



# Immunomodulation

## Christian Boitard

C. Boitard : Service d'immunologie clinique, Hôpital Necker-Enfants Malades et Inserm U. 342, ICGM, Hôpital Cochin-Saint-Vincent-de Paul, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France.

► La connaissance des mécanismes d'activation et d'amplification de la réponse immunitaire ouvre un champ de la médecine dont l'immunomodulation est une application potentielle. En inhibant la prolifération des lymphocytes, nombre d'immunosuppresseurs bloquent l'induction d'une tolérance immunitaire. Celle-ci est précisément l'objectif d'approches ciblant les structures de reconnaissance de l'antigène, de co-stimulation ou les cytokines. Une caractérisation moléculaire des états fonctionnels auxquels conduit l'activation lymphocytaire est aujourd'hui accessible, et susceptible d'ouvrir la voie à la définition de nouvelles cibles thérapeutiques de l'immunomodulation. ◀

**L**ongtemps limités aux immunosuppresseurs conventionnels, les traitements disponibles dans les maladies immunitaires sont aujourd'hui multiples [1]. Leur utilisation relève plus souvent de l'investigation clinique que d'indications thérapeutiques établies. La connaissance des mécanismes d'activation lymphocytaire et d'amplification de la réponse immunitaire ouvre cependant tout un champ de la médecine dont l'immunomodulation est une application thérapeutique potentielle. Les vaccinations et plus récemment les greffes ont illustré très tôt cette approche dont on attend des développements importants dans les maladies allergiques et auto-immunes.

Le traitement des maladies auto-immunes demeure fondé sur l'utilisation d'immunosuppresseurs et d'anti-inflammatoires dont l'absence de sélectivité d'action sur les lymphocytes autoréactifs explique les limites. Dans les greffes, le traitement immunosuppresseur est poursuivi indéfiniment au prix d'effets secondaires importants. Dans les maladies allergiques, l'immunothérapie par administration d'allergènes dont l'éviction est impossible repose sur des bases souvent encore empiriques. L'objectif est dans ces situations d'induire ou de rétablir une tolérance par un traitement transitoire ayant l'action immunosuppressive ou immunomodulatrice la plus restreinte possible. L'identification d'antigènes cibles

permet d'envisager des traitements « spécifiques ». Au cours des maladies infectieuses et des cancers, de nouvelles approches ont pour but d'amorcer ou d'amplifier des réponses vis-à-vis d'antigènes potentiellement reconnus par le système immunitaire [1].

Cet article se limitera à des exemples illustrant l'évolution de l'immunothérapie dans des domaines où l'on entrevoit des applications en pathologie humaine, plus particulièrement au cours des maladies auto-immunes. Seront développées les stratégies interférant avec les voies de signalisation impliquées dans l'activation des lymphocytes T, la reconnaissance de l'antigène par ces cellules ou le réseau de cytokines permettant leur expansion lors de la stimulation par l'antigène.

### Les immunosuppresseurs conventionnels

Les immunosuppresseurs ont été introduits dès les années 1960 dans les greffes. La compréhension encore souvent partielle de leurs mécanismes d'action est pourtant essentielle à leur utilisation rationnelle. La réponse immunitaire est caractérisée par l'expansion et la différenciation de lymphocytes spécifiques de l'antigène. La prolifération des lymphocytes T est inhibée par les produits qui bloquent la calcineurine (ciclosporine A, tacrolimus), une phosphatase intervenant dans l'activation de facteurs de trans-

