

Stage Master 2 : Analyse métagénomique comparative par séquençage de gènes
ADNr 16S pour caractériser le microbiote intestinal

Projet de recherche supervisé par

Alban Caporossi (acaporossi@chu-grenoble.fr)

Alexandre Moreau-Gaudry (amoreau-gaudry@chu-grenoble.fr)

Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique
CHU Grenoble Alpes
38700 La Tronche

Domaine scientifique : Science des données / métagénomique comparative

Description courte

Le désordre de l'ensemble des micro-organismes présents dans le tractus gastro-intestinal, communément appelé « microbiote intestinal », joue un rôle déterminant bien que non élucidé dans de nombreuses pathologies (par exemple l'obésité, le diabète de type 2, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la stéatose hépatique non alcoolique ou plus couramment maladie du soda, les pathologies neurologiques). Le diagnostic de désordre du microbiote ou dysbiose s'avère difficile, en particulier lorsqu'il se situe au niveau de l'intestin grêle. Ce projet de recherche se déroule dans le contexte d'une évaluation, sur volontaires sains, d'un dispositif innovant de capture du microbiote intestinal au niveau de l'intestin grêle qui s'inscrit dans une démarche de médecine personnalisée et de précision.

Dans le cadre de cette évaluation, il est proposé de réaliser une analyse métagénomique comparative comparant le contenu du dispositif de prélèvement (la capsule) avec celui des selles. Cela devrait révéler des différences en terme de composition suivant le lieu de prélèvement. Ainsi, les différences entre le microbiote prélevé par la capsule et celui des selles permettront de valider la technique de prélèvement et de caractériser en détail le microbiote de l'intestin grêle.

Après une revue de la littérature et un état de l'art (Gardner 2019, Almeida 2018, Maltez Thomas 2017, Jovel 2016), l'analyse métagénomique sera mise en oeuvre afin de quantifier et déterminer la composition taxonomique des échantillons. Plusieurs méthodes de classification taxonomique seront comparées ce qui pourra comprendre l'évaluation de méthodes supervisées (par ex. basée sur une classification naïve bayésienne). Une analyse de la diversité bêta comparera ensuite la diversité des micro-organismes entre les échantillons. Cela permettra de vérifier la validité des prélèvements dans l'intestin grêle (lieu des prélèvements et absence de contamination par les bactéries au cours du transit). Le travail demandé correspond à la phase préparatoire de l'évaluation de la capsule qui sera menée sur des données pré-existantes, indépendantes et du même type (issues de séquençage de gènes ADNr 16S), par ex. sur les données publiées par (Liu 2019) ou (Tran 2019).

Par ailleurs, sur Grenoble, une des 4 villes labellisées 3IA, nous déployons actuellement sur le CHU un entrepôt de données de santé et une plateforme de traitement de données omiques médicales associée. Dans le cadre de votre stage, vous serez amené(e) à déployer, documenter et adapter votre pipeline de traitement sur cette plateforme dans un environnement de gestion de workflow afin de le rendre accessible pour l'évaluation de la capsule et les projets ultérieurs. Vous aurez à interagir avec des biologistes notamment pour présenter vos résultats et le pipeline associé.

Références

Gardner, P. P., Watson, R. J., Morgan, X. C., Draper, J. L., Finn, R. D., Morales, S. E., & Stott, M. B. (2019). Identifying accurate metagenome and amplicon software via a meta-analysis of sequence to taxonomy benchmarking studies. *PeerJ*, 7, e6160. <https://doi.org/10.7717/peerj.6160>

Almeida, A., Mitchell, A. L., Tarkowska, A., & Finn, R. D. (2018). Benchmarking taxonomic assignments based on 16S rRNA gene profiling of the microbiota from commonly sampled environments. *GigaScience*, 7(5). <https://doi.org/10.1093/gigascience/giy054>

Maltez Thomas, A., Prata Lima, F., Maria Silva Moura, L., Maria da Silva, A., Dias-Neto, E., & Setubal, J. C. (2017). Comparative Metagenomics. In *Comparative Genomics* (pp. 243-260). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7463-4_8

Jovel, J., Patterson, J., Wang, W., Hotte, N., O'Keefe, S., Mitchel, T., ... Wong, G. K.-S. (2016). Characterization of the Gut Microbiome Using 16S or Shotgun Metagenomics. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00459>

Liu, H., Chen, X., Hu, X., Niu, H., Tian, R., Wang, H., ... Zhang, C. (2019). Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0683-9>

Tran, T. T. T., Corsini, S., Kellingray, L., Hegarty, C., Le Gall, G., Narbad, A., ... Vauzour, D. (2019). APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: Relevance for Alzheimer's disease pathophysiology. *The FASEB Journal*, 33(7), 8221-8231. <https://doi.org/10.1096/fj.201900071R>