

Sujet de stage :  
« Qualité d'estimation dans des modèles de dilution  
cellulaire »  
Master 1 ou 2, ou école d'ingénieur

Thierry Bonnefoix\*, Agnès Hamon et Frédérique Letué†

15 janvier 2013

La méthode de dilution cellulaire (« limiting dilution assay », voir [Tas]) est très utilisée en biologie pour dénombrer, au sein d'une population cellulaire, les cellules ayant une action biologique particulière (par exemple, les cellules souches hématopoïétiques normales et malignes, les cellules productrices d'interféron, les cellules capables de détruire des cellules tumorales, etc). Cette méthode consiste à mettre en culture des cellules à différentes dilutions et à observer, au terme de l'expérience, la présence ou l'absence de la fonction biologique étudiée. On cherche alors, à partir de ces données expérimentales, à estimer la probabilité (individuelle) de chaque cellule à produire l'effet biologique étudié. Le modèle probabiliste traditionnel le plus simple, dénommé modèle uni-cellulaire de Poisson « single-hit », repose sur l'hypothèse qu'une seule cellule est capable de générer un effet biologique détectable. D'autres modèles faisant intervenir plus d'une cellule d'une même catégorie, ou bien différentes catégories de cellules (interactions cellulaires) pour générer un effet biologique détectable peuvent être également envisagés (modèles multi-cellulaires de Poisson, voir [Bon, BonCal]).

Le sujet du stage consistera, après une étude bibliographique des modèles et des paquets R existants, à évaluer la qualité d'estimation sous différents modèles en fonction du nombre de données et de la dilution. On procèdera à une étude de simulation avec notamment les modèles single-hit et multi-cellulaires de Poisson. On abordera également le problème de sélection de dimension des modèles multicellulaires. D'autres prolongements sont également possibles.

Le candidat devra montrer des aptitudes à interagir avec des biologistes, à comprendre les problématiques propres à leur discipline. La connaissance des méthodes classiques d'analyse de données discrètes (GLM) est souhaitée, et la maîtrise de R est fortement recommandée.

Le stage se déroulera au Laboratoire Jean Kuntzmann sur le campus universitaire de Grenoble (<http://www-ljk.imag.fr/>), avec de nombreuses interactions avec l'équipe « Voies Oncogéniques des Hémopathies Malignes » de l'IAB (<http://www-iab.ujf-grenoble.fr/>). Le stage sera rémunéré selon la législation.

Contact : Frédérique Letué ([Frederique.Letue@imag.fr](mailto:Frederique.Letue@imag.fr))

## Références

[Bon] Bonnefoix, T. et al. (2005) "Quantitating effector and regulatory T lymphocytes in immune responses by limiting dilution analysis modeling", *The Journal of Immunology* **174** 3421–3431.

---

\*Univ. Grenoble Alpes, IAB, F-38041 Grenoble

†Univ. Grenoble Alpes, LJK, F-38041 Grenoble

- [BonCal] Bonnefoix, T. et Callanan, M. (2010) "Accurate hemopoietic stem cell frequency estimates by fitting multicell Poisson models substituting to the single-hit Poisson model in limiting dilution transplantation assays." *Blood* **116** 2472–2475.
- [Tas] Taswell, C. (1981) "Limiting dilution assays for the determination of immunocompetent cell frequencies", *The Journal of Immunology* **126** 1614–1619.