

Offre de stage de M2

Tuteur du stage et laboratoire d'accueil

Responsable de stage :

Marie Laure Delignette-Muller (marielaure.delignettemuller@vetagro-sup.fr)
Laboratoire de Biométrie et Biologie évolutive (LBBE) - UMR CNRS 5558
Equipe écologie quantitative et évolutive des communautés

Co-encadrant :

Olivier Armant (olivier.armant@irsn.fr)
Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) - Cadarache
laboratoire d'écotoxicologie des radionucléides (LECO)

Lieu du stage :

Laboratoire de Biométrie et Biologie évolutive (LBBE) - UMR CNRS 5558
UCB Lyon 1 - Bât. Grégor Mendel
43 bd du 11 novembre 1918
69622 VILLEURBANNE cedex

Titre du projet :

Comparaison de méthodes pour l'analyse de données omiques de type dose-réponse en vue de l'appréciation des risques environnementaux

Description détaillée du projet :

L'utilisation des données omiques a connu un essor important ces dernières années dans bien des domaines, dont la toxicologie et l'écotoxicologie. Une approche multi-omique, utilisant des données à différents niveaux d'organisation biologique (transcriptomique, protéomique, métabolomique) est d'un intérêt tout particulier en appréciation des risques du fait qu'elle permet de mieux caractériser les effets de polluants chimiques ou physiques [1] sur des fonctions fondamentales de l'organisme vivant, et par là-même de nous informer sur les mécanismes d'action des polluants (concept d'AOP – Adverse Outcome Pathway). Les mécanismes / voies de toxicité étant pour partie partagés entre espèces, cette approche facilite l'extrapolation de l'animal à l'homme en toxicologie et l'extrapolation inter-espèces en écotoxicologie. Dans le cadre de l'appréciation des risques, les données omiques sont généralement collectées à partir d'un plan d'expérience de type dose-réponse dans le but de mettre en évidence les signatures omiques des polluants (gènes/protéines/métabolites répondant au gradient de dose), de caractériser la forme des réponses et de définir des seuils d'effet à partir desquels pourront être définis des seuils de protection au niveau réglementaire. L'analyse statistique de ce type de données est en elle-même un défi et les pratiques ne sont pas uniformisées. A travers son étude bibliographique l'étudiant.e aura pour mission de faire le bilan des approches méthodologiques utilisées dans ce cadre, à la fois en toxicologie et en écotoxicologie. Le travail technique consistera à comparer différentes approches de traitement statistique (notamment une analyse basée sur des méthodes différentielles et une modélisation dose-réponse) sur des données de transcriptomique issues de deux types de plans d'expérience, en particulier : 1/ expériences contrôlées en laboratoire avec peu de doses testées du fait de contraintes expérimentales fortes (4 doses + le contrôle [2], 2/ observations in situ avec une

dose mesurée par individu. Sur le premier type, seront utilisées des données déjà publiées par le LECO dans le domaine de la radioécologie [2], et sur le second type nous travaillerons sur un jeu de données issues de la littérature [3] ainsi que sur des données en cours d'acquisition dans le cadre du projet EC2CO ECORA (« Molecular and ecological responses of wildlife after chronic exposure to a radiocontamination in Chernobyl exclusion zone »). Un des enjeux majeurs de la comparaison sera d'évaluer l'apport de la modélisation dose-réponse par rapport à une analyse basée sur des méthodes différentielles et de contribuer à l'optimisation de l'utilisation, sur ces types de données, de DRomics [4], l'outil développé au sein du LBBE pour la modélisation dose-réponse des données omiques.

Bibliographie :

[1] Chauhan, V., Kuo, B., McNamee, J. P., Wilkins, R. C., & Yauk, C. L. (2016). Transcriptional benchmark dose modeling: Exploring how advances in chemical risk assessment may be applied to the radiation field. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 57(8), 589-604.

[2] Murat El Houdigui, S. M., Adam-Guillermin, C., Loro, G., Arcanjo, C., Frelon, S., Floriani, M., ... & Armant, O. (2019). A systems biology approach reveals neuronal and muscle developmental defects after chronic exposure to ionising radiation in zebrafish. *Scientific reports*, 9(1), 1-15.

[3] Rager, J. E., Auerbach, S. S., Chappell, G. A., Martin, E., Thompson, C. M., & Fry, R. C. (2017). Benchmark dose modeling estimates of the concentrations of inorganic arsenic that induce changes to the neonatal transcriptome, proteome, and epigenome in a pregnancy cohort. *Chemical Research in Toxicology*, 30(10), 1911-1920.

[4] Larras, F., Billoir, E., Baillard, V., Siberchicot, A., Scholz, S., Wubet, T., ... & Delignette-Muller, M. L. (2018). DRomics: A turnkey tool to support the use of the dose–response framework for omics data in ecological risk assessment. *Environmental science & technology*, 52(24), 14461-14468.

Pré-requis :

De solides bases en statistique sont nécessaires pour traiter ce sujet, ainsi qu'un intérêt particulier pour l'analyse des données générées par les techniques à haut débit et pour l'appréciation des risques environnementaux.