Graduate Research School / université de BORDEAUX

Avis de soutenance

Madame Rarahu MAGAUT

Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

PRL2/PTP4A2, un modulateur des fonctions lymphatiques et de l'inflammation

dirigés par Monsieur Andreas BIKFALVI et Monsieur Michel TREMBLAY
Cotutelle avec l'UNIVERSITÉ McGILL, Montréal (CANADA)

Soutenance prévue le ***vendredi 15 décembre 2023*** à 10h00
Lieu : Goodman Cancer Institute 1160 Avenue des Pins Ouest H3A 1A3, Montréal, Québec, CANADA
Salle : 501

Composition du jury :

M. Andreas BIKFALVI	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. Michel TREMBLAY	Université McGill	Co-directeur de thèse
Mme Catherine MARTEL	Université de Montréal	Rapporteure
M. Vincent GIGUERE	Université McGill	Rapporteur
M. Alexandre DUBRAC	Université de Montréal	Rapporteur
Mme Ebba BRAKENHIELM	Université de Rouen	Examinatrice
Mme Barbara GARMY-SUSINI	Université Toulouse III – Paul Sabatier	Examinatrice

Mots-clés : Vaisseaux lymphatiques, PRL2, Inflammation, Protéines tyrosine phosphatases, Lymphoedème, Cancer

Résumé :
Les vaisseaux lymphatiques sont essentiels pour la circulation des fluides, le transport des cellules immunitaires et l'absorption des lipides alimentaires. Un disfonctionnement du système lymphatique vasculaire est relié au développement de graves maladies telles que le lymphoedème ou les cancers métastatiques. Récemment, il a été montré que la protéine tyrosine phosphatase PRL2 (PTP4A2) régule le développement vasculaire sanguin1. Etant donné les similarités entre les vaisseaux lymphatiques et sanguins, nous avons émis l'hypothèse que PRL2 pourrait également jouer un rôle importante dans les vaisseaux lymphatiques. Dans le chapitre 2, nous démontrons que la réduction d'expression de PRL2 dans les cellules endothéliales lymphatiques (CELs) induit une diminution radicale de la prolifération, la migration et le bourgeonnement des cellules. PRL2 régule de façon critique les voies de signalisation in CELs. Après une stimulation avec VEGF-C ou VEGF-A, l'absence de PRL2 régule la signalisation de ERK et Akt. De plus, la signalisation en aval de Notch1/DLL4 est également inhibée dans ces cellules. Dans le chapitre 3, une souris avec une délétion inductible et spécifique de PRL2 dans les CELs est décrite dans le but d'étudier le rôle de PRL2 dans la morphogenèse des vaisseaux lymphatiques. Avec un modèle de lymphoedème secondaire chez ces souris, l'œdème est plus prononcé chez les souris avec une délétion de PRL2 dans les CELs. L'infiltration des cellules immunitaires, particulièrement des cellules T, a été modifiée. Même sans lymphoedème, les cellules T CD4+ et CD8+ sont plus abondantes dans la peau des souris avec une délétion de PRL2 dans les CELs, ce qui suggère un dérèglement au niveau du recrutement des cellules immunitaires dans la peau. Dans le chapitre 4, nous décrivons comment la délétion de PRL2 dans les CELs affecte le développement d'une tumeur. Bien que nous n'ayons observé aucune différence significant pour la croissance de la tumeur, il y a significantment plus de métastases dans les ganglions lymphatiques lorsque l'expression de PRL2 est réduite dans les CELs. De façon similaire aux résultats sur

le lymphoedème, un nombre plus important de cellules immunitaires était présent dans les tumeurs, composées principalement de macrophages et de cellules T. Cette augmentation d'infiltration des cellules immunitaires et l'expression de PD-L1 favorise un microenvironnement tumoral immunosuppressif. Dans l'ensemble, le travail présenté dans cette thèse identifie PRL2 comme un modulateur des fonctions lymphatiques et de l'inflammation qui sont impliquées dans plusieurs maladies.