

**Lieu du stage :** Laboratoire INSERM / Université de Lorraine U1256 NGERE (nutrition-génétique et exposition aux risques environnementaux), campus Brabois, Faculté de Médecine, bâtiment C 2eme étage, Vandoeuvre-les-Nancy

**Contact :** Pr David Meyre (email : [david.meyre@univ-lorraine.fr](mailto:david.meyre@univ-lorraine.fr)). Préférence pour des stages SIR à temps partiel qui se déroulent sur une durée de 1 an.

**Sujets de stage de recherche SIR :**

- impact de 3 mutations codantes non-synonymes dans le gène NPC1 associées à l'obésité sur l'altération des profils d'épissage et la fonction protéique dans un modèle de cellules HEK
- régulation de l'expression de Ube3a, le gène responsable du syndrome d'Angelman.
- profils de contrainte génétique (réduction de la diversité génique typique d'une sélection naturelle négative purificatrice) autour des mutations délétères dans les gènes d'obésité monogénique et syndromique
- signature de sélection naturelle, distribution ethnique et association avec l'indice de masse corporelle des mutations dans les 21 gènes BBS, prévalence des individus avec un syndrome d'obésité Bardet-Biedl (homozygotes pour des mutations perte de fonction dans l'un des 21 gènes)
- signature de sélection naturelle, distribution ethnique et association avec l'indice de masse corporelle des mutations dans le gène SIM1, prévalence du syndrome d'obésité Prader-Willi like (hétérozygotes pour des mutations perte de fonction)
- signature de sélection naturelle, distribution ethnique et association avec l'indice de masse corporelle des mutations dans les gènes BDNF et NTRK2, prévalence des syndromes d'obésité BDNF / TrkB (hétérozygotes pour des mutations perte de fonction)
- signature de sélection naturelle, distribution ethnique et association avec l'indice de masse corporelle des mutations dans le gène SH2B1, prévalence du syndrome d'obésité SH2B1 (hétérozygotes pour des mutations perte de fonction)
- comparaison de l'effet de variants génétiques de prédisposition à l'obésité sur les trajectoires d'indice de masse corporelle de plusieurs générations de la cohorte STANISLAS (interaction gènes x environnement obesogénique)
- comparaison de l'association entre l'indice de masse corporelle maternel et paternel et l'indice de masse corporelle de leurs enfants (origine développementale de l'obésité) dans la cohorte STANISLAS
- comparaison de l'association entre variants génétiques de prédisposition à l'obésité et l'indice de masse corporelle de populations pédiatriques en fonction de l'origine maternelle ou paternelle de la transmission (origine développementale de l'obésité) dans la cohorte STANISLAS

-ré-analyse de données de balayage du génome entier pour l'indice de masse corporelle avec des sous-groupes de gènes candidats (ex. intervalles de liaison génétique, gènes d'obésité monogénique, gènes impliqués dans l'obésité murine, gènes exprimés dans les tissus clefs de l'obésité (ex. hypothalamus, adipocytes...), gènes différentiellement exprimés (transcriptome) chez les personnes obèses et minces, gènes différentiellement méthylés chez les personnes obèses et minces, gènes dans des voies moléculaires spécifiques (ex. voie leptine / melanocortine), gènes avec fonction spécifique (ex. cycle cellulaire, réparation de l'ADN...) polymorphismes avec une annotation fonctionnelle spécifique (signature de sélection naturelle, variant codant stop, frameshift, non-synonyme, jonction intron exon, site CpG, miRNA, promoteur,.....)

-prédicteurs de profils de courbes d'indice de masse corporelle (prise de poids constante, perte de poids constante, stable, variations en yoyo) durant les deux premières années de licence dans une population d'étudiants de l'université McMaster (cohorte GENEIUS)

-associations pléiotropiques dans le GWAS catalogue pour les polymorphismes d'indice de masse corporelle identifiés par étude d'association pangénomique

-associations pléiotropiques dans le GWAS catalogue pour les polymorphismes de pourcentage de masse grasse identifiés par étude d'association pangénomique

-associations pléiotropiques dans le GWAS catalogue pour les polymorphismes d'activité physique identifiés par étude d'association pangénomique

-associations pléiotropiques dans le GWAS catalogue pour les polymorphismes d'activité sédentaire identifiés par étude d'association pangénomique

-associations pléiotropiques dans le GWAS catalogue pour les polymorphismes de prise alimentaire identifiés par étude d'association pangénomique

-associations pléiotropiques dans le GWAS catalogue pour les polymorphismes de comportement alimentaire identifiés par étude d'association pangénomique

-associations pléiotropiques dans le GWAS catalogue pour les polymorphismes d'anorexie identifiés par étude d'association pangénomique

-analyse des 1000 articles les plus cités dans le diabète de type 2

-Association entre les mutations du gène CD36 et l'obésité

-recommandations pour la conduite d'études d'association monogéniques dans l'obésité

-revue narrative sur la génétique de l'obésité infantile

-revue systématique sur les traitements de l'ostéoarthrite dans la population obèse

