



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Global metabolomics and lipidomics approaches to probe virus-host interactions

Zhang, Z.

Citation

Zhang, Z. (2024, March 6). *Global metabolomics and lipidomics approaches to probe virus-host interactions*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3719975>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3719975>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Appendix

Nederlandse Samenvatting

Curriculum vitae

List of publications

Acknowledgements

Samenvatting

De uitbraken van AIDS en COVID-19 hebben levendig geïllustreerd welke verreikende gevolgen besmettelijke virussen kunnen hebben op het leven van individuen. Het onderzoeken van veranderingen in het gastheermetabolisme kan leiden tot een paradigmaverschuiving. Dit moedigt verder onderzoek naar haalbare therapeutische doelwitten aan die voortkomen uit de interacties tussen het metabolisme en immuunsysteem. Het aanpakken van aanhoudende virale infecties blijft een wezenlijk obstakel bij de waarborging van de menselijke gezondheid. Een cruciaal aspect van deze uitdaging is het grondig bestuderen van de complexe interacties tussen de gastheer en het virale metabolisme. Zulk onderzoek is van fundamenteel belang om de mechanismen te ontrafelen waarmee virussen metabole routes van de gastheer misbruiken voor replicatie en productie van nakomelingen. Het identificeren van relevante biomarkers bij virale infecties via metabolomics (metaboolonderzoek) is echter sterk afhankelijk van technologische vooruitgang, zoals besproken in **Hoofdstuk 1**.

Dit proefschrift is gericht op het verder ontwikkelen, verfijnen, en evalueren van verscheidene lipidomics(lipidonderzoek)-technieken zoals omgekeerde-fase vloeistofchromatografie, shotgun lipidomics, and hydrofiele interactievloeistofchromatografie (HILIC). Het primaire doel is om ons begrip van lipidenprofielen en hun rol in complexe biologische systemen te vergroten. Het onderzoek richt zich in het bijzonder op het verkennen van metabole en immunologische uitkomsten van humaan immunodeficiëntievirus (HIV) blootstelling en antiretrovirale interventies gedurende de ontwikkeling van de foetus. Daarnaast onderzoekt deze studie de metabole implicaties van ontsteking in de aangeboren immuunrespons tegen coronavirusinfectie.

Hoofdstuk 2 onderzoekt de invloed van hivinfectie en cART behandeling tijdens de foetale ontwikkeling op het metabolisme van geïnfecteerde moeders en hun zuigelingen. Het onthulde een uitgebreide ontregeling van verschillende metabole routes bij zuigelingen met zowel directe en indirecte blootstelling aan cART en HIV. De bevindingen illustreren de ontregeling van het fosfolipidemetabolisme bij moeders van zuigelingen met *small-for-gestational-age* (SGA, klein voor zwangerschapsduur). Hierbij worden lysofosfolipiden aangewezen als pathofysiologisch specifiek voor SGA, en een toename van triglyceriden

geïdentificeerd als een gevolg van blootstelling aan cART-HEU. Onze resultaten wijzen op verbanden tussen veranderingen in lipidemetabolieten, lipideperoxidatieproducten, pro-inflammatoire lysosofolipiden en cytokines. Deze bevindingen benadrukken het belang van inzicht in de metabole en immunologische gevolgen van *in utero* blootstelling aan HIV en cART, en daarmee de noodzaak voor effectieve strategieën in het voorkomen, maar ook het behandelen van hivinfecties bij zuigelingen.

