

L'interleukine 13 : une nouvelle pièce dans le puzzle immunitaire

Le réseau des cytokines au sein du système immunitaire est un puzzle dont le nombre de pièces ne cesse d'augmenter, le rendant de plus en plus complexe. Cependant, la découverte d'une pièce manquante peut aussi ouvrir des perspectives nouvelles, permettant de compléter un morceau du puzzle inachevé auparavant. Comment savoir s'il manque encore des pièces et comment les identifier ? Classiquement, la découverte de nouvelles cytokines repose sur l'utilisation d'une activité biologique qui sert de crible, soit pour la purification de la protéine, soit pour le clonage de l'ADNc correspondant, lié à l'expression de la protéine. Mais la redondance des cytokines complique la découverte de nouvelles cytokines de cette façon : une cytokine peut en cacher une autre ! De plus, la nature « pléiotrope » des activités des cytokines fait que les activités principales d'une cytokine sont souvent éloignées de celles utilisées pour sa découverte.

Nous avons donc adopté une stratégie différente, basée, non sur une activité biologique, mais sur des propriétés communes à nombre de cytokines : leur nature inductible et le fait qu'elles soient sécrétées. Dans un premier temps, nous avons organisé et criblé une banque d'ADNc pour rechercher des transcrits des ARNm dont l'expression augmente dans les lymphocytes T traités par l'anticorps anti-CD28, en costimulation avec un deuxième signal, tel un ester de phorbol ou l'anti-CD2. Cette stimulation, qui mime l'interaction de l'antigène de surface CD28 des lymphocytes T avec l'antigène

B7/BB-1 des lymphocytes B ou monocytes activés, provoque la prolifération des lymphocytes T et la production d'un grand nombre de lymphokines [1].

Un des nouveaux ARNm identifié de cette façon, c'est-à-dire dont l'expression est stimulée par l'anticorps anti-CD28, code pour une protéine dont la séquence amino-terminale est composée de façon prédominante d'acides aminés hydrophobes. Cette séquence amino-terminale ressemble donc à un peptide signal, séquence associée à la plupart des protéines sécrétées et clivée lors de leur sécrétion. La protéine codée par cet ARNm remplit nos deux critères pour une cytokine : c'est une protéine inductible et potentiellement sécrétée. Le deuxième critère a été vérifié expérimentalement par l'introduction de l'ADNc, inclus dans un vecteur d'expression, dans les cellules COS*. Après marquage des protéines à l'aide de la méthionine ³⁵S, nous avons pu mettre en évidence une protéine sécrétée, de poids moléculaire apparent 9 kDa d'après la migration électrophorétique en gel de polyacrylamide en présence de SDS [2]. Les analyses de masse et de séquence amino-terminale ont révélé que cette protéine comprend, en fait, 112 acides aminés (masse moléculaire 12,5 kDa).

La séquence de cette protéine nous a apporté des renseignements précieux sur sa nature :

(1) La protéine présente une analogie, bien que faible, avec l'IL4 [2], en particulier dans les régions d'hélice- α , importantes pour l'activité de l'IL4 [3, 4].

(2) Elle présente une forte analogie avec une protéine codée par un ADNc de souris (P600) également isolée par criblage différentiel d'une banque d'ADNc par l'équipe de G Zurawski à DNAX (Palo Alto, CA, USA) [5, 6]. Bien que le rôle de cette protéine fût à l'époque inconnu, on savait qu'elle était exprimée chez la souris préférentiellement par les lymphocytes CD4⁺ de type Th2** [7]. P600 n'est exprimée chez la souris, ni par les lymphocytes Th1**, ni par les lymphocytes T8 cytotoxiques [7, 8].

