

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **22 mai 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Angele COUTANT**

Titre de la thèse : Etude de la diversité phénotypique et de la plasticité dans le cancer du sein à partir de données transcriptomiques single-cell et spatiales

### Résumé



Le cancer est une maladie évolutive caractérisée par une hétérogénéité intra-tumorale (ITH) à la fois génétique et phénotypique, influençant la progression tumorale, la résistance aux traitements, ainsi que le diagnostic et le pronostic des patients. Si des méthodes existent pour quantifier l'hétérogénéité génétique, elles ne permettent pas d'expliquer entièrement les mécanismes complexes de la cancérogenèse. La diversité phénotypique ainsi que la plasticité cellulaire jouent un rôle clé dans l'ITH. Dans ce contexte, notre étude s'appuie sur le séquençage d'ARN à l'échelle unicellulaire (scRNA-seq) pour mesurer la diversité phénotypique, et sur la transcriptomique spatiale (SpaT) pour étudier des sous-types rares de cancer du sein caractérisés par une forte plasticité. Au sein du laboratoire, j'ai d'abord développé une méthode permettant de quantifier la diversité phénotypique intra-tumorale, en nous focalisant sur les activités cellulaires plutôt que sur l'identité cellulaire. Pour ce faire, nous avons induit in vitro six programmes biologiques clés impliqués dans la progression tumorale : la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), la glycolyse, la phosphorylation oxydative (OxPhos), la réponse aux interférons alpha (IFN $\alpha$ ) et gamma (IFN $\gamma$ ), et la réparation de l'ADN (DNArep), dans des lignées épithéliales mammaires immortalisées. L'analyse par scRNA-seq m'a permis d'affiner les signatures transcriptomiques existantes et de développer une méthode de quantification de la diversité phénotypique basée sur les distances euclidiennes entre les profils d'activités tumorales. Cette approche a été appliquée à des données publiques issues de 20 patientes atteintes de cancer du sein ainsi que de 14 lignées cancéreuses. J'ai également effectué des analyses transcriptomiques spatiales (SpaT) de sous-types rares de cancer du sein présentant une forte plasticité : les claudin-low (CL) et les carcinomes mammaires métaplasiques du sein (MpBC). Mes analyses révèlent les limites des signatures moléculaires actuelles pour identifier les CL et démontrent l'intérêt de la SpaT pour caractériser des sous-types rares. Enfin, j'ai identifié et validé, via des bases de données publiques (TCGA : The Cancer Genome Atlas et CCLE : Cancer Cell Line Encyclopedia), des gènes marqueurs spécifiques aux MpBC à cellules fusiformes et de type chondroïde.

**Mots-clés :** Diversité phénotypique, Plasticité, single-cell RNAseq, Transcriptomique spatiale, cancer du sein