthme ?

Pendant la deuxième moitié du XX^e siècle, on a constaté dans les pays développés une augmentation très significative de la fréquence de l'asthme et des maladies « atopiques » en général [1, 2]. Coca et Cooke en 1923 ont été les premiers à utiliser le mot atopie (du grec *ατοπία*, signifiant « maladie étrange ») pour désigner ces manifestations. Définie aujourd'hui comme une hypersensibilité à des antigènes environnementaux communs, normalement non-immunogènes, l'atopie se manifeste par des désordres inflammatoires, récidivants ou chroniques, touchant les muqueuses respiratoires (asthme, rhinite...) et la peau (eczéma, urticaire...). En France, comme aux États-Unis, environ 10 % à 15 % de la population souffre d'asthme atopique ou allergique. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'augmentation récente de l'incidence de l'asthme. L'amélioration des conditions d'hygiène est l'hypothèse actuellement retenue [1]. La diminution de l'exposition aux pathogènes microbiens (bactériens ou viraux) pendant la jeune enfance nuirait au développement des réponses immunitaires cellulaires (impliquant des lymphocytes de type Th1) entraînant une dérégulation définitive des réponses de type humoral ou « Th2 » impliquées dans la production des immunoglobulines de classe E (IgE) [1, 3].

Chez l'asthmatique, on distingue plusieurs périodes dans la réponse bronchique à un allergène [4] (figure 1). La réaction immédiate, conséquence de la dégranulation des mastocytes, apparaît dans les deux à cinq minutes suivant le contact avec l'allergène et s'estompe spontanément, habituellement en moins d'une heure. Elle correspond principalement à une constriction des muscles lisses bronchiques et à un œdème de la muqueuse. Certains sujets peuvent présenter une

deuxième réaction, tardive, qui apparaît trois à huit heures après l'inhalation de l'antigène. Elle se caractérise par une augmentation du nombre des leucocytes (surtout des lymphocytes et des éosinophiles) mise en évidence dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. La complexité des mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu dans la réponse asthmatique se retrouve tout autant au niveau génétique. En effet, la recherche de gènes impliqués dans l'asthme a clairement établi la nature polygénique de cette maladie [5]. Un des « responsables » vient d'être identifié et sa neutralisation pourrait peut-être arrêter la progression de la maladie.

IL-13 et IL-4 : deux cytokines apparentées

La molécule en question est l'interleukine-13 (IL-13) [6]. Deux publications récentes soulignent l'implication de l'IL-13 dans la maladie asthmatique [7, 8]. L'IL-13 est codée par un gène localisé à proximité du gène de l'IL-4 sur le bras long du chromosome 5 (5q31.1-q33) : un locus révélant une liaison génétique avec l'atopie [5]. L'IL-13 et l'IL-4 agissent toutes deux sur les lymphocytes B en induisant la production des IgE. Les activités biologiques partagées par l'IL-4 et l'IL-13 s'expliquent par l'utilisation commune de la sous-unité α du récepteur de l'IL-4 (IL-4R α) [9]. L'IL-4, mais pas l'IL-13, se lie directement à l'IL-4R α . L'IL-13 se lie à une chaîne $\alpha 1$ (IL-13R $\alpha 1$) qui se complexe avec l'IL-4R α pour former un récepteur IL-4/IL-13 fonctionnel (figure 2). Ce récepteur active de nombreuses protéines de signalisation dont le facteur de transcription STAT-6 (figure 2). L'IL-4 peut également agir sur un deuxième récepteur composé de l'IL-4R α et de la chaîne γc , qui est commune aux récepteurs de l'IL-2, de l'IL-7, de l'IL-

9, et de l'IL-15 [9]. En revanche, l'IL-13 n'utilise pas ce deuxième récepteur de l'IL-4.