#### TIRÉS À PART

C. Boitard.

cription (NFATc) mis en jeu par l'engagement du récepteur T pour l'antigène (récepteur T). En inhibant la prolifération T, ces produits peuvent bloquer l'induction d'une tolérance dans différents modèles [2-4]. Les inhibiteurs de synthèse des nucléotides pyrimidiques (5-fluoro-uracile) ou puriques (azathioprine, 6-mercaptopurine, acide mycophénolique, mizoribine) inhibent également l'expansion clonale des lymphocytes T (*figure 1*). L'importance, dans la tolérance, de la délétion périphérique, à laquelle contribuent la voie Fas et celle du TNF $\alpha$  ou de molécules apparentées, a été soulignée. Certains immunosuppresseurs inhibent ces mécanismes régulateurs. Les corticostéroïdes inhibent l'expression du ligand de Fas et du TNF $\alpha$  en bloquant la translocation nucléaire de NF $\kappa$ B. Les inhibiteurs de la calcineurine et les anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2 bloquent l'expression du ligand de Fas et l'apoptose induite par Fas. L'induction d'une tolérance immunitaire par des agents alkylants (cyclophosphamide), qui provoquent une lyse des lymphocytes en division, est bloquée par la cyclosporine A [2]. Au contraire, des anticorps qui induisent l'expression du ligand de Fas (anticorps anti-CD3, anticorps anti-lymphocytes polyclonaux) pourraient participer à l'élimination des lymphocytes T activés exprimant Fas, et favoriser l'induction d'une tolérance. La rapamycine, qui bloque le signal induit par la liaison de l'interleukine 2 à son récepteur, inhibe la prolifération T sans bloquer les processus de délétion lymphocytaire. Le méthotrexate, qui bloque les voies de synthèse purique et pyrimidique, induit l'apoptose des lymphocytes T activés entrant en phase S du cycle cellulaire. Administré en même temps que l'antigène, il favorise l'induction d'une tolérance par délétion sélective des lymphocytes T (ou B) activés [5, 6].

### L'interaction récepteur T-antigène

Les régions hypervariables du récepteur T interagissent avec le complexe formé par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité et le peptide qu'elle présente (complexe CMH/peptide). La région hypervariable CDR3 interagit directement avec certains acides aminés des pep-

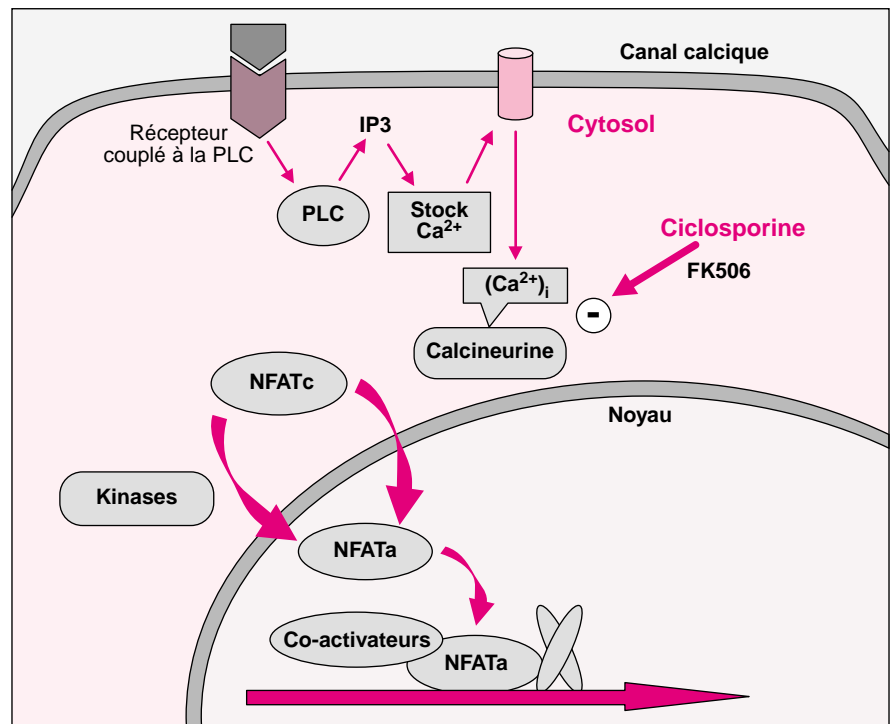


Figure 1. Mécanismes d'action de la cyclosporine et du FK506. La cyclosporine et le FK506 (tacrolimus) bloquent la production d'interleukine 2 et la prolifération cellulaire. Ils se complexent dans le cytosol à deux récepteurs distincts qui partagent une activité peptidylprolyl-isomérase. Le complexe formé par chacun de ces deux produits avec son récepteur propre interagit avec un complexe trimoléculaire contenant la calcineurine dont l'activité phosphatase permet la déphosphorylation du facteur NFAT cytosolique et le passage de ce facteur activé dans le noyau où il contribue à l'activation du gène de l'interleukine 2. La prolifération cellulaire est importante dans l'induction de certains mécanismes de tolérance immunitaire (voir texte). PLC: phospholipase C; IP3: inositol triphosphate.

