

OFFRE DE STAGE

Predicting Chemical Mixture Effects Using Machine Learning and In Silico Bioactivity Profiles

Lieu : Verneuil-en-Halatte (60) - accessible en transports en commun, à 40 mn au Nord de Paris

Type de contrat : stage

Contact : Adriana Sardi (MIV/ETES)

Ce stage peut être réalisé en français ou en anglais / This internship can be done in French or English.

[Version française](#)

Structure d'accueil : l'unité d'Expertise en Toxicologie/Écotoxicologie des Substances (ETES) participe à des projets visant à développer des méthodes pour améliorer la réglementation environnementale et la protection de l'homme et des écosystèmes contre les composés toxiques.

Contexte et justification :

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont connus pour interférer avec les voies de signalisation hormonale, même à très faibles concentrations, et se retrouvent fréquemment sous forme de mélanges complexes dans l'environnement. Bien que les bioessais in vitro et les analyses chimiques fournissent des informations sur les effets de ces mélanges et leurs concentrations, comprendre la contribution de chaque substance — en particulier celles qui ne sont pas encore entièrement identifiées, ou ne disposent des données bioanalytiques pour faire un lien entre la présence d'une substance et son effet biologique.

Avec le développement des outils in silico, tels que les modèles QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) et les modèles d'apprentissage automatique, il devient possible de faire le lien entre les effets observés des mélanges, les données de surveillance chimique et les activités moléculaires prédites.

L'objectif est de tester si les effets cumulatifs des mélanges sur des événements moléculaires initiateurs (MIE) individuels peuvent être représentés efficacement par l'addition des valeurs équivalentes d'activation (AEV), un indicateur proposé qui quantifie la bioactivité prédite d'une substance par rapport à un composé de référence, sur la base des résultats des modèles QSAR.

Le ou la candidat(e) contribuera à conceptualiser et tester une méthodologie pour définir et calculer ces AEV à partir de données in silico, explorant ainsi des méthodes alternatives pour prédire les effets biologiques des mélanges.

Objectifs :

1. Définir et opérationnaliser le concept de valeurs équivalentes d'activation (AEV) pour l'activité endocrinienne, en utilisant un composé de référence sélectionné par mécanisme d'action.
2. Compiler et traiter les prédictions basées sur les QSAR pour divers mécanismes endocriniens (ex. : récepteur des androgènes, récepteur des œstrogènes) pour environ 7 000 substances.
3. Normaliser les scores d'activité prédits en AEV par rapport aux activateurs de référence pour chaque mécanisme.
4. Comparer les AEV cumulés pour des mélanges environnementaux aux résultats de bioessais afin d'évaluer si les prédictions in silico peuvent expliquer les effets mesurés.
5. Croiser avec les données NTS (Non-Target Screening) et d'exposition pour identifier les substances susceptibles de contribuer aux effets observés, même si elles ne sont pas directement identifiées ou quantifiées.

Activités attendues :

- Quantifier et comparer l'activité endocrinienne prédite pour des milliers de substances (ex. : 7 000+) à partir des résultats QSAR existants.
- Relier les AEV prédits aux effets de mélanges observés via des outils bioanalytiques.
- Intégrer les données de criblage non ciblé (NTS) et de chimie analytique pour identifier les substances potentiellement responsables de la bioactivité dans les échantillons environnementaux.

Résultats attendus :

- Un cadre opérationnel pour l'application des AEV à l'analyse des mélanges environnementaux.
- Des éclairages sur la valeur prédictive des modèles in silico pour interpréter les données de bioessais sur les mélanges.
- Une priorisation potentielle des substances suspectes ou inconnues sur la base de leurs profils de bioactivité prédite.

Profil recherché :

Nous recherchons un(e) étudiant(e) motivé(e), intéressé(e) par la modélisation computationnelle, la biologie des systèmes ou l'écotoxicologie.

- **Indispensable** : Compétences en programmation et analyse de données (de préférence en Python ou R).
- **Souhaité** : Connaissances préalables sur les perturbateurs endocriniens et l'analyse de données toxicologiques.

