



Sujet de thèse 2023

Outil d'analyse et clés d'interprétation toxicologique de réponses transcriptomiques temps- et dose-dépendantes : conception à partir de l'effet du di-n-butyl phtalate chez *Daphnia magna* et *Danio rerio*

Démarrage de la thèse : octobre 2023

Candidatures : jusqu'au 5 juin 2023

Mots clés

Toxicologie, écotoxicologie, données omiques à haut débit, évaluation du risque, compréhension mécanistique, modélisation (temps-) dose-réponse, phtalate, perturbateur endocrinien/métabolique, outil logiciel opensource.

Encadrement

Ce projet est construit dans le cadre d'une collaboration entre Marie Laure Delignette-Muller, Professeur en biostatistique à VetAgro Sup et rattachée au **LBBE** (Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, **Lyon**), et Elise Billoir, MCF en modélisation au **LIEC** (Laboratoire Interdisciplinaire des Environnements Continentaux, **Metz**). La direction de thèse sera assurée à parts égales entre le LBBE et le LIEC, par ML Delignette-Muller côté LBBE, et par Elisabeth Gross côté LIEC, en attendant qu'E. Billoir passe l'HDR (prévu pour 2023).

A l'encadrement participeront également Sophie Prud'homme, MCF, écotoxicologue experte en analyse mécaniste des effets toxiques des micropolluants, du niveau transcriptomique aux traits d'histoire de vie et Vincent Felten, MCF, expert en écotoxicologie et écophysiologie des crustacés.

Contexte scientifique et résultats déjà acquis

Grâce aux possibilités offertes par les nouvelles technologies de séquençage, des études de type dose-réponse se sont récemment étendues à des données omiques non ciblées. Ces travaux visent notamment à une compréhension mécanistique des effets néfastes engendrés par un contaminant (Adverse Outcome Pathway perspective - AOP) (Ankley et al. 2010) et permettent d'identifier des modes d'action potentiels au niveau moléculaire (Andersen et al. 2018). De plus, la temporalité est essentielle dans les processus toxicologiques. Des observations approfondies, le long d'un gradient d'exposition et au cours du temps peuvent permettre d'étudier la dynamique des événements moléculaires directement induits par l'exposition à un contaminant, mais aussi la réponse moléculaire induite reflétant des capacités d'adaptation physiologique des organismes.

La recherche d'information biologique dans ces données de grande dimension (car non ciblées) et issues de designs complexes (e.g. dose-réponse, temps-dose-réponse) est limitée par le manque de méthodologies et d'outils adaptés. Bien que constituant un sujet de recherche, l'analyse et l'interprétation biologique de données omiques en écotoxicologie demeurent un vrai challenge. Pour cela, nous avons entamé le développement d'un outil sous forme d'un package R baptisé DRomics (Dose-Response for omics) (Larras et al. 2018, 2020, Delignette-Muller et al. preprint), qui implémente la modélisation de relations dose-réponse et l'estimation de seuils de sensibilité pour chaque gène. DRomics a déjà été appliqué avec succès à divers cas d'étude, par nous (Larras et al. 2018, 2020) et par d'autres chercheurs (e.g. Creusot et al., 2021, Vokuev et al., 2021, Song et al., 2023). Récemment, nous avons commencé à développer diverses fonctions pour aider à l'interprétation biologique des résultats, à la lumière d'une annotation fonctionnelle (par exemple à partir des bases de données GO - Gene Ontology - ou Kegg - Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) mais il nous reste encore beaucoup à faire pour optimiser et rationaliser cette étape d'interprétation.

Questions/hypothèses de recherche, actions prévues

Le projet repose sur les hypothèses suivantes :

(1) Une analyse réellement non ciblée des données (temps)-dose-réponse omiques est susceptible nous faire découvrir des modes d'action insoupçonnés (à condition qu'on se donne le moyen de construire des méthodes objectives pour identifier les modes d'action les plus impactés et non pas seulement pour confirmer des modes d'action anticipés).

(2) Une analyse fine des données temps-dose-réponse permet d'identifier à la fois les modes d'action directs d'un toxique ET les processus de régulation ayant pour but de maintenir ou restaurer une homéostasie physiologique globale. L'objectif général du projet doctoral est de développer des outils d'analyse des données omiques en toxicologie et des clés d'interprétation de manière à identifier et hiérarchiser les voies métaboliques impactées par des effets adverses. Les hypothèses de mode(s) d'action ainsi élaborées permettront de cibler au mieux les investigations à poursuivre pour une étape de validation. Cet objectif sera décliné dans des situations de complexité croissante:

1. Étude de la réponse au niveau transcriptomique (niveaux d'expression de millions de gènes) le long d'un gradient d'exposition

2. Étude de la dynamique de réponse transcriptomique le long d'un gradient d'exposition et au cours du temps.

Pour chaque situation, les actions suivantes seront déclinées : revue de littérature, modélisation, optimisation de stratégie d'interprétation biologique des résultats, validation expérimentale des modes d'action et mise à disposition de l'outil développé.