tides associés aux molécules de classe I et de classe II. Les stratégies modifiant l'interaction récepteur T-CMH/peptide sont ainsi susceptibles d'induire une tolérance en modulant l'activation T.

### Anticorps monoclonaux

Il est possible d'induire une tolérance stable en interférant avec le récepteur T ou des structures qui lui sont associées (CD3, CD4, CD8). Le caractère invariable de ces molécules suppose une synchronisation du traitement avec l'activation des lymphocytes spécifiques par l'antigène. Cet objectif est accessible dans les greffes, plus difficile à atteindre dans les maladies autoimmunes au cours desquelles l'activation des lymphocytes est déjà engagée au moment de la découverte de la maladie. L'histoire naturelle de

l'activation lymphocytaire demeure en outre difficile à appréhender dans ces situations. L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD4 ( $\pm$  anti-CD8) conduit à une tolérance dans des modèles de greffe et d'auto-immunité [7]. Le concept de tolérance dominante ou de suppression traduit dans ces modèles l'observation que la tolérance, induite par l'administration au moment de l'exposition à l'antigène d'anticorps ne lysant pas les cellules T, est maintenue en présence de cellules naïves qui sont elles-mêmes tolérisées. Il est ainsi possible de transférer la protection à des animaux non tolérants. Les mécanismes de tolérance dans ces modèles ne sont pas univoques (anergie, modification du profil de sécrétion des cytokines par les lymphocytes T) [7]. L'utilisation chez l'animal d'anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules

de classe II du CMH ont conduit à des observations comparables (figure 2).

**Peptides altérés**

L'utilisation de peptides altérés créant de nouveaux complexes CMH/peptide permet aussi de moduler l'activation des lymphocytes T. Dans les peptides, le remplacement d'acides aminés interagissant avec le domaine variable du récepteur T permet d'obtenir des peptides antagonistes ou agonistes partiels dont l'affinité d'interaction avec le récepteur T est modifiée. Il existe une hiérarchie de réponses des lymphocytes T spécifiques caractérisée par des seuils différents d'expression des gènes de plusieurs cytokines en fonction de l'avidité d'interaction récepteur T-CMH/peptide. Ainsi l'activation des lymphocytes T peut-elle conduire, en fonction de l'avidité d'interaction mise en jeu, à une anergie (absence de production d'interleukine-2 ou d'interleukine-3/GM-CSF et de prolifération, production conservée d'interféron  $\gamma$  et, particulièrement pour les cellules Th2, d'interleukine-4), à une activation préférentielle de

cellules Th1 ou Th2 (déviation immune) ou à l'activation complète des lymphocytes T (production d'interleukine-2, prolifération, apoptose). L'injection d'un peptide modifié (ou de cellules dendritiques chargées avec ce peptide) peut bloquer la progression de maladies auto-immunes expérimentales. Le modèle de l'encéphalomyélite allergique expérimentale, proche de la sclérose en plaques, est à ce titre illustratif [8]. L'administration du peptide 1-11 de la protéine basique de la myéline, l'un des auto-antigènes de la maladie, sur un fond génétique exprimant l'allèle de classe II I-A<sup>u</sup>, induit, selon les modèles une délétion, une anergie ou une déviation Th1/Th2 des lymphocytes T spécifiques. Dans un modèle de souris transgéniques sur-exprimant un récepteur T spécifique du peptide 1-11, des analogues, obtenus par substitution de la lysine en position 4 du peptide, sont capables de se fixer à l'allèle I-A<sup>u</sup> avec une affinité variant d'un facteur supérieur à 1 000 par rapport à celle du peptide naturel [8]. Ces peptides induisent *in vivo* une apoptose secondaire à l'activation des cellules T spécifiques,