Une autre protéine capable de lier l'IL-13 a été identifiée : la chaîne $\alpha 2$ (IL-13R $\alpha 2$) [10]. Cette chaîne possède une courte région cytoplasmique (17 acides aminés) et aucun rôle dans la transmission du signal ne lui a été attribué pour l'instant. Cependant, l'IL-13 se fixe à cette chaîne avec une affinité beaucoup plus grande (KD = 50 pM) que celle de l'IL-13R $\alpha 1$ (KD = 10 nM). La fonction biologique de cette chaîne et son expression pendant le développement restent à élucider : est-ce un « leurre » pour piéger l'IL-13 ? Elle a néanmoins permis de démontrer le rôle joué par l'IL-13 dans l'asthme allergique [7, 8]. Une protéine comportant la partie extracellulaire (soluble) de l'IL-13R $\alpha 2$ fusionnée avec un fragment d'immunoglobuline Fc humain (sIL-13R $\alpha 2$ -Fc) neutralise spécifiquement l'IL-13, *in vivo* chez la souris.

Un modèle murin de l'asthme : implication de l'IL-4R

Le modèle utilisé pour déterminer le rôle de l'IL-13 dans l'asthme nécessite une première immunisation des souris avec l'ovalbumine (par voie péritonéale [7] ou nasale [8]) puis un rappel par voie trachéale ou nasale. Sept à dix jours après ce rappel, les souris sont à nouveau stimulées par une seule administration trachéale d'ovalbumine [7], ou par de multiples administrations nasales [8]. Le phénotype allergique est analysé 4 à 5 jours après l'initiation du deuxième rappel sur les éléments suivants :

- l'hyper-réactivité bronchique appréciée par le test à l'acétylcholine ;
- la composition cellulaire du liquide de lavage broncho-alvéolaire, particulièrement le nombre d'éosinophiles et de lymphocytes T ;

