



Proposition de stage de master 2

Lieu : Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Centre de Biologie et Pathologie Est

Sujet : Recherche de variants rares associés aux dyslipidémies

Contexte :

L'équipe « Dyslipidémies » du service de Biochimie des Hospices Civils de Lyon (HCL) s'intéresse aux déterminants génétiques des hypocholestérolémies (FHBL) et hypercholestérolémies familiales (FH).

L'objectif du projet de recherche sur lequel travaillera le stagiaire est l'analyse rétrospective d'une cohorte d'environ 3,000 patients pour lesquels les données de séquençage haut débit d'un panel de gènes spécifique des dyslipidémies sont disponibles [1]. Ce projet s'inscrit dans cet objectif global de compréhension de ces phénotypes, et se concentrera plus spécifiquement sur la recherche de variants rares et fréquents associés aux FH et FHBL.

Après une première analyse concernant les variants de type SNP, l'intégration de données de CNVs (Copy Number Variation) [2] et de scores PRS (Polygenic Risk Scores) [3] pourra être envisagée.

Le stage sera réalisé au sein de la Cellule Bioinformatique des HCL constituée de 4 ingénieurs bioinformaticiens expérimentés, et de 2 maîtres de conférences hospitalo-universitaires et sera effectué en collaboration avec l'équipe en charge de l'analyse des dyslipidémies au centre de biologie est.

Objectifs détaillés du stage :

- Analyse d'association de variants pangénomique (type GWAS)
- Analyse d'association de variants rares (podkat, SAIGE)
- Intégration de données de séquençage hétérogènes (différents panels, CNVs, scores PRS)
- Interprétation des résultats (annotation des variants, analyse d'enrichissement)

Pré-requis : bonne maîtrise du système d'exploitation linux (le stage implique de travailler sur des serveurs linux distant), maîtrise du langage R, et d'un langage de script (bash, python, perl), connaissances de base en génétique et concernant les données de séquençage haut débit.

Compétences souhaitées : compétences en statistiques, maîtrise des outils statistiques utilisés en génétique : ACP, analyse d'association pour les variants rares et pour les variants fréquents

Contacts:

Claire Bardel (claire.bardel@univ-lyon1.fr)

Corentin Molitor (corentin.molitor@chu-lyon.fr)

Références :

- [1] O. Marmontel *et al.*, « Development of a new expanded next-generation sequencing panel for genetic diseases involved in dyslipidemia », *Clin. Genet.*, vol. 98, n° 6, p. 589-594, 2020, doi: 10.1111/cge.13832.
- [2] M. L. A. Hujuel *et al.*, « Influences of rare copy-number variation on human complex traits », *Cell*, vol. 185, n° 22, p. 4233-4248.e27, oct. 2022, doi: 10.1016/j.cell.2022.09.028.
- [3] X. Vanhoye *et al.*, « A new 165-SNP low-density lipoprotein cholesterol polygenic risk score based on next generation sequencing outperforms previously published scores in routine diagnostics of familial hypercholesterolemia », *Transl. Res.*, vol. 255, p. 119-127, mai 2023, doi: 10.1016/j.trsl.2022.12.002.