



Bernard Malissen

Élu Membre le 18 novembre 2003 dans la section Biologie intégrative

Bernard Malissen, docteur ès sciences (1982), est directeur de recherche au CNRS et directeur du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy.

Immunologiste moléculaire, Bernard Malissen a étudié les mécanismes permettant aux lymphocytes T de reconnaître de manière spécifique des antigènes étrangers. Il a, en particulier, développé des approches visant à reconstituer de novo la cascade d'événements permettant à un lymphocyte T de convertir un signal de reconnaissance antigénique extracellulaire en une cascade de signaux intracellulaires. Il s'est spécialisé dans l'étude du récepteur pour l'antigène des lymphocytes T (TCR).

Bernard Malissen et son équipe ont démontré l'existence d'inversions chromosomiques lors de l'assemblage des segments géniques codant pour les chaînes du TCR. Il a également démontré que les polypeptides CD3 associés au TCR s'organisent en plusieurs modules de transductions autonomes, unifiant ainsi les mécanismes de transduction mis en oeuvre par le TCR, le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B et certains récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines. L'obtention de souris déficientes pour plusieurs molécules impliquées dans l'arborescence de transduction utilisée par le TCR, a conduit à mettre en évidence un "nœud de communication intracellulaire" extrêmement vulnérable. Des mutations dans ce "nœud" provoquent le développement de syndromes lymphoprolifératifs impliquant des cellules CD4 produisant un spectre de cytokines caractéristique des manifestations allergiques.

Plus récemment, Bernard Malissen a déterminé la première structure tridimensionnelle d'un complexe impliquant un TCR alloréactif et son ligand. L'alloréactivité est à la base des rejets de greffe observés en clinique. Ces travaux ont aussi montré que le site de reconnaissance antigénique du TCR subit des réarrangements structuraux lui permettant de s'adapter à la surface rigide que présente son ligand. Ces données permettent de rendre compte de la dégénérescence du site de reconnaissance antigénique du TCR, une propriété permettant d'augmenter de manière considérable le répertoire de reconnaissance antigénique des lymphocytes T présents à un moment donné au sein d'un individu. L'équipe de Bernard Malissen s'intéresse également aux cellules dendritiques (DCs). Ces dernières convoient vers les lymphocytes T des « paquets » d'information rendant compte de la présence d'agents pathogènes au niveau de l'organisme. Des modèles permettant de procéder à l'ablation contrôlée de certains types de DCs ont ainsi permis d'évaluer leur rôle dans le développement de réponses immunitaires.

Mots clés : immunologie, lymphocyte, cellule dendritique, récepteur, signalisation

Prix et distinctions

Lauréat de la Fondation Zellidja (1973)
Médaille de bronze du CNRS (1982)
Prix de la Fondation pour la recherche médicale (1986)
Prix Bernard Halpern (1988)
Prix de la Ville de Paris de la Ligue nationale contre le cancer (1992)
Prix d'immunologie Behring-Metchnikoff (1994)
Médaille d'argent du CNRS (1996)
Membre honoraire de l'American Association of Immunologists (1996)
Grand Prix de la recherche médicale de l'Inserm (2005)

Publications les plus représentatives

MALISSEN, B., STEINMETZ, M., McMILLAN, M., PIERRES, M., HOOD, L.
Expression of I-Ak class II genes in mouse L cells after DNA-mediated gene transfer
Nature (1983) 305, 440-443

MALISSEN, B., PEELE PRICE, M., GOVERMAN, J.M., McMILLAN, M., WHITE, J., KAPPLER, J.,
MARRACK, P., PIERRES, A., PIERRES, M. and HOOD, L.
Gene transfer of H-2 class II genes : antigen presentation by mouse fibroblasts and hamster B cell
lines
Cell (1984) 36, 319-327

MALISSEN, M., MC COY, C., BLANC, D., TRUCY, J., DEVAUX, C., SCHMITT-VERHULST, A.M.,
FITCH, F., HOOD, L., MALISSEN, B.
Direct evidence for chromosomal inversion during T-cell receptor gene rearrangements
Nature (1986) 319, 28-33

GABERT J., LANGLET C., ZAMOYSKA R., PARNES J.R., SCHMITT-VERHULST A M., MALISSEN,
B.
Reconstitution of MHC-class I specificity by T-cell receptor and Lyt-2 gene transfer
Cell (1987) 50, 545-554

