



# Régulation de CD1a par CD99 : rôle dans la génération de sous populations de cellules dendritiques humaines

Mouna Sghaier

## ► To cite this version:

Mouna Sghaier. Régulation de CD1a par CD99 : rôle dans la génération de sous populations de cellules dendritiques humaines. Sciences agricoles. Université Nice Sophia Antipolis, 2013. Français. <NNT : 2013NICE4087>. <tel-00949152>

**HAL Id: tel-00949152**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00949152>**

Submitted on 19 Feb 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

*Unité EA 6302 "Tolérance Immunitaire"*

# THÈSE

Présentée par :

**Mouna SGHAIER BEN AICHA**

Soutenue le : **13 Novembre 2013**

Pour obtenir le grade de

**Docteur en Sciences de l'université de Nice Sophia Antipolis**

Spécialité : **Immunologie et Microbiologie**

**Régulation de CD1a par CD99 : Rôle dans  
la génération de sous populations de  
cellules dendritiques humaines**

Thèse dirigée par : Valérie VERHASSELT et Ghislaine BERNARD

---

## JURY

Pr. Pierre ROHRLICH	Président du Jury et examinateur
Pr. Fabienne WILLEMS	Rapporteur
Dr. Hans YSSEL	Rapporteur
Dr Valérie VERHASSELT	Examineur

# Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement le **Dr. Hans YSSEL** et le **Pr. Fabienne WILLEMS** pour avoir accepté avec enthousiasme de rapporter ma thèse, ainsi que le **Pr. Pierre Simon ROHRLICH** pour avoir accepté la présidence du jury de cette thèse. Je remercie également ma co-directrice de thèse le **Dr. Valérie VERHASSELT** pour sa participation au jury.

Merci aux **Dr. Ghislaine BERNARD** et Feu le **Pr. Alain BERNARD** pour m'avoir accueillie dans leur laboratoire.

La conduite de mon travail de thèse ainsi que toutes les activités que j'ai effectuées durant mon doctorat n'auraient pas pu avoir lieu sans l'aide de certaines personnes. J'exprime donc vivement ma reconnaissance à ces personnes:

Je remercie tout particulièrement le **Dr. Valérie VERHASSELT** pour ses conseils, son disponibilité, son enthousiasme communicatif et son soutien surtout lors de ces derniers mois. Merci pour ton encouragement sans faille et merci de m'avoir permis de finir ce travail en toute sérénité.

Je remercie aussi tout les autres membres de l'équipe actuelle ou passée :

Aux secrétaires Nadine, Cricri et Laurence, merci pour leur aide « administrative » et surtout pour leur bonne humeur et leur gentillesse. Aux anciens, Virginie, Alice, Nicholas, bon courage pour la suite de votre carrière.

Merci à Marcel DECKERT pour ses conseils, ses connaissances scientifiques et techniques exceptionnelles et son aide, ainsi qu'à son équipe, Sophie, Anais, Zied.... Pour votre accueil chaleureux et votre bonne ambiance surtout pendant les repas de Noel.

Merci à toute l'équipe EA 6302 : Akila merci pour ta gentillesse et ton aide ; Meri tu es une personne très courageuse et toujours de bonne humeur malgré les épreuves que tu as traversées, je t'admire pour ça, bon courage à toi et ta petite famille ; Mathilde, tu es la prochaine sur la liste, bon courage pour ta fin de thèse et sois courageuse, ca ne sera pas facile tout les jours.

Merci à l'équipe des Wakkach : Claudine, Abdel....ainsi qu'à l'équipe de Thierry et Mylène et aussi Janet.

Merci aux Tunisiens : Makram, khadija, Meriem, Amira, Jouda, Amal et Mme Gaied. Je suis heureuse d'avoir fait votre connaissance.

Je n'oublie pas également mes amies, nous avons vécu nos galères et nos belles années ensemble, j'espère qu'on ne se perdra pas de vue : Tala, Sadaf, Caroline, Claire, Laura....

Je tiens à remercier également mes anciens chefs, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui : Merci à Frédéric BOST, à Heidy et Annie SCHMIDT de m'avoir fait aimer la science et la recherche.

