

DÉCEMBRE 2023

# L'expression spécifique des allèles peut contribuer au vieillissement en bonne santé, à la progression de la maladie et aux résultats du traitement

Webinaire CanPath

**Michelle Harwood, Ph.D.**

Université de Toronto

Institut ontarien de recherche sur le cancer



Institut ontarien de  
recherche sur le cancer



Université  
de Toronto

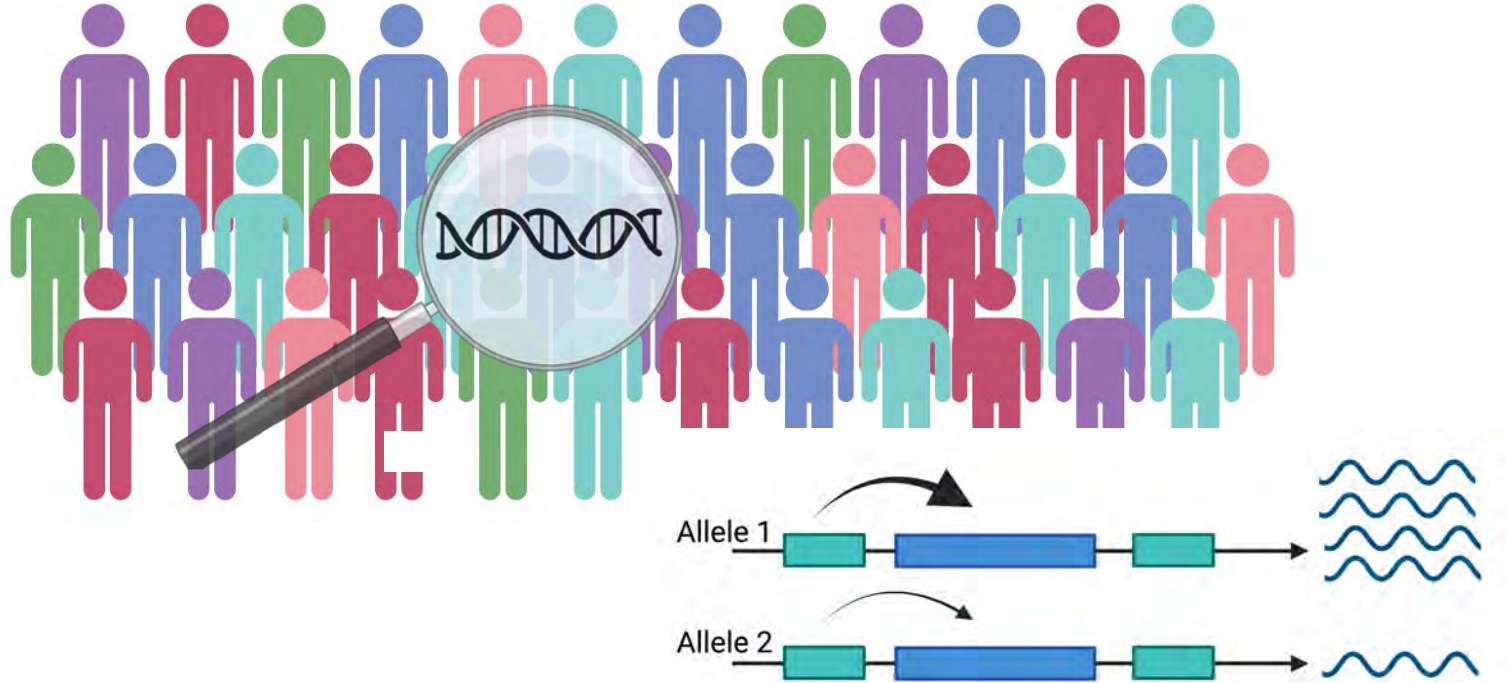