MALISSEN M., TRUCY J., LETOURNEUR F., REBAI N., DUNN D.E., FITCH F.W., HOOD L.,
MALISSEN B.
A T cell clone expresses two T cell receptor genes but uses one heterodimer for allorecognition and
self MHC-restricted antigen recognition
Cell (1988) 55, 49-59

WEGENER A.M.K., LETOURNEUR F., HOEVELER A., BROCKER, T., LUTON F., MALISSEN B.
The T cell receptor/CD3 complex is composed of at least two autonomous transduction modules
Cell (1992) 68, 83-95

MALISSEN M., GILLET A., ARDOUIN L., BOUVIER G., TRUCY J., FERRIER P., VIVIER E.,
MALISSEN B.

Altered T cell development in mice with a targeted mutation of the CD3- gene
EMBO J. (1995) 14, 4641-4653

REISER J-B, GREGOIRE C, DARNAULT C, MOSSER T, GUIMEZANES A, SCHMITT-VERHULST A-M, FONTECILLA-CAMPS J-C, G. MAZZA, MALISSEN B., HOUSSET D.
A T-cell receptor CDR3 loop undergoes conformational changes of unprecedented magnitude upon binding to a peptide/MHC class I complex
Immunity (2002) 16,345-354

AGUADO E., RICHELME S., NUNEZ-CRUZ S., MIAZEK A., MURA A-M., RICHELME M., GUO X-J., SAINTY D., HE H-T., MALISSEN B., MALISSEN M.
Induction of T helper type 2 immunity by a point mutation in the Lat adaptor
Science (2002) 296, 2036-2040

REISER J-B., DARNAULT C., GREGOIRE C., MOSSER T., MAZZA G., KEARNEY A., van der MERWE P-A., FONTECILLA-CAMPS J-C., HOUSSET D., MALISSEN B.
CDR3 loop flexibility contributes to the degeneracy of TCR recognition
Nature Immunology (2003) 4, 241-247

Henri, S., L.F. Poulin, S. Tamoutounour, L. Ardouin, M. Guilliams, B. de Bovis, E. Devilard, C. Viret, H. Azukizawa, A. Kissenpfennig, and B. Malissen. 2010.
CD207+ CD103+ dermal dendritic cells cross-present keratinocyte-derived antigens irrespective of the presence of Langerhans cells. *J Exp Med* 207:189-206.

Kissenpfennig, A., S. Henri, B. Dubois, C. Laplace-Builhe, P. Perrin, N. Romani, C.H. Tripp, P. Douillard, L. Leserman, D. Kaiserlian, S. Saeland, J. Davoust, and B. Malissen. 2005.
Dynamics and function of Langerhans cells in vivo: dermal dendritic cells colonize lymph node areas distinct from slower migrating Langerhans cells. *Immunity* 22:643-654.

Mazza, C., N. Auphan-Anezin, C. Gregoire, A. Guimezanes, C. Kellenberger, A. Roussel, A. Kearney, P.A. van der Merwe, A.M. Schmitt-Verhulst, and B. Malissen. 2007. How much can a T-cell antigen receptor adapt to structurally distinct antigenic peptides? *EMBO J* 26:1972-1983.

Mingueneau, M., R. Roncagalli, C. Gregoire, A. Kissenpfennig, A. Miazek, C. Archambaud, Y. Wang, P. Perrin, E. Bertasio, A. Sansoni, S. Richelme, R.M. Locksley, E. Aguado, M. Malissen, and B. Malissen. 2009. Loss of the LAT adaptor converts antigen-responsive T cells into pathogenic effectors that function independently of the T cell receptor. *Immunity* 31:197-208.

Mingueneau, M., A. Sansoni, C. Gregoire, R. Roncagalli, E. Aguado, A. Weiss, M. Malissen, and B. Malissen. 2008. The proline-rich sequence of CD3epsilon controls T cell antigen

receptor expression on and signaling potency in preselection CD4+CD8+ thymocytes.
Nat Immunol 9:522-532.

Poulin, L.F., S. Henri, B. de Bovis, E. Devilard, A. Kissenpfennig, and B. Malissen. 2007.
The dermis contains langerin+ dendritic cells that develop and function independently
of epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 204:3119-3131.

Prinz, I., A. Sansoni, A. Kissenpfennig, L. Ardouin, M. Malissen, and B. Malissen. 2006.
Visualization of the earliest steps of gammadelta T cell development in the adult thymus.
Nat Immunol 7:995-1003.

Le 17 mars 2011