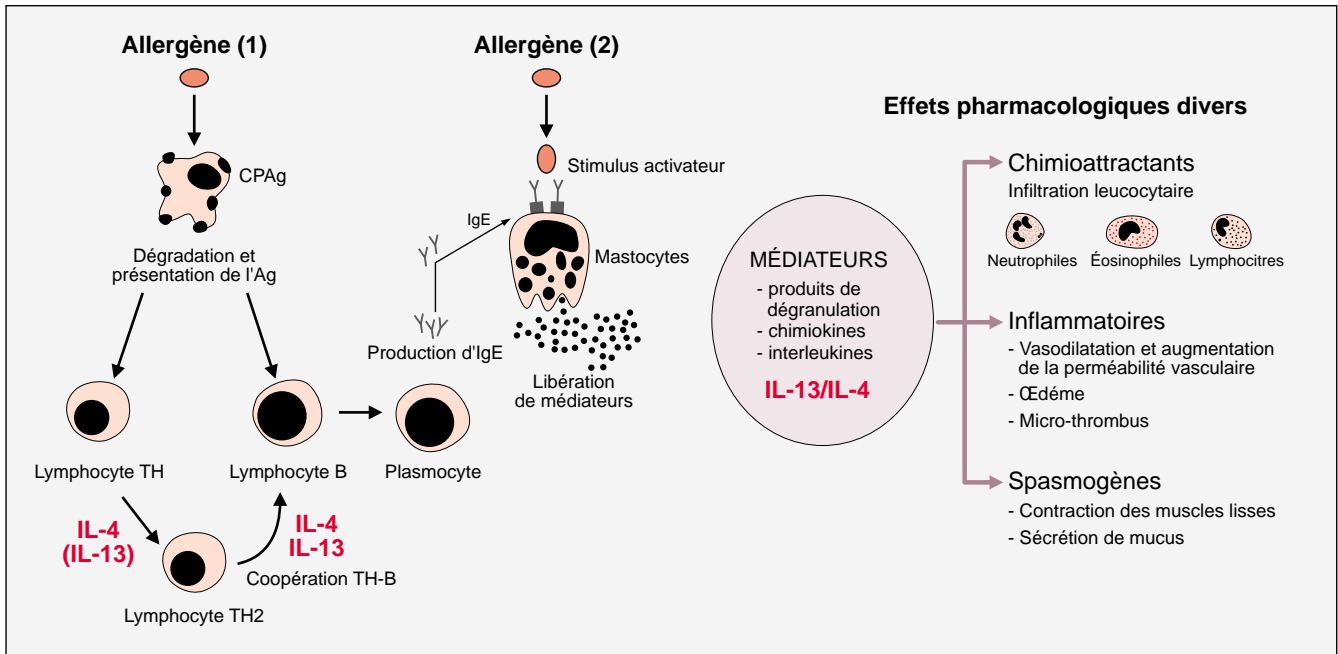


Figure 1. **Mécanisme de l'inflammation allergique.** Les allergènes sont captés par des cellules présentatrices d'antigène (CPAg), qui les dégradent et les présentent aux lymphocytes T auxiliaires ou helper (TH). La coopération TH-B par contact membranaire provoque la libération de médiateurs solubles. Lorsqu'il s'agit de lymphocytes de type TH2, la production d'IL-4 et de l'IL-13 par ces cellules induit la prolifération et la différenciation des lymphocytes B aboutissant à la production d'anticorps IgE spécifiques de l'antigène. Ces IgE sensibilisent différents types cellulaires tels que les mastocytes en se fixant aux récepteurs spécifiques (RFc). Cette fixation induit la dégranulation des mastocytes et conduit à la libération de nombreux médiateurs aux effets chimiotactiques, inflammatoires et spasmogènes qui sont à l'origine des signes cliniques de l'allergie.

- la concentration sérique des IgE spécifiques de l'ovalbumine ;
- le nombre de cellules sécrétrices de mucus (figure 3).

Lorsque la stimulation antigénique est effectuée chez des souris déficientes en IL-4 (*IL-4^{-/-}*), le phénotype asthmatique est très atténué. Il l'est encore plus chez les souris déficientes en IL-4Rα (*IL-4Rα^{-/-}*) [8]. Bien qu'aucune donnée quantitative ne les corrobore, ces observations sont en accord avec l'idée que l'IL-4 contribue au phénotype asthmatique, mais que l'IL-4R apporte une contribution encore plus importante. Par ailleurs, il est intéressant de constater qu'une publication antérieure [11] montre que des souris déficientes en STAT-6 (*STAT-6^{-/-}*), comme celles déficientes en IL-4Rα, ne développent pas le phénotype asthmatique. L'ensemble de ces résultats suggère l'action d'une cytokine utilisant la chaîne IL-4Rα et la voie de transmission STAT-6. Il pourrait donc s'agir de l'IL-13.