(3) Une autre équipe californienne, celle de Genelabs (Redwood City), a recherché les gènes adjacents à celui de l'IL4 sur un YAC (chromosome artificiel de levure) constitué d'un morceau du chromosome 5 humain contenant les gènes codant pour IL4 et IL5. Par amplification PCR des ADNc s'hybridant avec ce YAC, elle a identifié un gène situé juste en amont du gène codant pour IL4 [9]. Ce gène s'est avéré être celui de l'IL13 [2].

Bien que ne connaissant pas l'activité de notre cytokine, nous savions donc qu'il s'agissait d'une lymphokine de type Th2, faisant partie de ce que W. Paul appelle la « famille

* Cellules de rein de singe exprimant l'antigène T de SV40, qui permettent l'expression transitoire à un niveau élevé de gènes introduits par transfection.

** Th2 : lymphocytes T auxiliaires ou helper du type 2 qui expriment les IL4, 5 et 10, et interviennent plus spécialement dans l'immunité humorale. Th1 : lymphocytes T auxiliaires ou helper du type 1 qui expriment l'IL2 et l'IFN γ et interviennent plus spécialement dans l'immunité cellulaire.

IL4 » de lymphokines, située sur le bras long du chromosome 5 humain [10]. Comment l'appeler ? Nous l'avons baptisée NC30 (pour nouvelle cytokine 30). L'équipe de DNAX avait nommé l'ADNc de souris P600 parce que l'enzyme de restriction PstI produisait un fragment de 600 paires de bases ! Après la présentation de notre cytokine ainsi que de celle de l'équipe de DNAX lors du dernier congrès de Keystone sur les cytokines en février 1993, il a été convenu d'appeler cette protéine interleukine 13. Cette terminologie a été adoptée [11] et semble légitime ; la protéine correspond aux règles définies pour une telle molécule : sécrétée par une cellule du système immunitaire et active sur plusieurs cellules du système immunitaire (*m/s n° 6-7, vol. 9, p. 812*). C'est ce deuxième point que nous allons aborder maintenant.

Le lymphocyte B est une des cibles privilégiées des lymphokines produites par les lymphocytes Th2. L'IL13, en accord avec cette attente, exerce de nombreuses activités sur les lymphocytes B chez l'homme, bien que ce ne soit pas le cas chez la souris [11], soulignant la difficulté d'extrapoler entre espèces nos connaissances d'une cytokine. L'IL13 est un facteur de prolifération des lymphocytes B humains, en costimulation avec les anti-immunoglobulines ou l'anti-CD40 [6, 12, 13]. Son effet prolifératif est additif à celui de l'IL2 [13], alors que l'IL4 inhibe l'effet de l'IL2 [14]. Elle module l'expression de la molécule de surface CD23, mais sur une population de cellules plus restreinte que celle touchée par l'IL4 [13]. En prolifération également, l'IL13 agit préférentiellement sur une sous-population des lymphocytes B ; ceux qui sont positifs pour les IgD de surface, correspondant à des cellules vierges [13]. Bien qu'elle puisse augmenter légèrement la production des IgM et IgG [6, 12], elle ne semble pas être un facteur majeur dans la production globale de ces isotopes d'immunoglobulines, comparée à l'IL2 et à l'IL10 [13]. En revanche, elle stimule nettement la synthèse des IgG4 et

des IgE, propriété que l'on ne connaissait que pour l'IL4 (*m/s n°1, vol 8, p. 83, [12, 13]*).

L'effet stimulateur de l'IL13 sur la production d'IgE suggère que cette cytokine, au même titre que l'IL4, pourrait jouer un rôle important dans les phénomènes d'allergie. L'inactivation du gène codant pour l'IL4 chez la souris a démontré que l'IL4 est nécessaire pour la synthèse d'IgE dans cette espèce, et également pour la génération d'une réponse immunitaire de type Th2 [15, 16]. Chez l'homme, en revanche, l'activité stimulatrice de la synthèse des IgE produite par des cellules T issues de patients atopiques n'est que partiellement inhibée par un anticorps anti-IL4 [17]. Nous proposons que l'activité résiduelle soit le fait de l'IL13.

