

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract	4
Table des illustrations.....	7
Liste des abréviations	8
I. INTRODUCTION	11
1) Le système immunitaire	11
A. Généralités	11
B. Tolérance immunitaire	12
C. Les lymphocytes T	17
2) Les lymphocytes T régulateurs : généralités.....	20
A. Découverte des Treg	20
B. Caractérisation phénotypique des Treg	21
C. Origine des Treg	24
D. Modifications épigénétiques / Régulation de l'expression du FOXP3	26
E. Mécanismes de suppression	28
F. Hétérogénéité	33
G. Plasticité des Treg.....	34
H. Définition nTreg.....	35
3) Voie adénoenergique et Treg	36
A. Synthèse et régulation de l'adénosine	36
B. Signalisation via les récepteurs de l'adénosine.....	37
C. Effets de l'adénosine sur les cellules cibles.....	38
D. Acteurs impliqués dans cette voie	39
1. Le CD39.....	39
2. Le CD73.....	40
3. Le CD26.....	41
4. L'ADA	41
4) Génération des iTreg	43
A. Les nTreg, leur potentiel en clinique	43
1. Expansion des nTreg.....	43
2. Utilisation en clinique des nTreg	44
B. Génération d'iTreg <i>in vitro</i>	46
1. Molécules utilisées pour la génération	46
2. Stabilité de l'expression du FOXP3.....	50
3. Utilisation des iTreg polyclonaux dans des modèles murins.....	52

4.	Génération d'iTreg spécifiques d'antigènes.....	53
5.	Essai clinique avec des iTreg.....	58
II.	RESULTATS.....	60
1)	Le micro-environnement module la structure et la fonction des nTreg.....	60
	ARTICLE 1 : Microenvironnement tailors nTreg structure and function.....	69
2)	L'association du TGFβ, du PGE2 et de la rapamycine permet la génération et l'expansion de cellules régulatrices spécifiques d'antigènes.....	106
III.	DISCUSSION.....	115
1)	nTreg.....	115
A.	Hétérogénéité phénotypique de la population nTreg.....	115
B.	Maturation et différence d'expression de CD39 et de CD26 en fonction du micro-environnement.....	117
C.	Caractérisation des 3 populations majeures.....	118
D.	Capacité des nTreg à produire des cytokines.....	120
E.	Différence d'activité suppressive entre les populations nTreg.....	122
F.	Expression de CD39 et/ou de CD26 sur les nTreg dans les maladies chroniques inflammatoires.....	123
2)	iTreg.....	126
A.	Cocktail tolérogénique utilisé.....	126
B.	Le choix de la population de départ est primordial pour la génération d'iTreg.....	127
C.	Caractéristiques fonctionnelles des iTreg générés.....	128
D.	Génération d'iTreg spécifiques d'antigènes.....	131
3)	Conclusions et Perspectives.....	133
IV.	REFERENCES.....	138