L'IL-13 est nécessaire et suffisante pour déclencher les symptômes de l'asthme

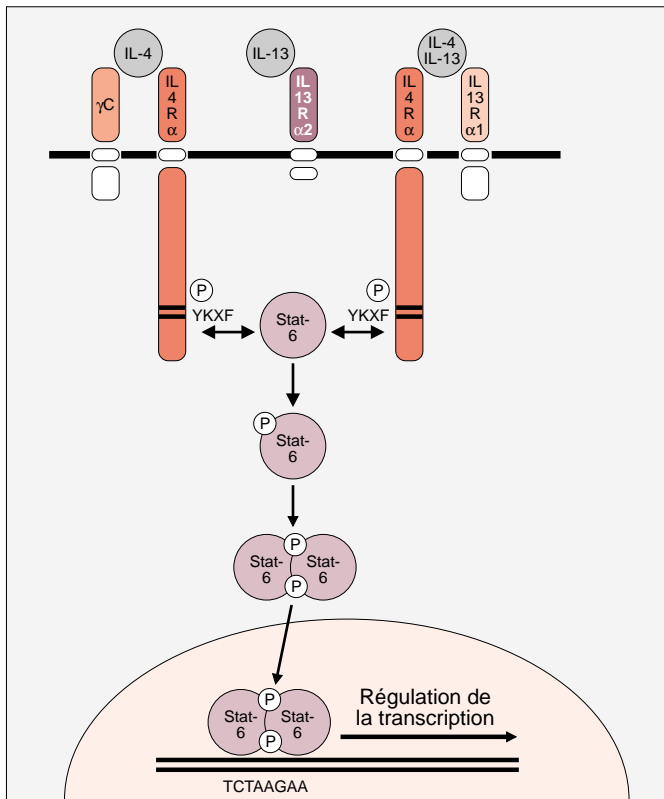
En effet, l'administration de la protéine sIL-13Rα2-Fc, par voie péritonéale [7] ou trachéale [8], provoque une nette diminution de l'hyper-réactivité bronchique et du nombre de cellules sécrétrices de mucus (figure 3) [7, 8]. De même, la neutralisation de l'IL-13 est plus efficace que celle de l'IL-4, confirmant le rôle majeur de l'IL-13. Les effets de l'IL-13 semblent être indépendants de son rôle sur la production d'IgE, puisqu'on ne note aucune diminution du nombre des IgE sériques après traitement avec le sIL-13Rα2-Fc. Cependant, seules les IgE spécifiques de l'ovalbumine ont été mesurées, alors que le phénotype asthmatique humain est mieux corrélé avec les IgE totales, qu'avec les IgE spécifiques de l'antigène [5].

L'IL-13 est donc nécessaire pour le développement du phénotype asth-

matique, mais est-elle suffisante ? Des souris naïves ont été traitées avec 5 µg d'IL-13, par voie trachéale toutes les 24 heures pendant plusieurs jours [7] ou par voie nasale toutes les 48 heures pendant six jours [8]. Ces expériences montrent clairement que l'IL-13 seule est capable de produire le phénotype asthmatique (hyper-réactivité bronchique, sécrétion de mucus, accumulation d'éosinophiles) et aussi d'augmenter la production totale des IgE. L'IL-4 induit les mêmes symptômes, mais de façon moins sévère [8]. Ces changements ne sont pas constatés dans les souris déficientes en IL-4Rα, confirmant le rôle clé des voies de signalisation impliquant cette chaîne.

Comment agit l'IL-13 ?

L'effet retardé de l'IL-13 sur l'hyper-réactivité bronchique suggère que son effet est indirect. L'accumulation d'éosinophiles peut être un élément clé dans le développement de cer-



module l'expression génique en se liant sur des séquences TTCTAAGAA.

Figure 2. **Récepteurs de l'IL-13 et de l'IL-4 et transmission du signal via STAT-6.** La protéine STAT-6 (signal transducer and activator of transcription 6) interagit directement, par l'intermédiaire des domaines SH2, avec deux séquences situées dans la région carboxy-terminale de l'IL-4R α contenant un motif phospho-YKXF. STAT-6 est phosphorylée par une kinase associée au récepteur et ensuite elle se dimérise et migre dans le noyau, où elle

