

Formulaire de stage (sur une page maximum)
Parcours M2 GGBS 2023-24

Laboratoire : CRCI2NA Intitulé/N° d'équipe : Equipe 7 Stress adaptation and Tumor escape

Nom-Prénom de l'encadrant : Juin Philippe / Gautier Fabien

Courriel de l'encadrant : philippe.juin@univ-nantes.fr fabien.gautier@univ-nantes.fr

Titre du stage : Analyse des profils cellulaires résistants par transcriptomique spatiale dans les cancers du sein réfractaires aux traitements.

Résumé du projet proposé :

Les récentes descriptions, en single cell RNA seq, des cancers du sein supporte une vision de ces tumeurs comme des « pseudo-glandes mammaires » où co-existent des cellules épithéliales de types/états distincts (Wu et al. Nature Genet 2021). Elles montrent une grande hétérogénéité transcriptionnelle intra-tumorale, sous tendue par la présence conjointe de cellules tumorales de sous types/états distincts, s'excluant mutuellement au niveau spatial. L'organisation des cellules malignes, est également sous tendue par la présence des cellules stromales, endothéliales et immunitaires non malignes mais pathogéniques (fibroblastes activés, néo-vascularisation, immunité pro-tumorale) également organisés au niveau spatial.

Le but général de notre équipe (Labelisée par La ligue contre le Cancer, SIRIC Nantes-Angers) est d'identifier de nouvelles vulnérabilités dans les écotypes cancéreux mammaires qui sont encore réfractaires au traitement, liées à l'agressivité intrinsèque des cellules malignes et/ou à des communications intercellulaires pro-tumorales. Prenant en compte l'hétérogénéité cellulaire des cancers du sein, nous explorons des populations qui, bien que minoritaires, pourraient être déterminantes (e.g. cellules souches cancéreuses ou invasives, cellules de soutien au cellules souches cancéreuses...).

Les atlas « single cell » actuellement disponibles des cancers du sein restent peu utiles pour identifier des vulnérabilités spécifiques car les profils d'expression d'ARN permettent de typer les cellules (épithéliale basal, fibroblastes, lymphocytes...sur la base de signatures consensuelles) mais pas de prédire leur sensibilité aux traitements, a fortiori à des traitements expérimentaux, non rentrés en cliniques, car il n'existe pas de signature d'expression génique associée .

Notre équipe a développé des cultures organoïdes dérivées de cancer du sein constituées de cellules malignes qui présentent des profils transcriptionnels comparables à ceux des cellules malignes tumorales (intégration single cell RNAseq et données single cell RNAseq d'expression publique). Les études sur organoïdes nous ont permis d'identifier des sous populations cellulaires sélectionnées ou contre sélectionnées par diverses drogues, dont les profils d'expression génique définissent donc des signatures de résistance ou de dépendance absolument inédites.

Le but de ce stage sera :

- d'identifier dans les données d'expression « bulk » disponibles les caractéristiques transcriptomiques, génomiques et cliniques ainsi que les compositions cellulaires associées à la résistance ou la dépendance (signature, GSEA, TCGA, cybersort)
- d'étudier si les cellules résistantes et dépendantes engagent des contacts avec des types cellulaires spécifiques en analysant des données de transcriptomique spatiale (e.g. Wu et al.) publiées et disponibles.

Les analyses seront réalisées essentiellement via des bibliothèques R communément utilisées en transcriptomique singlecell (Seurat, InferCNV, Scenic).