**AWADALLA LAB**

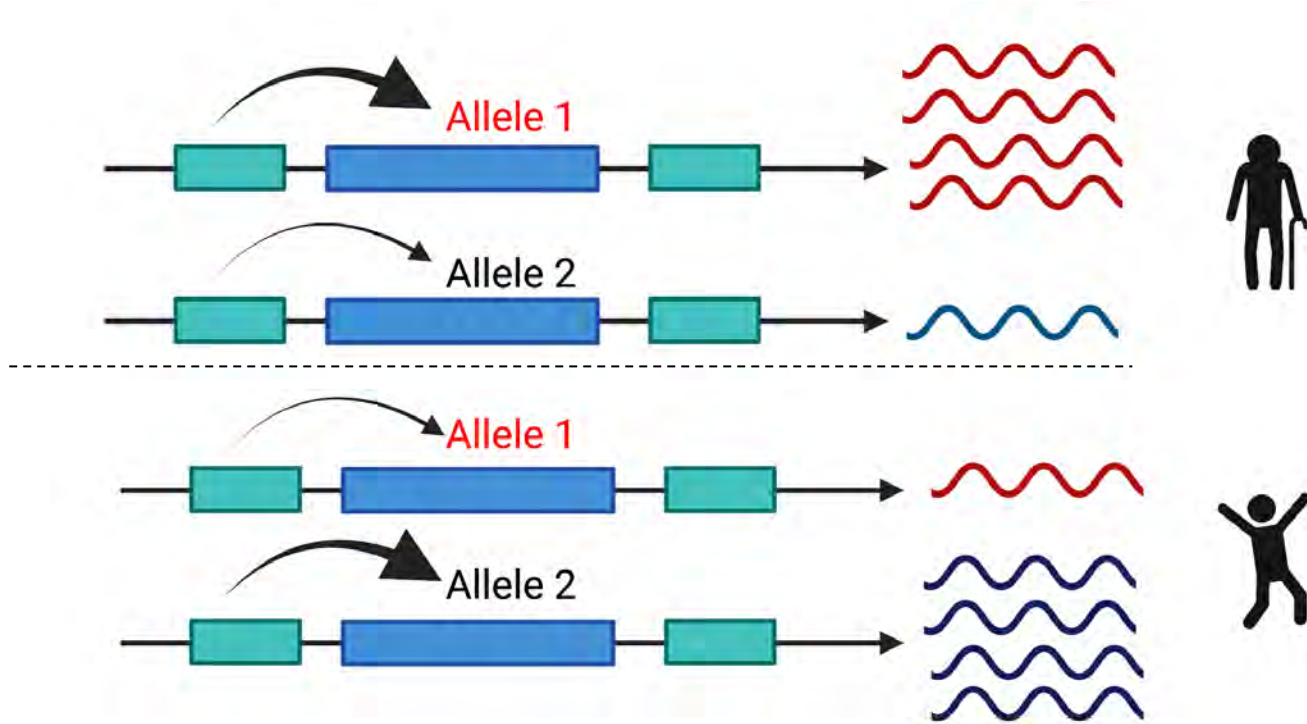
Pioneering Genomics for Precision Health.

Pionnier de la génomique pour  
une santé de précision

Pourquoi des individus ayant le même génotype présentent-ils des phénotypes très variables?



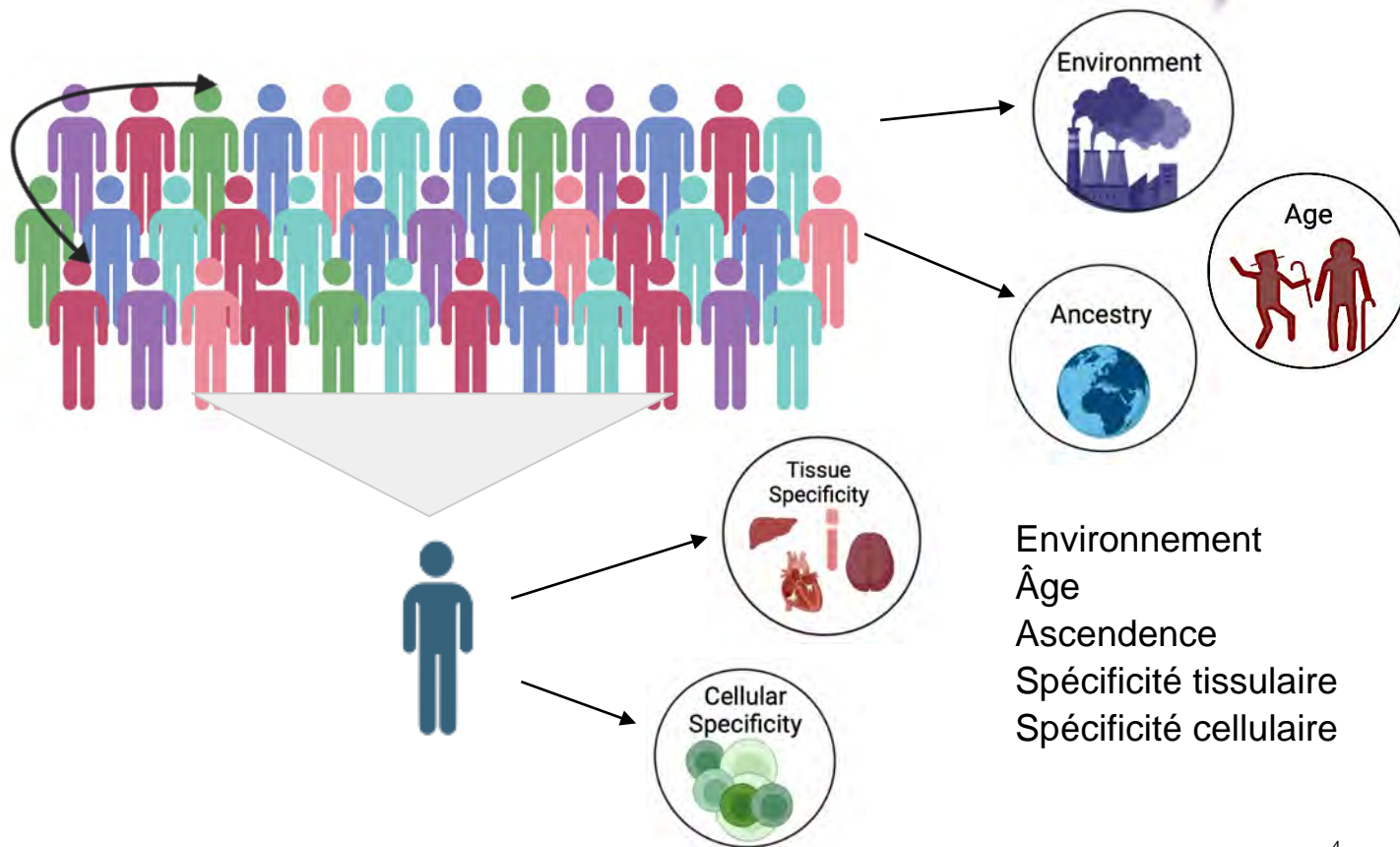
# Des approches spécifiques aux allèles sont utilisées pour étudier la régulation des gènes



