

Caractérisation des drivers moléculaires constituant les horloges épigénétiques et étude de leur rôle dans différentes conditions physiopathologiques

Contexte

Une série de modifications chimiques du génome (l'ADN) et des histones, protéines organisant le génome, constitue un système de balisage moléculaire qui dirige le fonctionnement des régions du génome sous-jacentes. Ce balisage moléculaire marque en particulier des régions spécifiques du génome, comme les promoteurs, les enhanceurs, et les sites de liaison à l'ADN de divers facteurs régulateurs, ou au contraire, des régions inactives, comme les gènes silencieux et l'hétérochromatine constitutive. Des recherches ciblées sur une interconnexion entre l'âge et l'épigénome, plus spécifiquement le méthylome (l'ensemble de la méthylation du génome) ont mis en évidence un changement de méthylation se produisant dans certaines régions spécifiques du génome en fonction de l'âge. Ces mêmes travaux ont mis en évidence que ces changements sont prédictifs de l'âge chronologique d'un individu. En s'appuyant sur ces changements du méthylome liés à l'âge, les chercheurs ont introduit la notion de l'horloge épigénétique. De manière remarquable, chez les individus sains, ces horloges permettent de prédire précisément l'âge et offrent des applications intéressantes. Par exemples, l'utilisation de ces horloges ont permis d'identifier des facteurs qui accélèrent (*e.g.*, le tabac [1]) ou ralentissent (*e.g.*, traitement hormonal [2]) le vieillissement (épigénétique) d'un individu ou d'un organe (*i.e.*, son âge biologique). Ces facteurs peuvent être exogènes (stress environnemental, régimes alimentaires, traitements particuliers) ou endogènes (pathologie, trouble du métabolisme). Leur impact sur le méthylome peut être spécifique d'un tissu, ou bien affecter l'organisme entier [3]. Comprendre l'origine et les conséquences des changements moléculaires associées à l'âge et aux événements divers est un élément déterminant dans l'étude des pathologies liées au vieillissement ainsi qu'aux facteurs environnementaux. Ces études peuvent ainsi permettre la diminution des risques de vieillissement prématuré d'un organe ou d'un individu. En ce sens, ce travail s'intègre dans la problématique plus générale de l'identification de nouveaux biomarqueurs à partir d'une approche biologique originale fondée sur l'épigénétique et des outils mathématiques dédiés permettant l'intégration de données multi-omiques.

Problématique

Actuellement, la nature et la fonction des régions indicatrices de l'âge épigénétique ne sont pas caractérisées. Nous ne connaissons pas non-plus les mécanismes par lesquels différents facteurs impactent la méthylation et le vieillissement épigénétique et biologique.

Objectifs de la thèse

En s'appuyant d'un part sur des données publiques de méthylation [4, 5, 6, 7, 8] et d'autre part sur des modèles d'horloge épigénétique, le doctorant devra dans un premier temps identifier les régions du génome dont la méthylation est impactée par le vieillissement dans différents tissus et dans différents contextes. Ensuite, Il s'attachera à caractériser fonctionnellement ces régions grâce à des algorithmes de clustering appliqués aux données ChIP-seq de modifications d'histone et différents facteurs interagissant avec la chromatine [9]. Il déterminera contextuellement leur état épigénétique (actif, inactif). Enfin, en intégrant des données multi-omique de la littérature (méthylome et transcriptome), le candidat modélisera la façon dont ces altérations de l'épigénome façonnent l'expression des gènes.

Les connaissances ainsi obtenues permettront aux biologistes et aux cliniciens de mieux comprendre la relation moléculaire entre les anomalies épigénétiques se produisant normalement en fonction de l'âge, chez les individus jeunes se trouvant dans des contextes spécifiques comme différentes conditions environnementales et différentes pathologies.

