

# Avis de Soutenance

Madame Guénaëlle LAMIRAL

## Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés  
*Caractérisation d'un nouveau mécanisme de régulation de la maturation autophagique médiée par les récepteurs autophagiques*

Travaux dirigés par Monsieur Mathias FAURE

Soutenance prévue le **jeudi 26 mars 2026** à 14h00

Lieu : Amphithéâtre Pasteur, Tour CERVI, CIRI 21 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon

### Composition du jury proposé

M. Mathias FAURE	Professeur des universités	Université Claude Bernard Lyon 1	Directeur de thèse
Mme Aurore CLAUDE-TAUPIN	Chargée de recherche	INSERM Paris	Rapporteuse
Mme Isabelle VERGNE	Chargée de recherche	CNRS Toulouse	Examinatrice
M. Matteo BONAZZI	Directeur de recherche	CNRS Montpellier	Rapporteur
Mme Carole KRETZ	Professeure des universités	Université Claude Bernard Lyon 1	Examinatrice

**Mots-clés :** Autophagie, Maturation, Ubiquitination

### Résumé :

L'autophagie est un processus cellulaire essentiel à l'homéostasie, responsable de l'élimination de composants cytosoliques obsolètes et de microbes intracellulaires par la voie lysosomale. Les cargos à éliminer sont reconnus par des récepteurs autophagiques et séquestrés dans des vésicules nouvellement formées appelées autophagosomes, destinées à fusionner avec la voie endolysosomale pour former des autolysosomes, sites de la dégradation. Cette étape de fusion, appelée maturation autophagique, peut être régulée par des récepteurs autophagiques tels que NDP52, TAX1BP1 et OPTN, selon des modalités encore peu connues. Dans l'objectif d'identifier un mécanisme de régulation de ce processus, nous avons étudié la protéine RNF11 (RING Finger Protein 11), capable d'interagir spécifiquement avec les récepteurs autophagiques impliqués dans la maturation autophagique. Nos résultats indiquent que RNF11 est un régulateur positif de la maturation des autophagosomes ce qui se traduit notamment par son rôle essentiel dans le contrôle de la bactérie invasive *Salmonella Typhimurium*, sensible à l'autophagie. De manière intéressante, RNF11 possède un motif PPxY qui lui permet d'interagir avec des E3 ubiquitine ligases de la famille NEDD4 (Neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 4). Parmi elles, nous avons identifié la protéine WWP2 comme agissant en coopération avec RNF11 dans la maturation autophagique. Nous avons démontré que la localisation endosomale de RNF11, ainsi que sa capacité à interagir avec WWP2 sont cruciales pour sa fonction autophagique. De manière

intéressante, WWP2 a été décrite comme régulant l'ubiquitination du récepteur NDP52. Nous avons observé que l'activité catalytique de WWP2 (WW domains-containing Protein 2) est importante pour sa fonction autophagique et pour contrôler la prolifération de Salmonella. Ainsi, nos travaux ont permis l'identification de deux facteurs participant à la fusion de l'autophagosome avec la voie endolysosomale et, plus largement, un nouveau mécanisme de régulation de la maturation des autophagosomes médiée par les récepteurs autophagiques pour lutter contre les infections microbiennes.

**Summary:**

Autophagy is an essential cellular process that maintains cell homeostasis by eliminating obsolete cytosolic components and intracellular pathogens via the lysosomal pathway. Autophagic cargoes are recognized by autophagy receptors and sequestered within newly formed vesicles called autophagosomes, which subsequently fuse with the endolysosomal pathway to form autolysosomes, where degradation occurs. This fusion step, known as autophagosome maturation, can be regulated by autophagy receptors such as NDP52, TAX1BP1 and OPTN. However, the underlying mechanisms remain poorly understood. To identify a regulatory mechanism governing this process, we studied RNF11 (RING Finger Protein 11), a protein known to specifically interact with the three autophagy receptors involved in autophagosome maturation. Our results indicate that RNF11 acts as a positive regulator of autophagosome maturation and plays an essential role in controlling intracellular replication of the autophagy-sensitive invasive bacteria Salmonella Typhimurium. Interestingly, RNF11 contains a PPxY motif that mediates interactions with NEDD4 (Neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 4) family ubiquitin ligases. Among these, we identified WWP2 (WW domains-containing Protein 2) as cooperating with RNF11 during autophagosome maturation. We further show that RNF11 endosomal localization and its ability to interact with WWP2 are crucial for its autophagic function. Consistent with previous reports describing WWP2 as a regulator of NDP52 ubiquitination, we found that WWP2 catalytic activity is substantial to control Salmonella Typhimurium intracellular growth. Together, our findings identify RNF11 and WWP2 as key factors promoting autophagosome fusion with the endolysosomal pathway and reveal a new regulating mechanism of autophagy receptors-mediated autophagosome maturation in host defence against intracellular pathogens.