

**A envoyer au responsable du master BBSG :
Herve.darbon@afmb.univ-mrs.fr**

**FORMULAIRE STAGE Recherche-M2 BBSG
(période de stage : du 5 janvier 2017 au 3 juillet 2017)**

Titre du stage : Modélisation dynamique de l'activation de lymphocytes T. Prédiction de l'effet de variants génétiques associés à la susceptibilité au sepsis sur la réponse aux agents pathogènes.

**Laboratoire (intitulé, adresse, site web) :
Instituto Gulbenkian de Ciencias, Oeiras, Portugal
TAGC_Inserm U1090, 163 avenue de Luminy-case 928, 13288 Marseille cedex 09.**

Equipes : Network modeling (IGC) and multifactorial diseases (TAGC)

Maitres de stage : Claudine Chaouiya et Pascal Rihet

E-mail : chaouiya@igc.gulbenkian.pt pascal.rihet@univ-amu.fr

Téléphone : 04 91 82 87 23

Descriptif du stage : Plusieurs études immunologiques chez des patients ayant un sepsis montrent une immunodéficiência chez certains patients, et celle-ci pourrait augmenter le risque de mortalité. Récemment, nous avons réalisé une étude d'association pangénomique (GWAS, Genome-Wide Association Study) de 1 million de SNPs avec la mortalité liée au sepsis. De nombreux SNPs associés à la mortalité sont localisés dans ou à proximité de gènes impliqués dans la réponse immunitaire, et en particulier dans l'activation des lymphocytes T CD4+ ou leur inhibition.

L'objectif du stage sera de prédire l'effet de variants génétiques inhibant l'expression ou la fonction de protéines de la cascade de signalisation conduisant à l'activation de lymphocytes T CD4+. Dans un premier temps, l'étudiant(e) complètera un modèle logique de l'activation des cellules T CD4+ [Saez-Rodriguez 2007] pour y inclure les mécanismes d'inhibition avec les récepteurs correspondants. L'analyse de ce modèle étendu permettra de prédire l'effet de variants sur l'activation des lymphocytes T. La construction et l'analyse du modèle se feront avec l'outil GINsim (<http://ginsim.org>).

Note : la première partie du stage sera effectuée dans le laboratoire IGC au Portugal et la deuxième partie dans le laboratoire TAGC.

Quelques références :

Abou-Jaoudé W, Monteiro PT, Naldi A, Grandclaoudon M, Soumelis V, Chaouiya C, Thieffry D. Model checking to assess T-helper cell plasticity. Front Bioeng Biotechnol. 2015 Jan 28;2:86.

Brisebarre A, Kumulungui B, Sawadogo S, Afridi S, Fumoux F, Rihet P (2015) Genome-wide significant linkage to IgG subclass responses against *Plasmodium falciparum* antigens on chromosomes 8p22-p21, 9q34 and 20q13. *Genes and immunity* 16: 3. 187-192

Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):862-74.

Naldi A, Monteiro PT, Müssel C; Consortium for Logical Models and Tools, Kestler HA, Thieffry D, Xenarios I, Saez-Rodriguez J, Helikar T, Chaouiya C. Cooperative development of logical modelling standards and tools with CoLoMoTo. *Bioinformatics.* 2015 Apr 1;31(7):1154-9.

Ragheb R, Garnier S, Labiad Y, Brisebarre A, Baaklini S, Pradel L, Roder L, Loriod B, Defaye A, Costello R, Perrin L, Rihet P, Nguyen. C Deciphering human sepsis using a combination of models. *International sepsis forum.* Paris, 2014

Saez-Rodriguez J et al (2007) A logical model provides insights into T cell receptor signaling. *Plos Comp. Biol.* 3(8) :e163