variable en fonction de l'affinité de liaison du peptide. Les cellules T persistant après activation ont un profil Th1 lorsqu'est injecté le peptide se fixant à la molécule de classe II avec l'affinité la plus faible, Th2 lorsqu'est injecté le peptide se fixant avec la plus forte affinité. Les quantités d'interleukine-4 et d'interleukine-10 produites sont corrélées à l'affinité de liaison du peptide. L'accroissement du signal transmis par le récepteur T, secondairement à l'augmentation de la dose ou de l'affinité de reconnaissance du peptide, module ainsi les voies de différenciation suivies par les lymphocytes T. Le niveau de signal module aussi l'expression de structures membranaires telles que B7.2 (CD86) sur les lymphocytes B. L'efficacité de l'administration d'oligomères peptidiques a été démontrée dans l'encéphalomyélite allergique expérimentale [9] et fait l'objet d'études dans la sclérose en plaques. De nombreux facteurs autres que l'affinité d'interaction récepteur T-peptide interviennent. Le terrain génétique détermine par exemple le niveau de la sécrétion d'interleukine 12 par les cellules présentant l'antigène. La diversité du répertoire T intervient également, ainsi que le montrent les effets très différents (protection ou induction d'une maladie auto-immune) de l'administration d'un même peptide à des souris normales et transgéniques qui ne diffèrent pourtant que par le répertoire de reconnaissance des antigènes de leurs lymphocytes T. La voie d'administration du peptide est importante. L'administration orale ou intra-nasale favorise l'activation de cellules T qui produisent de l'interleukine 4 et surtout une cytokine inhibitrice, le TGF $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ). L'effet protecteur de certains peptides peut enfin passer par un mode d'interaction particulier avec les lymphocytes T. Chez la souris NOD, l'effet protecteur de peptides de la chaîne B de l'insuline paraît lié à l'interaction des peptides avec les molécules de classe II en dehors de la poche d'insertion naturelle des peptides, conduisant à un effet de type superantigène.

