

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement :</b> <b>ARED/Inserm</b>
<b>Titre de la thèse :</b> Modélisation prédictive pour le ciblage thérapeutique du TGF-beta dans les pathologies chroniques hépatiques		3 mots-clés : Maladies chronique hépatiques, TGF-beta, Modèle prédictif
<b>Unité/équipe encadrante :</b> IRSET, Inserm U1085/ équipe DYMEC, dynamics of microenvironment and cancer IRISA, équipe Dyliss, Dynamics, Logics and Inference for biological Systems and Sequences		
<b>Directeur de thèse :</b> Nathalie THERET (Irset) – Codir ; Anne SIEGEL (IRISA) - Jérôme FERET (ENS, Paris)		<a href="mailto:nathalie.theret@univ-rennes1.fr">nathalie.theret@univ-rennes1.fr</a>
<b>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</b> Toutes les hépatites chroniques liées principalement aux infections virales, à la consommation d'alcool et aux stéato-hépatites non alcooliques (diabète, obésité, syndrome métabolique) sont associées au développement d'une fibrose dont le stade terminal la cirrhose constitue le risque majeur de survenue du carcinome hépatocellulaire. La mortalité liée aux complications de la cirrhose se traduit par plus d'un million de personnes par an dans le monde entier. Au niveau moléculaire, le facteur de croissance transformant $\beta$ (TGF- $\beta$ ) est le facteur pro-fibrosant majeur. Son expression et son activité sont modifiées dans ces pathologies et déclenche le dépôt excessif de matrice extracellulaire (MEC) conduisant au développement d'une insuffisance hépatique. Le TGF- $\beta$ est sécrété sous une forme latente qui est séquestrée dans la MEC. Le processus d'activation du TGF- $\beta$ implique des mécanismes complexes qui libèrent un TGF- $\beta$ actif qui va activer la réponse cellulaire. Les stratégies thérapeutiques visant à diminuer l'activité du TGF- $\beta$ consiste soit à diminuer son expression ou la quantité de protéine circulante, soit à inhiber les interactions ligands-récepteurs, soit à cibler les activités kinase des récepteurs. Ces approches efficaces sur des modèles animaux, sont très difficilement transférables en clinique en raison des nombreux effets indésirables liés à l'altération des mécanismes physiologiques contrôlés par le TGF- $\beta$ . Compte tenu de la complexité des réseaux d'interaction impliqués dans le contrôle du signal impliquant le TGF- $\beta$ , des approches de modélisation sont nécessaires pour identifier les meilleures cibles thérapeutiques spécifiques d'un contexte pathologique.		
<b>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</b> De nombreuses modèles centrés sur la signalisation canonique du TGF- $\beta$ ont été développés, cependant ces modèles considèrent le TGF- $\beta$ comme un intrant soluble libre, alors que la première étape de régulation est son mécanisme d'activation extracellulaire. Dans ce contexte et afin de prendre en compte les réseaux d'interactions protéiques extracellulaires, nous avons utilisé l'environnement de modélisation Kappa [Boutillier et al., 2018] pour intégrer les connaissances issues de la littérature sur les interactions moléculaires impliqués dans l'activation du TGF- $\beta$ . La modélisation dynamique des systèmes complexes d'interaction moléculaires reste un vrai challenge d'une part en raison du nombre de liaisons potentielles et des modifications de complexes et d'autre part en raison d'une dynamique complexe liée à la concentration et la séparation temporelle des molécules ; à la concurrence entre les ressources partagées ; aux chaînes de causalité et aux boucles de rétroaction non linéaires. Sur la base de notre modèle descriptif, les questions posées portent à la fois sur l'analyse dynamique du système et l'identification d'interactions moléculaires spécifiques de l'action du TGF- $\beta$ dans le contexte de la fibrose.		
<b>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</b> Le doctorant mettra en place une méthodologie pour intégrer les connaissances sur les interactions protéiques en un modèle basé sur des règles, jusqu'à l'obtention d'un système dynamique décrivant le comportement global des protéines et permettant de comprendre le fonctionnement du modèle à différentes échelles de temps et de déduire quels sont les bio-marqueurs intéressants et quels sont les événements spécifiques annonciateurs du développement d'une fibrose. Le doctorant devra dans un premier temps s'approprier le modèle existant. Cela consistera d'une part à relire les règles, groupe par groupe, et d'autre part à revoir les entrées bibliographiques associées aux différentes règles d'interactions. Dans un second temps, le doctorant devra vérifier les règles du modèle. Cela consistera à vérifier de manière unitaire certaines parties du modèle. À ce stade, certaines règles devront être corrigées, réécrites, ou juste simplifiées. Les parties manquantes seront également identifiées et complétées. Des hypothèses seront formulées, alors que certaines simplifications seront effectuées et testées. Une fois ceci fait, le modèle sera calibré, en tenant compte d'une part des données quantitatives disponibles dans la littérature, des informations sur les différentes échelles de temps, et de certaines propriétés attendues sur le comportement du modèle. Enfin, le doctorant analysera le modèle d'une part d'un point de vue quantitatif, en lançant et en analysant des séries de simulations stochastiques, et d'autres part en étudiant la causalité entre les différents événements observés in silico lors des différentes exécutions du modèle. Il en déduira potentiellement de nouvelles interférences entre voies de signalisation, des voies de signalisation secondaires inconnues, des bio-marqueurs, et des événements précoces,		
<b>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</b> Le succès de ce projet doctoral repose sur une synergie entre une bonne compréhension des mécanismes biochimiques (interactions, échelles de temps, etc), une connaissance des interactions impliquées dans la matrice extracellulaire, et une bonne utilisation des méthodes formelles. Le candidat devra maîtriser au moins un de ces trois aspects, et avoir envie de découvrir (ou d'approfondir) les autres.		
<b>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Théret N, Feret J,</b> Hodgkinson A, Boutillier P, Vignet P and Radulescu O. Integrative models for TGF-<math>\beta</math> signaling and extracellular matrix. <i>Soumis</i></li> <li>- Folschette M, Legagneux V, Poret A, Chebouba L, Guziolowski C, <b>Théret N.</b> A pipeline to create predictive functional networks: application to the tumor progression of hepatocellular carcinoma. <i>BMC Bioinformatics.</i> 2020 Jan 14;21(1):18.</li> <li>- Boutillier P, Camporesi F, Coquet J, <b>Feret J,</b> Quyen Ly K, <b>Théret N,</b> Vignet P. KaSa: A Static Analyzer for Kappa In Computational Method in Systems Biology, tools paper track (CMSB 2018), In: <i>Lecture Notes in Computer Sciences / Lecture Notes in Bioinformatics</i>, volume 11095, © 2018, Springer</li> </ul>		
<b>Collaborations nationales et internationales :</b> Jérôme Feret , Département Informatique de l'ENS (ENS, CNRS, PSL Université), Paris, France et Inria Paris, Paris, France. Pierre Boutillier, Harvard Medical School, Boston, USA		