Une deuxième cible de l'IL13 est le monocyte/macrophage. Elle module la morphologie de ces cellules, leur prolifération, l'expression des antigènes de surface, la production de cytokines et leur activité procoagulante [2, 6, 18-22]. Les activités de l'IL13 sur les molécules de surface des monocytes donnent lieu à un phénotype alternatif de celui induit par l'interféron γ ou l'IL10 [19, 20, 22, 23] (*figure 1*). Par exemple, les antigènes d'histocompatibilité de classe II (et la présentation d'antigène) sont augmentés par l'IFN γ et l'IL13 et diminués par l'IL10 ; les récepteurs Fc (et la cytotoxicité dépendante d'anticorps) sont augmentés par l'IFN γ et l'IL10, et inhibés par l'IL13 ; et le récepteur mannose (impliqué dans la phagocytose des micro-organismes mannosylés [24]) est augmenté par l'IL13 et inhibé par l'IFN γ . L'IL13 partage avec l'IL4 et l'IL10 un rôle anti-inflammatoire en inhibant la production de cytokines, telles l'IL1, l'IL6, l'IL8 et le TNF α , en réponse aux lipopolysaccharides bactériens [2, 19]. La fonction anti-inflammatoire de l'IL13 est renforcée par sa capacité d'augmenter la production de deux inhibiteurs de l'IL1 (le récepteur antagoniste de l'IL1 et le récepteur de type II de l'IL1, soluble) [19, 25, 26]. La synthèse de

l'IL6 par d'autres types cellulaires (cellules endothéliales, kératinocytes) est, en revanche, augmentée par l'IL13 et l'IL4 [27, 28]. Les effets de l'IL13 *in vivo* sur la production locale et globale de l'IL6 restent donc à déterminer.

Qu'en est-il du récepteur de l'IL13 ? Comme la grande similitude des activités de l'IL13 et de l'IL4 le laisseraient supposer, les deux cytokines agissent par un récepteur partagé sur de multiples types cellulaires ([29, 29 bis] ; C. Labit, communication personnelle). Cependant, la sous-unité du récepteur de l'IL4 caractérisée chez la souris et chez l'homme (IL4R- α), ne lie pas l'IL13, et n'est pas suffisante pour faire un récepteur de forte affinité [29]. Deux publications récentes montrent que la chaîne γ du récepteur IL2 participe également au complexe récepteur IL4, et augmente l'affinité de l'IL4 pour son récepteur [30, 31]. Il semble nécessaire d'envisager au moins trois sous-unités composant les récepteurs de l'IL4 et de l'IL13 : IL4R- α liant spécifiquement l'IL4, une sous-unité γ conférant au récepteur une forte affinité pour l'IL4 et peut-être pour l'IL13, et enfin une sous-unité IL13R- α liant l'IL13 (et peut-être l'IL4).

Certaines activités de l'IL4 ne sont pas partagées par l'IL13. En effet, l'IL4 est un facteur de prolifération pour les lymphocytes T alors que l'IL13 n'a pas cet effet [11, 29]. Par ailleurs, l'IL13 n'inhibe pas directement la production d'interféron γ induite par l'IL2 dans les lymphocytes T et NK, comme le fait l'IL4 ([2, 32, 33], A Minty, résultats non publiés). Les effets de l'IL13 sur la production de monokines, tel l'IL12 et le TNF α , qui sont d'importants cofacteurs avec l'IL2 pour la production de l'interféron γ [34], peuvent être inhibiteurs ou activateurs selon le type d'activation monocyttaire ([19], A. Minty, résultats non publiés). On peut donc s'attendre à ce que la réponse immunitaire induite par l'IL13 diffère de celle produite par l'IL4, qui provoque une réponse humorale, du type Th2, et inhibe la réponse d'immunité cel-

lulaire de type Th1 [16, 35]. Cette absence de réponse cellulaire induite par l'IL4 est délétère dans de nombreuses situations pathologiques [35] (voir ci-dessus).

