

Avis de Soutenance

Monsieur Alexandre GUY

Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Rôle des cellules endothéliales avec mutation JAK2V617F et des polynucléaires neutrophiles dans la physiopathologie de la thrombose des néoplasies myéloprolifératives.

dirigés par Madame Chloé JAMES

Soutenance prévue le **mardi 20 novembre 2018** à 14h00

Lieu : Unité INSERM 1034 Hôpital Haut-Lévêque 1, avenue Magellan 33600 Pessac
salle de réunion

Composition du jury proposé

Mme Chloé JAMES	Université de Bordeaux	Directeur de these
Mme Nadine AJZENBERG	Université Paris Diderot	Rapporteur
M. Christophe DUBOIS	Université Aix-Marseille	Rapporteur
M. Patrick BLANCO	Université de Bordeaux	Examineur
Mme Valérie UGO	Université d'Angers	Examineur
M. Jean-François VIALARD	Université de Bordeaux	Invité

Mots-clés : Thrombose, Néoplasies myéloprolifératives, Cellules endothéliales, Polynucléaires neutrophiles, NET, Mutation JAK2V617F

Résumé :

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont des maladies hématologiques acquises de la cellule souche hématopoïétique (CSH) caractérisées par une prolifération accrue de cellules sanguines. Une mutation activatrice de la protéine JAK2 (JAK2V617F) a été identifiée chez plus de 50% des patients. La survenue de thromboses au niveau artériel et veineux constitue une des principales complications au cours de ces maladies. Au cours d'un premier axe de travail, nous avons souhaité étudier les conséquences sur la physiopathologie de la thrombose de la présence de la mutation JAK2V617F dans les cellules endothéliales (CE). Utilisant deux approches complémentaires, in vitro avec l'utilisation de cellules endothéliales veineuses, et in vivo avec l'utilisation d'un modèle murin permettant la présence de la mutation JAK2V617F dans le compartiment endothélial, nous avons démontré que la présence de CE JAKV617F favorisait la survenue de thrombose. Cette augmentation de la survenue de thrombose était médiée par une augmentation de l'adhésion des leucocytes au niveau des CE JAK2V617F, secondaire à une augmentation d'expression de P-Sélectine à leur surface. Ce travail a permis de mettre en évidence un nouveau mécanisme de la physiopathologie de la thrombose au cours des NMP JAK2V617F. Au cours d'un second axe de travail, nous avons étudié les polynucéaires neutrophiles (PNN) et le phénomène de NETose (formation de neutrophil extracellular traps ou NET) au cours des NMP. Nous avons démontré que la formation de NET était augmentée dans une cohorte de patients avec NMP, tout comme des marqueurs indirects de NETose (ADN plasmatique, MPO-ADN plasmatique). Nous avons mis en évidence que les taux de MPO-ADN plasmatique étaient plus élevés chez les patients avec antécédents de thrombose par rapport aux patients sans. Nous avons confirmé ces résultats à l'aide de deux modèles murins différents dans lesquels nous avons également retrouvé une formation de NET augmentée. Nous avons mis en évidence que cette formation de NET participait à la physiopathologie de la thrombose, l'administration de DNase entraînant une réduction de la survenue de thrombose. Enfin, nous avons démontré que les plaquettes JAK2V617F stimulaient la production de NET par les PNN JAK2V617F, suggérant une collaboration de ces deux types cellulaires au cours de la physiopathologie de la thrombose des NMP.

