

[COVID Information Commons \(CIC\) Research Lightning Talk](#)



[Transcript of a Presentation by Rabindra Tirouvanziam \(Emory University\), January 14, 2021](#)

[Title: Infection par le coronavirus de l'épithélium pulmonaire et des leucocytes humains : mécanismes et traitement](#)

[Rabindra Tirouvanziam Database Profile](#)

[NIH Project #: 2032273](#)

[YouTube Recording with Slides](#)

[January 2021 CIC Webinar Information](#)

[Transcript Editor:](#) Lara Azar

Transcript

Slide 1

Je vous remercie de m'avoir donné l'occasion de m'exprimer et je suis heureux de clore cette session après une si bonne série d'exposés. Je suis immunologiste et ingénieur à l'université Emory d'Atlanta. Les travaux dont je vais vous parler ont été financés par une bourse EAGER de la CIBET et ont été réalisés par un étudiant diplômé de mon groupe, Brian Dobosh. Une grande partie de la bioinformatique a été réalisée par un groupe de post-documentation, Diego Moncada, et tous les travaux sur le virus lui-même ont été effectués en collaboration avec Keivan Zandi et dans le laboratoire de Raymond Schinazzi, un éminent virologue et pharmacologue de notre université.

Slide 2

Comme vous le savez, le SRAS-CoV-2 infecte un certain nombre de cellules dans tout le corps et provoque la maladie COVID-19, qui est en fait une maladie multi-organique. Même si je pense que nous devons réfléchir aux différents organes qui sont touchés, la plupart des décès chez les patients sont liés à la manifestation pulmonaire et sont vraiment dus à l'infection des cellules qui tapissent les poumons, les cellules épithéliales, ce qui entraîne, dans les complications de la maladie, l'afflux de monocytes et de neutrophiles provenant du sang et ces cellules aggravent en quelque sorte le problème initial causé par l'infection de l'épithélium.

Slide 3

Notre projet consistait donc à utiliser un système susceptible d'être développé pour d'autres maladies. Nous cultivons des cellules humaines des voies respiratoires à l'interface air-liquide afin de reproduire les conditions dans lesquelles elles se développent dans les poumons, nous les infectons avec le virus pendant différentes périodes, puis nous laissons différents groupes de cellules immunitaires, les cellules immunitaires primaires du sang humain, transmigrer et rencontrer le virus de l'autre côté, de sorte que nous essayons vraiment de reproduire la séquence des événements, c'est-à-dire l'infection virale, l'afflux de monocytes et de neutrophiles. Nous pouvons ajouter des

médicaments à tout moment pour affecter les infections ou la réponse immunitaire, et nous pouvons évidemment analyser les différents composants de ce modèle, et nous utilisons beaucoup de méthodes omiques différentes - notre objectif est vraiment de caractériser les étapes de la pathogenèse et aussi de vérifier les avantages potentiels des médicaments candidats.

Slide 4

Je vais vous montrer quelques données qui rendent compte de nos progrès sur le plan épithélial. Vous voulez évidemment vous assurer que dans notre système, le virus se comporte de manière similaire à ce que nous avons observé in vivo. C'est vraiment le cas, je montre ici une comparaison rapide de SARS COVID 2 avec pr8 qui est un virus de la grippe A H1N1, et OC43 que vous pouvez voir ici est l'un des virus coronaires du rhume. Et tout de suite, vous pouvez voir par le séquençage de l'ARN et les cartes thermiques que je montre ici de quelques familles de gènes, qu'avec le virus de la grippe, les gènes antiviraux sont vraiment chauds, donc ils sont rouges, mais les coronavirus sont vraiment beaucoup plus froids, donc c'est l'un des domaines d'intérêt en pathologie et aussi en thérapeutique, les coronavirus semblent, en particulier SARS-CoV2 semblent être très bons pour empêcher l'activation des voies antivirales dans les cellules épithéliales. D'autre part, si l'on examine les gènes des cytokines, on constate des divergences entre les trois virus et l'on voit tout de suite que le SARS-CoV2 est capable d'activer une réponse il-10, mais pas vraiment une réponse ilh, de sorte qu'il favorise davantage une inflammation monocytaire au départ et une inflammation de neutralité par la suite, ce qui correspond vraiment à ce que nous observons in vivo.

