

## **Immunologie moléculaire**

M. Philippe KOURILSKY, membre de l'Institut  
(Académie des Sciences), professeur

L'enseignement de l'année 2001-2002 a porté sur « les bases conceptuelles de l'autoimmunité et des maladies autoimmunes ». Les maladies autoimmunes ont une prévalence d'environ 4 % dans la population humaine. Leurs manifestations sont diverses, mais on peut les regrouper en quelques dizaines de types. Leur classification est malaisée : fondée sur les syndromes, elle éclaire peu les mécanismes immunologiques présumés défailants. Ceux-ci sont censés toucher soit la production d'anticorps par les cellules B, soit l'activité inflammatoire ou cytolytique des cellules T, soit les deux. En outre, le système de l'immunité innée participe à l'immunité adaptative et aux réactions inflammatoires. L'objectif du cours n'était pas d'aborder les aspects médicaux, mais bien d'analyser les fondements conceptuels, encore diffus, d'une catégorie de pathologies mal comprises. Ceux-ci se rapportent au cœur même de l'immunologie, puisqu'ils renvoient à la discrimination entre le soi et le non-soi au sens du système immunitaire.

Il existe de nombreuses manières d'aborder ce thème majeur de l'immunologie. En premier lieu, il convient de rendre à l'auto-réactivité ses vertus ontogéniques et physiologiques. Il est solidement établi que l'organisme comprend de nombreux anticorps et de nombreuses cellules T qui réagissent contre des molécules ou des motifs du soi. L'auto réactivité n'a donc rien d'immédiatement désastreux, bien au contraire : en particulier l'apprentissage du soi est nécessaire à la reconnaissance du non-soi ; par ailleurs, la survie de nombreux lymphocytes est liée à la reconnaissance, à bas bruit, d'éléments du soi. En deuxième lieu, les systèmes de reconnaissance de l'immunité adaptative sont moins spécifiques qu'on ne l'a cru ; la reconnaissance des antigènes par les anticorps est en général affinée par le mécanisme d'hyper-mutation somatique. Quant à la reconnaissance des complexes formés par des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité avec des peptides (epitopes) par le récepteur des cellules T, elle est très largement dégénérée. Le nombre de cellules T distinctes présentes dans l'organisme (souris ou homme) est de loin inférieur au nombre des peptides représentatifs du monde

extérieur. Pourtant, il est difficile de mettre en évidence des « trous » dans le répertoire des cellules T qui, au niveau opérationnel, apparaît comme étant quasi complet. Il en résulte que la reconnaissance est, initialement au moins, dégénérée. Initialement, car le niveau de signalisation par le récepteur des cellules T fait l'objet d'ajustements successifs, d'abord lors des sélections thymiques, puis au cours des réponses immunitaires (un mécanisme qui présente une analogie fonctionnelle avec celui des hyper-mutations somatiques), et de la fabrication et de la survie des cellules T mémoires.

Les erreurs de reconnaissance faites par le système immunitaire sont supposées être la source de maladies autoimmunes. Mais, deux interprétations peuvent être avancées. La première veut que, le système immunitaire étant obligatoirement le siège de réactions croisées, il est « imparfait » et perméable aux erreurs. D'où découleraient les maladies autoimmunes, souvent liées à l'existence de mimiques moléculaires, produites notamment par des agents infectieux : ces ressemblances, fortuites ou exploitées par certaines pathogènes égareraient le système immunitaire en le dirigeant vers des motifs du soi, conduisant, par exemple, à la destruction d'organes. Toutefois, une seconde interprétation peut être proposée. Elle se fonde sur l'idée que, puisque le système immunitaire est si intimement construit sur des réactions croisées, c'est qu'il a été sélectionné pour faire face à ces dernières et en contrôler l'impact. Dans cette optique, la discrimination entre le soi et le non-soi doit faire l'objet de nombreux contrôles de qualité. Ces derniers doivent encadrer aussi bien l'ontogénie des lymphocytes, notamment les sélections positives et négatives des lymphocytes T dans le thymus que l'activation des réponses adaptatives à la périphérie et, *en fine*, leur mémorisation.

C'est sous l'angle du contrôle de qualité de la discrimination entre le soi et le non-soi que le cours a été principalement développé. Très utilisée dans certains champs de la biologie, notamment pour tout ce qui touche à la synthèse et au maintien en bon état de l'ADN — en relation avec les phénomènes de cancérisation — ou encore pour la synthèse, l'assemblage et le transport des protéines — en relation avec certaines pathologies neuro-dégénératives —, cette approche a été peu exploitée en immunologie. Elle conduit à adopter une posture intellectuelle dans laquelle on interroge divers mécanismes pour discerner s'ils comportent un système de contrôle de qualité, comment ce dernier fonctionne, et quelles sont les conséquences de ses éventuelles défaillances. Là, en effet, se trouve un lien possible avec les maladies autoimmunes, qui peuvent alors apparaître, non pas, au premier degré, comme des erreurs des réactions immunitaires, mais comme l'échec des systèmes de contrôle de qualité qui les encadrent.