Hoofdstuk 3 voert analyses uit op het immuun-metaboloom van bloedplasma afkomstig van kinderen die zijn blootgesteld aan HIV maar niet zijn besmet (*HIV-exposed uninfected*, HEU), evenals van kinderen die niet blootgesteld zijn aan HIV en ook niet besmet zijn (*HIV-unexposed uninfected*, HUU). Deze analyses bestrijken de leeftijdsperiode vanaf de geboorte tot anderhalf jaar oud van de kinderen en omvatten tevens bloedmonsters van moeders in het derde trimester. Het doel is om metabole ontregeling bij het kind en de daarmee geassocieerde metabolieten bij de moeder te evalueren. Deze studie zet een uitvoerige benadering in om 280 metabolieten en 24 immunomediators te kwantificeren op Zimbabwaanse moeder-kind dyades die niet geïnfecteerd zijn met HIV of met variërende duur van de cART behandeling. cART-Blootstellingen kunnen ingedeeld worden in preconceptie, postconceptie tot vier weken voor de geboorte en binnen drie weken na geboorte. Hieruit bleek dat HEU-kinderen met langdurige cART-blootstelling in vergelijking met HUU-kinderen verhoogde methioninesulfonwaarden vertonen, die in verband worden gebracht met oxidatieve stress. Bovendien zijn hoge prenatale plasmawaarden van methioninesulfon bij moeders weerspiegeld in hun zuigelingen en deze verhoogde waarden correleren met achtergestelde lengtegroei en gewicht. Deze bevindingen duiden op een verband tussen metabole ontregeling, oxidatieve stress, het startmoment van de cART behandeling en verminderde groei van zuigelingen van moeders geïnfecteerd met HIV.

In **Hoofdstuk 4** wordt een nieuwe methodologie gepresenteerd, waarbij HILIC gekoppeld aan tandem massa spectrometrie (HILIC-MS/MS) wordt gebruikt om 1200 lipide transitities beslaat over 19 (sub)klassen, zowel polair als apolair lipiden. Deze benadering omvat modellen die het chromatografische retentiegedrag vastleggen, waarbij rekening gehouden wordt met lipide klasse, ketenlengte en mate van verzadiging voor precieze identificatie. De nauwkeurigheid bij het kwantificeren van SRM 1950 NIST-bloedplasma wordt behaald

Appendix

door een strategie met meerdere interne standaarden per klasse toe te passen en de daaropvolgende post-hoc correctie. Met name breidt deze methode bestaande databases uit met lipide concentraties op het niveau van vetzuurstaartlengte. Deze verbetering maakt het mogelijk om concentraties van fosfolipiden en glycerollipiden in het NIST-bloedplasmamonster nauwkeurig te rapporteren.

In het kader van de COVID-19 pandemie wordt de methodologie uit **Hoofdstuk 4** toegepast in **Hoofdstuk 5** om metabolietskandidaten te identificeren die de ernst van de ziekte kunnen voorspellen. Ons onderzoek stelt dat de mate van verstoringen van lipidehomeostase correleren met de ernst van COVID-19, wat waarschijnlijk bijdraagt aan de onderliggende comorbiditeiten. We hebben systematisch de ontregeling van het lipidoom bij personen met ernstige COVID-19 in kaart gebracht, waarbij nieuwe doelwitten naar voren kwamen die mogelijk de immuunrespons kunnen beïnvloeden en de verhoogde morbiditeit kunnen verminderen. Onze resultaten toonden dynamische veranderingen in de profielen van het bloedplasmalipidoom tijdens specifieke stadia van COVID-19. Dit werd beïnvloed door zowel virale infectie als medisch ingrijpen. Het immuun- en metabole profiel van COVID-19 patiënten onthulde complexe interacties tussen pro-inflammatoire cytokines en het opnieuw geprogrammeerde gastheermetabolisme. Ondanks de beperking in steekproefgrootte en leeftijd, biedt dit werk waardevolle inzichten in mogelijke therapeutische doelwitten en legt een basis voor verder onderzoek naar de pathogenese van COVID-19.

Samengevat, zoals uiteengezet in dit proefschrift, werden metabolomics-methodologieën ontwikkeld om cruciale signaalmetaboliëten te kwantificeren in diverse biologische monstertypes. Na het toepassen van deze methoden, tezamen met eerder ontwikkelde metabolomics-assays, is de interactie tussen gastheer en virus op het systemische metabole niveau systematisch in kaart gebracht. De resultaten toonden de opportunistische neiging van virussen om het gastheermetabolisme te benutten om hun overleving te verzekeren. Tegelijkertijd, met de erkenning dat de gastheer een actieve deelnemer is, werd waargenomen dat metabole routes van de gastheer zich inspannen om de onbalans veroorzaakt door de aanwezigheid van het virus te corrigeren, wat de dynamische wisselwerking tussen virussen en gastheermetabolisme benadrukt.