# Facteurs génétiques et épigénétiques influençant la variabilité de la population de l'expression spécifique des allèles

Variabilité interpopulation

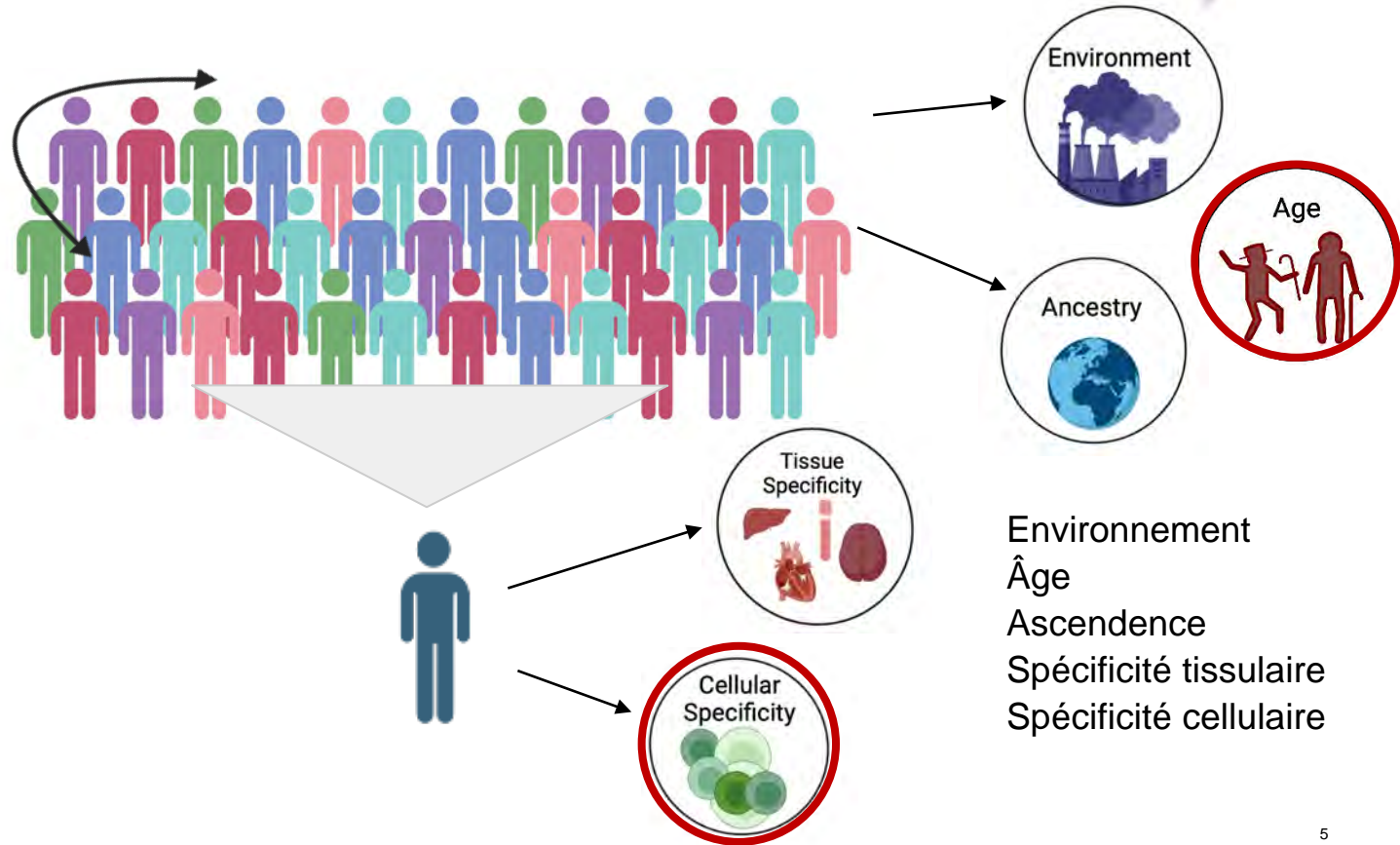
Variabilité interindividuelle



# Facteurs génétiques et épigénétiques influençant la variabilité de la population de l'expression spécifique des allèles (ESA)