Plusieurs possibilités d'applications cliniques s'ouvrent pour l'IL13. Son activité anti-inflammatoire pourrait s'exercer dans le contexte des maladies inflammatoires. Pour les maladies inflammatoires aiguës, tel le choc septique, l'activité anti-inflammatoire plus forte de l'IL10 serait peut-être plus avantageuse [36]. C'est dans la résolution de l'inflammation chronique, constatée dans certaines maladies auto-immunes, que l'on recherchera une application pour l'IL13. En effet, l'IL13 diminue la sévérité de la maladie dans les modèles d'arthrite rhumatoïde et d'encéphalomyélite expérimentale chez le rat [36 bis] (C. Fournier, D. Fradelizi, communication personnelle).

En tant qu'immunomodulateur, l'IL13 pourrait avoir une action antitumorale, car l'IL13 exerce ce type d'activité dans deux modèles expérimentaux chez la souris (S. Lebel-Binay et D. Fradelizi, communication personnelle). Dans le premier, la co-injection aux souris *nude* de cellules HeLa avec des cellules CHO exprimant l'IL13 empêche la formation de tumeur (*m/s n° 7, vol. 5, p. 522*). Chez ces souris dépourvues de lymphocytes T, on observe donc un rejet tumoral. Les cellules impliquées ne sont pas encore connues. Pour l'IL4, qui présente également un effet antitumoral, un rôle des éosinophiles et/ou des macrophages a été proposé [37, 38]. Dans le second modèle, l'injection de cellules de mastocytome P815 exprimant l'IL13 à des souris immunocompétentes DBA/2 donne lieu à des tumeurs de plus petite taille que celles constatées avec les cellules P815 parentales. Au bout de 15 jours, ces tumeurs régressent. Les souris ayant reçu une injection de P815-IL13 peuvent recevoir, deux mois plus tard, une nouvelle injection de cellules P815 parentales sans développer de tumeur.

L'IL13 exerce également un effet antiviral. La production du virus VIH-1 dans les cultures de macro-