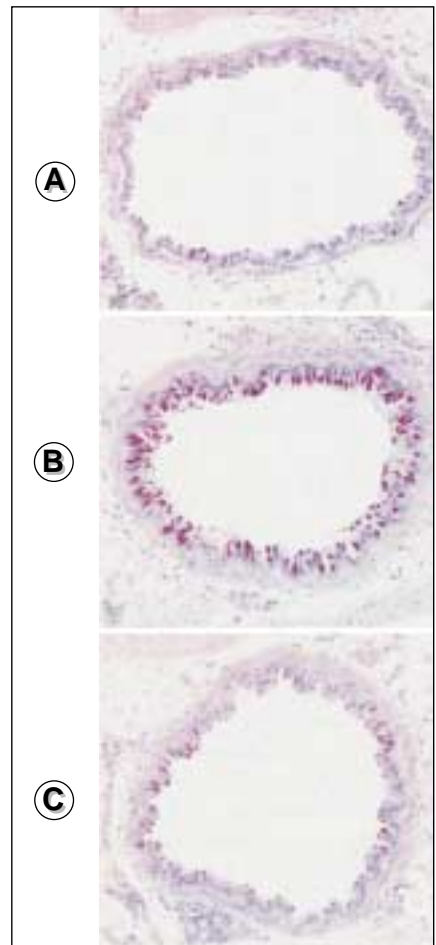


Figure 3. **Réponse asthmatique chez la souris: la production de mucus.** Des coupes histologiques de poumons sont préparées à partir de souris témoins (A), de souris présentant un phénotype « asthmatique » après stimulation avec l'allergène (ovalbumine) (B) ou de souris stimulées avec de l'ovalbumine et traitées avec le sIL-13R α 2-Fc (C) [7]. On note en (B) une nette augmentation du nombre de cellules contenant du mucus. Cette augmentation est très atténuée chez les souris traitées avec le sIL-13R α 2-Fc (C). (Figure reproduite avec la permission de Marsha Wills-Karp et al. [7] et de Science.)

tains cas d'hyper-réactivité, mais ce n'est pas toujours le cas [12, 13]. Dans une étude, l'aggravation de l'hyper-réactivité est surtout corrélée avec la présence d'éosinophiles dans l'espace interstitiel, mais moins avec leur présence dans les alvéoles [14]. Les effets de l'inhibition de l'IL-13 sur le nombre d'éosinophiles dans le lavage broncho-alvéolaire sont contradictoires selon les auteurs. Grunig *et al.* [8] décrivent une diminution significative du nombre d'éosinophiles, alors que Wills-Karp *et al.* [7] ne voient pas d'effet sur le nombre d'éosinophiles et en concluent que l'hyper-réactivité provoquée par l'IL-13 est indépendante de l'action des éosinophiles.

Cependant, le nombre d'éosinophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire augmente 24 heures après administration d'IL-13, et se normalise à 72 heures, ce temps correspondant au moment où l'hyper-réactivité bronchique est mesurée [7]. Il n'est

donc pas surprenant de constater, 4 jours après le dernier rappel, l'absence d'effet de la protéine sIL-13R α 2-Fc sur l'accumulation d'éosinophiles [7]. On ne peut pas exclure qu'un pic de production d'IL-13, induit par le rappel, provoque une accumulation transitoire d'éosinophiles, responsables en partie du développement des symptômes asthmatiques. Cela expliquerait que l'administration du sIL-13R α 2-Fc entraîne une nette inhibition du nombre d'éosinophiles 24 heures après le dernier rappel [8].

L'infiltration éosinophilique peut résulter de l'action des molécules d'adhérence et/ou de la production de cytokines chimioattractantes pour les éosinophiles. Par exemple, l'IL-13 augmente l'expression de VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) sur les cellules endothéliales [15] et sur les fibroblastes pulmonaires [16]. VCAM-1 interagit avec l'intégrine VLA-4 (*very late antigen 4*) exprimée sur les éosino-

philes. L'IL-13 augmente également la production de l'éotaxine par les cellules épithéliales bronchiques [17]. Dans l'asthme, l'IL-13 pourrait agir directement sur la production de mucus. En effet, chez des souris déficientes en IL-13, on constate une

diminution de la production de mucus par les cellules caliciformes de l'intestin, responsable d'une moins bonne élimination des nématodes [18]. L'origine embryologique commune de l'intestin et du poumon suggère que l'IL-13 pourrait agir sur la différenciation des cellules sécrétrices de mucus de ces deux organes. De nombreuses questions sont soulevées par ces observations.

• *Le modèle murin, est-il un bon modèle pour l'asthme humain ?*

Certains doutes ont été émis [2] du fait de l'administration de l'antigène sous forme de gouttelettes plutôt que de particules. L'hyper-réactivité bronchique constatée chez la souris est également moins sévère que dans la maladie humaine.