Variabilité interpopulation

Variabilité interindividuelle

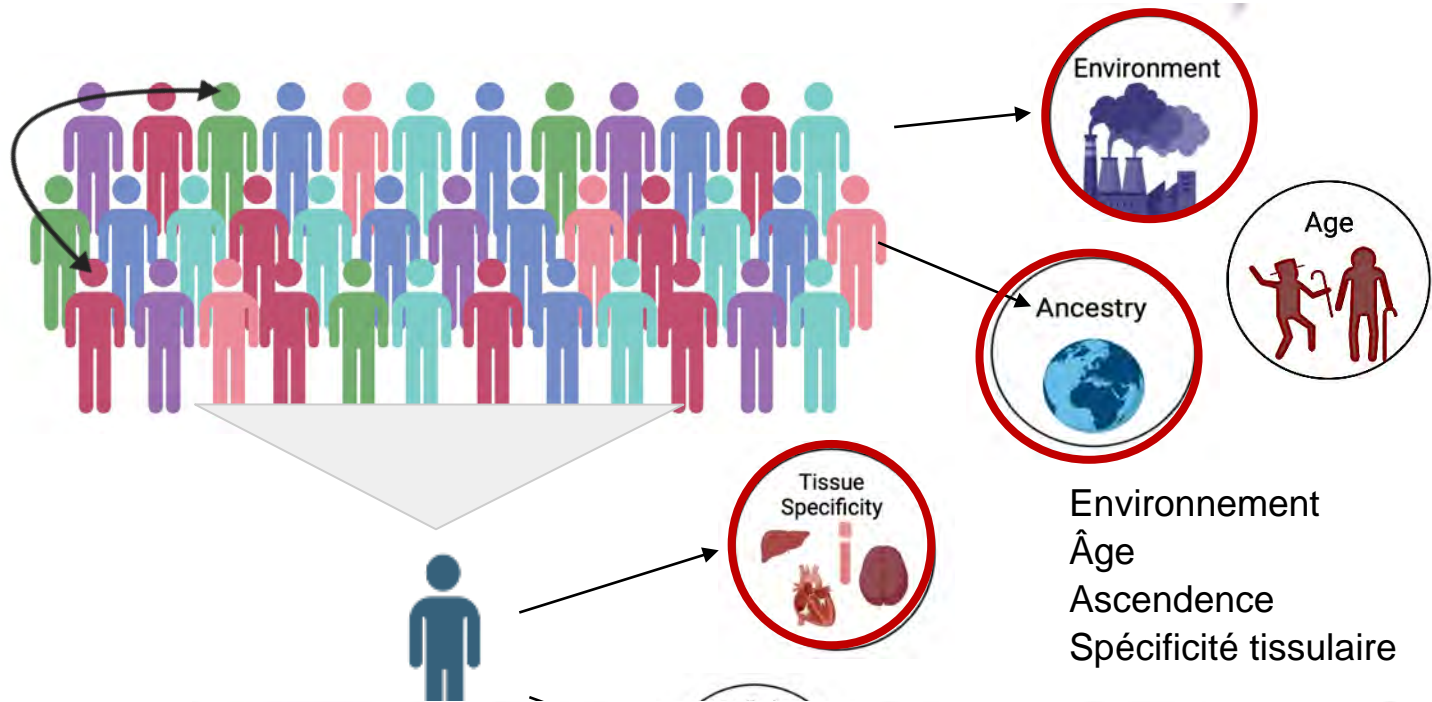




# Facteurs génétiques et épigénétiques influençant la variabilité de la population de l'expression spécifique des allèles (ESA)

Variabilité interpopulation

Variabilité interindividuelle



RESEARCH ARTICLE HUMAN GENETICS



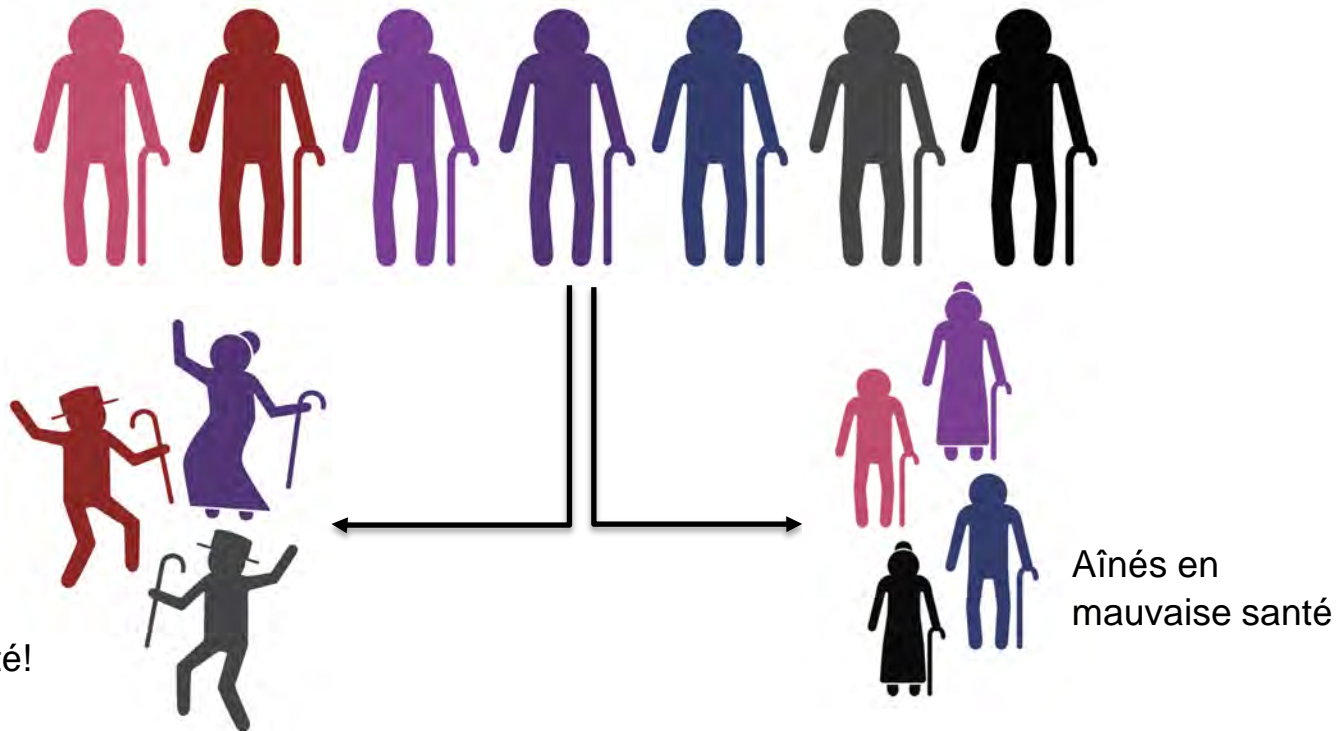
## Recombination affects allele-specific expression of deleterious variants in human populations