Dès que l'on se place dans cette optique, on aperçoit que le système immunitaire comporte, bien entendu, de nombreux contrôles de qualité, ou du moins de dispositifs qui peuvent apparaître comme tels. En particulier, toute activation cellulaire qui requiert plusieurs signaux conjoints peut refléter la nécessité d'intégrer plusieurs paramètres de l'environnement, mais aussi une forme de contrôle de qualité. Les cellules T régulatrices, de découverte assez ancienne, mais de

popularité récente, apparaissent aussi comme un dispositif majeur de contrôle de qualité. Concernant la discrimination entre le soi et le non-soi, cette attitude conduit à privilégier une conception dans laquelle cette discrimination résulte de règles d'interaction entre cellules et molécules plus que de la nature des éléments moléculaires et cellulaires qui sont sensés constituer le soi. Ces derniers sont en effet hautement variables, et polymorphes, comme le montrent la structure et la fonction des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité. Or, en dépit de cet énorme polymorphisme et de son impact profond sur la nature moléculaire du soi immunologique, les performances immunologiques des individus sont remarquablement similaires. Ceci indique bien que les grands équilibres du système immunitaire sont ajustés indépendamment des éléments moléculaires et cellulaires. Le réglage des seuils d'affinité/avidité entre molécules et cellules pertinentes, au cours de l'ontogénie, comme des réponses spécifiques, constitue dès lors une cible majeure d'analyse, leur dérèglement étant susceptible de provoquer des désordres auto-immuns.

Est-ce le cas ? Deux sources d'informations majeures peuvent être consultées. Les maladies autoimmunes spontanées chez l'homme comme chez les rongeurs ont révélé l'importance du fonds génétique, et notamment, celle du Complexe Majeur d'Histocompatibilité. Toutefois, de très nombreux autres loci génétiques jouent aussi un rôle. L'environnement est classiquement repéré comme un facteur de prévalence. Le plus souvent, on imagine l'intervention d'agents infectieux, pathogènes ou commensaux (flore intestinale, par exemple), par le biais de réactions spécifiques croisées (mimiques moléculaires) et/ou par le développement de réactions inflammatoires (par exemple spécifiques de l'organe infecté). La deuxième source d'information est plus inattendue. De nombreux chercheurs, avec des objectifs souvent étrangers à l'immunologie, ont créé des souris mutantes, déficientes (souris KO) dans tel ou tel gène dont ils cherchaient à éclaircir la fonction. Ces mutants constituent aujourd'hui un petit zoo, au sein duquel où on observe que beaucoup développent des désordres auto-immuns. Le répertoire de ces mutations peut alors être analysé. On s'aperçoit que beaucoup d'entre elles sont liées aux mécanismes de sélection et d'activation cellulaires évoqués plus haut. Ce qui est compatible avec l'hypothèse de départ.

La transposition de ces résultats à l'homme est hypothétique et requiert, à tout le moins, un aménagement important. On peut imaginer que chez l'homme, on trouve des mutations dans des gènes homologues de ceux de la souris (lorsqu'ils existent, ce qui est généralement le cas). Il ne s'agira pas le plus souvent, de mutations qui inactivent le gène concerné, mais plutôt de mutations qui en altèrent la fonction ou en dérèglent l'expression. Dès lors, des combinaisons variables de ces polymorphismes qui, individuellement, ont peu d'effet, peuvent conduire au déclenchement ou au développement de maladies autoimmunes. Il est probable que, dans ce cas, plusieurs combinaisons distinctes de polymorphismes peuvent aboutir au même phénotype. Ainsi, des fonds génétiques diffé-

rents pourraient contribuer à l'émergence de la même pathologie. Ceci n'est pas sans importance quant aux études génétiques qui sont en cours chez l'homme.

Au total, on assiste aujourd'hui à une évolution conceptuelle profonde. La spécificité du système immunitaire ne doit plus être vue comme le résultat d'interactions moléculaires hautement spécifiques — dans la logique « clé-serrure » de la reconnaissance conventionnelle en enzymologie. À l'inverse, la spécificité provient de l'ajustement, par ajouts successifs, d'une multiplicité de points d'interaction critiques. Ceci inscrit le système immunitaire dans la logique des systèmes cognitifs, en contradiction avec la théorie initiale de la sélection clonale de Burnett. Cette dernière a atteint ses limites parce qu'elle ne laissait aucune place à l'auto-réactivité physiologique. Aujourd'hui placé dans la sphère cognitive, le système immunitaire devient justiciable d'autres approches, d'autres réflexions, telles que celles dérivées des théories des réseaux et de l'analyse des systèmes complexes.

