

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Caractérisation du remodelage cellulaire et moléculaire du microenvironnement muqueux au cours des états précancéreux digestifs humains		3 mots-clés : immunologie muqueuse digestive, lésions précancéreuses humaines, prévention
Unité/équipe encadrante : Équipe 1 CR2TI Inserm UMR1064		
Directeur de thèse : Jérôme MARTIN		N° de tél : 02 76 64 39 56 Mail : jerome.martin@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Le cancer est la première cause de mortalité à l'échelle mondiale. En particulier, les cancers touchant le tractus digestif, incluant le cancer colorectal et le cancer gastrique, sont fréquents, responsables d'une importante mortalité, et leur incidence est en augmentation constante à l'échelle mondiale. Les lymphocytes T jouent un rôle central dans les réponses immunitaires permettant l'élimination des cellules tumorales mais ces réponses sont dérégulées chez les patients pour lesquels le cancer n'est plus contrôlé. Les immunothérapies ciblant des récepteurs inhibiteurs (« checkpoints inhibiteurs ») exprimés par les lymphocytes T permettent de restaurer l'efficacité des réponses immunitaires anti-tumorales. Le succès des immunothérapies a ainsi révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer, et la compréhension qu'il est possible de lutter contre les tumeurs en exploitant les mécanismes immunitaires naturellement présents dans le microenvironnement tumoral a contribué à un changement de paradigme significatif en oncologie. Les bénéfices issus des traitements d'immunothérapies actuellement disponibles semblent toutefois encore limités chez les patients atteints d'adénocarcinomes à localisations digestives. Au-delà du développement de stratégies thérapeutiques à visée curative plus efficaces pour ces cancers, un enjeu majeur repose donc sur la possibilité d'en optimiser la prévention. Agir en amont de la transformation maligne permettrait en effet d'améliorer considérablement le pronostic de ces patients. Dans le cas du cancer gastrique et du cancer colorectal, la progression jusqu'au stade tumoral passe majoritairement par la progression de stades précancéreux définis morphologiquement. Les éléments contrôlant la stabilité ou le risque d'évolution des lésions précancéreuses ne sont cependant encore qu'imparfaitement connus. Bien que le risque de transformation augmente avec la sévérité histologique du stade des lésions précancéreuses, ces dernières ne progressent pas forcément jusqu'au stade de tumeur maligne. Par ailleurs, les actions pro- et/ou anti-cancéreuses assurées par les cellules immunitaires au sein du microenvironnement digestif, ainsi que les déterminants moléculaires de leur dérégulation pouvant contribuer à l'échappement tumoral sont mal caractérisés. Les fonctions des cellules immunitaires au sein de la muqueuse digestive sont modulées par leur acquisition combinatoire de programmes moléculaires façonnés par l'intégration de multiples facteurs dépendant, entre autres, de leur positionnement microanatomique, de leurs interactions cellulaires, mais aussi de signaux microenvironnementaux propres au tissu dans lequel elles s'installent. Une meilleure caractérisation du microenvironnement immunitaire muqueux des lésions précancéreuses digestives est donc un prérequis indispensable à l'objectif de rationaliser le développement de stratégies de suivi et d'interventions thérapeutiques précoces adaptées pour la prévention des cancers digestifs chez les patients à risque.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>Le risque d'évolution vers le cancer des patients présentant des lésions précancéreuses digestives est déterminé par une réorganisation cellulaire complexe du microenvironnement muqueux dans lequel la lésion s'installe. Il est donc vraisemblable que cette réorganisation se caractérise par l'acquisition de programmes moléculaires de réponse précancéreuse partagée, dont la nature exacte est modulée par les spécificités de la localisation gastrique ou colique. Dans ce projet, nous faisons l'hypothèse qu'une analyse comparative intégrée des lésions précancéreuses humaines gastriques et coliques permettra de définir précisément ces programmes et leur distribution tissulaire, pour mieux cerner l'influence de la localisation muqueuse sur la nature des réponses cellulaires induites par l'installation d'une lésion précancéreuse digestive.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Cohortes de patients et méthodologie générale Analyse de données transcriptomiques (single cell RNA sequencing, spatial transcriptomics, RNA sequencing) générées à partir d'échantillons biopsiques d'une cohorte prospective de patients porteurs de lésions gastriques (muqueuse saine, muqueuse avec infection active par <i>Helicobacter pylori</i>, lésions précancéreuses de métaplasie intestinale et de dysplasie, cancers gastriques naïfs de traitement), coordonnée par la Pr Tamara Matysiak-Budnik au CHU de Nantes, et d'une cohorte de patients du Mount Sinai Hospital de New-York, porteurs de lésions coliques (muqueuse saine, adénomes et adénocarcinomes appariés par patient), coordonnée par la Pr Miriam Merad.</p>		