MICHELLE P. HARWOOD, ISABEL ALVES, HILARY EDGINGTON, MAWUSSE @GBESSI, [...], AND PHILIP AWADALLA

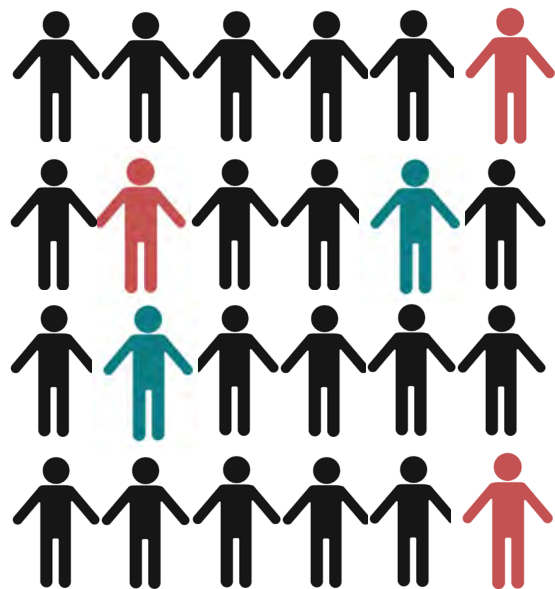
+4 authors [Authors Info & Affiliations](#)

Pourquoi des individus ayant le même génotype présentent-ils des phénotypes très variables?