Slide 5

Le modèle est vraiment unique dans sa capacité à combiner les cellules épithéliales, les virus et les cellules immunitaires. Nous pouvons donc, par exemple, étudier le processus d'infection de ces deux types de cellules et l'effet des médicaments, comme le baricitinib, un immunomodulateur approuvé par la FDA, et les concepteurs et les antiviraux, qui agissent selon des mécanismes différents. Il est évidemment intéressant de les combiner. Nous pouvons donc voir que nous pouvons combiner les deux médicaments et bloquer la migration des monocytes secondaire à l'infection de l'épithélium.

Slide 6

Cela pourrait donc être à l'origine de certains des avantages que nous constatons pour ces médicaments lorsqu'ils sont combinés in vivo. Nous pouvons également examiner la charge virale dans les différents compartiments de notre modèle, dans les cellules épithéliales, dans les monocytes, dans le liquide d'exercice et nous pouvons combiner tous ces éléments pour examiner la charge virale totale et vous pouvez constater à nouveau que la combinaison du Remdesivir et du Baricitinib dans six à dix réplifications différentes ici montre une diminution de la charge virale totale.

Slide 7

Plus important encore, nous pouvons également examiner en profondeur la réponse moléculaire en termes de transcription et de toutes les autres fonctions qui vous intéressent dans les cellules épithéliales et les leucocytes. Dans ce cas, je veux illustrer notre capacité à montrer, par exemple dans le contexte de l'absence de médicament, que les monocytes infectés par le SRAS COVID-2 présentent une diminution considérable de la transcription de l'interféron et du capteur ARN STING, mais que, dans le même temps, l'infection augmente la transcription de l'IL-1 bêta et de l'IL-8, dont nous savons qu'ils vont conduire au recrutement des neutrophiles. Là encore, nous pouvons étudier l'effet de médicaments uniques ou de combinaisons de médicaments dans ce système au niveau transcriptionnel.

Slide 8

Ce qui est vraiment intéressant, c'est qu'un article paru hier dans Nature montre que les macrophages alvéolaires présentent une charge énorme de SRAS-CoV2. Au moment où nous travaillions sur notre étude, nous ne disposions pas de beaucoup de données allant dans ce sens, et nous avons donc réalisé par des moyens informatiques ce travail que nous avons fait en collaboration avec le laboratoire Ghosn à Emory, Nous avons trouvé une population de monocytes dans les poumons qui présentent exactement le même type d'activation transcriptionnelle lors de la rencontre avec le virus, avec un taux très élevé d'IL-8 et d'I1 bêta. Nous pensons donc que notre modèle reflète les données in vivo à la fois du côté épithélial et du côté leucocytaire.

Slide 9

En résumé, nous avons la capacité de recruter des monocytes, de les infecter par le SRAS-CoV2 et de produire une réponse pré-entrophilique. Tout cela se reflète dans notre modèle in vitro et dans la situation in vivo. Nous posons évidemment un certain nombre de questions dans ce modèle, tant en termes de virologie qu'en termes d'immunologie. Nous allons tester un certain nombre de médicaments immunomodulateurs antiviraux et pro-réparateurs au cours des prochains mois.

Slide 10

Je terminerai en remerciant les personnes de mon laboratoire, le laboratoire Schinazi, le laboratoire Ghosn, le laboratoire Gibson de Georgia Tech, qui nous ont aidés à réaliser certaines analyses transcriptionnelles, ainsi que la bourse EAGER, qui a joué un rôle déterminant dans le lancement de ce projet et dans le passage de l'immunologie à la recherche sur le COVID-19. Voilà mes coordonnées, je vais m'arrêter là et maintenant je suis heureux de répondre aux questions dans le chat, merci.