

**Sujet stage M1:** Analyse d'activités cellulaires en single-cell dans des populations cancéreuses et étude de la diversité phénotypique

**Responsable :** Pierre Martinez

**Coordonnées :** pierre.martinez@lyon.unicancer.fr

Laboratoire « EMT et plasticité de la cellule cancéreuse » Inserm UMR1052, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

Le cancer est une maladie évolutive, où les cellules continuent de s'adapter et d'acquérir de nouvelles altérations génétiques [1]. Ce processus évolutif génère nécessairement de la diversité au sein des cellules cancéreuses, ce qui entraîne une résistance thérapeutique [2]. La quantification précise de la diversité peut pourtant permettre de déterminer le potentiel évolutif des tumeurs et lésions pré-malignes, et est donc pertinente au niveau clinique [3]. Les technologies de single-cell offrent maintenant une résolution sans précédent pour caractériser cette hétérogénéité intra-tumorale. Bien que l'hétérogénéité génétique soit relativement simple à calculer selon la distribution des mutations dans une population, la diversité phénotypique est plus complexe et plus dynamique, avec une absence de mesure standard. Les méthodes existantes se basent en général sur la classification des cellules en des catégories soient inférées via des hiérarchies de tissus normaux, soit via la définition d'un nombre arbitraire de sous-populations dont la pertinence biologique est indéterminée. Ces méthodes ne prennent pas en compte le contexte évolutif dans lequel le cancer se développe, où les cellules dérèglent des mécanismes cellulaires existants afin de développer de phénotypes malins et anormaux [4,5].

Le stage proposé s'intègre dans un projet à plus long terme, dont le but est de quantifier la diversité phénotypique en déterminant ce que les cellules font, plutôt que ce qu'elles sont. Cela se basera sur l'étude de signatures transcriptomiques liées à des activités cellulaires fondamentales dans des données publiques d'expression en single-cell. Il est prévu pour un étudiant de M1 motivé avec de bonnes connaissances bioinformatiques et un intérêt pour l'évolution du cancer, désirant effectuer un stage long (3-4 mois, rémunéré par gratification). Les candidats désirant effectuer une thèse par la suite sont fortement encouragés à postuler.

#### Le but du stage

1/ Mesurer les activités de chaque cellule sur des données d'expression single-cell, à l'aide de signatures d'expression existantes

2/ Définir une description codifiée du phénotype de chaque cellule

3/ Quantifier la diversité phénotypique de chaque population à l'aide de cette description

4/ Comparaison avec d'autres méthodes de classification phénotypique

#### Compétences requises

Le projet implique de la programmation en R, dont la maîtrise est impérative. Des notions d'analyse d'expression RNA-seq (si possible en single-cell), des outils d'analyse en ligne (GSEA) et l'utilisation d'ensembles de données larges et hétérogènes sont souhaitables.

#### Références

[1] Greaves, M., & Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. *Nature*, 481(7381), 306–13. <https://doi.org/10.1038/nature10762>

[2] Gerlinger, M., Rowan, A. J., Horswell, S., Larkin, J., Endesfelder, D., Gronroos, E., ... Swanton, C. (2012). Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *The New England Journal of Medicine*, 366(10), 883–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113205>

[3] Martinez, P., Mallo, D., Paulson, T. G., Li, X., Sanchez, C. A., Reid, B. J., ... Maley, C. C. (2018). Evolution of Barrett's esophagus through space and time at single-crypt and whole-biopsy levels. *Nature Communications*, 9(1), 794. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02621-x>

[4] Davies, P. C. W., & Lineweaver, C. H. (2011). Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors. *Physical Biology*, 8(1), 015001. <https://doi.org/10.1088/1478-3975/8/1/015001>

[5] Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144, 646–674 (2011).