# VIEILLISSEMENT

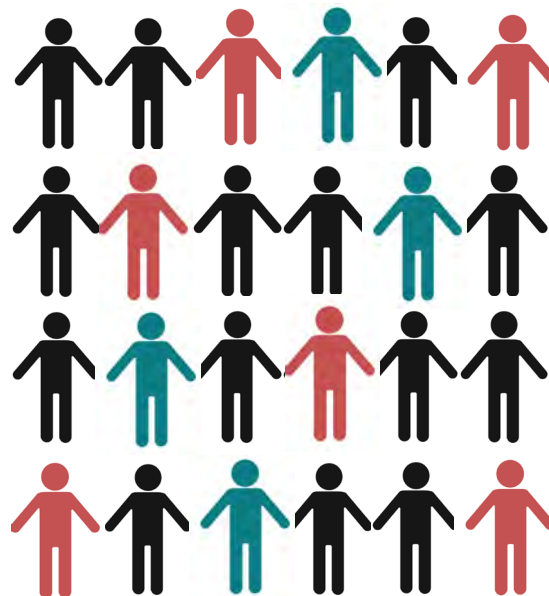


# L'ESA augmente avec l'âge



2,6 %  
augmentation  
de l'ESA

ESA



70 ans

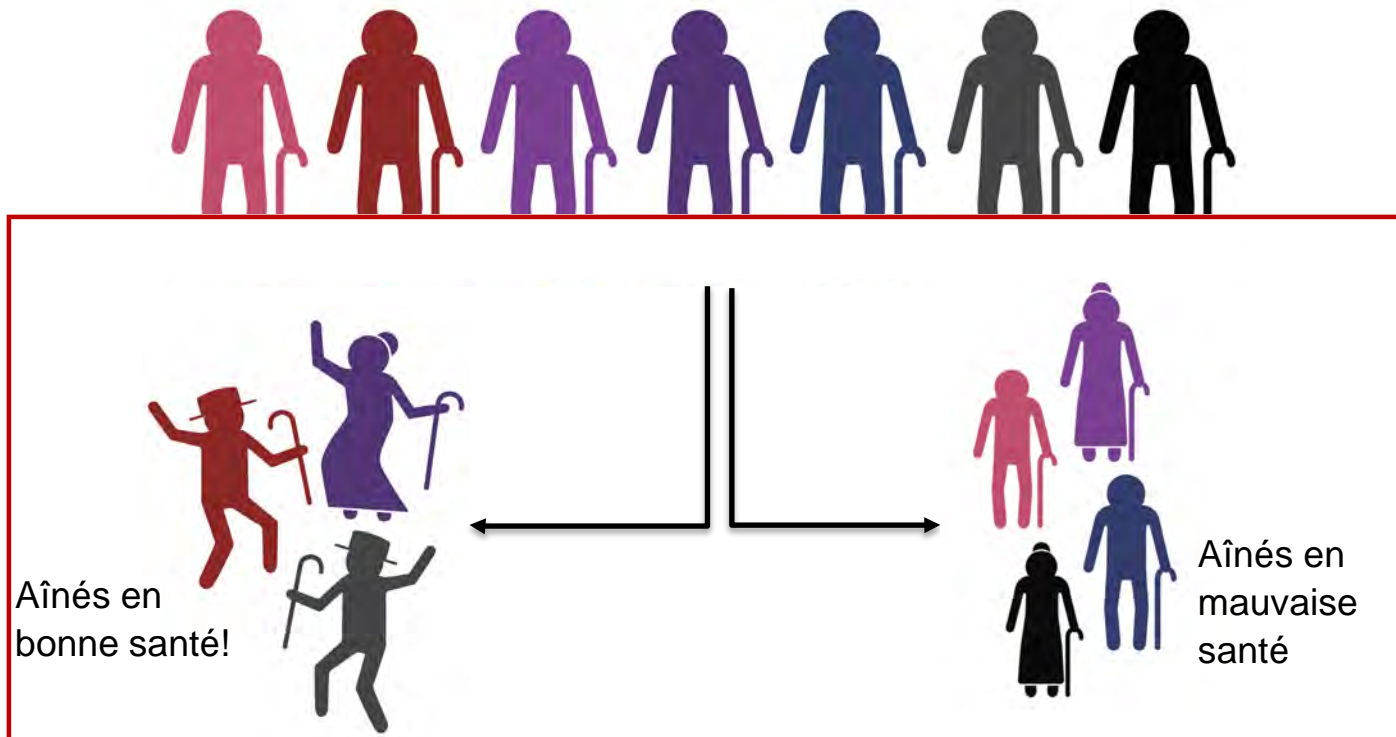
80 ans

Balliu et coll., 2019



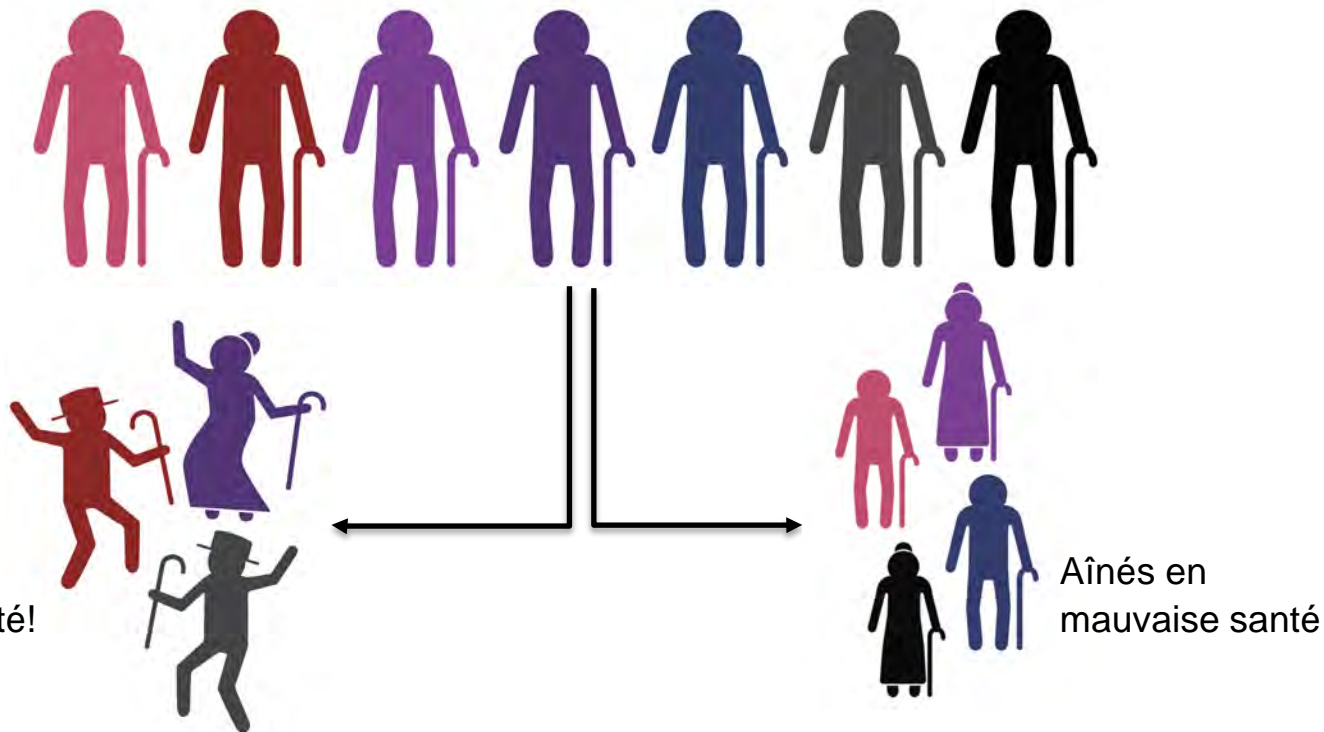
On ne sait toujours pas comment l'augmentation de l'ESA affecte les processus de vieillissement