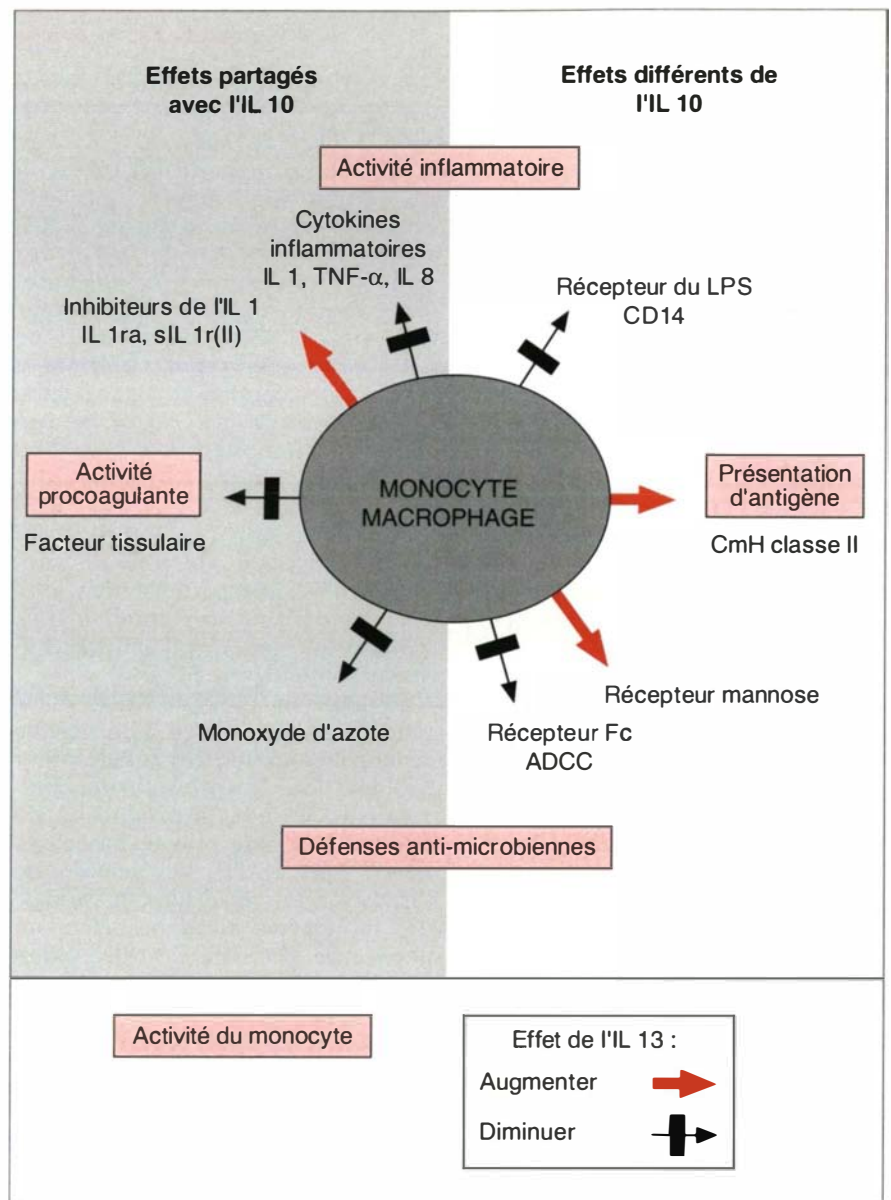


Figure 1. **Activités de l'IL13 sur les monocytes et les macrophages.** Toutes ces activités sont partagées avec l'IL4 [2, 18-26, 44]. Les activités partagées avec l'IL10 sont indiquées à gauche sur la figure, alors que celles qui diffèrent sont indiquées à droite [2, 18-23]. Parmi les activités qui diffèrent entre l'IL13 et l'IL10 : l'expression du CD14 et du récepteur mannose n'est pas affectée par l'IL10, alors qu'elle est, respectivement, inhibée et augmentée par l'IL13 ; l'expression des récepteurs Fc est stimulée par l'IL10 et inhibée par l'IL13, et celle des antigènes d'histocompatibilité de classe II est inhibée par l'IL10 et augmentée par l'IL13. L'effet de l'IL13 sur la production de l'oxyde nitrique peut varier selon le type de macrophage étudié [20, 22]. ADCC = cytotoxicité dépendante d'anticorps.

phages infectées *in vitro* est inhibée par l'IL13, alors que l'IL13 est sans effet sur la production du virus par les lymphocytes T [39]. Le macrophage semblant être un réservoir important du virus VIH-1 [40], cet effet virostatique pourrait aider à réduire la charge virale chez les malades atteints du SIDA. Il est à noter que l'IL4, qui peut également inhiber la production du VIH-1 par les macrophages, augmenterait la production de virus par les lymphocytes T ([41], L. Montaner et S. Gordon, communication personnelle). De plus, l'effet de l'IL4 sur le système immunitaire, favorisant une réponse humorale de type Th2 aux dépens d'une réponse Th1 d'immunité cellulaire, pourrait, d'après certains auteurs [42], rendre cette cytokine inappropriée pour le traitement du SIDA.

D'autres actions de l'IL13 sur les monocytes la rendent intéressante dans le contexte du SIDA. Son inhibition de la production de l'IL6 et du TNF α devrait avoir pour effet de maintenir la latence du virus dans les macrophages déjà infectés, puisque ces deux cytokines stimulent la production du virus [43]. De plus, l'IL13 augmente la concentration de récepteur mannose sur les macrophages [22]. Ce récepteur a été impliqué dans la phagocytose des micro-organismes mannosylés tels *Pneumocystis carinii* [24]. L'IL13 pourrait donc diminuer le taux important de mortalité dû à ce type d'agent infectieux chez les malades atteints du SIDA.