Les séminaires ont été groupés en une série de conférences prononcées au cours d'un colloque intitulé : « Autoimmune Diseases », tenu à l'Institut Pasteur, les 18 et 19 février 2002.

Les exposés ont été les suivants :

- Noel Rose (The Johns Hopkins University, Baltimore) « *Mycocarditis : a paradigm of infection-induced autoimmunity* ».
- Constantin Bona (The Mount Sinai Hospital, New York) « *Molecular and genetic studies on the effect of IL-4 on autoimmunity in scleroderma* ».
- Jean-François Bach (Hôpital Necker, Paris) « *Regulatory T cells in autoimmune diabetes. The role of Th2, CD25+ and NKT Cells* ».
- Antonio Coutinho (Institut Gulbenkian De Ciencia, Oeiras) « *TCR specificity and central commitment of MBP-related regulatory T cells* ».
- Roland Liblau (Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris) « *Role of autoreactive CD8+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases* ».
- Henri-Jean Garchon (Hôpital Necker, Paris) « *Genetic control of autoimmunity* ».
- Eric Gershwin (University of California-Davis School of Medicine, Davis) « *The Molecular Basis of primary Biliary Cirrhosis* ».
- François Tron (UFR de Médecine et de Pharmacie, Rouen) « *Data on pemphigus, a rare but informative model of organ spécifique autoimmune disease* ».
- Georg Wick (Institut für Pathophysiologie, Innsbruck) « *Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma)* ».
- Matthias von Herrath (La Jolla Institute for Allergy and Immunology, San Diego) « *Viruses and regulatory cells in type 1 diabetes* ».

- Irun Cohen (The Weizmann Institute of Sciences, Rehovot) « *HSP60 and Type 1 Diabetes* ».
- Lucienne Chatenoud (Hôpital Necker, Paris) « *Immunointervention strategies to restore self-tolerance in established autoimmunity* ».
- Christian Jorgensen (Hôpital Lapeyronie, Montpellier) « *Some new data or a general conference on gene therapy in arthritis* ».

#### ACTIVITÉS DE RECHERCHES

Les activités de recherche menées en 2001 au sein de l'Unité de Biologie Moléculaire du gène, INSERM U277 concernent les mécanismes fondamentaux de la réponse immunitaire et se prolongent dans l'analyse de situations pathologiques en particulier chez l'homme. Bien qu'ayant trait à des aspects aussi différents de l'immunologie que les lymphocytes intra-intestinaux et la réaction inflammatoire, elles ont été très largement basées sur un ensemble de techniques mises au point dans le laboratoire, comme l'Immunoscope de première et maintenant de seconde génération. Cet ensemble de techniques désormais bien codifié permet l'étude de variations — même mineures — des clones individuels de lymphocytes T et de lymphocytes B. Ces techniques sont désormais appliquées en routine à l'étude de différentes situations physio-pathologiques, humaines et murines, observées ou induites, au suivi de protocoles immunothérapeutiques chez l'homme ainsi qu'à la différenciation de populations lymphocytaires T et plus récemment des lymphocytes B, ainsi que des cellules mémoire. Enfin, une technique de repérage des zones de l'ADN génomique activées au cours d'une étape de différenciation a été mise au point et appliquée à la description moléculaire de la sélection des cellules Th1 et Th2 ainsi que des cellules mémoire.

#### **Groupe 1 dirigé par Delphine Guy-Grand : Lymphocytes intra-intestinaux**

Ontogénèse des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) de la muqueuse digestive

Les LIE constituent une population lymphocytaire particulière à plusieurs égards : localisation à proximité immédiate de la source d'antigènes ; prédominance de lymphocytes T CD8 avec un phénotype hétérogène (CD8 $\alpha\beta$  TCR $\alpha\beta$ , CD8 $\alpha\alpha$  TCR $\alpha\beta$  ou  $\gamma\delta$ ) ; persistance chez les sujets athymiques de LIE CD8 $\alpha\alpha$  (en majorité TCR $\gamma\delta$ ), indiquant l'existence d'une voie de différenciation extra-thymique. Nos études portent actuellement sur l'évaluation de l'origine thymique ou extra-thymique des LIE CD8 $\alpha\alpha$  (les LIE CD8 $\alpha\beta$  étant issus de la voie thymique dite « double positive »). Utilisant des souris transgéniques euthymiques ou nude dont tous les lymphocytes T expriment le même TCR autoréactif (transgène TCR $\alpha\beta$  anti-HY sur fond génétique RAG<sup>-/-</sup>), nous avons mis en évidence l'existence de LIE CD8 $\alpha\alpha$  d'origine thymique, issus d'une voie « double négative ». Cette voie semble aussi exister chez les animaux non transgéniques,

en particulier pour les LIE TCR $\alpha\beta$ , et prédominer quantitativement sur la voie de différenciation extra-thymique, contrairement à ce qui est usuellement accepté.

