

Analyses bioinformatiques de la leucémogénèse par des approches single-cell-RNAseq/ RNA-seq.

Encadrement : Jean-François Peyron (DR Inserm), Anthony Kypraios (Ingénieur Bioinformaticien) | C3M Nice : <https://www.c3m-nice.fr/>.

Thèse envisageable.

Les **leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL-T)** pédiatriques sont des hémopathies malignes très agressives. En dépit de l'utilisation de traitements puissants associant plusieurs drogues, une résistance peut apparaître dans 15-20% des cas, conduisant la moitié de ces enfants vers une issue fatale en l'absence de traitements spécifiques.

La caractérisation des mécanismes moléculaires dérégulés, associés à la résistance est donc indispensable pour la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et de biomarqueurs.

Pour cela nous analyserons les signatures d'expression de gènes associées à l'évolution de la leucémie, à la résistance aux traitements, aux rechutes.

Les signatures sont générées par une technique d'analyse transcriptomique à l'échelle de la cellule unique (single-cell-RNAseq, méthode 10XGenomics, collaboration plateforme UCAGenomiX) qui permet une analyse profonde de l'hétérogénéité transcriptomique des échantillons leucémiques. Des données de RNAseq de l'échantillon global sont également disponibles.

Nous disposons de trois types de modèles d'études complémentaires :

- cellules primaires de LAL-T pédiatrique provenant de patients au diagnostic ou après rechute.
- cellules de PDX (Patient-derived xenograft : cellules primaires de LAL-T transplantées et maintenues dans des souris immunodéficientes NSG.
- cellules leucémiques tPTEN-/- provenant d'un modèle murin de LAL-T (invalidation du suppresseur de tumeurs PTEN dans les lymphocytes T).

La combinaison des modèles et des méthodes d'analyse doit nous permettre de mettre en évidence les gènes dérégulés lors de la leucémogénèse et leur implication dans la résistance aux traitements et les rechutes. Les cibles potentielles seront analysées ensuite dans le wet-lab.

Le(a) candidat(e) (M2) devra avoir de bonnes bases théoriques en bioinformatique.

Il utilisera les algorithmes : GO, GSEA pour identifier fonctions cellulaires et voies de signalisation associées à la rechute, R/Seurat pour l'analyse et la modélisation des données single-cell, SCENIC pour mettre en évidence l'implication des facteurs de transcription, Velocity pour évaluer les destins cellulaires. D'autres packages R seront utilisés pour identifier spécifiquement de fonctions cellulaires (métabolisme, réponses immunes).

Le(a) candidat(e) devra être capable de travailler de façon autonome, tout en interagissant avec les chercheurs et cliniciens de l'équipe et des bioinformaticiens hors site.

Contact : Jean-Francois.Peyron@unice.fr / kypraios@insa-toulouse.fr

Bonnet R, Nebout M, Brousse C, Reinier F, Imbert V, Rohrlich PS, Peyron JF. New Drug Repositioning Candidates for T-ALL Identified Via Human/Murine Gene Signature Comparison. *Front Oncol*. 2020 Nov 9;10:557643. doi: 10.3389/fonc.2020.557643. PMID: **33240808**

Stubbington MJT, Rozenblatt-Rosen O, Regev A, Teichmann SA. Single-cell transcriptomics to explore the immune system in health and disease. **Science**. 2017. 358. 58-63.
DOI: [10.1126/science.aan6828](https://doi.org/10.1126/science.aan6828). PMID: 28983043