• *Pourquoi l'IL-13 est-elle plus importante que l'IL-4 dans ce modèle ?*

Il semble peu probable que l'IL-13 active une voie de signalisation unique, puisque la seule voie de signalisation connue pour l'IL-13 est aussi utilisée par l'IL-4. Le rôle primordial de l'IL-13 serait plutôt dû à la concentration plus élevée d'IL-13 que d'IL-4 dans les poumons. Nous ne disposons pas encore de données sur les niveaux endogènes des deux cytokines dans le modèle murin de l'asthme. Cependant, l'activité accrue de l'IL-13 par rapport à l'IL-4 quand elle est administrée *in vivo* [8, 17] suggère des différences dans la stabilité et/ou le métabolisme des deux cytokines dans les voies aériennes, puisque les deux cytokines montrent des activités *in vitro* à des concentrations voisines.

• *L'IL-13 est-elle une cytokine majeure dans les syndromes atopiques humains ?*

Plusieurs études indiquent que la production de l'IL-13 est augmentée dans l'asthme et la rhinite, et qu'elle peut être indépendante de la production d'IL-4 [19, 20]. En général, les quantités d'IL-13 produites sont largement supérieures à celles de l'IL-4. Quelles sont les cellules qui produisent l'IL-13 ? On considère que les lymphocytes de type Th2, une fois activés, sont les principaux producteurs d'IL-13. Les lymphocytes T des sujets asthmatiques allergiques

synthétisent plus d'IL-13 que les cellules de même phénotype isolées de sujets normaux [21]. Par ailleurs, les mastocytes [22] et les basophiles [23] produisent des quantités substantielles d'IL-13 en réponse à une stimulation par des IgE. En effet, certains auteurs ont suggéré que des médicaments anti-allergiques (tels que les antihistaminiques) pourraient agir en diminuant les réactions allergiques tardives dues à la production d'IL-13 par les basophiles [23].

• *IL-13: les mauvaises... et les bonnes nouvelles*

Bien que l'asthme, et l'atopie en général, touchent des millions de personnes dans les pays développés, un nombre encore plus important de personnes (plusieurs centaines de millions), dans les pays du tiers-monde, sont parasités par des helminthes tels que les nématodes et les schistosomes. Des expériences réalisées avec des souris déficientes en IL-13 ont montré que cette cytokine est essentielle pour l'élimination des nématodes lors des infections intestinales [18]. Une autre publication récente, utilisant la protéine de fusion contenant l'IL-13R α 2, montre que l'IL-13 est impliquée dans la formation de granulomes pulmonaires induits par des schistosomes [24]. Dans d'autres situations pathologiques, l'activité globale de l'IL-13 est nettement anti-inflammatoire, probablement due à son inhibition de la production des médiateurs inflammatoires par des monocytes activés ou des macrophages tissulaires [25].

• *Comment bloquer la réponse IL-13 dans l'asthme ?*

L'IL-13 pourrait être neutralisée chez l'homme, comme chez la souris, par l'administration d'une protéine de fusion contenant une forme soluble de l'IL-13R α 2. Bien que l'on possède peu de données sur la régulation de la chaîne α 2 du récepteur IL-13, il serait peut-être possible d'augmenter localement l'expression de cette molécule sur les cellules pulmonaires ou sur les leucocytes infiltrant ce tissu, dans le but de neutraliser l'excès d'IL-13. Les transcrits codant

pour l'IL-13R α 2 sont détectés dans les fibroblastes pulmonaires adultes, mais pas dans les fibroblastes fœtaux, ni dans les fibroblastes adultes isolés des cultures primaires effectuées en présence de lymphocytes de type Th2 [16].

On pourrait également envisager d'inhiber les interactions de l'IL-13 avec son récepteur en utilisant des mutants de l'IL-13 ou des antagonistes de synthèse. Par ailleurs, on pourrait envisager de bloquer la signalisation *via* STAT-6, qui semble constituer la voie de signalisation principale dans les modifications de l'hyper-réactivité bronchique et dans la production de mucus [11]. Enfin, il pourrait s'avérer possible d'inhiber la production de l'IL-13: un mécanisme déjà proposé pour expliquer une partie de l'activité des médicaments anti-allergiques [23].

