

Nom – Prénom	Heinken Almut
Laboratoire de rattachement	Inserm U1256 NGERE
Intitulé du diplôme HDR	Sciences de la Vie et de la Santé
Titre de l’HDR	Analyse systémique des interactions entre alimentation, épigénome et microbiome dans les maladies métaboliques rares et courantes tout au long de la vie

Abstract

L'épigénétique joue un rôle clé dans l'évolution des maladies métaboliques courantes et rares. Outre l'alimentation, le microbiome intestinal exerce une influence majeure sur le mécanisme épigénétique de l'hôte. Par exemple, le microbiote intestinal produit du butyrate, un inhibiteur d'histone désacétylases comme SIRT1. La reconstruction et l'analyse basés sur les contraintes (COBRA) est une approche mécanistique de biologie des systèmes qui s'appuie sur des reconstructions du métabolisme à l'échelle du génome. Auparavant, j'ai développé des outils et des méthodes permettant la modélisation métabolique personnalisée des interactions entre l'hôte, l'alimentation et le microbiota intestinal. Dans ce travail, j'ai intégré la régulation du métabolisme de l'hôte par les métabolites alimentaires et microbiens intestinaux, par exemple via la modulation de l'activité de la SIRT1. J'ai appliqué la modélisation métabolique et l'analyse multi-omique à l'analyse des interactions entre l'alimentation, le microbiota et l'épigénome sur différentes cohortes d'enfants et d'adultes porteurs des maladies rares en lien avec le métabolisme de la cobalamine, et courantes, notamment l'obésité, le syndrome métabolique, les allergies alimentaires. Je décris également mes activités de supervision, d'enseignement, de rédaction de demandes de subventions et des activités d'évaluation des projets nationaux et internationaux. Dans l'ensemble, ce mémoire d'HDR décrit mon parcours scientifique et de capacité d'encadrement.

Abstract (anglais)

Epigenetics, or reversible and inheritable genetic modifications that do not change the DNA sequence, play a key role in the trajectory of both common (e.g., obesity, metabolic syndrome) and rare (e.g., disorders of cobalamin metabolism) metabolic diseases. Besides diet, the gut microbiome has a major influence on the host's epigenetic machinery. For instance, gut microbes produce butyrate, which inhibits histone deacetylases such as SIRT1. Constraint-Based Reconstruction and Analysis (COBRA) is a mechanistic in silico systems biology approach relying on detailed genome-scale reconstructions of metabolism. Previously, I developed multi-scale metabolic modelling tools and methods that enabled the personalized simulation of host-diet-gut microbiome interactions in noncommunicable diseases. In this work, I expanded the existing modelling framework with the regulation of host metabolism through dietary and gut microbial metabolites, e.g. via modulating SIRT1 activity. I applied constraint-based modelling and multi-omics analysis to analysing diet-microbiome-epigenome interactions in a variety of contexts. Applications span both infant and adult cohorts, and both rare and common diseases including obesity, metabolic syndrome, food allergy, and inborn errors of cobalamin metabolism. Besides my scientific work, I also highlight supervision, teaching, grant writing, and reviewing activities. Overall, this HDR manuscript summarizes my scientific career and capacity for supervision activities.