En conclusion, la découverte de l'IL13 semble importante sur deux plans. Sur le plan fondamental, elle renforce nos connaissances des mécanismes immunitaires impliqués dans les réactions inflammatoires, humorales et allergiques. Sur le plan clinique, son profil anti-inflammatoire, antitumoral, et antiviral ressemble à celui de l'IL4 [44], mais avec un spectre d'activités plus limité qui pourrait favoriser l'utilisation de l'IL13. Pour l'instant, nous sommes encore loin, sans doute, d'avoir compris toute la signification de cette nouvelle pièce du puzzle immunitaire ■

RÉFÉRENCES

1. Thompson CB, Lindsten T, Ledbetter JA, Kunkel SL, Young HA, Emerson SG, Leiden JM, June CH. CD28 activation pathway regulates the production of multiple T-cell-derived lymphokines/cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 1333-7.
2. Minty A, Chalon P, Derocq JM, Dumont X, Guillemot JC, Kaghad M, Labit C, Lepatois P, Liauzun P, Miloux B, Minty C, Casellas P, Loison G, Lupker J, Shire D, Ferrara P, Caput D. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. *Nature* 1993; 362: 248-50.
3. Moss BW, Leder P. A receptor binding domain of mouse Interleukin-4 defined by a solid-phase binding assay and *in vitro* mutagenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 11957-63.
4. Kruse N, Shen BJ, Arnold S, Tony HP, Müller T, Sebald W. Two distinct functional sites of human interleukin 4 are identified by variants impaired in either receptor binding or receptor activation. *EMBO J* 1993; 12: 5121-9.
5. Brown KD, Zurawski SM, Mosmann TR, Zurawski G. A family of small inducible proteins secreted by leukocytes are members of a new superfamily that includes leukocyte and fibroblast-derived inflammatory agents, growth factors, and indicators of various activation processes. *J Immunol* 1989; 142: 679-87.
6. McKenzie AN, Culpepper JA, de Waal Malefyt RB, Punnonen J, Aversa G, Sato A, Dang W, Cocks BG, Menon S, et al. Interleukin-13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3735-9.
7. Cherwinski HM, Schumacher JH, Brown KD, Mosmann TR. Two types of mouse helper T cell clone III. Further differences in lymphokine synthesis between Th1 and Th2 clones revealed by RNA hybridization, functionally monospecific bioassays, and monoclonal antibodies. *J Exp Med* 1987; 166: 1229-44.
8. Fong TA, Mosmann TR. Alloreactive murine CD8⁺T cell clones secrete the Th1 pattern of cytokines. *J Immunol* 1990; 144: 1744-52.
9. Morgan JG, Dolganov GM, Robbins SE, Hinton LM, Lovett M. The selective isolation of novel cDNAs encoded by the regions surrounding the human interleukin-4 and -5 genes. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 5173-9.
10. Boulay JM, Paul WE. The interleukin-4 related lymphokines and their binding to hematopoietin receptors. *J Biol Chem* 1992; 267: 20525-8.