## **Groupe 2 dirigé par Laurent Ferradini : Immunologie des tumeurs**

Analyse des réponses T antitumorales

Suivi de protocoles d'immunointervention

Le projet du groupe d'immunologie des tumeurs s'articule autour de trois axes. Le premier consiste en la mise en place d'un modèle de mélanome inductible *in vivo* chez la souris dans le but d'étudier la réponse antitumorale dirigée contre un antigène tumoral connu (GP-LCMV) au cours du développement progressif d'une tumeur. Ce modèle transgénique devrait nous permettre de suivre et de caractériser la réponse antitumorale spécifique à l'aide des tétramères et de l'Immunoscope mais aussi grâce à l'utilisation des méthodes d'analyse multiparamétriques de l'expression des gènes et des protéines (cDNA microarrays, ProteinChips®). Le but est de caractériser les cellules T spécifiques impliquées *in situ* dans une réponse antitumorale efficace et de préciser leur état d'activation et de différenciation. Le deuxième axe vise à analyser la réponse antitumorale T au cours du mélanome chez l'homme et plus spécifiquement les réponses MHC classe II restreintes. Pour cela, nous avons produit différents tétramères MHC de classe II (DR4, DR7 et DP4) afin de suivre les réponses T CD4<sup>+</sup> dans divers modèles connus d'antigènes tumoraux (MAGE-3, MelanA/Mart1, NY-ESO-1). Par ailleurs, nous étudions le répertoire des lymphocytes T mémoires afin de comprendre la dynamique des populations mémoires chez les sujets normaux ou cancéreux. Enfin, le dernier axe de recherche plus appliqué consiste, grâce à la plate-forme d'immunoscopie avancée, à effectuer le suivi immunologique des réponses lymphocytaires T spécifiques d'antigènes tumoraux chez des patients cancéreux traités par immunothérapie.

## **Groupe 3 dirigé par Gabriel Gachelin : Lymphocytes NKT**

Cellules NKT à réactions inflammatoires

Le groupe s'est très largement consacré à l'étude du rôle des cellules Natural killer T cells (NKT) restreintes par la molécule d'histocompatibilité monomorphe CD1d1, en physiopathologie. Après avoir montré que ces cellules étaient recrutées très activement sur des sites inflammatoires aigus induits par des glycolipides bactériens ou des infections bactériennes, mais pas sur des lésions inflammatoires chroniques, il a été montré que ces cellules fonctionnaient comme des cellules inflammatoires et migraient, indépendamment de leur élément de restriction, vers le site inflammatoire aigu. Les lymphocytes NKT sont donc un nouveau type de cellules inflammatoires caractérisées par leur capacité à produire de l'IL4 et de l'IFN $\gamma$  sans stimulation antérieure. Des études en cours ont montré la précocité de leur recrutement *in situ*, de l'ordre de quelques heures, et défini

les cytokines et chimiokines produites localement. L'étude des récepteurs de chimiokines des différentes sous-populations de cellules NKT a montré un profil d'expression spécifique d'organe, qui très probablement sous-tend des différences fonctionnelles. L'étude de l'activation *in vivo* des NKT par les cellules de Kupffer activées par des glycolipides est en cours. Des réactifs fluorescents ont été synthétisés qui permettent de suivre le comportement et le métabolisme des molécules affines pour CD1d1, comme l'alpha galactosyl ceramide. Enfin, une étude placée dans le cadre de l'évolution du système immunitaire et portant sur les relations entre poissons et cyclostomes plus primitifs a récemment conclu à la monophylie des poissons sans mâchoires.

#### **Groupe 4 dirigé par Jean Kanellopoulos**

Étude des répertoires des lymphocytes T de souris

Dans le prolongement de nos travaux antérieurs, nous analysons chez la souris, la sélection des répertoires des lymphocytes T et le rôle des cellules thymiques nourricières dans la sélection thymique.

