

Stage de Master 2 en Immunologie- Année 2017-2018 – Durée 6 mois

Lieu du stage: Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, UMR S 959, Immunology- Immunopathology- Immunotherapy (I3) ; 83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris

Direction du stage: Véronique Thomas-Vaslin (Integrative Immunology)

Co-direction Bertrand Bellier (Biotherapy)

Contact: veronique.thomas-vaslin@upmc.fr

Site web: <https://www.i3-immuno.fr/en/-/Member/IT>
<https://www.i3-immuno.fr/en/#People/VTV>
<http://www.immunocomplexit.net/>



Investigation of cell dynamics: Quantification of lymphocyte proliferation and applications in immunotherapies

Investigation de la dynamique cellulaire : quantification de la prolifération cellulaire des lymphocytes et applications au cours d'immunothérapies

Le stage aura lieu dans le cadre du réseau de Biologie des Systèmes de l'UPMC, dans lequel le laboratoire I3 est impliqué, tant pour la génération de données expérimentales que pour l'intégration et modélisation de ces données.

L'équilibre entre la prolifération et la mortalité des cellules est d'une importance considérable pour la régulation des fonctions biologiques et en particulier pour assurer la dynamique des lymphocytes impliqués dans la surveillance immunitaire. L'immunologie de systèmes consiste à analyser et quantifier de tels processus, et à modéliser et simuler la dynamique des lymphocytes. Nous pouvons ainsi explorer la dynamique des lymphocytes par des approches *in vivo* chez la souris ou après culture *in vitro*, pour augmenter notre compréhension de comportements physiopathologiques et développer des approches d'immunothérapie permettant de contrôler la prolifération des lymphocytes (1).

Le projet de master 2 consistera pour un étudiant en immunologie en l'analyse de la dynamique des lymphocytes par le couplage d'approches expérimentales (2) telles que l'incorporation d'analogues nucléotidiques au cours de la phase S du cycle cellulaire, la quantification de l'ADN au cours du cycle cellulaire, du nombre de générations de cellules et de marqueurs de viabilité. La cytométrie en flux permet alors de réaliser une analyse multiparamétrique, quantitative et qualitative, du phénotype des lymphocytes individuels, afin de définir le comportement de diverses populations de lymphocytes, en quiescence, impliqués dans le cycle cellulaire ou qui meurent, et de réaliser ces investigations au cours du temps.

Les résultats produits et analysés seront ensuite intégrés **par un master 2 bio-informaticien** dans des modèles mathématiques et informatiques permettant de simuler ces processus de dynamique des cellules individuelles (modèles agents) ou au niveau de populations (ODE).

Ainsi avec des telles approches expérimentales et de modélisation, nous avons exploré la dynamique *in vivo* des lymphocytes T (3) et montré l'hétérogénéité en fonction des stades de différenciation, permettant d'obtenir une signature selon l'âge et les origines génétiques de souris (4) La quantification de la prolifération de lymphocytes répondant en culture *in vitro* à différents stimulus, permet une estimation quantitative de la durée des phases du cycle cellulaire, des taux de prolifération et de mortalité des cellules selon l'origine des lymphocytes et leurs conditions environnementales.

Le projet du Master en Immunologie consistera à générer des données biologiques expérimentales dans le cadre de réponses immunes au cours de vaccinations ou d'allergie et à les analyser au FACS. La concertation avec **le Master bioinformaticien/modélisateur** qui intégrera ces données dans un workflow informatique, permettra alors de reconstruire un modèle décrivant les processus biologiques (5) et d'obtenir les valeurs paramétriques déduites par l'ajustement du modèle sur les données expérimentales.

Ces travaux interdisciplinaires de biologie de système conduits indépendamment mais de façon complémentaire par les 2 étudiants en Master permettront de compléter et valider les études actuelles menées sur la modélisation de la dynamique des lymphocytes au sein du laboratoire UMRS959 pour les étendre à de nouvelles questions immunologiques.

5 publications liées au projet:

1. Six A, Bellier B, Thomas-Vaslin V, Klatzmann D. Systems biology in vaccine design. *Microb Biotechnol.* 2012;5(2):295-304.
2. Thomas-Vaslin V, Six A, Bellier B, Klatzmann D. Lymphocyte Dynamics and Repertoires, *Biological Methods*. In: Dubitzky W, Wolkenhauer O, Cho K-H, Yokota H, editors. *Encyclopedia of Systems Biology*: Springer New York; 2013. p. 1145-9.
3. Thomas-Vaslin V, Altes HK, de Boer RJ, Klatzmann D. Comprehensive assessment and mathematical modeling of T cell population dynamics and homeostasis. *J Immunol.* 2008;180(4):2240-50.
4. Vibert J, Thomas-Vaslin V. Modelling T Cell Proliferation: Dynamics Heterogeneity, Depending on Cell Differentiation, Age, and Genetic Background. *PLoS Comput Biol* 2017;13 (3):e1005417.
5. Thomas-Vaslin V, Six A, Ganascia JG, Bersini H. Dynamical and Mechanistic Reconstructive Approaches of T Lymphocyte Dynamics: Using Visual Modeling Languages to Bridge the Gap between Immunologists, Theoreticians, and Programmers. *Front Immunol.* 2013;4:300.