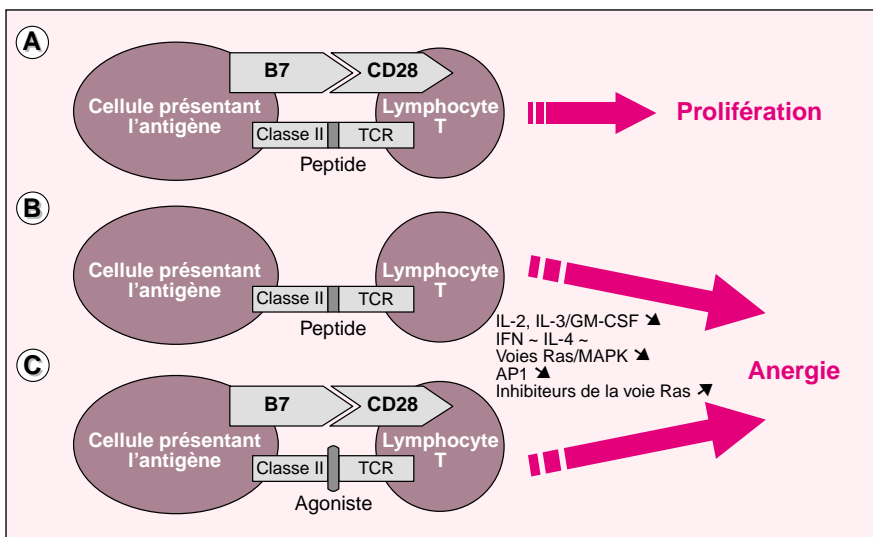


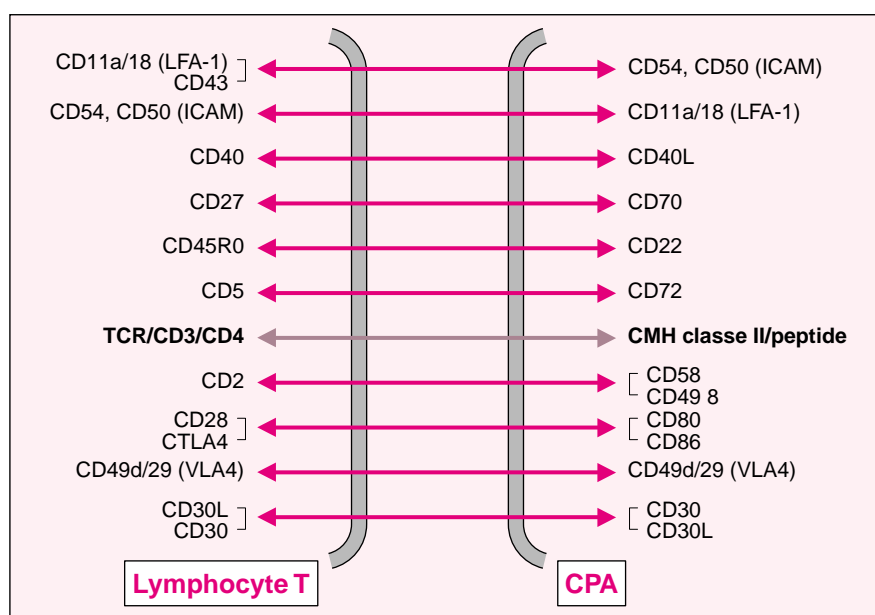
Figure 2. **Représentation schématique des mécanismes d'activation lymphocytaire et d'induction d'une anergie.** La reconnaissance de l'antigène sous forme d'un peptide présenté par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité par le récepteur antigénique du lymphocyte T conduit à une activation cellulaire qui implique la mise en jeu de co-sigaux (délivrés dans ce schéma à la suite de l'interaction B7/CD28) (A). La reconnaissance de l'antigène en l'absence de co-sigaux (B) ou la reconnaissance par le lymphocyte spécifique de l'antigène d'un peptide altéré par la modification d'acides aminés entrant en interaction directe avec le domaine variable du récepteur T (C) conduit à une anergie.

**Co-sigaux d'activation**

Des structures membranaires autres que celles directement impliquées

dans l'interaction récepteur T-CMH/peptide interviennent dans l'activation des lymphocytes T. Cette activation passe par la formation de conjugués avec la cellule présentant l'antigène, les structures impliquées dans la signalisation se concentrant dans des microdomaines membranaires morphologiquement identifiables (*rafts*). Le conjugué est stabilisé par l'interaction de molécules d'adhésion qui participent à la signalisation. Une centaine de complexes CMH-peptides vont interagir avec un grand nombre de récepteurs T dont l'engagement par vagues successives permet, grâce à une signalisation prolongée, une activité transcriptionnelle suffisante à la progression de la cellule dans le cycle cellulaire. L'engagement d'un nombre minimum de récepteurs T est nécessaire à la transcription des gènes de cytokines et à la prolifération T. Ce seuil dépend de la mise en jeu de structures de co-signalisation. L'agrégation des récepteurs T induit sur le lymphocyte T l'expression du ligand de CD40 (CD154) qui interagit avec CD40 sur les présentatrices, puis sur la cellule présentant l'antigène B7 (B7.1 ou CD80, B7.2 ou CD86). L'interaction B7-CD28 induit un « second » signal qui accroît la transcription et stabilise les ARNm de l'interleukine 2. Dans un deuxième temps, l'expression par le lymphocyte T activé de CTLA4 (CD152), qui interagit à son tour avec B7, bloque la prolifération T. D'autres interactions importantes sont indiquées sur la *figure 3* [10-12].