Encadrement

Encadrement La thèse sera dirigée par Julien Thévenon (IAB, Grenoble) responsable du service de génétique médicale du CHU Grenoble Alpes. L'étudiant sera également co-encadré par Florent Chuffart (IAB, Grenoble) ingénieur de recherche en intégration de données multi-omiques et modélisation statistique. Des réunions avec les encadrants seront régulièrement organisées pour faire le point sur les analyses en cours. Un comité de thèse sera mis en place afin d'évaluer les orientations du projet avec des experts dans le domaine.

Ces travaux s'inscriront dans le cadre de l'axe santé du MIAI Grenoble Alpes (Multi-disciplinary Institute for Artificial Intelligence), en particulier dans la chaire multi-omique (<https://bit.ly/3zgvFUD>). Dans ce contexte l'étudiant pourra bénéficier de l'environnement stimulant du MIAI (suivre les formations proposées, participer à ses colloques et accéder à ses multiples ressources).

Profil(s) recherché(s)

Formation (niveau Master 2, école d'ingénieur, ou équivalent) dans l'une des spécialités suivantes : biostatistiques, bioinformatique, science des données, intelligence artificielle. Compétences avancées en programmation statistique (R ou équivalent). Une première expérience autour des horloges épigénétiques serait un plus. Sachant travailler sur une infrastructure de calcul distribuée sous linux. Aptitudes à gérer et utiliser des données massives de type multi-omique. Fort intérêt pour les applications en biologie et/ou santé. Capacité à travailler en équipe dans un contexte interdisciplinaire. Maîtrise courante de l'anglais.

Candidatures

Envoyer CV + Lettre de motivation à Julien Thévenon jthevenon@chu-grenoble.fr et Florent Chuffart florent.chuffart@univ-grenoble-alpes.fr

Références

- [1] X. Wu, Q. Huang, R. Javed, J. Zhong, H. Gao, and H. Liang, “Effect of tobacco smoking on the epigenetic age of human respiratory organs,” *Clinical epigenetics*, vol. 11, no. 1, pp. 1–9, 2019.
- [2] G. M. Fahy, R. T. Brooke, J. P. Watson, Z. Good, S. S. Vasanaawala, H. Maecker, M. D. Leipold, D. T. S. Lin, M. S. Kobor, and S. Horvath, “Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans,” *Aging Cell*, vol. 18, no. 6, p. e13028, 2019.
- [3] C. G. Bell, R. Lowe, P. D. Adams, A. A. Baccarelli, S. Beck, J. T. Bell, B. C. Christensen, V. N. Gladyshev, B. T. Heijmans, S. Horvath, T. Ideker, J.-P. J. Issa, K. T. Kelsey, R. E. Marioni, W. Reik, C. L. Relton, L. C. Schalkwyk, A. E. Teschendorff, W. Wagner, K. Zhang, and V. K. Rakyan, “DNA methylation aging clocks : challenges and recommendations,” *Genome Biology*, vol. 20, p. 249, Nov 2019.
- [4] G. Hannum, J. Guinney, L. Zhao, L. Zhang, G. Hughes, S. Satta, B. Klotzle, M. Bibikova, J.-B. Fan, Y. Gao, *et al.*, “Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates,” *Molecular cell*, vol. 49, no. 2, pp. 359–367, 2013.
- [5] S. Horvath, “DNA methylation age of human tissues and cell types,” *Genome biology*, vol. 14, no. 10, pp. 1–20, 2013.
- [6] S. Horvath and K. Raj, “DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing,” *Nature Reviews Genetics*, vol. 19, no. 6, pp. 371–384, 2018.
- [7] P. D. Yousefi, M. Suderman, R. Langdon, O. Whitehurst, G. Davey Smith, and C. L. Relton, “DNA methylation-based predictors of health : applications and statistical considerations,” *Nature Reviews Genetics*, vol. 23, no. 6, pp. 369–383, 2022.
- [8] L. P. de Lima Camillo, L. R. Lapierre, and R. Singh, “A pan-tissue DNA-methylation epigenetic clock based on deep learning,” *npj Aging*, vol. 8, p. 4, Apr 2022.
- [9] The ENCODE Project Consortium, “An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome,” *Nature*, vol. 489, pp. 57–74, Sep 2012.