



## Proposition de stage de master 1

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

**Sujet :** Recherche de liens entre la concentration en Lp(a) et des facteurs génétiques dans le cadre des dyslipidémies

### **Contexte :**

L'équipe « Dyslipidémies » du service de Biochimie des Hospices Civils de Lyon (HCL) s'intéresse aux déterminants génétiques des dyslipidémies (hypocholestérolémies, hypercholestérolémies, hypertriglycéridémies).

Le projet auquel participera le ou la stagiaire s'inscrit dans l'objectif global d'étude de ces phénotypes, et se concentrera plus spécifiquement sur leurs liens avec la concentration en Lipoprotéine(a) (Lp(a)) dans le plasma. La Lp(a) est une lipoprotéine avec des propriétés pro-athérogènes. Une concentration élevée en Lp(a) est un facteur de risque important pour les maladies cardiovasculaires [1] [2].

Le ou la stagiaire sera en charge de l'analyse exploratoire d'une cohorte d'environ 4 500 patients pour lesquels un panel de gènes spécifique des dyslipidémies a été séquencé (séquençage à haut débit) [3]. Pour ces patients, nous disposons d'informations cliniques (âge, sexe, score Dutch, phénotype), génétiques (scores polygéniques (PRS), présence de mutations canoniques associées aux dyslipidémies) ainsi que d'informations concernant la Lp(a) (nombre prédit de répétitions de Kringle-IV type 2, concentration en Lp(a)).

### **Objectifs détaillés du stage :**

- Analyse exploratoire du lien entre la Lp(a) et les différents phénotypes présents dans la cohorte (hypocholestérolémies, hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies)
- Clustering et identification de profils de patients, basés sur le score PRS, le nombre de Kringle et la présence ou non de mutations dans les gènes canoniques de chaque phénotype

- Création d'un modèle de prédiction de la Lp(a) à partir des informations génétiques

Ce travail sera réalisé au sein de la cellule bioinformatique de la plateforme de séquençage à haut débit des Hospices Civils de Lyon (4 ingénieurs bioinformaticiens expérimentés + 2 enseignants-chercheur), en collaboration avec le service de Biostatistiques des HCL et l'équipe en charge de l'analyse des dyslipidémies au centre de biologie est (Dr. M. Di Filippo).

**Pré-requis :** compétences en statistiques, maîtrise du langage R

**Compétences additionnelles :**

- Connaissance d'un langage de script (bash, python, perl)
- Connaissance du système d'exploitation Linux

**Contacts:**

Claire Bardel ([claire.bardel@univ-lyon1.fr](mailto:claire.bardel@univ-lyon1.fr))

Corentin Molitor ([corentin.molitor@chu-lyon.fr](mailto:corentin.molitor@chu-lyon.fr))

**Références :**

- [1] A. P. Patel *et al.*, « Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 41, n° 1, p. 465-474, janv. 2021, doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315291.
- [2] F. Kronenberg *et al.*, « Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement », *Eur. Heart J.*, vol. 43, n° 39, p. 3925-3946, oct. 2022, doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
- [3] 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.