

# Analyse bio-informatique des anomalies de recombinaison V(D)J

Nous proposons un poste de **chercheur post-doctorant ou ingénieur en bio-informatique** au sein de l'[équipe 10](#) (Lymphopoïèse normale et pathologique) de l'institut Necker Enfants Malades (INEM) INSERM U1151 et CNRS UMR8253, co-dirigée par les Prs Elizabeth MACINTYRE et Vahid ASNAFI, en collaboration avec l'[équipe de Dr. Ludovic DERRIANO](#) à l'Institut Pasteur, Paris, et l'[équipe Bonsai](#) du Laboratoire d'Informatique Fondamentale de Lille (LIFL) et de l'INRIA Lille.

Ce poste sera localisé au laboratoire d'oncohématologie, 2ème étage bâtiment Pasteur à l'hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de sèvres 75015 Paris, en attendant l'ouverture du bâtiment de recherche à la Faculté de Médecine en 2016/17.

Il s'agit d'un CDD d'un an, éventuellement renouvelable. Le poste est disponible immédiatement.

## Missions

La mission principale de ce poste est de développer l'**analyse bio-informatique** des anomalies oncogénétiques et immunogénétiques des leucémies et lymphomes lymphoblastiques, notamment mais pas exclusivement par techniques de séquençage deuxième génération.

## Activités

- Analyse bio-informatique des données de séquençage générées à partir de l'ADN ou l'ARN. Traitement des données du séquençage en oncogénétique et immunogénétique, générées par capture ou re-séquençage des amplicons
- Contribution au logiciel [Vidjil](#) d'analyse haut-débit de recombinaisons immunologiques V(D)J et extension pour les recombinaisons anormales
- Participation à la mise au point des pipelines d'identification des anomalies des remaniements immunogénétiques (des gènes codants pour les récepteurs à l'antigène des immunoglobulines – Ig- et récepteurs T à l'antigène -TCR) qui pourraient révéler des anomalies de la réparation de l'ADN et/ou de la régulation de la recombinaison.

## Compétences

- En priorité, esprit d'équipe et capacité à travailler en groupe.
- Compétences bio-informatiques obligatoires : algorithmes de comparaisons de séquences, développement algorithmique en C++, visualisation interactive en HTML/javascript, développement collaboratif sous git
- Connaissances souhaitables en biologie moléculaire et plus spécifiquement, la PCR quantitative, PCR génomique, séquençage Sanger et NGS
- Connaissances souhaitables du [développement lymphoïde](#) normal et pathologique, de l'oncogénétique lymphoïde, de l'immunogénétique et ou de la réparation de l'ADN
- Une bonne maîtrise de l'anglais.

## Contexte

Nos thématiques et perspectives de recherche sont centrées sur l'analyse des hémopathies T immatures humaines, les LAL-T. Il s'agit de proliférations malignes de précurseurs thymiques bloqués à un stade donné de leur différenciation par un processus oncogénique sous-jacent. Leur oncogenèse est multigénique et se caractérise par une fréquence élevée (70%) de mutations des gènes NOTCH1 et FBXW7 aboutissant à une activation constitutive de la voie Notch1 et la dérégulation de gènes à homeodomaines « orphelins » TLX1 et TLX3. L'objectif principal de nos travaux est de mieux caractériser la forte corrélation des différentes voies d'oncogenèse à des stades d'arrêt de maturation thymique. L'oncogenèse et le développement lymphoïde T physiologique, notamment les mécanismes de régulation des recombinaisons somatiques à l'origine de la mise en place d'un récepteur T à l'antigène (TCR), se trouvent étroitement liés, ce qui implique la participation de signaux de prolifération/apoptose physiologiques dans l'émergence du processus oncogénique. Ainsi nos travaux incitent à croire que le stade d'arrêt de maturation de ces lymphoblastes est conditionné par le type d'oncogène dérégulé.