• *Serait-il préférable d'inhiber l'IL-13 et l'IL-4 ?*

Quand on considère l'ensemble des données exposées ci-dessus, sur les effets de l'inhibition de l'IL-13 chez la souris et sur la production d'IL-13 dans les syndromes atopiques, on pourrait conclure que le blocage de l'IL-13 suffirait à soulager les symptômes asthmatiques. Toutefois, certains auteurs suggèrent [26] que l'inhibition de l'IL-4 et de l'IL-13, utilisant par exemple une IL-4R α soluble, pourrait être plus efficace. Ce point de vue semble reposer sur l'idée que l'inhibition de l'IL-4 bloquerait la différenciation des lymphocytes de type Th2. C'est précisément sur les lymphocytes T que les activités de l'IL-4 et de l'IL-13 divergent. L'IL-13 n'agit pas comme l'IL-4 sur les lymphocytes T [27] puisqu'il y a peu de récepteurs fonctionnels (bien qu'une forme intracellulaire de l'IL-13R α 1 ait récemment été détectée dans ces cellules [28]). Mais l'IL-13 influe-t-elle tout de même sur les réponses Th2 ? Un autre article récent sur les souris déficientes en IL-13 (IL-13 $^{-/-}$) montre que c'est effectivement le cas [29]. La réponse Th2 déficiente peut être restaurée par un traitement avec de l'IL-13 *in vivo*, mais pas *in vitro* sur des lymphocytes en culture, montrant qu'il s'agit

bien d'un effet indirect. L'IL-13 est donc également un régulateur indirect de la différenciation lymphocytaire de type Th2 : peut-être en inhibant la production des monokines telles que l'IL-12 et l'IFN- α qui stimulent la différenciation Th1.

Il semblerait donc que l'inhibition de l'IL-13 pourrait suffire à empêcher le développement d'une réponse asthmatique : bloquant aussi bien le développement des lymphocytes de type Th2 que leurs effets sur l'hyper-réactivité bronchique et la production de mucus responsables des symptômes de l'asthme. Cela laisse présager des voies thérapeutiques nouvelles pour le traitement de l'asthme et d'autres maladies atopiques ■

Remerciements

Je remercie de nombreux collègues, et plus particulièrement Armand Bensussan, Christelle Doucet et Philippe Terrioux, pour leurs critiques du manuscrit.

