



Laboratory TIMC UMR CNRS UGA 5525

Director : Alexandre Moreau Gaudry

Team **TrEE** : Translational microbial Evolution and Engineering

Grenoble, Juin 30, 2022

Director : Pr Toussaint
Bâtiment Jean Roget 8th Floor
38000 GRENOBLE – France

<https://www.univ-grenoble-alpes.fr/english/>

Corresponding
Dr LE GOUELLEC Audrey
+33 (0)6 86 76 31 71
alegouellec@chu-grenoble.fr

Object : PhD position in Metabolomics, cellular metabolism, infectiology and virology, University of Grenoble Alpes – France and the VirPath laboratory, Centre International de Recherche en Infectiologie, INSERM U1111 - CNRS UMR5308 - Université Claude Bernard Lyon 1- ENS Lyon

Reference(s) : 0001-11

Candidature :

Soumettez votre Curriculum Vitae avec votre rang dans vos études et une lettre de motivation avant le 12 septembre 2022 à l'email : alegouellec@chu-grenoble.fr en incluant "PhD TIMC" dans l'objet du mail. Début du contrat Automne 2022 selon la grille de salaires des doctorants de l'UGA.

École Doctorale EDISCE ED216

Laboratoire TIMC UMR 5525 CNRS UGA

Équipe TrEE <https://www.timc.fr/tree>

Encadrante : Dr Audrey Le Gouellec

Co-Encadrant : Olivier Terrier

Titre du Projet de thèse

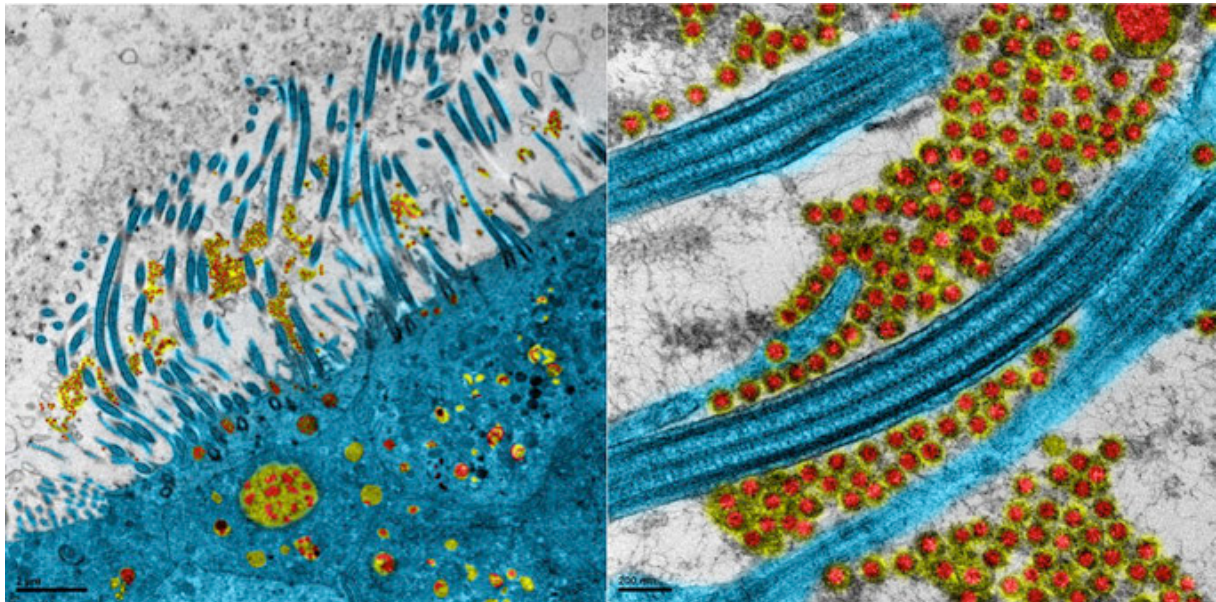
Impact de l'infection virale à SARS-Cov2 sur le métabolisme des cellules de l'épithélium pulmonaire

Title for the thesis proposal:

Impact of SARS-Cov2 Viral Infection on Lung Epithelial Cell METabolism

Financement :

Le projet est soutenu par la fondation Université Grenoble Alpes grâce à un mécénat de la fondation Air Liquide.