**1) Étude du répertoire des lymphocytes T chez les souris dont le gène codant la désoxynucléotidyl transférase terminale (TdT) a été invalidé.** Dans une première série de travaux, nous avons estimé la taille du répertoire des lymphocytes T chez les animaux TdT<sup>0/0</sup>. Nos études ont montré que la taille du répertoire alpha-bêta chez ces souris est diminuée d'un facteur 10 à 15 par rapport à des animaux TdT<sup>+/+</sup> (Cabaniols J.-P., Fazilleau N., *et al.* J. Exp. Med. (2001) 194 : 1385). Nous comparons le répertoire des lymphocytes T de souris TdT<sup>0/0</sup> et C57Bl/6 en réponse à des antigènes protéiques présentés par les molécules de classe I et II du CMH. Pour cela, nous isolons les cellules T spécifiques d'un épitope bien défini à l'aide de tétramères classe I ou II du CMH. Les réarrangements des lymphocytes spécifiques sont ensuite séquencés et comparés. Nous analysons quels types de réarrangements sont utilisés et comment évolue le répertoire T en réponse secondaire.

**2) Mise en évidence de gènes spécifiques de cellules épithéliales thymiques et de cellules thymiques nourricières (TNC).** Nous avons utilisé la méthode « Representational Difference Analysis » qui permet d'identifier et cloner des gènes qui sont exprimés de façon différentielle par une sous-population donnée de cellules d'un organisme. Nous l'avons appliquée aux TNC et nous avons isolé deux séquences, l'une codant la synaptotagmine I et l'autre, une « Cystein Rich Protein » (CRP). La synaptotagmine I est exprimée dans le système nerveux central, dans les cellules de la médullo-surrénale et dans les îlots du pancréas. A l'aide d'anticorps anti-synaptotagmine I, nous voulons identifier et localiser les cellules épithéliales thymiques qui l'expriment. De plus, chez les souris dont le gène codant la synaptotagmine I a été invalidé, nous déterminerons si l'absence de cette molécule a des conséquences phénotypiques et fonctionnelles sur le thymus et les thymocytes. La CRP que nous avons identifiée est une nouvelle

isoforme de CRP, strictement exprimée dans les cellules épithéliales du thymus. A l'aide d'anticorps, nous avons montré que la CRP est présente dans les TNC et dans une sous-population de cellules épithéliales du cortex thymique.

### **Groupe 5 dirigé par François Huetz**

Étude des répertoires des lymphocytes B humains

La technique de l'Immunoscope, qui permet l'étude des répertoires lymphocytaires par la détermination de la taille des régions CDR3 du TCR ou du BCR a été ces dernières années principalement appliquée à l'étude des cellules T. Nous l'avons adaptée aux cellules B de l'homme en y associant une détermination quantitative de l'usage des différentes familles de gène  $V_H$  par PCR quantitative en temps réel suivie « d'Immunoscope II » qui étend l'analyse des lymphocytes B à la séquence de leurs réarrangements (FR1 → CDR3).

Cette technique devrait nous permettre de déterminer tout d'abord la taille du répertoire des cellules B et ses variations en condition physiologique. La contribution des mutations somatiques (caractéristique unique des cellules B) à la diversité du répertoire sera également évaluée et la diversité du répertoire des cellules B mutées sera déterminée pour être ensuite comparée à la diversité totale. Dans un deuxième temps, nous allons également étudier ces populations dans des situations pathologiques où leurs proportions sont modifiées. Ce travail, qui sera par la suite mis au point chez la souris, devrait nous permettre d'avancer dans nos connaissances du mode de fonctionnement des cellules B « mémoires » dans des conditions physiologiques ou pathologiques.

### **Groupe 6 dirigé par Christophe Pannetier et Philippe Kourilsky**

Analyse des populations de lymphocytes T mémoire et effectrices et étude des bases moléculaires de leur phénotype

La station de suivi de la réponse T cytotoxique, développée avec le soutien de la Ligue contre le cancer, a été validée dans le cadre d'un essai clinique d'immunothérapie du mélanome dirigée par la société IDM. Cette station permet de détecter dans le sang d'un patient, puis de suivre au cours du temps, pendant la durée d'un traitement par exemple, les clones de lymphocytes T  $CD8^+$  spécifiques d'antigènes dont la fréquence est supérieure ou égale à  $10^{-5}$ . L'ensemble du procédé sera publié dans le Journal of Immunological Methods au début 2002. Cette station sera ensuite valorisée par le Centre de Recherche Clinique de l'Institut. Dans la perspective d'étudier l'impact d'une pathologie tumorale ou des traitements anticancéreux sur le compartiment des lymphocytes T mémoire  $CD8^+$ , l'étude du répertoire de ces lymphocytes a été poursuivie chez des donneurs sains. Les sous-répertoires des populations  $CD62L^+$  et  $CD62L^-$  ont été ainsi caractérisés et leur évolution au cours du temps a été étudiée.