-revue narrative sur les traitements établis et émergents de l'obésité

-revue systématique et méta-analyse de l'héritabilité du diabète de type 2

- établissement d'une base de données pour décrire le statut fonctionnel des mutations pathogéniques d'obésité monogénique
- revue systématique et méta-analyse d'association avec l'obésité et la minceur syndromique et les variations d'indice de masse corporelle pour les porteurs de délétions et duplications 16p11.2 (gène causal SH2B1), sources d'hétérogénéité dans l'association (ex. sexe, ethnie, âge, pays...)
- revue systématique et méta-analyse d'association avec l'obésité syndromique et les variations d'indice de masse corporelle pour les porteurs de délétions et duplications 6q16 (gène causal SIM1), sources d'hétérogénéité dans l'association (ex. sexe, ethnie, âge, pays...)
- revue systématique et méta-analyse d'association avec l'obésité syndromique et les variations d'indice de masse corporelle pour les porteurs de mutations bi-alléliques dans les 21 gènes BBS, comparaison entre gènes, sources d'hétérogénéité dans l'association (ex. sexe, ethnie, âge, pays...)
- revue systématique et méta-analyse d'association avec le risque d'obésité et les variations d'indice de masse corporelle pour les porteurs hétérozygotes de mutations dans les 21 gènes BBS, sources d'hétérogénéité dans l'association (ex. sexe, ethnie, âge, pays...)
- revue systématique et méta-analyse d'association avec l'obésité syndromique et les variations d'indice de masse corporelle pour les patients avec syndrome de Prader-Willi, sources d'hétérogénéité dans l'association (ex. cause génétique, sexe, ethnie, âge, pays...)
- revue narrative sur le rôle central de la voie leptine mélanocortine dans le continuum d'obésité génétique
- revue systématique sur la génétique de l'obésité dans la population mexicaine
- revue sur ce qui fait un bon phénotype pour les analyses d'association génétique
- association entre niveau circulant de leptine corrigé pour le contenu en masse grasse par DEXA, IMC de départ, statut IFG / IGT / T2D, la présence de troubles du comportement alimentaire et les composantes du comportement alimentaire DEBQ, le nombre de jours passés en thérapie comportementale, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie).
- association entre le statut d'hypothyroïdique traité (ou non) par médication, d'hyperthyroïdique, la présence de troubles du comportement alimentaire et les composantes du comportement alimentaire DEBQ, le nombre de jours passés en thérapie comportementale, statut IFG / IGT / T2D, IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie).
- association entre niveau circulant de TSH (après exclusion des personnes avec pathologies thyroïdiennes), la présence de troubles du comportement alimentaire et les composantes du comportement alimentaire DEBQ, le nombre de jours passés en thérapie comportementale,

statut IFG / IGT / T2D, IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie).

-association entre le statut d'hypercorticisme, la présence de troubles du comportement alimentaire et les composantes du comportement alimentaire DEBQ, le nombre de jours passés en thérapie comportementale, statut IFG / IGT / T2D, IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale, % et distribution de la masse grasse (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie)\*.

-association entre niveau circulant de cortisol (après exclusion des personnes avec hypercorticisme), la présence de troubles du comportement alimentaire et les composantes du comportement alimentaire DEBQ, le nombre de jours passés en thérapie comportementale, statut IFG / IGT / T2D, IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale, % et distribution de la masse grasse (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie)\*.

-association entre niveaux de vitamines B12, D, B9, B1 (en trait continu ou en trait binaire déficience oui ou non), la présence de troubles du comportement alimentaire et les composantes du comportement alimentaire DEBQ, le nombre de jours passés en thérapie comportementale, l'IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie).

-association entre statut apnée du sommeil, la présence de troubles du comportement alimentaire et les composantes du comportement alimentaire DEBQ, le nombre de jours passés en thérapie comportementale, IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie).

-association entre fonction respiratoire, IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie).

-association entre coefficient masticatoire, la présence de troubles du comportement alimentaire et les composantes du comportement alimentaire DEBQ, le nombre de jours passés en thérapie comportementale, IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie).

-association entre statut psychiatrique, la présence de troubles du comportement alimentaire et les composantes du comportement alimentaire DEBQ, le nombre de jours passés en thérapie comportementale, IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie).

-association entre traumatisme de l'enfance, présence de troubles du comportement alimentaire et les composantes du comportement alimentaire DEBQ, le nombre de jours passés en thérapie comportementale, IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie).

-association entre le ratio graisse viscérale / sous-cutanée, l'IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie)\*.

-Statut H. pylori infection / présence d'ulcère à l'estomac, IMC de départ, et la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie).

-association entre l'IMC de départ (ou les catégories d'obésité 35-40, 40-45, 45-50, > 50), le risque et l'accumulation de comorbidités (dyslipidémie, NASH / NAFLD, IFG / IGT / T2D, apnée du sommeil, hypertension, insuffisance respiratoire, dysfonction rénale, ostéoporose, CVD, parietopathies...) dans une population obèse sévère / morbide.

-association entre le ratio graisse viscérale / sous-cutanée (ajustement pour l'IMC), le risque et l'accumulation de comorbidités (dyslipidémie, NASH / NAFLD, IFG / IGT / T2D, apnée du sommeil, hypertension, insuffisance respiratoire, dysfonction rénale, ostéoporose, CVD, parietopathies...) dans une population obèse sévère / morbide.

- association entre un score génétique basé sur 941 Polymorphismes associés à l'IMC, l'IMC de départ et les catégories d'obésité 35-40, 40-45, 45-50, > 50, la variation de l'IMC en réponse à la thérapie comportementale (ajustement pour le nombre de jours passés en thérapie comportementale) et à la chirurgie bariatrique (ajustement pour le type de chirurgie).

-association causale entre un score génétique basé sur 941 Polymorphismes associés à l'IMC, l'IMC de départ et les catégories d'obésité 35-40, 40-45, 45-50, > 50, le risque et l'accumulation de comorbidités (dyslipidémie, NASH / NAFLD, IFG / IGT / T2D, apnée du sommeil, hypertension, insuffisance respiratoire, dysfonction rénale, ostéoporose, CVD, parietopathies...) dans une population obèse sévère / morbide.

-interaction entre le sexe, l'âge, la diète et les polymorphismes du gène NPC1 sur les variations d'indice de masse corporelle et le risque d'obésité dans la cohorte UK Biobank