11. Zurawski G, de Vries JE. Interleukin-13, an interleukin-4 like cytokine that acts on monocytes and B cells but not on T cells. *Immunol Today* 1994; 15: 19-26.
12. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, de Waal Malefyt R, de Vries JE. Interleukin-13 induces interleukin-4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3730-4.
13. DeFrance T, Carayon P, Billian G, Guillemot JC, Minty A, Caput D, Ferrara P. Interleukin-13 is a B cell stimulating factor. *J Exp Med* 1994; 179: 135-43.
14. DeFrance T, Vanbervliet B, Aubry JP, Banchereau J. Interleukin-4 inhibits the proliferation but not the differentiation of activated human B cells in response to interleukin-2. *J Exp Med* 1988; 168: 1321-37.
15. Kuhn R, Rajewsky K, Muller W. Generation and analysis of interleukin-4 deficient mice. *Science* 1991; 254: 707-10.
16. Kopf M, Le Gros G, Bachmann M, Lamers MC, Bluethmann H, Kohler G. Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th-2 cytokine responses. *Nature* 1993; 362: 245-8.
17. Zhang X, Polla B, Hauser C, Zubler RH. T cells from atopic individuals produce IgE-inducing activity incompletely blocked by anti-interleukin-4 antibody. *Eur J Immunol* 1992; 22: 829-33.
18. Herbert JM, Savi P, Laplace MC, Lale A, Dol F, Dumas A, Labit C, Minty A. IL-4 and IL-13 exhibit comparable abilities to reduce pyrogen-induced expression of procoagulant activity in endothelial cells and monocytes. *FEBS Lett* 1993; 328: 268-70.
19. de Waal Malefyt R, Figdor CG, Huijbens R, Mohan-Peterson S, Bennett B, Culpepper J, Dang W, Zurawski G, de Vries JE. Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production, and cytotoxic function of human monocytes. *J Immunol* 1993; 151: 6370-81.
20. Doherty TM, Kastelein R, Menon S, Andrade S, Coffman RL. Modulation of murine macrophage function by IL-13. *J Immunol* 1993; 151: 7151-60.
21. Minty A, Chalon P, Guillemot JC, Kaghad M, Liauzun P, Magazin M, Miloux B, Minty C, Ramond P, Vita N, Lupker J, Shire D, Ferrara P, Caput D. Molecular cloning of the MCP-3 chemokine gene and regulation of its expression. *Eur Cytokine Netw* 1993; 4: 99-110.
22. Doyle A, Herbein G, Montaner LJ, Minty AJ, Caput D, Ferrara P, Gordon S. Interleukin-13 alters the activation state of murine macrophages *in vitro*: comparison with interleukin-4 and interferon- γ . *Eur J Immunol* 1994; 24: 1441-5.
23. Te Velde A, de Waal Malefyt R, Huijbens R, de Vries J, Figdor C. IL-10 stimulates monocyte Fc γ R surface expression and cytotoxic activity. *J Immunol* 1992; 149: 4048-52.
24. Ezekovitz RAB, Williams D, Koziel H, Armstrong M, Warner A, Richards FF, Rose R. *Pneumocystis carinii* uptake by alveolar macrophages is mediated *via* the mannose receptor. *Nature* 1991; 351: 155.