# VIEILLISSEMENT



# L'ESA contribue-t-il à la variation phénotypique observée au cours du vieillissement?

## VIEILLISSEMENT



# Utilisation de cohortes de population pour étudier l'ESA



832	<b>Samples</b>	350
Blood	<b>Tissue</b>	Blood
Illumina Omni 2.5 Genotyping Array	<b>Genotyping</b>	Whole Genome Sequencing
Bulk paired-end RNA-seq	<b>RNA Sequencing</b>	10x Single Cell RNA-seq

832	Échantillons	350
Sang	Tissu	Sang
Réseau de génotypage Illumina Omni 2,5	Génotypage	Séquençage du génome entier
Séq. de l'ARN en masse, par paires	Séquençage de l'ARN	Séq. de l'ARN, 10x cellule unique

# Le score du risque intermontagne (SRI) prédit la mortalité à 5 ans

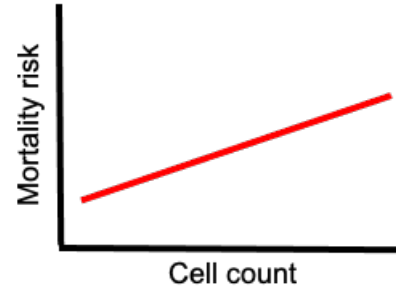
Données CBC + âge  
n = 25 000  
CBC data + age  
n = 25 000



Suivi à 5 ans  
5 year follow-up



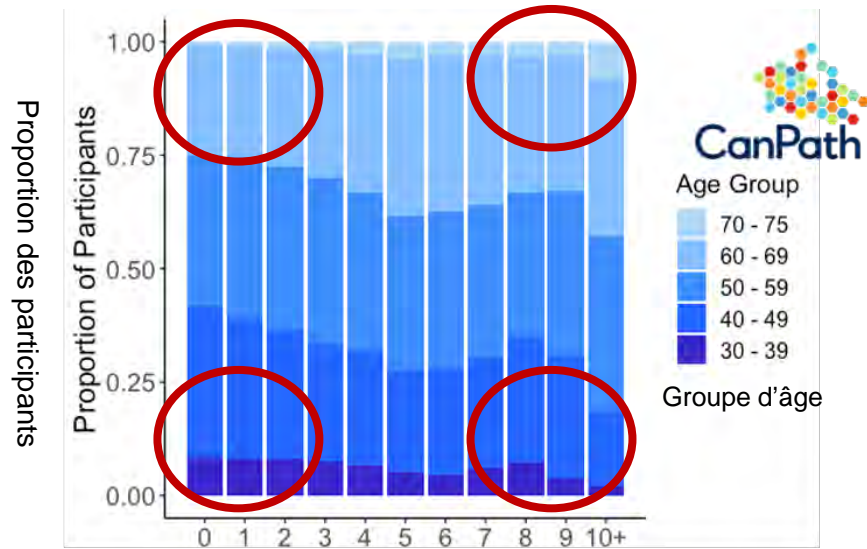
Modélisation du risque  
Risk modeling



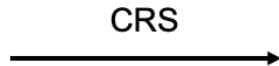
SRI faible = faible risque de mortalité = sang sain

Risque de mortalité  
Nombre de cellules

# Sélection des participants à l'ÉSO



Low mortality  
risk



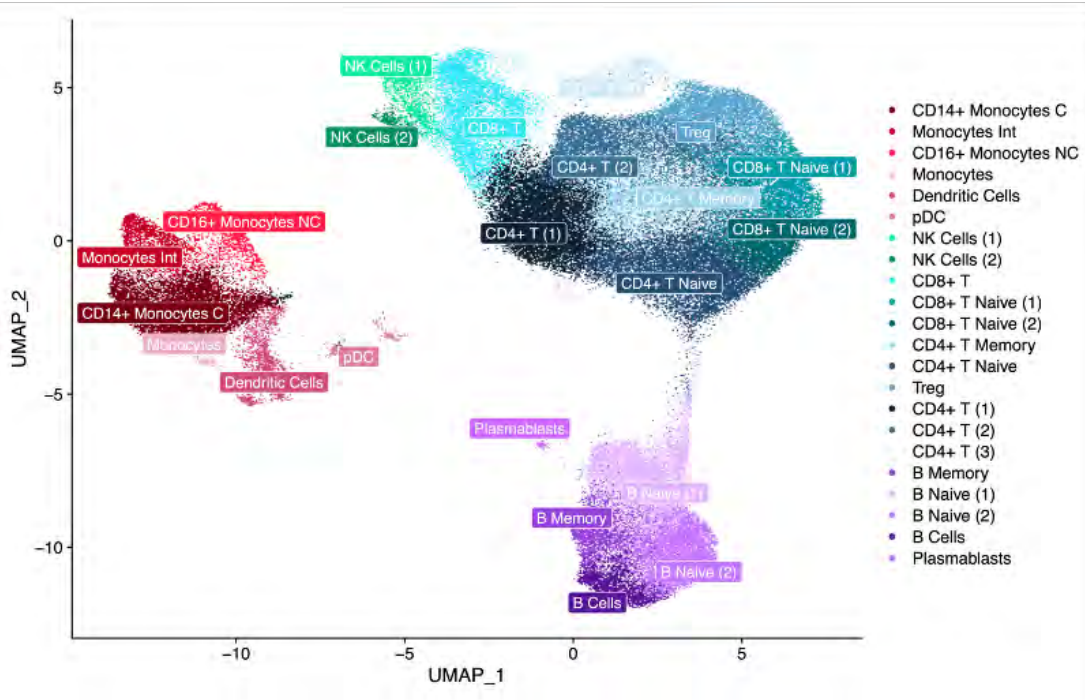
High mortality  
risk

Faible risque  
de mortalité

Risque élevé  
de mortalité

- Les participants à l'ÉSO ont utilisé une approche d'échantillonnage extrême pour ce qui est du score de risque et de l'âge
  - Pas de maladie autodéclarée