Aude, je suis vraiment contente d'avoir fait ta connaissance, tu es devenue une amie. Merci pour ton soutien et ton aide tout au long de ces quatre années. J'espère avoir gagné une amie pour la vie. Bon courage pour la suite. Et ce n'est pas vrai, tu n'es pas méchante, je l'avoue.

Je n'oublie pas bien sûr Francis, une des plus belles rencontres de ce labo. Tu es quelqu'un d'exceptionnel, toujours humble, serviable et de bonne humeur. Je suis sûre en plus que tu es un excellent grand père. Merci pour toute ton aide, sans toi le labo ne tiendrait pas debout. J'espère que je ne t'ai pas trop embêté avec mes galères, mes hybridomes, mes poches de sang et mes patients. Promis, je t'apporte un Kg de banane pour que tu ne t'ennuie pas sans moi.

A Julie, mon bébé comme dit Francis. Tu as été une stagiaire parfaite, passionnée, motivée et serviable. J'espère que j'ai pu t'aider et te faire aimer la Science. Je suis persuadée que tu vas avoir une très belle carrière. Bon courage pour tes études et si le soleil te manque, reviens à Nice.

Hanen, plus qu'une amie, tu es une sœur pour moi. Une des plus belle rencontre de ma vie. Merci pour ton soutien inconditionnelle, ton aide, ta bonne humeur, ta gentillesse, tes critiques qui me font avancer....Sans toi, je ne serais pas arrivée où je suis aujourd'hui. Merci d'avoir toujours cru en moi. Ça fait maintenant 13 ans qu'on se connaît, on a tout fait ensemble. Quel plaisir de travailler avec sa meilleure amie, j'espère que j'aurais encore l'occasion de retravailler avec toi. Je te souhaite plein de succès et de bonheur pour toi et ta petite famille.

A mes meilleures amies, merci. Zouhour, je suis triste que tu sois partie à Paris, reviens vite, tu me manques. Morgane, toutes ces années et notre amitié est toujours aussi belle, bon courage pour ta formation.

Merci infiniment à ma famille, particulièrement à mes parents qui m'ont soutenue tout au long de mes études et continuent à me soutenir et merci de m'avoir donnée les moyens de suivre ma voie ; j'espère que vous trouverez ce travail à la hauteur de vos sacrifices.

Merci à mon frère et mes deux sœurs pour leur soutien, leur capacité à me faire oublier les tracas du laboratoire, leurs encouragements....Adel, tu es déjà passé par là, j'espère que tu

seras fier de moi. Wided, bon courage avec tes bébés, j'espère que tu pourras soutenir ta thèse rapidement. Zeyneb, bon courage pour tes études, je suis sûre que tu vas réussir.

Last but not least, merci à l'homme de ma vie, mon mari Yassine, merci pour ton amour, ton aide, ta compréhension. Je suis sûre que tu seras un excellent papa. Je t'aime.

# RESUME

Les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) sont des molécules présentatrices d'antigène, et jouent un rôle crucial dans la régulation des réponses immunitaires.. Il existe trois grandes familles de molécules présentatrices d'Ag : les molécules du CMH de classe I et II et les molécules de la famille de CD1 qui possèdent la particularité de présenter des lipides et des glycolipides. Parmi ces molécules, la molécule CD1a est exprimée de façon variable à la surface des cellules présentatrices d'antigène professionnelle, les cellules dendritiques. L'objectif de mon travail de thèse a été de déterminer les mécanismes de régulation de l'expression de la molécule CD1a sur les cellules dendritiques humaines.

Ce travail a donc permis de montrer que la régulation de la molécule CD1a par CD99, au sein des cellules dendritiques immatures, implique l'activation de la voie de signalisation de p38 MAPK, ainsi que de la voie de l'AMPc conduisant à la phosphorylation constitutive des facteurs de transcription ATF-2 et CREB-1. La forme courte de CD99 est, quant à elle, requise pour obtenir une inhibition de la voie de signalisation induite par la forme longue de CD99.

