

**UMR Inserm 1052 - CNRS 5286**

Centre Léon Bérard

Directeur : Dr Patrick Mehlen

Dir adjoints : Dr Véronique Maguer-Satta, Pr Charles Dumontet

**Équipes** : (co-encadrement)

**CISTAR** (" Cancer Immune Surveillance and Therapeutic tARgeting"), dirigée par le Dr Christophe Caux

<https://www.crcl.fr/les-departements-scientifiques/departement-echappement-tumoral-resistance-immunite/immunosurveillance-du-cancer-et-ciblage-therapeutique/>

**Plateforme de bioinformatique Gilles Thomas**, dirigée par le Dr Alain Viari

<https://www.synergielyoncancer.fr/nos-realizations/la-plateforme-de-bioinformatique>  
<https://www.crcl.fr/les-plateformes/plateforme-de-bioinformatique-gilles-thomas/>

**Unité** : Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL), UMR INSERM 1052/CNRS 5286 Mixte CLB, Lyon France (<https://www.crcl.fr/>)

- Département TERI (Échappement Tumoral, Résistance et Immunité)
- Plateforme de bioinformatique Gilles Thomas

**Co-encadrants et contacts** :

Marie-Cécile Michallet (équipe CISTAR) : [marie-cecile.michallet@lyon.unicancer.fr](mailto:marie-cecile.michallet@lyon.unicancer.fr)

Roxane Pommier (plateforme bioinformatique) : [roxane.pommier@lyon.unicancer.fr](mailto:roxane.pommier@lyon.unicancer.fr)

**Profil recherché** : Étudiant de master 2 avec de solides connaissances en bioinformatique et biostatistiques, notamment avec les langages R/Python.

**Période** : 12 mois, disponible à partir de septembre 2023

**Titre du projet** : Développement d'une interface interactive et adaptation de méthodologies single-cell RNASeq pour l'analyse transcriptomique bulk RNASeq d'un modèle murin de cancer du sein.

**Contexte général du projet** : Malgré le développement de thérapies efficaces, le cancer du sein reste la principale cause de décès par cancer chez les femmes. Il est maintenant bien établi que le microenvironnement tumoral, et notamment le compartiment immunitaire, influence la progression de la tumeur et l'évolution clinique des patients. Les neutrophiles sont apparus comme une cible thérapeutique prometteuse car ces derniers peuvent affecter la progression du cancer *via* leurs propriétés pro- ou anti-tumorales. Notre étude vise à étudier les neutrophiles et leur écosystème aux stades précoces et tardifs du cancer du sein dans le but d'identifier les caractéristiques moléculaires et fonctionnelles spécifiques à la tumeur qui pourraient être ciblées par des immunothérapies afin d'augmenter l'immunité anti-tumorale dans le cancer du sein.

**Données** : Grâce à l'utilisation du modèle murin transgénique *MMTV-Neu* développant des tumeurs mammaires spontanées, nous avons généré des données transcriptomiques (bulk RNASeq), pour différents organes, à différents points temporels. Ces données sont relatives à **i-** la tumeur dans sa globalité (Total), mais également à des cellules isolées spécifiquement par tri cellulaire basé sur la cytométrie en flux : **ii-** les cellules épithéliales tumorales (Epi) et **iii-** les neutrophiles infiltrants la glande mammaire (Neu-MG). Pour comparaison, nous avons également isolé, dans les mêmes souris, **iv-** les neutrophiles du sang (Neu-B) ainsi que **v-** les neutrophiles de la moelle osseuse (Neu-BM). Avec 3 à 5 individus par point temporel (précoce/tardif), 3 organes (MG, sang, BM) et 3 types de cellules (Neu, Epi, Total), l'ensemble de ces données, de très bonne qualité, déjà générées, comprend plus de **70 échantillons**.

**Objectif du projet** : Nous souhaitons mettre en place **une interface interactive d'analyse bulk RNASeq** permettant d'identifier les gènes et les voies moléculaires, spécifiques du neutrophile et de la cellule épithéliale tumorale, associés aux stades précoces et tardifs de la tumorigenèse. En outre, nous aimerions **adapter certaines méthodologies single-cell RNASeq aux données bulk** afin d'inférer les interactions éventuelles entre les différents types cellulaires (**interactome**) et mettre en évidence de potentielles **trajectoires** transcriptionnelles.

**Analyses attendues** :

**1) Développement d'une interface interactive conçue pour l'analyse transcriptionnelle RNASeq bulk** (Shiny, Dash, ...), permettant aux biologistes d'identifier les gènes et les voies moléculaires discriminantes entre les différentes conditions d'intérêt. Cette interface sera, dans un premier temps, adaptée particulièrement à ce jeu de données, mais pourra, dans un deuxième temps, être généralisé pour correspondre de façon plus globale, aux données RNASeq variées disponible dans l'équipe. Cette interface permettra d'effectuer des analyses de différents types :

- Analyse non-supervisée et approche multidimensionnelle (ACP, UMAP, Clustering ...)
- Expression différentielle et enrichissement en voies (« pathways ») spécifiques (DESeq, ORA, GSEA)
- Scores de signatures transcriptionnelles (ssGSEA, GSVA)
- Déconvolution de l'infiltrat immunitaire (Quantiseq, MCP Counter)
- Visualisation et mise en forme intégrative des résultats.

**2) Adaptation et mise en application sur des données RNASeq bulk d'outils méthodologiques utilisés en single-cell RNASeq :**

- Trajectoires transcriptionnelles
- Interaction entre les types cellulaires (Interactome)