Images en microscopie électronique à transmission d'épithélium respiratoire humain infecté par le virus SARS-CoV-2. Ces images ont été obtenues sur la plateforme d'imagerie de l'Université Claude Bernard Lyon 1 (CIQLE). Crédits photos: Manuel Rosa-Calatrava, INSERM ; Olivier Terrier, CNRS ; Andrés Pizzorno, Signia Therapeutics ; Elisabeth Errazuriz-Cerda UCBL1 CIQLE. VirPath (Centre International de Recherche en Infectiologie U1111 INSERM - UMR 5308 CNRS - ENS Lyon - UCBL1). Colorisé par Noa Rosa C.

Quels sont les objectifs spécifiques de votre projet ?

Nous allons à l'aide de la **métabolomique** étudier l'impact de l'infection virale sur le métabolisme des cellules de l'épithélium respiratoire. Bien que la physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV-2 progresse, il reste des zones d'ombre ; la plus frappante est probablement la nature hétérogène de la maladie (c'est-à-dire pourquoi certains patients développent des formes sévères inattendues de COVID-19 alors que d'autres sont peu affectés, voire asymptomatiques). Des facteurs génétiques sont maintenant connus pour être impliqués (Kaser, 2020) ; de plus, des perturbations métaboliques importantes chez certains individus sont des facteurs aggravants qui devraient être mieux compris. Nous souhaitons explorer plus avant le lien entre la sévérité du COVID-19 et l'inactivation, induite par le virus, de l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), récepteur cellulaire de la protéine virale spike. En effet, l'ACE2 est un élément clé dans la régulation du système rénine-angiotensine, lui-même important dans l'homéostasie métabolique. Nous avons émis l'hypothèse (Méry, Epaulard, Borel, Toussaint, & Le Gouellec, 2020), ainsi que d'autres, que la liaison du SARS-CoV-2 sur l'ACE2 inhiberait ses différentes fonctions, notamment le clivage de l'angiotensine II en angiotensine 1,7, et participerait ainsi à l'apparition de la phase hyper-inflammatoire. La métabolomique s'est avérée être une méthode fiable et robuste pour le phénotypage profond et l'identification de biomarqueurs. À ce jour, elle a été utilisée principalement comme méthode pour étudier les perturbations métaboliques induites par l'infection par le SARS-CoV-2, avec des résultats prometteurs (Blasco et al., 2020). Dans la littérature, il a été montré que le virus SARS-Cov2 remanie le métabolisme de la cellule hôte et est potentiellement sensible à l'inhibition de la voie mTORC1 (Mullen et al., 2021). Nous souhaitons étudier le remaniement métabolique et la spécificité de ces voies métabolites dans un modèle *in vitro* d'infection par le SARS-COV-2 (et ses différents variants disponibles au laboratoire

VirPath), en comparaison avec d'autres virus respiratoires, en particulier les virus de la grippe, qui sont également impliqués dans des formes graves d'infections respiratoires. Un autre objectif est de mieux caractériser les mécanismes qui sous-tendent l'expression de ces biomarqueurs, avec un intérêt particulier pour l'homéostasie métabolique et les voies de signalisation associées. Dans ce but, nous avons mis en place une collaboration avec le groupe d'Olivier Terrier (équipe VirPath, Centre international de Recherche en Infectiologie, Lyon) qui a mis en place un modèle biologiquement pertinent d'infection d'épithélium humain reconstitué par différents virus respiratoires, dont les virus de la grippe et le SARS-CoV-2 (de Lamballerie et al., 2020; Pizzorno et al., 2020). Le projet réunit des équipes complémentaires et compétentes dans les domaines de l'infectiologie, de l'immunité virale, de la biochimie médicale, de la métabolomique et des biostatisticiens.

Workpackage 1, dans l'équipe 2 (VirPath), le doctorant réalisera les infections virales à SARS-Cov2 (plusieurs variants) et infections contrôles avec le virus de la grippe dans son modèles d'infection aiguë et réalisera des analyses transcriptomiques (RNA seq).

Workpackage 2, les échantillons collectés dans le WP2 et ses différentes conditions, seront ensuite soumis à une analyse métabolomique par spectrométrie de masse haute résolution (Orbitrap) par le doctorant selon le workflow d'analyse de la plateforme GEMELI-GExiM (équipe 1)(Figure 1). Les équipe 1 et 2, par le biais de leur doctorant commun, seront en charge de l'analyse des données de métabolomique et de l'intégration des données pour développer des prédicteurs moléculaires multidimensionnels.