La différenciation *in vitro* de monocytes CD14+ en cellules dendritiques immatures est caractérisée par un « switch » de l'expression de la molécule CD99. Son absence conduit à la génération de cellules dendritiques CD1a négatives. Mon travail a également permis de démontrer l'implication de la voie de l'AMPc et de la voie p38 dans la génération de ces deux sous populations de cellules dendritiques.

Cette étude suggère fortement un rôle pour CD99 dans la régulation de la différenciation des monocytes CD14+ en différents sous types de cellules dendritiques immatures.

La régulation transcriptionnelle des gènes CD1a est complexe et répond à une combinaison d'événements à la fois extracellulaire (lipides, cytokines) et intracellulaires (différentes voies de signalisations mises en jeu). Il existe une grande variabilité interindividuelle pour le taux de DC CD1a+. On a observé que, *in vitro*, les lipides du sérum humain induisent une diminution du nombre de DC CD1a+. Ce travail a permis également de démontrer que les pathologies inflammatoires telles que la cirrhose chez certains patients orientaient la différenciation de monocytes en cellules dendritiques CD1a négatives.

# ABBREVIATIONS

Ac :	Anticorps
Ag :	Antigène
AMPc :	Adénosine 3', 5'-monophosphate cyclique
ARF-6 :	ADP Rybosylation Factor-6
ATF :	Activating Transcription Factor
$\beta$ 2m :	$\beta$ 2-microglobuline
BDCA :	Blood DC Antigen
CD99LF :	CD99 Long Form
CD99SF :	CD99 Short Form
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA :	Cellule Présentatrice d'Antigènes
CTL :	Cytotoxic T Lymphocyte
CMH-I:	Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I
CMH-II:	Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II
CRE :	cAMP Response Element
CREB:	CRE Binding protein
DC:	Dendritic Cell
DC-LAMP:	Dendritic cell lysosomeassociated membrane glycoprotein
DC-SIGN:	Dendritic cell specific intracellular adhesion molecule grabbing non-integrin
ERK:	Extracellular Signal-related kinase
ERM:	Ezrin Radixin Moesin
GM-CSF:	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
H-2:	Histocompatibility 2
HEPES	Hydroxyethylpiperazine ethanesulfonate
HLA:	Human Leukocyte Antigen
HSP :	Heat Shock protein
ICAM:	Inter Cellular Adhesion Molecule
iDCs:	Immature dendritic cells
IL-4:	Interleukin 4
IFN-gamma:	Interféron gamma
Ii:	Invariant chain
Ig :	Immunoglobuline
MAPK:	Mitogen-activated protein kinases
ml:	Milliliter
mDCs :	Myeloid dendritic cells
Mo-DC :	Cellules dendritiques dérivées de monocytes
NK :	Natural Killer lymphocyte
PAMP:	Pathogen-associated molecular patterns
pb:	Paire de bases
PBS:	Phosphate Buffer Saline
PBMC:	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PPAR $\gamma$ :	Peroxisome Prolifirator Activated Receptor $\gamma$
PRR:	Pattern Recognition Factor
RE :	Réticulum endoplasmique
rpm:	Rotation par minute

RPMI: Milieu riche pour la culture de cellules mammifères développé par "Roswell Park Memorial Institute"  
RT-PCR : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction  
SVF: Sérum de veau fœtal  
TAP: Transporter associated with antigenprocessing  
TGF-  $\beta$  : Transforming Growth Factor  $\beta$   
Th: T helper  
TLR: Toll Like Receptor  
TNF-  $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

# LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: ORGANISATION GENETIQUE DU GENE MHC CHEZ L'HOMME ET LA SOURIS .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 2: CARTE DU COMPLEXE HLA .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 3: STRUCTURE DES MOLECULES HLA DE CLASSE I ET II .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 4: STRUCTURE DES MOLECULES DU CMH-I.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 5: STRUCTURE DES MOLECULES CMH-II .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 6: LES ANTIGENES PRESENTES PAR LES MOLECULES MHC-I ET II SONT APPRETES DANS DES COMPARTIMENTS CELLULAIRES DIFFERENTS .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 7: REGIONS PROMOTRICES DES GENES HLA .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 8: TROIS MOLECULES PRESENTATRICES D'ANTIGENES .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 9: CARTOGRAPHIE DU COMPLEXE CD1 HUMAIN EN 1Q23.1 ET REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU GENE CD1D .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 10: STRUCTURE DE LA MOLECULE CD1 .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 11: SIMILITUDES DES STRUCTURES DES MOLECULES DE CLASSE I ET CD1.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 12: STRUCTURE D'ANTIGENES LIPIDIQUES PRESENTES PAR LES MOLECULES CD1 .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 133: PHENOTYPE DES SOUS POPULATIONS DES DCs HUMAINES .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 14: PRESENTATION SCHEMATION DES PRECURSEURS DES DCs .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 15: CARACTERISTIQUES DES DC GENEREES A PARTIR DE MONOCYTES CIRCULANTS(MDDC) .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 16: ROLE DES CELLULES DENDRITIQUES DANS L'IMMUNITE .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 17: APPRETEMENT ET PRESENTATION DE L'ANTIGENE EXOGENE PAR LES MOLECULES DU CMH DE CLASSE II ..	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 18: APPRETEMENT ET PRESENTATION DE L'ANTIGENE ENDOGENE PAR LES MOLECULES DU CMH DE CLASSE I .	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 19: MECANISME DE PRESENTATION CROISEE CHEZ LES CELLULES DENDRITIQUES .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 20: LOCALISATION ET TRAFFIC CELLULAIRE DES MOLECULES CD1 DANS LA CELLULE DENDRITIQUE .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 21: MORPHOLOGIE DES CELLULES DENDRITIQUES CD1A+ ET CD1A- .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 22: PROGRAMME DE MATURATION ET PRESENTATION ANTIGENIQUE PAR LES CELLULES DENDRITIQUES...	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 23: MIGRATION DES CELLULES DENDRITIQUES DES TISSUS VERS LES ORGANES LYMPHOIDES .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 24: LA SYNAPSE IMMUNOLOGIQUE .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 25: LE GENE MIC2 .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 26: LES DEUX ISOFORMES DE CD99.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 27: LES DOMAINES MOLECULAIRES DE CD99.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 28: CARTOGRAPHIE DES EPITOPES DE CD99.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 29: LES RESIDUS INTRACYTOPLASMIQUES REMARQUABLES DE CD99 .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 30: MECANISMES MOLECULAIRES DIFFERENTS SELON L'ACTIVATION DE L'ISOFORME DE CD99 ...	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 31: MODELE DE CONTROLE PAR CD99 DU TRANSPORT DES MOLECULES HLA DE CLASSE I PAR INTERACTION AVEC LA PROTEINE p230/GOLGINE-245 .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 1: DIVERSITE DE LA TAILLE DE LA FAMILLE CD1 DANS LES ESPECES ETUDIEES .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 2: ANTIGENES LIPIDIQUES PRESENTES PAR LES MOLECULES CD1.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 3: SECRETION DES CYTOKINES ET CHIMIOKINES DANS LES DCs CD1A+ ET CD1A- .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

# SOMMAIRE

**INTRODUCTION**..... ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

**CHAPITRE 1 : LE CMH ET LES MOLECULES DE LA FAMILLE CD1**..... ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

**I. LES MOLECULES DU CMH** ..... **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**

1. *Historique* ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2. *Organisation génomique du MHC* : ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.1. La région de classe I ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2. La région de classe II ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.3. La région de classe III ..... **Erreur ! Signet non défini.**

3. *Polymorphisme et rôles du gène HLA* ..... **Erreur ! Signet non défini.**

3.1. Polymorphisme génétique ..... **Erreur ! Signet non défini.**

3.2. Conséquences du polymorphisme et rôle du gène HLA ..... **Erreur ! Signet non défini.**

4. *Structure et distribution des molécules du MHC I et II* : ..... **Erreur ! Signet non défini.**