Enfin, cette équipe a poursuivi l'étude visant à localiser les changements de l'état de méthylation dans le génome survenant au cours de la différenciation des lymphocytes T naïfs murins en cellules T effectrices ou mémoire. Cette étude est menée en collaboration avec le laboratoire d'immunology du NIAID, et l'unité INSERM U345. La méthode RLGS-M utilisée a déjà permis de repérer plusieurs marqueurs génétiques identifiant des régions différenciellement méthylées entre des populations de lymphocytes Th1 et Th2 dans un premier modèle ou CD8<sup>+</sup> naïfs et mémoire dans un second modèle. Le clonage et la validation de ces marqueurs sont en cours.

P. K.

PUBLICATIONS DE L'UNITÉ

2001

1. SCHACHTER J., STEPHENS R.S., TIMMS P., KUO C., BAVOIL P.M., BIRKELUND S., BOMAN J., CALDWELL H., CAMPBELL L.A., CHERNESKY M., CHRISTIANSEN G., CLARKE I.N., GAYDOS C., GRAYSTON J.T., HACKSTADT T., HSIA R., KALTENBOECK B., LEINONNEN M., OJCIUS D., MCCLARTY G., ORFILA J., PEE-LING R., PUOLAKKAINEN M., QUINN T.C., RANK R.G., RAULSTON J., RIDGEWAY G.L., SAIKKU P., STAMM W.E., TAYLOR-ROBINSON D.T., WANG S.P. & WYRICK P.B. : Radical Changes To Chlamydial Taxonomy Are Not Necessary Just Yet. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* (2001) 51 : 249, 251-253.
2. COUTINHO-SILVA R., PERFETTINI J.L., PERSECHINI P.M., DAUTRY-VARSAT A. & OJCIUS D.M. : Modulation of P2Z/P2X7 Receptor Activity In Macrophages Infected With Chlamydia Psittaci. *Am. J. Physiol.* (2001) 280 : C81-C89.
3. JARRAUD S., PEYRAT M.A., LIM A., TRISTAN A., BES M., MOUGEL C., ÉTIENNE J., VANDENESCH F., BONNEVILLE M. & LINA G. : Egc, A Highly Prevalent Operon Of Enterotoxin Gene, Forms A Putative Nursery Of Superantigens In *Staphylococcus Aureus*. *J. Immunol.* (2001) 166, 669-677.
4. HU-LI J., PANNETIER C., GUO L., LÖHNING M., GU J., WATSON C., ASSENMA-CHER M., RADBRUCH A. & PAUL W.E. : Regulation Of Expression Of Il-4 Alleles : Analysis Using A Chimeric Gfp/Il-4 Gene. *Immunity* (2001) 14, 1-11.
5. RONET C., MEMPEL M., THIEBLEMONT N., LEHUEN A., KOURILSKY P., GACHELIN G. : Role Of The Complementary-Determining Region 3 (Cdr3) Of The Tcr-Beta Chains Associated With The V-Alpha14 Semi-Invariant Tcr Alpha-Chain In The Selection Of Cd4+ Nk T Cells. *J. Immunol.* (2001) 166, 1755-1762.
6. LOHWASSER S., KUBOTA A., SALCEDO M., LIAN R.H., TAKEI F. : The Non-Classical Mhc Class I Molecule Qa-1<sup>b</sup> Inhibits Classical Mhc Class I-Restricted Cytotoxicity Of Cytotoxic T Lymphocytes. *International Immunol.* (2001) 13, 321-327.