Compétences :

- Travail en équipe
- Analyse de résultats
- Autonomie, capacités rédactionnelles
- Anglais technique et scientifique

Pertinence :

Ce stage contribue à l'avancement des nouvelles approches méthodologiques (NAMs) pour l'évaluation des risques chimiques et soutient la transition vers une toxicologie prédictive sans recours à l'expérimentation animale, avec des applications directes en surveillance environnementale et en science réglementaire.

DIVERS :

Le stage durera entre 4 et 6 mois. Il pourra débuter début février, mais un démarrage ultérieur est possible. Le ou la stagiaire percevra une gratification au taux légal.

Contact et candidature :

Les candidat(e)s intéressé(e)s peuvent envoyer leur CV et une lettre de motivation à : adriana.sardi@ineris.fr

English version

Location: Verneuil-en-Halatte (60) – accessible with public transport, 40' north of Paris

Type de contrat: master thesis internship

Contact: Adriana Sardi (MIV/ETES)

Institution: The ETES unit (for Expertise in Toxicology/Ecotoxicology of Substances) participates in projects aiming to develop methods for improving environmental regulation and protecting humans and ecosystems from toxic compounds.

Context and Background:

Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) are known to interfere with hormone signalling pathways, even at very low concentrations, and are frequently found as complex mixtures in the environment. While *in vitro* bioassays and chemical analyses provide insights into mixture effects and concentrations, understanding the contribution of individual chemicals—especially those not yet fully identified—remains a key challenge.

With the rise of *in silico* tools, such as Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) models, there is an opportunity to bridge observed mixture effects, chemical monitoring data and predicted molecular activities.

The objective is to test if the cumulative effects of mixtures on individual Molecular Initiating Events (MIE) can be effectively represented through the addition of the Activation Equivalent Values, a proposed indicator that quantifies the predicted bioactivity of a chemical relative to a reference compound, based on QSAR model outputs.

The candidate would help conceptualise and test a methodology for defining and calculating these activation equivalent values using *in silico* data, thus exploring alternative methods for predicting mixture effects on ecosystems.

Objectives

1. **Define and operationalise the concept of Activation Equivalent Values (AEVs)** for endocrine activity, using a selected reference compound per mechanism.
2. **Compile and process QSAR-based predictions** for various endocrine mechanisms (e.g., androgen receptor, estrogen receptor) for ~7,000 chemicals.
3. **Normalise predicted activity scores into AEVs** relative to reference activators for each mechanism.
4. **Compare cumulative AEVs for environmental mixtures** against bioassay results to explore whether *in silico* predictions can help explain measured mixture effects.
5. **Cross-reference with NTS and exposure data** to assess which chemicals might plausibly contribute to observed effects, even if not identified or quantified directly.

Expected activities:

- Quantify and compare predicted endocrine activity across thousands of substances (e.g., 7,000+) using existing QSAR outputs.
- Link predicted AEVs with observed mixture effects from **bioanalytical tools**.
- Integrate **Non-Target Screening (NTS)** and **analytical chemistry** data to infer potential drivers of bioactivity in environmental samples.

Expected Outcomes

- A working framework for applying AEVs in environmental mixture analysis.

- Insights into the predictive value of in silico models when interpreting mixture bioassay data.
- Potential prioritisation of suspect or unknown compounds based on predicted bioactivity profiles.

Candidate Profile:

We seek a motivated student interested in computational modelling, systems biology, or ecotoxicology.

- **Essential:** Programming and data analysis skills (preferably in Python or R).
- **Desirable:** Prior exposure to endocrine disruption concepts and toxicological data analysis.

Skills

- Ability to work in a team
- Ability to analyse results
- Autonomy, writing skills
- Technical and scientific English

Relevance

This thesis contributes to advancing **new approach methodologies (NAMs)** for chemical risk assessment and supports the shift toward **non-animal, predictive toxicology**, with direct applications in environmental monitoring and regulatory science.

DIVERS

The internship will last between 4 and 6 months. The internship could start at the beginning of February, but a later start is possible. The candidate will receive a salary at the legal rate.

Contact and application: Interested candidates can send their CV and a motivation letter to adriana.sardi@ineris.fr.