Objectif 1 : Génération d'un atlas pan-digestif de lésions précancéreuses par scRNAseq

Intégration de données de séquençage d'ARN sur cellule unique (scRNAseq ; 10X Genomics) pour le cancer gastrique et le cancer colorectal, pour construire un nouveau modèle d'analyse visant à permettre la caractérisation du remodelage cellulaire et moléculaire des populations de la muqueuse digestive au cours de la carcinogenèse, et l'identification des caractéristiques communes ou spécifiques à chacun de organes intégrés. Au sein de chaque compartiment cellulaire immunitaire (lymphocytes T, lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques etc) et stromal (fibroblastes, cellules endothéliales etc) préalablement définis *in silico*, une analyse basée sur le calcul de modules de gènes co-exprimés pour identifier des programmes moléculaires spécifiques et inférer leur régulation sera appliquée.

Objectif 2 : Positionner spatialement les états moléculaires identifiés au sein de la muqueuse digestive

L'organisation spatiale de états moléculaires définis par scRNAseq dans l'objectif 1 sera étudiée par des analyses de transcriptomique spatiale (Xenium et Visium HD, 10x Genomics et Visium HD) de coupes histologiques des patients inclus dans les deux cohortes citées précédemment. Les gènes spatialement variables pourront être extraits, et les modules de gènes issus de l'analyse scRNAseq pourront être projetés sur les données spatiales pour relier les deux modalités. Inversement, les données spatiales avec une résolution au niveau de la cellule pourront être intégrées et comparées aux données single-cell, afin d'évaluer la fiabilité de la projection d'annotations sur les données spatiales. Ces analyses permettront de caractériser les niches cellulaires au sein de la muqueuse à différents stades d'évolution précancéreuse pour mieux comprendre les fonctions et interactions cellulaires mises en jeu. Les résultats issus de ces analyses permettront de montrer les variations de l'organisation spatiale selon la localisation dans le tube digestif et le stade évolutif des lésions étudiées.

Objectif 3 : Mise en évidence de modules cellulaires et moléculaires en lien avec la progression cancéreuse

Les programmes moléculaires d'intérêt définis par les analyses réalisées dans les objectifs 1 et 2 seront testés sur des cohortes de validation plus larges pour lesquelles des données de RNAsequencing en « bulk » sont générées sur les biopsies lésionnelles (incluant des datasets publics, internes à Mount Sinai pour le colon, et pour l'estomac une cohorte multicentrique en cours de construction et faisant l'objet du projet AIDA soutenu par un financement Européen H2020 ; coporteurs pour Nantes, Pr Matysiak-Budnik et Dr Martin). Cet objectif permettra de valider de nouvelles hypothèses sur les mécanismes de la transformation cancéreuse et ses spécificités selon l'organe digestif affecté.

Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :

Compétences en immunoanalyse haute résolution et immunologie. Rigueur. Compétences en bioinformatiques.

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

Martin JC et al., Cell, 2019

Uzzan M* , Martin JC* et al. Nat Med, 2022

Fantou A et al. Frontiers Immunol, 2022

Collaborations nationales et internationales :

Collaboration avec laboratoire Pr Miriam Merad (The Precision Immunology Institute at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai (PrIISM), New-York, NY)

Sujet de thèse rattaché au CMD I³

I³ scientific areas:

- Immunopathology of chronic inflammatory digestive, neurological, rheumatological and dermatological diseases
- Immunopathology of cancer