

Avis de Soutenance

Madame Julie QUESSADA

SCIENCES DU VIVANT Biologie du Cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Hétérogénéité clonale et nouveaux marqueurs dans l'oncogenèse des leucémies aiguës lymphoblastiques T

dirigés par Madame Dominique PAYET-BORNET et Madame Marie LOOSVELD

Soutenance prévue le **jeudi 04 décembre 2025** à 13h30

Lieu : Faculté des sciences médicales et paramédicale Site Timone 27 Boulevard Jean Moulin 13005
Marseille

Salle : de Thèse 2

Composition du jury proposé

Mme Dominique PAYET-BORNET	CRCM - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Aix Marseille Université	Directrice de thèse
Mme Marie-Laure ARCANGELI	Institut Gustave Roussy, Université Paris Saclay	Rapporteuse
M. Philippe KASTNER	IGBMC, Université de Strasbourg	Rapporteur
M. Stéphane MANCINI	MOBIDIC, Université de Rennes	Président
M. Pierre-Emmanuel MORANGE	C2VN, Aix Marseille Université	Examineur
Mme Marie LOOSVELD	CIML - Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Aix Marseille Université	Co-directrice de thèse

Mots-clés : LAL-T, Leucémogénèse, BEX, Hétérogénéité clonale, TAL, CD9

Résumé :

Les leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL-T) sont des hémopathies malignes agressives et hétérogènes, caractérisées par la dérégulation de multiples oncogènes et suppresseurs de tumeurs. Au cours de ma thèse, nous avons utilisé des modèles murins, des lignées cellulaires, des échantillons de patients et réalisé des analyses multiomiques, incluant du séquençage à haut débit tel que le single-cell RNA-seq (scRNAseq), afin d'explorer les mécanismes de leucémogénèse, de progression et de résistance. Nous montrons tout d'abord que certains gènes de la famille BEX (BEX1, BEX2, BEX5) présentent une expression ectopique dans les LAL-T, particulièrement dans le sous-groupe TAL1⁺. Afin d'explorer leur rôle fonctionnel, nous avons inactivé, grâce à la technologie CRISPR-Cas9, les gènes BEX1, BEX2 et BEX5, dans la lignée cellulaire Jurkat. Ce triple knockout BEX1/2/5 conduit à une dérégulation de plusieurs gènes cibles de TAL1. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que les gènes BEX pourraient contribuer à l'oncogenèse des LAL-T humaines en agissant comme cofacteurs au sein du complexe TAL1. Par ailleurs, notre étude du modèle murin Pten-déficient a révélé une surexpression de Cd9 associée aux cellules tumorales de la rate et non à

celles du thymus. CD9 est une protéine membranaire appartenant à la famille des tétraspanines. Notre analyse d'une cohorte humaine de 30 LAL-T montre que l'expression de la protéine CD9 est hétérogène, qu'elle tend à augmenter lors de la rechute et à être plus élevée dans le sous-type moléculaire TAL1⁺. Fonctionnellement, nous montrons que CD9 favorise la migration des cellules leucémiques et module la biogenèse des vésicules extracellulaires, ce qui suggère son implication dans la dissémination et la persistance de la maladie. Enfin, nous avons investigué l'hétérogénéité intra-tumorale des leucémies aiguës à phénotype mixte lymphoïde T/myéloïde (MPAL T/M) par scRNA-seq. Nous avons tenté d'identifier une signature transcriptomique permettant de distinguer ces leucémies des LAL-T et LAM. L'étude longitudinale met en évidence la persistance et l'évolution de clones lymphoïdes au cours du traitement ou après xélogreffe, soulignant la complexité clonale et la plasticité de ces pathologies. Dans leur ensemble, mes travaux révèlent de nouveaux acteurs moléculaires (BEX, CD9) dans les LAL-T, affinent la compréhension de l'hétérogénéité clonale dans les MPAL T/M et ouvrent des perspectives pour l'identification de biomarqueurs pronostiques et de nouvelles cibles thérapeutiques dans ces pathologies.

LE DOYEN
Georges LEONETTI

