

THÈSE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ÉCOLE DOCTORALE N° 605

Biologie, Santé

Spécialité : *Génétique, Génomique, Bioinformatique*

Par

Jonathan CRUARD

Le Myélome Multiple et son environnement immunitaire à l'échelle de la cellule unique

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 6 décembre 2023

Unité de recherche : CRCI²NA - Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes Angers

Rapporteurs avant soutenance :

Mary Callanan Professeur des universités-Praticien hospitalier - Université Joseph Fourier, Grenoble 1
David GARRICK Chargé de recherche - INSERM U976, Institut de recherche Saint Louis, Université Paris Cité

Composition du Jury :

Président :

Examineurs :	Mary Callanan	Professeur des universités-Praticien hospitalier, Université Joseph Fourier, Grenoble 1
	David GARRICK	Chargé de recherche - INSERM U976, Institut de recherche Saint Louis, Université Paris Cité
Dir. de thèse :	Stéphane MINVIELLE	Directeur de recherche CNRS, Nantes Université, CRCI ² NA
Co-dir. de thèse :	Philippe MOREAU	Professeur des universités-Praticien hospitalier - Nantes Université, CRCI ² NA

Titre : Le Myélome Multiple et son environnement immunitaire à l'échelle de la cellule unique

Mot clés : scRNAseq, Myélome Multiple, immune environnement, bioinformatique

Résumé : Le Myélome Multiple (MM) est un cancer hématologique dont la cellule tumorale dérive du plasmocyte à longue durée de vie. Cette pathologie est caractérisée par une forte hétérogénéité à divers niveaux. Cette hétérogénéité comprend des altérations intrinsèques et extrinsèques aux tumeurs, lesquelles ont un impact sur le pronostic des patients et leurs réponses aux traitements. L'apparition des technologies de séquençage en cellule unique nous permet aujourd'hui d'explorer de nouveaux aspects de cette diversité. Les travaux présentés ici explorent dans un premier temps la diversité de réponse à la dexaméthasone au sein de la lignée MM1S de MM. Ces travaux montrent qu'au sein de cette population

tumorale homogène il existe une diversité de réponse au traitement. Dans un second temps nous avons travaillé sur le MM et son environnement immunitaire à l'échelle de la cellule unique. Afin de mieux comprendre comment l'environnement immunitaire évolue au cours de la maladie mais aussi sous la pression des traitements. Cet aspect est d'autant plus essentiel que les traitements les plus récents impliquent directement l'environnement immunitaire en le redirigeant contre la tumeur. Mieux caractériser l'environnement immunitaire pourrait donc permettre de mieux prédire la réponse aux traitements mais aussi leurs conséquences pour l'environnement immunitaire.

Title: Multiple myeloma and its immune environment at the single-cell level

Keywords: scRNAseq, Multiple Myeloma, immune environment, bioinformatics

Abstract: Multiple myeloma (MM) is a hematological cancer in which the tumor cell is derived from the long-lived plasma cell. This pathology is characterized by strong heterogeneity at various levels. This heterogeneity includes alterations intrinsic and extrinsic to tumors, which have an impact on patient prognosis and response to treatment. The development of single-cell sequencing technologies has enabled us to explore new aspects of this diversity. The work presented here first explores the diversity of response to dexamethasone within the MM1S cell line of MM. This work shows that within this homogeneous tumoral population there is a diversity of re-

sponse to treatment. Secondly, we worked on MM together with its immune environment at the single-cell level. In order to better understand how the immune environment evolves during the course of the disease, but also under the pressure of treatment. This aspect is even more essential as the most recent treatments directly involve the immune environment by redirecting it against the tumor. A better characterization of the immune environment could therefore enable us to better predict the response to treatments, as well as their consequences for the immune environment.