

Le Président de l'Université de Bordeaux,

VU l'arrêté du 25 mai 2016 relatif à la formation doctorale et notamment ses articles 17, 18 et 19

VU les rapports rédigés par :

- Mme Solène EVRARD, Professeure des universités - praticienne hospitalière, Université de Toulouse (Toulouse)
- M. Antonin MARCHAIS, Chargé de recherche, Université Paris-Sud, Orsay (Paris)

SUR la proposition de Monsieur Martin TEICHMANN, Directeur de l'école doctorale Sciences de la Vie et de la Santé,

ARRÊTE

ARTICLE 1 :

Monsieur Nasir Mahmood ABBASI est autorisé à présenter, en soutenance, une thèse de DOCTORAT en Biologie du cancer sur le sujet suivant :

Etude de l'hétérogénéité tumorale dans le syndrome de Sézary par des approches bioinformatiques

ARTICLE 2 :

Le jury est composé de :

- Mme Solène EVRARD, Professeure des universités - praticienne hospitalière, Université de Toulouse (Toulouse), Rapporteur
- M. Antonin MARCHAIS, Chargé de recherche, Université Paris-Sud, Orsay (Paris), Rapporteur
- Mme Laurence LAMANT, Professeure des universités - praticienne hospitalière, Université de Toulouse (Toulouse), Examinatrice
- Mme Domitille CHALOPIN, Maîtresse de conférences, Université de Bordeaux (Bordeaux), Examinatrice
- Mme Audrey GROS, Professeure des universités - praticienne hospitalière, Université de Bordeaux (Bordeaux), *Directrice de thèse*
- M. Slim KARKAR, Maître de conférences, Université de Bordeaux (Bordeaux), Co-Directeur

ARTICLE 3 :

La soutenance aura lieu le **mardi 23 juin 2026** - Bâtiment CARF (ex-CGFB) - Salle de Conférence 146 Rue Léo Saignat, 33000 Bordeaux

Talence, le **16 JUIN 2026**

Le Président de l'Université de Bordeaux

Dean LEWIS

Par délégation de signature,

La Directrice administrative et financière
du collège des écoles doctorales

Aurore CHENEVOY



Avis de soutenance

Monsieur Nasir Mahmood ABBASI

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Etude de l'hétérogénéité tumorale dans le syndrome de Sézary par des approches bioinformatiques

dirigés par Madame Audrey GROS et Monsieur Slim KARKAR

Soutenance prévue le **mardi 23 juin 2026** à 14h00

Lieu : 146 Rue Léo Saignat, 33000 Bordeaux

Salle : Bâtiment CARF (ex-CGFB) - de Conférence

Composition du jury :

Mme Audrey GROS	Université de Bordeaux	Directrice de thèse
M. Slim KARKAR	Université de Bordeaux	Co-directeur de thèse
Mme Solène EVRARD	Université de Toulouse	Rapporteuse
M. Antonin MARCHAIS	Université Paris-Sud, Orsay	Rapporteur
Mme Laurence LAMANT	Université de Toulouse	Examinatrice
Mme Domitille CHALOPIN	Université de Bordeaux	Examinatrice

Mots-clés : Hétérogénéité tumorale, scRNAseq, Lymphome cutané,

Résumé :

Résumé Le syndrome de Sézary (SS) est une variante leucémique rare et agressive du lymphome cutané à cellules T (LCT), caractérisée par la présence de lymphocytes T CD4⁺ clonaux circulants. Si l'hétérogénéité transcriptionnelle a été largement étudiée dans des échantillons de patients, la caractérisation multi-omique de modèles de lignées cellulaires dérivées de patients est restée limitée en raison de l'absence de lignées cellulaires reproduisant fidèlement les caractéristiques moléculaires et phénotypiques observées chez les patients. Un profilage multi-omique unicellulaire, incluant le transcriptome, la quantification des protéines de surface et l'analyse de la diversité et de l'expansion clonale des lymphocytes T sur sept lignées cellulaires dérivées de trois patients atteints de SS a été réalisé. Cette méthodologie a permis de confirmer l'hétérogénéité au sein des lignées de SS sur le plan transcriptomique et métabolique. Nous avons également souhaité caractériser le phénotype et l'état fonctionnel des cellules de Sézary, mettant en évidence selon les lignées une signature de type Th1, Th2 ou T-reg. Aussi, les méthodes d'annotation conventionnelles n'ayant pas permis de définir précisément le phénotype des cellules, une approche par trajectoire pseudotemporelle basée sur un référentiel constitué de cellules T CD4⁺ de donneurs sains a révélé que les cellules de Sézary se distribuent le long du continuum de différenciation des lymphocytes T CD4⁺, couvrant les états naïf, TCM et TEM/Temra. L'analyse des facteurs de transcription a identifié trois états régulateurs dominants : un programme inflammatoire/de survie associé à NF- κ B/AP-1, un état prolifératif associé à MYC/E2F avec une régulation négative constante de FOXO1, et un état de réponse à l'interféron (IRF1, STAT2). L'analyse d'expression différentielle a révélé une surexpression de gènes impliqués dans le métabolisme et la prolifération (SLC25A5, COX5A, GTSF1, YWHAH et CLIC1) et une sous-expression des gènes de signalisation immunitaire (FOXP1, CD247 et IL7R) et des régulateurs négatifs de la prolifération et de la survie des lymphocytes T (PIK3IP1, TXNIP, RASA3 et plusieurs membres de la famille ZFP) dans les cellules de Sézary. Notamment, le gène CLIC1 (Chloride Intracellular Channel 1) codant pour un canal chlorure de membrane impliqué dans l'homéostasie redox, la prolifération et la survie cellulaire a été retrouvé surexprimé dans toutes les lignées cellulaires par rapport aux lymphocytes T CD4⁺ normaux. Le blocage in vitro par l'inhibiteur IAA-94 a montré une réduction de la croissance des lignées cellulaires, confirmant le rôle de CLIC1.

dans l'homéostasie redox et la survie cellulaire. L'analyse ligand-récepteur a identifié des interactions récurrentes médiées par les chimiokines dans les impliquant notamment l'axe CCL5-CCR4, ainsi qu'une signalisation constante associée à CXCL10. Ces résultats démontrent que l'hétérogénéité tumorale précédemment décrite dans les échantillons primaires de patients est conservée in vitro, confirmant la pertinence de ces lignées cellulaires comme modèles pour les essais fonctionnels. Enfin, la surexpression de CLIC1 et son implication dans la biologie tumorale suggèrent que son inhibition pourrait constituer une stratégie thérapeutique dans le syndrome de Sézary.