Caractère innovant et compétences développées

La première originalité du projet doctoral est l'étude, à la fois en fonction du temps et de la dose d'exposition, des réponses omiques à une contamination. La seconde originalité est de s'attaquer au challenge de construire un outil pour modéliser finement les relations dose-réponse et temps-dose-réponse de données omiques à haut-débit et d'en optimiser l'interprétation.

Le(a) doctorant(e) acquerra des compétences à l'interface entre la biologie (approches omiques), les sciences de l'environnement (écotoxicologie, évaluation des risques écologiques) et les sciences des données (biostatistique, bioinformatique). Ce type de profil mixte est recherché, tant dans le monde académique que dans le secteur privé, et autant dans le domaine de l'écologie que dans le domaine de la santé.

Laboratoires d'accueil et financement

Le(a) doctorant(e) sera localisé(e) au **LIEC (Metz)** pendant la première partie de sa thèse, notamment pour faciliter la réalisation des expérimentations, puis sera localisé(e) au **LBBE (Lyon)** pour la deuxième partie de thèse.

Le projet doctoral s'inscrit dans le cadre du projet ANR JCJC (porté par E. Billoir) intitulé « Chroco: Chronology of coping with a toxic stress: from omic to apical responses » financé à hauteur de 283 k€. Les dépenses de fonctionnement seront couvertes par ce projet. Les autres besoins matériels et l'appui des personnels techniques seront assurés par les laboratoires d'accueil (LIEC et LBBE).

La bourse doctorale est financée pour moitié par VetAgro Sup et pour moitié par le LIEC en lien avec le projet ANR Chroco.

Ecole Doctorale : SIRENa

Profil recherché

Master 2 en sciences biologiques ou en biostatistique.

Savoir-être - Nous recherchons une personne bien organisée et rigoureuse, capable de travailler avec un esprit d'équipe, à l'interface entre les spécialités de plusieurs chercheurs.

Savoir-faire – Nous recherchons une personne ayant à la fois le goût de l'analyse de données et une formation solide en biologie pour aborder les bases moléculaires de la physiologie des organismes. Une expérience préalable en programmation R et en analyse de données, idéalement en lien avec l'expression des gènes sera appréciée. Enfin, il est nécessaire de posséder des qualités de rédaction, de présentation et de communication, en français comme en anglais.

Pour candidater

Les personnes intéressées doivent envoyer une lettre détaillée décrivant leurs motivations et leurs compétences, un CV détaillé, les relevés de notes des dernières années, et les coordonnées d'au moins une personne référente au plus tard le 5 juin 2023. Les candidatures devront être envoyées à elise.billoir@univ-lorraine.fr. Les éventuelles questions sont à adresser à cette même adresse.

Quelques références bibliographiques

- Andersen, M. E., Pendse, S. N., Black, M. B., & McMullen, P. D. (2018). Application of transcriptomic data, visualization tools and bioinformatics resources for informing mode of action. *Current Opinion in Toxicology*, 9, 21-27.
- Ankley, G. T., Bennett, R. S., Erickson, R. J., Hoff, D. J., Hornung, M. W., Johnson, R. D., ... & Villeneuve, D. L. (2010). Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 29(3), 730-741.
- Creusot, N., Chaumet, B., Eon, M., Mazzella, N., Moreira, A., & Morin, S. (2022). Metabolomics insight into the influence of environmental factors in responses of freshwater biofilms to the model herbicide diuron. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(20), 29332-29347.
- Delignette-Muller, M. L., Siberchicot, A., Larras, F., & Billoir, E. (preprint). DRomics, a workflow to exploit dose-response omics data in ecotoxicology. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.02.09.527852v3>
- Larras, F., Billoir, E., Baillard, V., Siberchicot, A., Scholz, S., Wubet, T., [...] Schmitt-Jansen, M. & 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.
- Larras, F., Billoir, E., Scholz, S., Tarkka, M., Wubet, T., Delignette-Muller, M. L. & Schmitt-Jansen, M. (2020). A multi-omics concentration-response framework uncovers novel understanding of triclosan effects in the chlorophyte *Scenedesmus vacuolatus*. *Journal of hazardous materials*, 397, 122727.
- Song, Y., Zheng, K., Brede, D. A., Gomes, T., Xie, L., Kassaye, Y., Salbu B. & Tollefsen, K. E. (2023). Multiomics Point of Departure (moPOD) Modeling Supports an Adverse Outcome Pathway Network for Ionizing Radiation. *Environmental Science & Technology*, 57(8), 3198-3205.
- Vokuev, M. F., Baygildiev, T. M., Plyushchenko, I. V., Ikhalaynen, Y. A., Ogorodnikov, R. L., Solontsov, I. K., ... & Rodin, I. A. (2021). Untargeted and targeted analysis of sarin poisoning biomarkers in rat urine by liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 413(28), 6973-6985.