

Profil N° (à remplir par VAS) Doctorale et Financement « Ordinaire »	FINANCEMENT Demandé Politique
Acquis	
Fiche Résumé du sujet de thèse 2017 Champs disciplinaire Autres et Autres	
Titre de la thèse : (1-2 lignes) Approche prédictive pour évaluer la génotoxicité des contaminants de l'environnement au cours de la fibrose hépatique	
3 mots-clés : (1 ligne)	ACRONYME Genopredict
Toxicologie-biologie des systèmes / métabolisme des xénobiotiques / Modélisation	
Unité/équipe encadrante : UMR Inserm U1085 IRSET	
Nom du responsable scientifique LANGOUET Sophie	
nom du codirecteur le cas échéant : SIEGEL Anne (IRISA)	
Contact : Sophie.langouet@inserm.fr	
Contexte socioéconomique et scientifique : (10 lignes) De nombreux contaminants de l'environnement et de l'alimentation sont des procancérogènes c'est à dire qu'ils ont besoin d'être métabolisés pour être activés. Cette bioactivation fait intervenir de nombreuses voies métaboliques qui sont spécifiques des espèces (animal/homme) et de chaque composé. Elles dépendent notamment de leurs structures chimiques, des enzymes présentes dans le tissu cible et du polymorphisme de ces dernières. Alors que l'équipe a depuis plusieurs années caractérisé dans le foie humain l'activation métabolique et les adduits à l'ADN dérivés de certains contaminants de l'environnement préoccupants, il paraît maintenant indispensable de développer des méthodes prédictives pour étudier à grande échelle l'impact de ces contaminants au cours de la fibrose hépatique chez l'homme.	
<i>Les hypothèses et questions posées (8 lignes)</i> L'objectif du projet est d'établir une stratégie innovante pluridisciplinaire afin d'établir la causalité entre les voies d'activation de contaminants de l'environnement et leur génotoxicité au cours de la fibrose hépatique humaine. En couplant des approches de biologie intégrative, de biologie des systèmes à des approches expérimentales, le projet vise à établir des prédictions quand à la capacité de molécules à altérer l'ADN. L'identification de métabolites et d'adduits à l'ADN est indispensable pour le développement de marqueurs d'exposition nécessaire pour estimer de façon précise l'exposition des individus aux contaminants de l'environnement.	
<i>Les grandes étapes de la thèse et démarche (10-12 lignes)</i> <i>Approches méthodologiques et techniques envisagées (4-6 lignes)</i> Ce projet consistera ainsi à générer des modèles prédictifs qui seront ensuite validé expérimentalement grâce à des données de spectrométrie de masse multidimensions obtenues en collaboration avec le laboratoire du Dr R Turesky (Université du Minnesota, Minneapolis). Nous validerons dans un premier temps les données obtenus pour les amines hétérocycliques aromatiques (AHA), contaminants aujourd'hui particulièrement préoccupant dans le développement du cancer du foie dans les pays industrialisés et pour lesquels nous avons une expertise reconnue (Nauwlaers et al, Chem Res Toxicol, 2011 ; Tang et al, J Biol Chem, 2012 ; Nauwelaers et al, Chem Res Toxicol, 2013 ; Wang et al, Chem Res Toxicol, 2015 ; Pathak et al, J Biol Chem, 2015 ; Bellamri et al, Env Mol Mut, 2016 ; Bellamri et al, Chem Res Toxicol, 2017). Les approches computationnelles seront développées en collaboration avec l'équipe d'Anne Siegel (Dyliss, IRISA). La difficulté sera de prendre en compte dans le processus automatique d'analyse les informations relatives à la structure chimique des molécules. Pour cela, on s'appuiera sur les connaissances des grandes bases de données en cours de standardisation pour développer des systèmes automatiques de prédiction de voies de transformation de molécules. Ces cartes de métabolisme seront ensuite confrontées à des données d'expression (transcriptomes de patients) pour être filtrées et affinées. En dernier lieu, les cartes filtrées seront confrontées aux données de spectrométrie de masse pour identifier des pics pertinents relativement à la question des AHA et permettre leur identification.	
Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) Ce sujet de modélisation s'adresse à un bioinformaticien et des connaissances en biologie cellulaire et moléculaire voir toxicologie serait un avantage	