7. MOTTA I., ANDRÉ F., LIM A., TARTAGLIA J., COX W.I., ZITVOGEL L., ANGEVIN E. & KOURILSKY P. : Cross-Presentation By Dendritic Cells Of Tumor Antigen Expressed In Apoptotic Recombinant Canarypox Virus-Infected Dendritic Cells. *J. Immunol.* (2001) 167, 1795-1802.
8. KOURILSKY P. & TRUFFA-BACHI P. : Cytokine Fields And The Polarization Of The Immune Response. *Tr. Immunol.* (2001) 22, 502-509.
9. ELJAAFARI A., FARRE A., DUPERRIER K., EVEN J., VIE H., MICHALLET M., SOUILLET G., FREIDEL A.-C., GEBUHRER L., RIGAL D. : Generation Of Heperand Cytotoxic Cd4+ T Cell Clones Specific For The Minor Histocompatibility Antigen H-Y, After In Vitro Priming Of Human T Cells By Hla-Identical Monocyte-Derived Dendritic Cells. *Transplantation* (2001) 71, 1449-1455.
10. GUY-GRAND D., PARDIGON D., DARCHE S., LANTZ O., KOURILSKY P. & VASSALLI P. : Contribution Of Double Negative Thymic Precursors To Cd8alpha, Alpha+ Intraepithelial Lymphocytes Of The Gut In Mice Bearing Tcr Transgenes. *Eur. J. Immunol.* (2001) 31, 2593-2602.
11. GILLERON M., RONET C., MEMPEL M., GACHELIN G., MONSARRAT B. & PUZO G. : Acylation State Of The Phosphatidylinositol Mannosides From *Mycobacterium Bovis* Bacillus Calmette Guérin And Ability To Induce Granuloma And Recruit Natural Killer T Cells. *J. Biol. Chem.* (2001) 276, 34896-34904.
12. CABANIOLS J.-P., FAZILLEAU N., CASROUGE A., KOURILSKY P. & KANELLOPOULOS J.M. : Most Alpha/Beta T Cell Receptor Diversity Is Due To Terminal Deoxynucleotidy Transferase. *J. Exp. Med.* (2001) 194, 1385-1390.
13. DELARBRE C., RASMUSSEN A.-S., ARNASON U. & GACHELIN G. : The Complete Mitochondrial Genome Of The Hagfish *Myxine Glutinosa* : Unique Features Of The Control Region. *J. Mol. Evol.* (2001) 53, 634-641.
14. WURBEL M.-A., MALISSEN M., GUY-GRAND D., MEFFRE E., NUSSENZWEIG M.C., RICHELME M., CARRIER A. & MALISSEN B. : Mice Lacking The Ccr9 Cc-Chemokine Receptor Show A Mild Impairment Of Early T- And B-Cell Development And A Reduction In T-Cell Receptor Gamma, Delta+ Gut Intraepithelial Lymphocytes. *Blood* (2001) 98, 2626-2632.
15. MATSUDA J.L., GAPIN L., FAZILLEAU N., WARREN K., NAIDENKO O.V. & KRONENBERG M. : Natural Killer T Cells Reactive To A Single Glycolipid Exhibit A Highly Diverse T Cell Receptor Beta Repertoire And Small Clone Size. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* (2001) 98, 12636-12641.
16. KOURILSKY P. & FAZILLEAU N. : Self Peptides And The Peptidic Self *International Rev. Immunol.* (2001) 20, 575-59.
17. MUSETTE P., EVEN J., DUBERTRET L., KOURILSKY P. & GACHELIN G. : Immunoscope Analysis Of The T-Lymphocytes Infiltrating Melanocytic Tumors. In : « *Methods In Molecular Medicine-Melanoma : Methods And Protocols* », Nickoloff B.J., Ed., Humana Press Inc. (2001) 61, 321-337.

18. LIM A., TRAUTMANN L., PEYRAT M.A., COUEDEL C., DAVODEAU F., ROMAGNE F., KOURILSKY P. & BONNEVILLE M. : Frequent Contribution Of T Cell Clonotypes With Public Tcr Features To The Chronic Response Against A Dominant Ebv-Derived Epitope : Application To Direct Detection Of Their Molecular Imprint On The Human Peripheral T Cell Repertoire. *J. Immunol.* (2001) 165, 2001-2011.

19. BONNIN A., OJCIUS D.M., SOUQUE P., BARNES D.A., DOYLE P.S., GUT J., NELSON R.G., PETERSEN C. & DUBREMETZ J.F. : Characterization Of A Monoclonal Antibody Real Time With Antigen-4 Domain Of Gp900 in *C. Parvum* Invasion Stages. *Parasitol. Res.* (2001) 20, 389-391.

20. BRAHIC M., BANGHAM C.M., GACHELIN G. & BUREAU J.-F. : Immunogenetics Of The Host Response Against Viral Infections. (Review) (2001). In « The Anti-Infective Immune Response » R. Ahmed, S. Kaufmann & A. Sher, Editors.

21. GACHELIN G., CAMBIAGGI A. & LUESCHER I.F. : Antigen Recognition By Lymphocytes. In : « Encyclopaedia Of Life Sciences » — Éd. Tylesheet, Copyright Macmillan Reference Ltd. On Line Édition.

22. OJCIUS D.M., DELARBRE C., KOURILSKY P. & GACHELIN G. : Mhc And Mhc-Related Proteins As Pleiotropic Signal Molecules. *Faseb J.* (2001) 16, 202-206.