Notre activité de recherche implique également une forte implication dans les protocoles thérapeutiques et groupes coopérateurs (groupes GRAALL et SFCE) des hémopathies lymphoïdes pédiatriques et adultes, et dans des projets européens («Euroflow» STREP06 et «Blueprint» 7PCRDT), à l'interface de la recherche fondamentale et la recherche translationnelle. Le pronostic des LAL-T reste sombre, avec une survie à 5 ans estimée seulement à 60%. Nous souhaitons identifier des biomarqueurs génétiques susceptibles d'être utilisés dans un but de stratification thérapeutique et avons récemment identifiée le rôle pronostique de l'activation constitutive des Voies NOTCH1, PTEN et RAS dans ces hémopathies (Asnafi et al. Blood 2009 - Callens et al. JCO 2012 - Trinquant et al. JCO 2013). L'analyse du rôle joué par ces anomalies, notamment au niveau des cellules initiatrices de la leucémie, représente une thématique importante de notre groupe. Nous sommes également impliqués dans le suivi des LAL (T et B) et la détection de la Maladie Résiduelle ou MRD (pour Minimal Residual Disease), dans un réseau national de 6 laboratoires et dans le cadre d'une action concertée Européenne d'immunogénétique des hémopathies malignes – Euro-NGS.

Le séquençage des gènes codants pour les Ig et les TCR est utilisé pour la détection clone spécifique de la MRD. Le transfert du séquençage par technique Sanger vers le NGS augmente la capacité d'exploitation des données générées et sa processivité. Succinctement, la diversité des récepteurs à l'antigène Ig/TCR est générée par le recombinaison des segments V, D et J, initié par la « recombinaison » et plus spécifiquement la nucléase RAG1/2 qui reconnaît des séquences « RSS » aux extrémités des segments VDJ et coupe l'ADN en double brin. L'ADN est ensuite modifié aux extrémités par l'enzyme terminal deoxynucleotidyl transférase et religaturé, grâce à plusieurs enzymes de « DNA repair ». Diverses anomalies de ces protéines peuvent aboutir à des jonctions VDJ aberrantes et à un répertoire lymphoïde anormal, détectable par NGS. Les anomalies de réparation d'ADN peuvent induire une instabilité génomique, des lymphopénies et déficits immunitaires, et/ou une transformation oncogénique. La détection des jonctions VDJ anormales par NGS TCR DNA-Seq peut signaler la présence d'une instabilité génomique sous-jacente à certaines leucémies et permettra l'identification des patients avec anomalies des gènes qui régulent l'intégrité de l'ADN.

Le travail bio-informatique sera effectué en collaboration avec l'équipe Bonsai du Laboratoire d'Informatique Fondamentale de Lille (LIFL) et de l'INRIA, Lille. Les logiciels d'analyse de répertoires lymphoïdes (logiciels Rep-Seq) recherchent par comparaison de séquences des recombinaisons formées de gènes V et de gènes J et ne traitent pas correctement les recombinaisons anormales. Nous avons commencé à faire évoluer le logiciel Vidjil (Giraud, Salson et al., BMC Genomics 2014) pour l'étude de ces recombinaisons. Le bio-informaticien recruté concevra de nouvelles méthodes algorithmiques et de visualisation pour pouvoir à la fois identifier les recombinaisons incomplètes ou anormales connues et tenter de découvrir automatiquement des recombinaisons non répertoriées. L'objectif final sera de contribuer à un pipeline d'analyse de données de séquençage pour identifier des recombinaisons qui pourraient révéler des anomalies de la réparation de l'ADN ou de la régulation de la recombinaison.

Nous avons également établi une collaboration avec l'équipe de Dr. Ludovic DERRIANO à l'Institut Pasteur, Paris, qui combine notre expérience d'immunogénétique et oncogénétique des leucémies et lymphomes lymphoblastiques T avec son expérience de réparation d'ADN. Le bio-informaticien recruté s'impliquera dans ce programme et bénéficiera de l'environnement de génétique et d'informatique du Campus Necker-Enfants Malades (INEM et IMAGINE), celui de l'Institut Pasteur, Paris et celui du LIFL.

Pour la composition de l'équipe, merci de suivre :

[http://www.institut-necker-enfants-malades.fr/index.php?menu=team\\_view&faculty\\_id=10](http://www.institut-necker-enfants-malades.fr/index.php?menu=team_view&faculty_id=10)

Pour la liste de publications de l'équipe, merci de suivre :

[http://www.institut-necker-enfants-malades.fr/index.php?menu=team\\_view&faculty\\_id=10](http://www.institut-necker-enfants-malades.fr/index.php?menu=team_view&faculty_id=10)

Merci de transmettre un CV et lettre de motivation à [elizabeth.macintyre@nck.aphp.fr](mailto:elizabeth.macintyre@nck.aphp.fr) si intéressé.