RÉFÉRENCES

25. Colotta F, Re F, Muzio M, Bertini R, Polentarutti N, Minty A, Caput D, Ferrara P, Mantovani A. Interleukin-13 induces expression and release of interleukin-1 decoy receptor in human polymorphonuclear cells. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 12403-6.
26. Muzio M, Re F, Sironi M, Polentarutti N, Minty A, Caput D, Ferrara P, Mantovani A, Colotta F. Interleukin-13 induces the production of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) and the expression of the mRNA for the intracellular (keratinocyte) form of IL-1ra in human myelomonocytic cells. *Blood* 1994 ; 83 : 1738-43.
27. Derocq JM, Segui M, Poinot-Chazel C, Minty A, Caput D, Ferrara P, Casellas P. Interleukin-13 stimulates interleukin-6 production by human keratinocytes. Similarity with interleukin-4. *FEBS Lett* 1994 ; 343 : 32-6.
28. Sironi M, Sciacca FL, Matteucci C, Conni M, Vecchi A, Bernasconi S, Minty A, Caput D, Ferrara P, Colotta F, Mantovani A. Regulation of endothelial and mesothelial cell function by interleukin-13 : selective induction of vascular cell adhesion molecule-1 and amplification of interleukin-6 production. *Blood* 1994 ; (sous presse).
29. Zurawski SM, Vega F, Huyghe B, Zurawski G. Receptors for interleukin-13 and interleukin-4 are complex and share a novel component that functions in signal transduction. *EMBO J* 1993 ; 12 : 2663-70.
- 29 bis. Vita N, Lefort S, Laurent P, Caput D, Ferrara P. The interleukin-13 receptor : characterisation and comparison with the interleukin-4 receptor on several cell types. *J Biol Chem* 1994 (sous presse).
30. Kondo M, Takeshita T, Ishii N, Nakamura M, Watanabe S, Arai K, Sugamura K. Sharing of the interleukin-2 (IL-2) receptor γ chain between receptors for IL-2 and IL-4. *Science* 1993 ; 262 : 1874-83.
31. Russell SM, Keegan AD, Harada N, Nakamura Y, Noguchi M, Leland P, Friedman MC, Miyajima A, Puri RK, Paul WE, Leonard WJ. Interleukin-2 receptor γ chain : a functional component of the interleukin-4 receptor. *Science* 1993 ; 262 : 1880-3.
32. Tanaka T, Hu-Li J, Seder RA, Fazekas de St. Groth B, Paul WE. Interleukin-4 suppresses interleukin-2 and interferon γ production by naive T cells stimulated by accessory cell-dependent receptor engagement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 5914-8.
33. Erard F, Wild M-T, Garcia-Sanz JA, Le Gros G. Switch of CD8 T cells to noncytolytic CD8 CD4⁺ cells that make Th2 cytokines and help B cells. *Science* 1993 ; 260 : 1802-5.
34. D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiente NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G. Interleukin-10 inhibits human lymphocyte interferon γ production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med* 1993 ; 178 : 1041-8.
35. Leal LMCC, Moss DW, Kuhn R, Muller W, Liew FY. Interleukin-4 transgenic mice of resistant background are susceptible to *Leishmania major* infection. *Eur J Immunol* 1993 ; 23 : 566-9.
36. Goldman M, Velu T. L'interleukine-10, une nouvelle cytokine immunosuppressive et anti-inflammatoire. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 453-5.
- 36 bis. Cash E, Minty A, Ferrara P, Caput D, Fradelizi D, Rott O. Macrophage-inactivating interleukin-13 suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *J Immunol* 1994 (sous presse).
37. Tepper RI, Coffman RL, Leder P. An eosinophil-dependent mechanism for the antitumor effect of interleukin-4. *Science* 1992 ; 257 : 548-51.
38. Golumbek PT, Lazenby AU, Levitsky HI, Jaffee LM, Karasuyama H, Baker M, Pardoll DM. Treatment of established renal cancer by tumor cells engineered to secrete interleukin-4. *Science* 1991 ; 254 : 713-6.
39. Montaner LJ, Doyle AG, Collin M, Herbein G, Illei P, James W, Minty A, Caput D, Ferrara P, Gordon S. Interleukin-13 inhibits human immunodeficiency virus type 1 production in primary blood-derived human macrophages *in vitro*. *J Exp Med* 1993 ; 178 : 743-7.
40. Weiss RA. How does HIV cause AIDS ? *Science* 1993 ; 260 : 1273-9.
41. Schuitemaker H, Koostra MHG, Koppelman SM, Bruisten HG, Huisman M, Tersmette M, Miedma F. Proliferation dependent HIV-1 infection of monocytes occurs during differentiation into macrophages. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 1154-60.
42. Cohen J. T cell shift : key to AIDS therapy ? *Science* 1993 ; 262 : 175-6.
43. Fauci AS. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease : implications for therapy. *Science* 1993 ; 262 : 1011-8.
44. Banchereau J. Interleukine-4. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 946-53.

Adrian Minty

Sanofi Recherche, Labège Innopole, voie n° 1, BP137, 31328 Labège Cedex, France.

TIRÉS A PART

A. Minty.