

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

Laboratoire : **CRCI²NA** Intitulé/N° d'équipe : **reMoVE-B / #11**

Nom-Prénom de l'encadrant : **Tessoulin Benoit / Chiron David**

Courriel de l'encadrant : benoit.tessoulin@chu-nantes.fr / david.chiron@univ-nantes.fr

Titre du stage : **Études des microenvironnements immunitaires du Lymphome B du Manteau par 'single-cell' RNA-seq et déconvolution de données 'bulk'**.

Résumé du projet proposé :

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une hémopathie B mature rare ayant pour caractéristique d'être à la fois agressive et incurable dans la majorité des cas. Ainsi de nouvelles stratégies s'avèrent nécessaires pour contrecarrer cette résistance et les rechutes systématiques associées. Ces 2 dernières décennies, la plupart des études se sont concentrées sur les anomalies génomiques structurelles et fonctionnelles de cette pathologie, ce qui a conduit à caractériser l'origine moléculaire, les facteurs impliqués dans son évolution clinique hétérogène ainsi que des marqueurs de la résistance à différents traitements (*Nadeu et al, Blood 2020*). Contrairement à ces anomalies intrinsèques aux cellules tumorales, le dialogue entre le LCM et ses microenvironnements était, jusqu'à récemment, largement ignoré. Nos résultats de ces dernières années montrent clairement un impact des écosystèmes immunitaires dans la biologie du LCM (*Chiron et al, Blood 2016, Decombis et al Blood 2022, Decombis et al, Haematologica 2022, Tessoulin et al, Front Oncol 2019*). Cependant nous n'avons aujourd'hui que très peu d'information sur la nature précise et la composition des différents écosystèmes des cellules de LCM. Bien que les stratégies de scRNA-seq se soient démocratisées pour l'étude des écosystèmes, leur utilisation reste limitée en termes de nombre de tumeurs analysables et est impossible à appliquer sur des échantillons anciens. C'est pourquoi, le développement d'outils à même de généraliser certaines découvertes issues du scRNA-Seq sur des échantillons séquencés en « bulk » (toute la tumeur, avec tous les types cellulaires), est indispensable au développement des connaissances de ce microenvironnement.

Afin de mieux caractériser ces lymphomes, nous séquençons actuellement à la résolution cellule unique des échantillons de LCM au sein de leur écosystème médullaire (n=6) ou ganglionnaire (n=8) (10X Genomics). Les principaux objectifs de ce stage seront :

- 1) L'analyse de ces jeux de données scRNA-seq à travers l'utilisation de pipelines standards (Architecture Bird, Seurat, Metacell, ...).
- 2) De définir des matrices de signatures transcriptomiques des populations immunitaires (lymphoïdes et myéloïdes) associées au LCM.
- 3) De définir la meilleure granulosité de déconvolution par cross-validation avec les données de cytométrie et d'appliquer ces signatures sur des cohortes plus importantes grâce à la technique de déconvolution de RNA-seq bulk (CibersortX, <https://cibersortx.stanford.edu/>, *Newman et al. Nat Biotech 2019*). Une intention particulière sera portée aux jeux de données associés à des annotations cliniques afin de définir leur impact pronostique (ex : essai LyMa).

Ce projet est à l'interface entre la recherche fondamentale (Dr Chiron, CNRS) et translationnelle (Dr Tessoulin, CHU). Il s'effectuera en collaboration proche avec une étudiante en thèse (Candice Madiot), un support bio-informatique interne à l'équipe pour les scRNA-seq (Céline Bellanger) et le support du Dr Tessoulin pour les stratégies de déconvolution.