

Offre de thèse en biologie des systèmes

Biologie des systèmes de la dysfonction adipocytaire : modélisation et prédiction

Contact : abdelhalim.larhlimi@univ-nantes.fr ; xavier.prieur@univ-nantes.fr

L'obésité est un facteur de risque majeur pour les maladies cardiométaboliques. De plus en plus d'évidences montrent que la dysfonction adipocytaire joue un rôle central dans le développement des complications métaboliques de l'obésité. Cependant, il n'existe pas de modèle fiable montrant comment un adipocyte devient dysfonctionnel. Dans notre laboratoire, nous étudions deux modèles murins de dysfonction adipocytaires : l'obésité induite par le régime alimentaire et un modèle de dysfonction primaire.

Le but de ce projet de thèse est de construire une modélisation bioinformatique de la dysfonction adipocytaire et de l'apparition des complications métaboliques associées. Le/la doctorant.e devra combiner différents jeux de données déjà disponibles au laboratoire qui incluent des analyses omiques du tissu adipeux (transcriptomique, métabolomique et lipidomique) et les paramètres phénotypiques des souris (masse de TA, masse corporelle, sensibilité à l'insuline, tolérance au glucose). Il ou elle utilisera les approches de l'intelligence artificielle, de l'apprentissage statistique et de l'analyse par contraintes des réseaux métaboliques, pour caractériser au mieux ces tissus. Le résultat escompté est la mise en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques pour l'une des maladies les plus courantes de nos jours, à savoir les troubles cardiométaboliques associés à l'obésité et au DT2, et idéalement d'offrir un modèle prédictif et personnalisé de la défaillance des adipocytes qui serait un outil unique dans la gestion 4P (prédiction, prévention, précision, personnalisation) de l'obésité.

Le/la candidat, avec un solide bagage en bio-informatique, bénéficiera de données biologiques uniques et de l'environnement de deux laboratoires, l'un expert en biologie des adipocytes et l'autre en approches de biologie des systèmes. Tout au long du doctorat, lorsqu'une nouvelle hypothèse sera générée par l'analyse numérique, le/la candidat.e sera impliqué.e dans le travail expérimental initié pour valider ces hypothèses. Par conséquent, même si le candidat ne réalise pas directement l'expérience, il/elle sera associée à la réflexion issue des données expérimentales.

Le/la candida.e sera co-supervisé.e par :

-**Abdelhalim Larhlimi** est MCU à Nantes Université et membre du groupe COMBI au sein du laboratoire LS2N. Ses principales recherches portent sur l'analyse des réseaux biologiques à l'aide de la modélisation à base de contraintes.

-**Xavier Prieur** est MCU à Nantes Université et est membre de l'unité INSERM U1087/INSTITUT du Thorax. Dans l'équipe 4, maladies cardiométaboliques, dirigée par le Pr Bertrand Cariou et le Pr David Jacobi, il dirige l'axe 2, dysfonction adipocytaire et complications métaboliques. Il est expert en biologie cellulaire de l'adipocyte et en physiologie intégrative du métabolisme énergétique.

Récemment, en utilisant des outils de l'intelligence artificielle, nous avons caractérisé le tissu adipeux de notre modèle de dysfonction adipocytaire primaire. Nous avons mis en évidence une dysfonction mitochondriale. Ce travail a été publié dans Cell Reports (doi : 10.1016/j.celrep.2021.110213.PMID : 35021082).

Ce projet est en cours d'évaluation pour un financement par le projet Aiby4, un projet sur l'Intelligence Artificielle de Nantes Université soutenu par l'ANR (<https://aiby4.ls2n.fr/>). La phase finale d'évaluation nécessite la sélection du/de la candidat.e adapté.e.

Candidatures et questions à adresser à abdelhalim.larhlimi@univ-nantes.fr et xavier.prieur@univ-nantes.fr **avant le 15/04/22.**

A systems biology approach to predict and prevent adipocyte dysfunction in the context of obesity

Contact: abdelhalim.larhlimi@univ-nantes.fr; xavier.prieur@univ-nantes.fr

Obesity prevalence is tightly associated with cardiometabolic morbidity. Growing evidence supports that adipocyte dysfunction is central in the development of obesity-related metabolic complications. However, there is no reliable model showing how an adipocyte becomes dysfunctional. In our lab, we are studying two different and extreme *in vivo* murine models of adipocyte dysfunction: diet-induced obesity and adipocyte failure.

The aim of the PhD will be to integrate unique biological data coming from two mouse models of adipocyte dysfunction in a metabolic network, in order to build a holistic model that is essential to fully understand the functioning and dynamics of adipocyte dysfunction.

With this purpose, we will use machine learning and constraint-based analysis to integrate these datasets, together with other clinical phenotype data (glucose levels, insulin resistance, cardiac dysfunction) in order to identify key new biomarkers to track and understand the transition toward adipocyte dysfunction.

The expected outcome **is to highlight new therapeutic targets for one of the most common set of diseases nowadays, i.e.**, the cardiometabolic troubles associated with obesity, and ideally to offer a **predictive and personalized model of adipocyte failure that would be a unique tool in the 4P** (prediction, prevention, precision, personalised) management of obesity.

The PhD candidate

The PhD candidate, with a strong background in bioinformatics, will benefit from unique biological data and the environment of two labs, one expert in adipocyte biology and the other in systems biology approaches. Along the PhD, when a new hypothesis is generated by computational analysis, the candidate will be implicated in the experimental work initiated to validate these hypotheses. Therefore, even if the candidate does not perform the experiment him/herself, he/she will deal directly with computational and experimental generated information.

The candidate will be co-supervised by:

-**Abdelhalim Larhlimi** is an associate professor at the University of Nantes and a member of the COMBI group in the LS2N laboratory. His main research focuses on the analysis of biological networks using constraint-based modeling.

-**Xavier Prieur** is an associate professor at the University of Nantes and joined the INSERM U1087/INSTITUT du Thorax. In team 4, Cardiometabolic disease, led by Pr Bertrand Cariou and Pr David Jacobi, he leads the axis 2, adipocyte dysfunction and metabolic complication. He is an expert in adipocyte cell biology and in integrative physiology of energetic metabolism.

Recently, we used an unsupervised method to characterize the adipose tissue from our adipocyte failure model over time. We highlight a genuine model in mitochondria function and in lipogenesis. This work has been published in **Cell report** (doi: 10.1016/j.celrep.2021.110213.PMID: 35021082). Therefore, this collaboration is already fruitful and we believe that further analysis should bring new unique insight.

This project is under evaluation for funding by the Aiby4 project, a project on Intelligence Artificial of Nantes University (<https://aiby4.ls2n.fr/>). The selected candidate will be fully supervised for the final application.

Application by email to abdelhalim.larhlimi@univ-nantes.fr et xavier.prieur@univ-nantes.fr, **before the 15/04/22.**