RÉFÉRENCES

- Hopkin JM. Mechanisms of enhanced prevalence of asthma and atopy in developed countries. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 788-92.
- Platt-Mills TAE, Wheatley LM, Aalberse RC. Indoor versus outdoor allergens in allergic respiratory disease. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 634-9.
- Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196-200.
- Dubé J, Boulet LP. Rôles de l'inflammation et des modifications des structures bronchiques dans l'asthme allergique. *Med Sci* 1996; 12: 351-7.
- Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998; 7: 325-32.
- Minty A. L'interleukine-13 : une nouvelle pièce dans le puzzle immunitaire. *Med Sci* 1994; 10: 884-8.
- Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al. Interleukin-13 : central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282: 2258-61.
- Grunig G, Warnock M, Wakil AE, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998; 282: 2261-3.
- Iuhara K, Shirakawa T. Signal transduction via the interleukin-4 receptor and its correlation with atopy. *Int J Mol Med* 1999; 3: 3-10.
- Caput D, Laurent P, Kaghad M, et al. Cloning and characterisation of a specific IL-13 binding protein structurally related to the IL-5 receptor α chain. *J Biol Chem* 1996; 271: 16921-6.
- Kuperman D, Scofield B, Wills-Karp M, Grusby MJ. Stat6-deficient mice are protected from antigen-induced airway hyperresponsiveness and mucus production. *J Exp Med* 1998; 187: 939-48.
- Coyle AJ, Kohler G, Tsuyuki S, Brombacher F, Kopf M. Eosinophils are not required to induce airway hyperresponsiveness after nematode infection. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2640-7.
- Schwarze J, Cieslewicz G, Hamelmann E, et al. IL-5 and eosinophils are essential for the development of airway hyperresponsiveness following acute respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 1999; 162: 2997-3004.
- Gerwin N, Gonzalo JA, Lloyd C, et al. Prolonged eosinophil accumulation in allergic lung interstitium of ICAM-2-deficient mice results in extended hyperresponsiveness. *Immunity* 1999; 10: 9-19.
- Terada N, Hamano N, Hohki G, et al. The potential role of interleukin-13 in eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *Allergy* 1998; 53: 690-7.
- Doucet C, Brouty-Boye D, Pottin-Clemenceau C, Canonica GW, Jasmin C, Azza-rone B. IL-4 and IL-13 act on human lung fibroblasts-Implication in asthma. *J Clin Invest* 1998; 101: 2129-39.
- Li L, Xia Y, Nguyen A, et al. Effects of TH2 cytokines on chemokine expression in the lung : IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells. *J Immunol* 1999; 162: 2477-87.
- Maizels RM, Holland MJ. Parasite immunity : pathways for expelling intestinal helminths. *Curr Biol* 1998; 8: R711-4.
- Huang SK, Xiao HQ, Kleine-Tebbe J, et al. IL-13 expression at the sites of allergen challenge in patients with asthma. *J Immunol* 1995; 155: 2688-94.
- Li Y, Simons FER, Hayglass KT. Environmental antigen-induced IL-13 responses are elevated among subjects with allergic rhinitis, are independent of IL-4, and are inhibited by endogenous IFN- γ synthesis. *J Immunol* 1998; 161: 7007-14.
- Van der Pouw Kraan TCTM, Van der Zee JS, Boeijs LCM, De Groot ER, Stapel SO, Aarden LA. The role of IL-13 in IgE synthesis by allergic asthma patients. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 129-35.
- Toru H, Pawankar R, Ra C, Yata J, Nakahata T. Human mast cells produce IL-13 by high-affinity IgE receptor cross-linking : enhanced IL-13 production by IL-4 primed human mast cells. *J Allerg Clin Immunol* 1998; 102: 491-502.
- Gibbs BF, Vollrath IB, Albrecht C, Amon U, Wolff HH. Inhibition of IL-4 and IL-13 release from immunologically activated human basophils due to the actions of anti-allergic drugs. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1998; 357: 573-8.
- Chiaromonte MG, Schoof LR, Neben TY, Cheever AW, Donaldson DD, Wynn TA. IL-13 is a key regulatory cytokine for Th2 cell-mediated pulmonary granuloma formation and IgE responses induced by *Schistosoma mansoni* eggs. *J Immunol* 1999; 162: 920-30.
- Lentsch AB, Cermak BJ, Jordan JA, Ward PA. Regulation of acute lung inflammatory injury by endogenous IL-13. *J Immunol* 1999; 162: 1071-6.
- Vogel G. Interleukin-13's key role in asthma shown. *Science* 1998; 282: 2168.
- Minty A, Asselin S, Bensussan A, et al. The related cytokines IL-13 and IL-4 are distinguished by differential production and differential effects on T lymphocytes. *Eur Cytokine Net* 1997; 8: 203-14.
- Graber P, Gretener D, Herren S, et al. The distribution of IL-13 receptor α 1 expression on B cells, T cells and monocytes and its regulation by IL-13 and IL-4. *Eur J Immunol* 1998; 28: 4286-98.
- Mckenzie GJ, Emson CL, Bell SE, et al. Impaired development of Th2 cells in IL-13-deficient mice. *Immunity* 1998; 9: 423-32.

Adrian Minty

Docteur ès sciences, Sanofi Synthélabo Recherche, 31676 Labège, France.

TIRÉS À PART

A. Minty.