L'administration d'anticorps, de ligands ou de récepteurs solubles interférant avec l'interaction B7/CD28 bloque l'activation lymphocytaire dans différentes situations expérimentales. L'utilisation de la molécule CTLA4 couplée à un domaine constant d'immunoglobuline G (CTLA4-Ig) qui en prolonge la demi-vie bloque le développement de maladies auto-immunes induites par immunisation contre un autoantigène et prévient le rejet de greffe allogénique en induisant une anergie des lymphocytes T. Cette approche a été appliquée à la greffe de moelle osseuse chez l'homme pour induire *ex vivo* une anergie des cellules de moelle osseuse spécifiques des alloantigènes du receveur et prévenir la survenue de réactions du greffon



**Figure 3. Structures impliquées dans l'interaction entre lymphocyte T et cellule présentant l'antigène.** Ces différentes structures sont autant de cibles potentielles des approches d'immunothérapie dans des modèles d'auto-immunité et de greffe. Outre l'interaction B7-CD28 et CD40-CD40L, d'autres interactions contribuent à l'activation du lymphocyte T: CD4-CMHII, CD8-CMH1, CD2-CD58, CD11a/18-CD54 (ICAM-1) et CD102 (ICAM-2).

contre l'hôte [13]. Une stratégie, efficace dans les modèles expérimentaux de greffe allogénique, est l'association d'anticorps anti-CD40L (qui diminuent l'expression de CD80 et CD86) et de CTLA4-Ig. L'efficacité d'anticorps anti-LFA-1 (CD11a) et anti-ICAM-1 (CD54) a également été rapportée.

Cette approche est attirante dans les maladies auto-immunes spontanées dont les antigènes cibles sont en règle générale multiples. Néanmoins, les données obtenues dans ces situations sont plus complexes. Ainsi, chez la souris *NOD*, chez laquelle l'injection précoce de CTLA4Ig ou d'anticorps anti-B7.2 (mais non d'anticorps anti-B7.1) prévient le diabète, l'expression par transgénèse de CTLA4-Ig et l'inactivation du gène CD28 accélèrent la maladie en interférant préférentiellement avec l'activation de cellules T régulatrices [14, 15].

### Le réseau des cytokines

Les nombreuses cytokines impliquées dans l'activation initiale des lymphocytes et l'expansion de la réponse immunitaire sont également des

cibles d'intervention thérapeutique privilégiées. Des médicaments (corticoïdes, méthotrexate, sels d'or, D-pénicillamine, thalidomide) interfèrent avec le réseau de cytokines. L'utilisation des interférons, de l'interleukine 2 ou de facteurs de croissance hématopoïétiques fait aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique disponible en pathologie humaine. Plus récemment, l'interleukine-10, des antagonistes de cytokines (récepteurs solubles de cytokines, anticorps monoclonaux anti-TNF ou anti-interleukine 6) ont été utilisés en clinique humaine. Dans les modèles expérimentaux, la complexité de l'action des cytokines sur la réponse immunitaire transparait cependant dans les effets parfois paradoxaux observés. Chez la souris *NOD*, l'expression par transgénèse ou l'injection néonatale de TNF $\alpha$  accélère le développement du diabète. L'inactivation du gène du TNF $\alpha$  ou l'injection d'anticorps anti-TNF $\alpha$  prévient au contraire la maladie. L'injection d'anticorps anti-TNF $\alpha$  ou de TNF $\alpha$  et l'expression tardive de TNF $\alpha$  par transgénèse dans les îlots de Langerhans chez l'animal adulte



ont des effets opposés. Chez des souris double-transgéniques exprimant B7.1 et, de façon contrôlée dans le temps, le gène du TNF $\alpha$ , la durée de l'inflammation relayée par le TNF $\alpha$  semble plus déterminante que le stade de maturation du système immunitaire au moment de l'expression du TNF [16].

