

# Avis de Soutenance

Monsieur Mathis NOZAIS

Biologie-Santé - Spécialité Bioinformatique et Génomique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Analyses multi-omiques des processus de leucémogénèse des thymocytes murins et humains*

dirigés par Madame Dominique PAYET-BORNET et Madame Delphine POTIER

Soutenance prévue le **lundi 14 octobre 2024** à 14h00

Lieu : CIML Luminy - 163 Av. de Luminy, 13009 Marseille

Salle : Amphitheatre

## Composition du jury proposé

Mme Dominique PAYET-BORNET	Aix Marseille Université, CRCM	Directrice de thèse
M. Touati BENOUKRAF	Memorial University of Newfoundland	Rapporteur
M. Jean-Francois PEYRON	Université Côte d'Azur, Centre méditerranéen de médecine moléculaire	Rapporteur
Mme Delphine POTIER	Aix Marseille Université, CRCM	Co-directrice de thèse
M. Denis THIEFFRY	Université Paris Sciences et Lettres, IBENS	Examineur
M. Romain FENOUIL	Aix Marseille Université, CIML	Invité

**Mots-clés :** scRNA-seq, Thymopoïèse, Leucémie, multi-omiques, WES,

## Résumé :

La leucémie aiguë lymphoblastique T (LAL-T) reste à ce jour une pathologie de mauvais pronostic. Mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à la transformation maligne des progéniteurs thymiques devrait permettre d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. L'objectif général de ma thèse a été d'utiliser des approches omiques telles que le scRNA-seq et exome-seq afin de décrypter les processus de leucémogénèse. A l'aide du modèle murin de LAL-T Pten<sup>del</sup> (dans lequel le gène Pten est inactivé dans les thymocytes), j'ai tout d'abord étudié l'interaction fonctionnelle de PTEN et de MYC. Mes résultats montrent que MYC est absolument requis i) pour la leucémogénèse médiée par la perte de PTEN et ii) pour la différenciation des cellules T naïves en cellules T effectrices. Par ailleurs, l'analyse scRNAseq des thymocytes Pten<sup>del</sup> a révélé des gènes différentiellement exprimés associés aux cellules leucémiques. J'ai alors entrepris de définir la pertinence de certains de ces gènes dans la pathogénèse humaine. Je me suis concentré sur des gènes de la famille BEX (Brain Expressed X-Linked). Nous avons tout d'abord validé l'expression ectopique de ces gènes dans les LAL-T humaines, puis nous montrons que cette expression est associée aux LAL-T TAL1<sup>+</sup>. De plus, nos données indiquent que BEX interagit avec le complexe TAL1 et donc serait impliqué dans l'oncogénèse des LAL-T. Une partie de mes travaux visait à étudier, par scRNAseq et exome-seq, des échantillons primaires humains. Dans ce contexte,

je me suis focalisé sur les leucémies de phénotype mixte (MPAL) présentant des marqueurs des lignées T et M. Cette étude m'a permis d'aborder l'hétérogénéité intra-tumorale, l'évolution clonale et les mécanismes de résistance associés.

**LE DOYEN**  
  
**Georges LEONETTI**