23. HVIID L., KURTZHALS J.A., ADABAYERI V., LOIZON S., KEMP K., GOKA B.Q., LIM A., MERCEREAU-PUJALON O., AKANMORI B.D. & BEHR C. : Perturbation and proinflammatory Type Activation Of V Delta 1(+) Gamma Delta T Cells In African Children With *Plasmodium Falciparum* Malaria. *Infection & Immunity* (2001) 69, 3190.

## 2002

1. MEMPEL M., RONET C., SUAREZ F., GILLERON M., PUZO G., VAN KAER L., LEHUEN A., KOURILSKY P. & GACHELIN G. : Natural Killer T Cells Restricted By The Monomorphic Major Histocompatibility Complex Class 1b Cd1d1 Molecules Behave As Inflammatory Cells. *J. Immunol.* (2002) 68, 365-371.

2. PERFETTINI J.L., REED J.C., ISRAEL N., MARTINOU J.C., DAUTRY-VARSAT A. & OJCIUS D.M. : Role Of Bcl-2 Family Members In Caspase-Independent Apoptosis During *Chlamydia* Infection. *Infection & Immunity* (2002) 70, 55-61.

3. GUINET F., RONET C., MEMPEL M., HUERRE M., CARNIEL E. & GACHELIN G. : Nkt Cells-Containing Inflammatory Lesions Induced By *Yersinia Pseudotuberculosis* Glycolipids. *Immunol. Letters* (2002) 80, 113-118.

4. DELARBRE C., GALLUT C., BARRIEL V., JANVIER P. & GACHELIN G. : Complete Mitochondrial Dna Of The Hagfish *Eptatretus Burgeri* : The Comparative Analysis Of Mitochondrial Dna Sequences Strongly Supports The Cyclostome Monophyly. *Mol. Phylogenetics. & Evol.* (2002) 21.

5. GUY-GRAND D. & VASSALLI P. : Gut Intraepithelial Lymphocyte Development. *Current Opinion In Immunology* (2002) 14 : 255-259.

6. LALOUX V., BEAUDOIN L., RNET C. & LEHUE A. : Phenotypic And Functional Differences Between Nkt Cells Colonizing Splanchnic And Peripheral Lymph Nodes. *The Journal Of Immunology* (2002) 168 : 3251-8.

7. OJCIUS D.M., DELARBRE C., KOURILSKY P. & GACHELIN G. : MHC And MHC-Related Proteins As Pleiotropic Signal Molecules. *Faseb J.* (2002) 16 : 202-206.

8. CASROUGE A., FAZILLEAU N., CABANIOLS J.-P., KOURILSKY P. & KANELLOPOULOS J. : Méthodes D'étude Des Répertoires Des Lymphocytes T. *Pathol Biol.* (2002) 50 : 151-6.

9. PERFETTINI J.L., DARVILLE T., DAUTRY-VARSAT A., RANK R.G. & OJCIUS D.M. : Inhibition Of Apoptosis By Gamma Interferon In Cells And Mice Infected With *Chlamydia Muridarum* (The Mouse Pneumonitis Strain Of *Chlamydia Trachomatis*). *Infection & Immunity* (2002) 70 : 2559.

10. LIM A., BARON V., FERRADINI L., BONNEVILLE M., KOURILSKY P. & PANNETIER C. : Combination of MHC-Peptide Multimer-Based T Cell Sorting With The Immunoscope Permits Sensitive Ex Vivo Quantitation And Follow-Up Of Human CD8+ T Cell Immune Responses. *Journal Of Immunological Methods* (2002) 261, 177.

P. Kourilsky est aussi l'auteur d'un ouvrage « Du bon usage du principe de précaution », Éd. O. Jacob (2002), et de plusieurs articles de politique scientifique (notamment « Unification for European Immunology ? », *Science*, Jul. 13 2001 : 173).

#### CONFÉRENCES

Conférences données, sur invitation, par Philippe Kourilsky :

- Débat Santé Sciences Po : 16/06/2001.
- National Institutes of Health, Bethesda, USA : 2-3/10/2001.
- The D Group : 10/10/2001.
- Assemblée Nationale : 21/11/2001.
- Cercle Républicain : 17/01/2002.
- Des nouvelles maladies infectieuses et comment y faire face : 29/01/2002. École Normale Supérieure.
- Colloque Ministère de la Santé : 23/03/2002.
- Mairie de Barcelone : 18/04/2002.
- Colloque Génomique Pasteur — Weizmann : 22/04/2002.
- Réunion École Polytechnique — Universités de Cambridge et Oxford : 29/05/2002. Ambassade de Grande-Bretagne, Paris.
- Colloque Immunotherapy of Cancer, Mainz : 13/06/2002.