La polarisation de la réponse T vers la production préférentielle de cytokines Th1 (IFN $\gamma$ , TNF) ou Th2 (interleukines-4, -5, -6, -10) contribue aux mécanismes de tolérance et est utilisée pour « dévier » des réponses immunitaires pathologiques [17]. L'IFN $\gamma$  diminue les réponses Th2, l'interleukine-4 et l'interleukine-10 ont un effet inhibiteur sur les réponses Th1. L'interleukine 15 paraît aussi une cible importante dans ces approches [18]. L'expression de récepteurs de chimiokines distincts par les lymphocytes Th1 (CCR5, CXCR3) et Th2 (CCR3, CCR4) pourrait enfin contribuer à de nouvelles voies thérapeutiques pour corriger les déséquilibres Th1/Th2 (antagonistes de chimiokines, anticorps anti-récepteurs). Différentes stratégies se sont révélées capables de moduler l'orientation Th1 ou Th2 de réponses immunitaires expérimentales. L'utilisation de cytokines et d'anticorps anti-cytokines, de peptides altérés, d'adjuvants, d'approches de thérapie cellulaire, relèvent de ces stratégies. Les inhibiteurs de la calcineurine qui agissent sur NFAT et les corticostéroïdes qui inhibent NF $\kappa$ B agiraient surtout sur les réponses Th1. L'étude des facteurs de transcription contrôlant l'expression des gènes des cytokines Th1 et Th2 peut aussi conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques. De nombreux paramètres interviennent néanmoins dans l'activation Th1/Th2: les allèles de classe II du CMH, l'environnement cellulaire de la réponse inflammatoire, le terrain génétique sous-jacent, la nature de la cellule présentant l'antigène, la voie d'administration de l'antigène. Ils pourraient expliquer les effets paradoxaux là encore observés dans les modèles de diabète. L'expression du gène de l'interféron  $\gamma$  dans les îlots, par transgénèse, conduit à un diabète sur un fond génétique conventionnel mais prévient la maladie chez la souris *NOD*. La « tolérance orale » est un

exemple de déviation immune mettant en jeu une voie particulière d'introduction de l'antigène. Elle conduit à l'activation dans les plaques de Peyer de l'intestin de cellules T spécifiques de l'antigène qui produisent des cytokines inhibitrices (interleukine-4 et surtout TGF $\beta$ ) en présence de l'antigène. Ces cytokines bloquent l'action pathogène de lymphocytes Th1 spécifiques de l'antigène mais aussi d'autres antigènes au sein d'un organe où se développe une réaction inflammatoire [18-20]. Dans des maladies autoimmunes, l'intérêt de cette approche est de permettre l'utilisation d'un autoantigène qui n'est pas nécessairement la cible directe de la réaction auto-immune. Des études cliniques utilisant cette stratégie sont développées dans des maladies aussi diverses que le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques ou les uvéites.

## Conclusions

Il existe de nombreuses autres approches qui n'ont pu être détaillées ici. L'utilisation de cellules dendritiques (thérapie cellulaire), la vaccination idiotypique, le développement de nouveaux produits (immuno-toxines, vaccins recombinants), l'application de la thérapie génique aux maladies immunitaires, méritent d'être citées. Une meilleure caractérisation moléculaire et physiologique des différents états fonctionnels auxquels conduit l'activation lymphocytaire et des mécanismes physiologiques de tolérance paraît aujourd'hui accessible grâce aux technologies d'analyse du transcriptome, au séquençage du génome et, ainsi, à la possibilité de caractériser de nouveaux gènes. Parmi ceux-ci, on peut noter par exemple les gènes dont l'expression distingue l'anergie d'un lymphocyte de l'activation conduisant à sa prolifération [21]. De nouvelles cibles thérapeutiques susceptibles de transformer l'immunomodulation peuvent en résulter. La compréhension des mécanismes qui péréminent certaines situations pathologiques telles qu'on les observe en pathologie est probablement aussi essentielle à la définition de schémas rationnels d'utilisation des approches en cours de développement ■

