

**Inserm UMR 1043 – CNRS UMR 5282**  
Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan (CPTP)

Equipe « T cell-Mediated Immune Tolerance »  
Pr. Joost van Meerwijk

## Différenciation des sous-populations des lymphocytes T régulateurs dans le thymus

Les lymphocytes T régulateurs ou « Treg » jouent un rôle clé dans le contrôle des réponses immunitaires et préviennent ainsi le développement des pathologies auto-immunes et de l'inflammation chronique. Ces cellules empêchent également le rejet du fœtus sémi-allogénique par le système immunitaire maternel et jouent un rôle important dans la réparation de tissus lésés tels que les muscles et le système nerveux. Il s'avère que les différentes fonctions des Treg sont assurées par des sous-populations distinctes. La différenciation fonctionnelle des Treg a lieu, en partie, déjà dans le thymus pendant leur développement.

Le projet de thèse proposé porte sur les mécanismes impliqués dans la différenciation des sous-populations des Treg dans le thymus, notamment sur l'implication des différentes cytokines dans ce processus. Afin d'identifier les différentes sous-populations des Treg nous effectuons des analyses transcriptomiques de cellules individuelles ainsi que par cytométrie en flux. En utilisant des souris déficientes en IL-2 et/ou IL-15, nous avons ainsi démontré que ces cytokines jouent des rôles quantitatifs importants dans le développement des Treg. De façon très importante, nous avons également observé que ces cytokines jouent des rôles qualitatifs dans ce processus: Elles influencent différemment la différenciation des Treg en sous-populations. Le projet de thèse proposé concernera l'étude des différences fonctionnelles *in vitro* et *in vivo* entre les Treg qui se développent chez des souris wt ou déficientes en IL-2 et/ou IL-15. L'origine cellulaire de ces cytokines dans le thymus, facteur qui aura des conséquences importantes sur les rôles différents de l'IL-2 et IL-15, reste incomplètement connue. En utilisant des souris "conditionnellement déficientes" en IL-2 ou IL-15, nous cherchons les sources de ces cytokines.

Une meilleure compréhension de la différenciation (intrathymique et en périphérie) des sous-populations des Treg permettra ultérieurement de mieux façonner des immunothérapies basées sur ces cellules, comme nous en avons développée une (expérimentale) pour la prévention du rejet chronique des allogreffes.

### Publications de l'équipe sur ce sujet : (\* étudiant·e·s en thèse doctorale/Master)

- Thiault, N\*, Darrigues, J\*, Adoue, V., Gros, M\*, Binet, B\*, Perals, C., Leobon, B., Fazilleau, N., Joffre, O.P., Robey, E.A., van Meerwijk, J.P.M.#, and Romagnoli, P# (2015). Peripheral regulatory T lymphocytes recirculating to the thymus suppress the development of their precursors *Nature Immunology* 16, 628–634.
- Pasquet, L\*, Douet, J.Y\*, Sparwasser, T., Romagnoli, P., and van Meerwijk, J.P.M. (2013). Long-term prevention of chronic allograft rejection by regulatory T-cell immunotherapy involves host Foxp3-expressing T cells. *Blood* 121, 4303-4310.
- Joffre, O\*, Santolaria, T\*, Calise, D., Al Saati, T., Hudrisier, D., Romagnoli, P., and van Meerwijk, J.P.M. (2008). Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T lymphocytes. *Nature Medicine* 14, 88-92.
- Joffre, O\*, Gorsse, N\*, Romagnoli, P., Hudrisier, D., and van Meerwijk, J.P.M. (2004). Induction of antigen-specific tolerance to bone-marrow allografts with CD4+CD25+ T lymphocytes. *Blood* 103, 4216-4221.

### Contact

Pr. Joost van Meerwijk  
E-mail: [Joost.van-Meerwijk@inserm.fr](mailto:Joost.van-Meerwijk@inserm.fr)  
Tél. 05 62 74 83 81  
Web: [www.immune-tolerance.fr](http://www.immune-tolerance.fr)