4.1. Structure, trafic intracellulaire et distribution des molécules de classe I ..... **Erreur ! Signet non défini.**

4.1.1. Structure du CMH de classe I ..... **Erreur ! Signet non défini.**

4.1.2. Trafic du CMH de classe I ..... **Erreur ! Signet non défini.**

4.1.3. Distribution du CMH de classe I ..... **Erreur ! Signet non défini.**

4.2. Structure, trafic intracellulaire et distribution des molécules de classe II ..... **Erreur ! Signet non défini.**

4.2.1. Structure du CMH de classe II ..... **Erreur ! Signet non défini.**

4.2.2. Trafic du CMH de classe II ..... **Erreur ! Signet non défini.**

4.2.3. Distribution du CMH de classe II ..... **Erreur ! Signet non défini.**

5. *Régulation transcriptionnelle des molécules CMH* : ..... **Erreur ! Signet non défini.**

**II. LES MOLECULES DE LA FAMILLE CD1** ..... **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**

1. *Les gènes du complexe CD1* ..... **Erreur ! Signet non défini.**

1.1. Organisation génomique ..... **Erreur ! Signet non défini.**

1.2. Polymorphisme des gènes CD1 ..... **Erreur ! Signet non défini.**

1.3. Les deux groupes de CD1 ..... **Erreur ! Signet non défini.**

1.4. Régulation de l'expression des gènes CD1 ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2. *Structure des molécules CD1 et interaction avec l'antigène* ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.1. Structure générale ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2. Les ligands de CD1 ..... **Erreur ! Signet non défini.**

3. *Distribution Tissulaire de CD1* ..... **Erreur ! Signet non défini.**

**CHAPITRE 2 : LES CELLULES DENDRITIQUES ET LA PRESENTATION ANTIGENIQUE** ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

**I. LES CELLULES DENDRITIQUES**..... **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**

1. *Généralités* ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2. *Classification des cellules dendritiques humaines* ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.1. Les DCs plasmacytoïdes ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2. Les cellules dendritiques myéloïdes ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.1. Les cellules de Langerhans ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.2. Les cellules dendritiques interstitielles et dermiques ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.3. les DCs des organes lymphoïdes ..... **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.4. Les DCs du sang ..... **Erreur ! Signet non défini.**

3. Modèles de différenciation des cellules dendritiques in vitro.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1 A partir de cellules souches CD34+ .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2 A partir de monocytes .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4. Rôle des cellules dendritiques : pont entre l'immunité innée et adaptative .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.1. Les DCs et l'immunité innée.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4.2. Les DCs et l'immunité adaptative .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
II. PRESENTATION DE L'ANTIGENE PAR LES CELLULES DENDRITIQUES .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
1. La capture et l'internalisation de l'antigène.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2. La présentation par le système du complexe majeur d'histocompatibilité .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5.1. La voie de présentation restreinte par les molécules du CMH de classe II .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2. La voie de présentation restreinte par les molécules du CMH de classe I .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.3. La voie de présentation croisée .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3. La présentation par les molécules CD1.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1. Distribution cellulaire des molécules CD1.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2. Trafic cellulaire des molécules CD1.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.3. Les cellules dendritiques CD1A+ et CD1A- .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
III. ACTIVATION DES LYMPHOCYTE T .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
1. Maturation des cellules dendritiques .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.1 Les changements morphologiques, phénotypiques et fonctionnels .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1.2. Régulation de la présentation antigénique lors de la maturation des cellules dendritiques... <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
2. Migration des cellules dendritiques.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3. Activation des lymphocytes.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.1. La synapse immunologique.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3.2. Activation des cellules T CD1-restreintes.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>CHAPITRE 3 : LA MOLECULE CD99.....</b>	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
I. HISTORIQUE .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
II. CARACTERISATION BIOCHIMIQUE.....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
III. LE GENE MIC-2 .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
1. Organisation génomique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2. Epissage alternatif.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3. Régulation transcriptionnelle .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
IV. STRUCTURE DE LA MOLECULE CD99 .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
1. Structure Générale.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2. Les épitopes extracellulaires et statut de différenciation .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3. Résidus intracytoplasmiques remarquables .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
V. LIGANDS ET FONCTIONS DE LA MOLECULE CD99 .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
1. Ligands de CD99 .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2. Fonctions de CD99 .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.1. Fonctions générales .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2. La transduction du signal médiée par CD99.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.3. CD99 et la régulation des molécules CMH.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>ARTICLE 1 .....</b>	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>ARTICLE 2 .....</b>	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>

<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
<b>ANNEXES</b> .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.