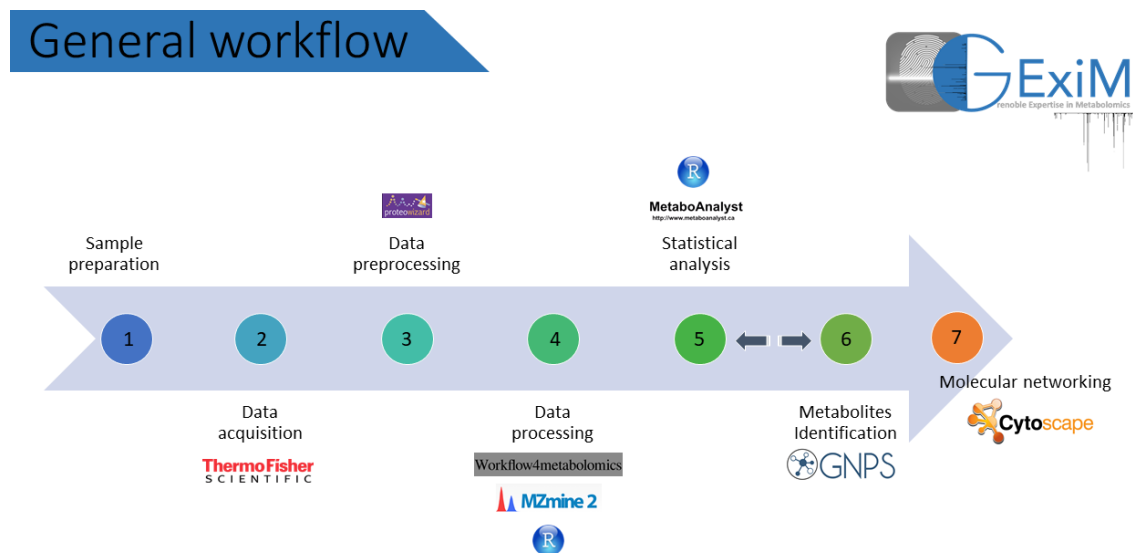


Figure 1 : Workflow analytique de la plateforme de spectrométrie de masse GEMELI-GExiM

Équipe en charge du projet

- **Équipe 1: Laboratoire [TIMC](#) UMR 5525 CNRS –Université Grenoble Alpes équipe de recherche TrEE**

Le partenaire TIMC rassemble des scientifiques et des cliniciens qui utilisent l'informatique et les mathématiques appliquées pour comprendre et contrôler les processus normaux et pathologiques en biologie et dans le domaine de la santé. A. Le Gouellec est maître de conférence des universités et praticien hospitalier en biochimie clinique à la Faculté de Médecine de l'Université Grenoble Alpes (UGA) et au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes (CHUGA). Elle est responsable scientifique de la plateforme de métabolomique GEMELI-GExiM (UGA et CHUGA). Ses recherches portent sur l'étude de l'interaction hôte-pathogène, notamment le SARS-CoV-2. Elle fait partie du conseil d'administration du "Réseau Francophone de Métabolomique et Fluxomique (RFMF)". Elle a publié 37 articles évalués par des pairs (h-index : 15, num. de citations : 1042).

- **Équipe 2: Laboratoire [VirPath](#) (Centre International de Recherche en Infectiologie, INSERM U1111 - CNRS UMR5308 - Université Claude Bernard Lyon 1- ENS Lyon),**

Le partenaire VirPath (Centre International de Recherche en Infectiologie, INSERM U1111 - CNRS UMR5308 - Université Claude Bernard Lyon 1- ENS Lyon), basé à Lyon, rassemble des scientifiques et des biologistes qui étudient les virus respiratoires, de leurs mécanismes d'émergence jusqu'au développement de stratégies de contrôles (traitements/vaccins), en passant par l'étude fondamentale des interactions entre hôte et pathogènes. O. Terrier est chercheur CNRS au sein de l'équipe et dirige un groupe dont les travaux portent sur les interactions entre virus respiratoires et bactéries, et plus largement les mécanismes d'aggravation des infections respiratoires. Ses recherches actuelles se focalisent principalement sur les virus SARS-CoV-2, influenza et RSV, pour lesquels il a développé plusieurs modèles expérimentaux d'infection en épithélium humain reconstitué. O Terrier est coordinateur du Groupement de recherche Resaflu (GDR CNRS 2073), réseau regroupant plus de 20 équipes françaises travaillant sur les virus influenza. Il est actuellement membre du Steering Committee NRP 78 COVID-19 pour la Swiss National Science Foundation. Il a publié plus de 60 articles évalués par des pairs (h-index: 21, num de citations: 2029).

Keywords: host-pathogen crosstalk; infectiology; metabolites; metabolism; non-targeted metabolomics.