

Stage de Master 2 Bioinformatique et Modélisation - 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 Tarynn Witten (VCU, US)



Contact: veronique.thomas-vaslin@upmc.fr

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

Modeling Cell Dynamics: Quantification of lymphocyte proliferation and transition in cell cycle

Modélisation de la dynamique cellulaire : quantification de la prolifération cellulaire des lymphocytes et de la progression dans le cycle cellulaire

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.

La modélisation et simulation de processus biologiques, comme l'équilibre entre prolifération et mort cellulaire, particulièrement important durant les réponses immunitaires dynamiques, permet d'augmenter notre compréhension des comportements physiopathologiques et de développer des approches d'immunothérapie permettant de contrôler la prolifération des lymphocytes (1). L'immunologie de systèmes consiste à quantifier expérimentalement de tels processus, et à modéliser et simuler la dynamique des lymphocytes (2) (3) (4). Nous pouvons ainsi explorer la dynamique des lymphocytes par différentes approches *in vivo* ou *in vitro*. La cytométrie en flux permet de réaliser une analyse qualitative et quantitative de cellules individuelles et multiparamétrique, afin de définir le comportement de multiples populations de lymphocytes au cours du temps.

Ainsi avec des telles approches expérimentales et de modélisation, nous avons pu explorer la dynamique *in vivo* des lymphocytes T (2) et montré son hétérogénéité en fonction des stades de différenciation, permettant d'obtenir une signature selon l'âge et les origines génétiques de souris (5). 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 leur conditions environnementales.

Le projet de Master 2 **bio-informaticien & modélisation** consistera à intégrer les résultats expérimentaux déjà produits, dans des modèles mathématiques et informatiques, permettant de simuler la dynamique des cellules individuelles (modèles agents) ou de populations (ODE). En particulier on pourra à l'aide d'un modèle agent, simuler l'incorporation un analogue nucléotidique 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.

L'intégration des modèles dans un workflow informatique, permettra alors de reconstruire un modèle décrivant les processus biologiques (4) 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, 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.
3. Thomas-Vaslin V, Six A, Bellier B, Klatzmann D. Lymphocytes dynamics and repertoires, modeling. In: Dubitzky W WO, editor. *Encyclopedia of Systems Biology*: Springer, Heidelberg New York; 2013. p. 1149-52.
4. 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.
5. 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.