## RÉFÉRENCES

1. Boitard C, Revillard JP. Induire ou rétablir une tolérance immunitaire ? *Médecine Thérapeutique* 1999 ; 5 : 115-22.
2. Nomoto K, Eto M, Katsuhiko Y, Nishimura Y, Maeda T, Nomoto K. Interference with cyclophosphamide-induced skin allograft tolerance by cyclosporin A. *J Immunol* 1992 ; 149 : 2668-74.
3. Kiani A, Rao A, Aramburu J. Manipulating immune responses with immunosuppressive agents that target NFAT. *Immunity* 2000 ; 12 : 359-72.
4. Glynne R, et al. How self tolerance and the immunosuppressive drug FK506 prevent B-cell mitogenesis. *Nature* 2000 ; 403 : 672-6.
5. Revillard JP, Adorini L, Goldman M, Kabelitz K, Waldmann H. 1998. Apoptosis: potential for disease therapies. *Immunol Today* 19 : 291-3.
6. Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard JP. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 322-8.
7. Waldmann H, Cobbold S. How do monoclonal antibodies induce tolerance ? A role for infectious tolerance. *Annu Rev Immunol* 1998 ; 16 : 619-44.
8. Pearson CL, Van Ewijk W, McDevitt HO. Induction of apoptosis and T helper 2 (Th2) responses correlates with peptide affinity for the major histocompatibility complex in self-reactive T cell receptor transgenic mice. *J Exp Med* 1997 ; 185 : 583-99.
9. Falk K, Röttschke O, Santambrogio L, Dorf ME, Brosnan C, Strominger JL. Induction and suppression of an autoimmune disease by oligomerized T cell epitopes: enhanced in vivo potency of encephalitogenic peptides. *J Exp Med* 2000 ; 191 : 717-30.
10. Van Parijs L, Abbas AK. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science* 1998 ; 280 : 243-8.
11. Schwartz RH. Models of T cell anergy: is there a common molecular mechanism. *J Exp Med* 1996 ; 184 : 1-8.
12. Dustin ML, Shaw AS. Costimulation: building an immunological synapse. *Science* 1999 ; 283 : 649-50.
13. Guinan EC, Boussiotis VA, Neuberger D, et al. Transplantation of anergic histocompatible bone marrow allografts. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1704-14.
14. Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L, et al. B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity* 2000 ; 12 : 431-40.
15. Lenschow DJ, Ho SC, Sattar H, Rhee L, Gray G, Nabavi N, Herold KC, Bluestone JA. Differential effects of anti-B7.1 and anti-B7.2 monoclonal antibody treatment on the development of diabetes in the nonobese diabetic mouse. *J Exp Med* 1995 ; 181 : 1145-55.

## RÉFÉRENCES

16. Green EA, Flavell RA. The temporal importance of TNF $\alpha$ -expression in the development of diabetes. *Immunity* 2000; 12: 459-69.
17. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4<sup>+</sup> T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 16: 34-8.
18. Röcken M, Racke M, Shevach EM. IL-4-induced immune deviation as antigen-specific therapy for inflammatory autoimmune disease. *Immunol Today* 1996; 17: 225-31.
19. Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today* 1997; 18: 335-43.
20. Gutgemann I, Fahrner AM, Altman JD, Davis MM, Chien YS. Induction of rapid T cell activation and tolerance by systemic presentation of an orally administered antigen. *Immunity* 1998; 8: 667-73.
21. Glynne R, *et al.* How self tolerance and the immunosuppressive drug FK506 prevent B-cell mitogenesis. *Nature* 2000; 403: 672-6.

## MS2000

## Summary

## Immunomodulation

The study of activation and amplification mechanisms that characterize immune responses is a key contribution to immunomodulation. Many immunosuppressive drugs which target calcineurin inhibit lymphocyte proliferation. This precludes inducing immune tolerance which, however, is an unquestioned goal of clinical immunology. New strategies focus on inducing immune tolerance by interfering with structures involved in antigen recognition either on antigen presenting cells or on lymphocytes. Targetting the T cell receptor and associated structures (CD3, CD4, CD8) or antigen

presenting structures (major histocompatibility complex class II molecules) has proved efficient in inducing tolerance. Altered peptide ligands has seemingly been developed in order to interfere with T cell activation through the T cell receptor. Other approaches include targetting costimulatory structures (CD28/B7, CD40/CD40 ligand) or regulatory circuits involving cytokines, chemokines and their receptors. The molecular characterization of activated and tolerant lymphocytes is an achievable goal that will help defining new targets of immunomodulation in the coming years.