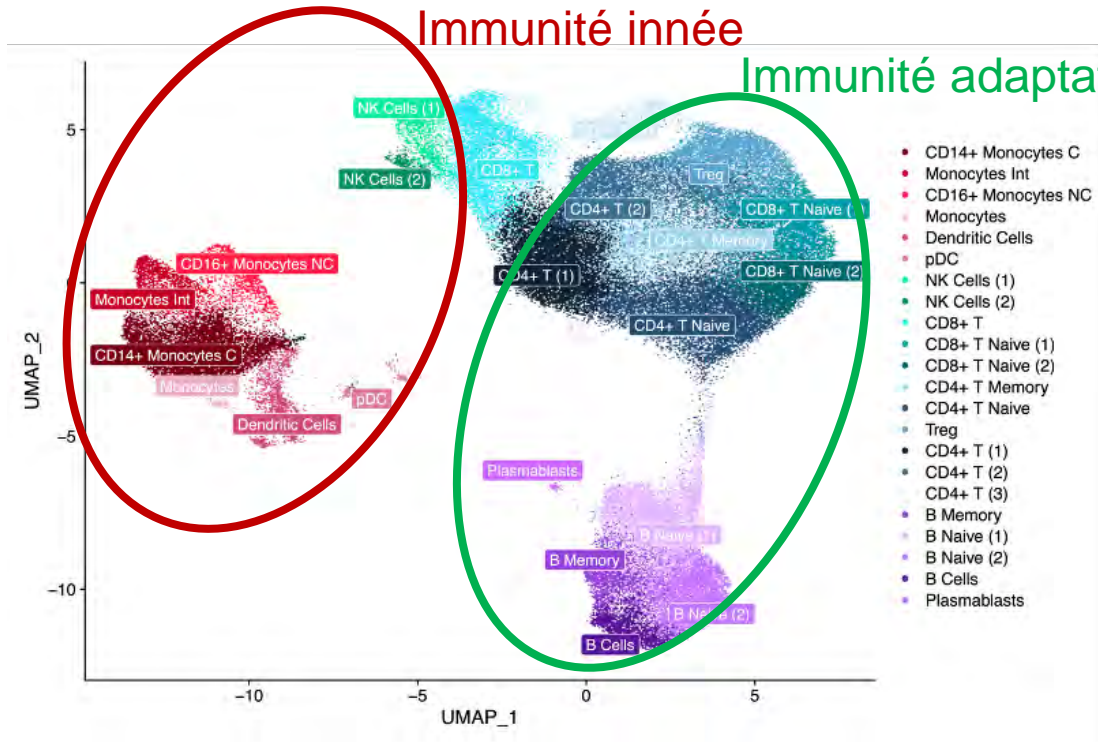
# Transcriptomique unicellulaire (ÉSO)



- Les participants à l'ÉSO ont utilisé une approche d'échantillonnage extrême pour ce qui est du score de risque et de l'âge
  - Pas de maladie autodéclarée
- 22 populations de cellules sanguines identifiées à partir de données d'expression génique unicellulaire



# Transcriptomique unicellulaire (ÉSO)



- Les participants à l'ÉSO ont utilisé une approche d'échantillonnage extrême pour ce qui est du score de risque et de l'âge
  - Pas de maladie autodéclarée
- 22 populations de cellules sanguines identifiées à partir de données d'expression génique unicellulaire.
- Pour les analyses de l'ESA, les cellules ont été regroupées en fonction de l'immunité adaptative par rapport à l'immunité innée afin d'améliorer la détection à une profondeur de lecture plus faible.

# Utilisation de cohortes de population pour étudier l'ESA



832	<b>Échantillons</b>	350	
Sang	<b>Tissus</b>	Sang	
Réseau de génotypage Illumina Omni 2,5	<b>Génotypage</b>	Séquençage du génome entier	
Séq. de l'ARN en masse, par paires	Séquençage de l'ARN	Séq. de l'ARN, 10x cellule unique	
3039	Total, SNP	11 484	
		<i>Adaptative</i>	<i>Innée</i>
		(CD8+cell. T, CD4+cell. T, cell. B) 9887	(Monocytes, cell. dendritiques, cell. NK) 2753

# Utilisation de cohortes de population pour étudier l'ESA



832	Échantillons				350
	<i>Jeunes (40-45)</i>	<i>Âgés (65-70)</i>		<i>Jeunes (30-45)</i>	
<i>Faible risque</i>	62	35	<i>Faible risque</i>	81	96
<i>Risque élevé</i>	55	50	<i>Risque élevé</i>	83	89

Modification de la cote de risque intermontagne (Horne et coll., 2009) pour exclure l'âge.

- Utilisation de variables de numération globulaire complète, qui sont prédictives de la mortalité

Dre Elyssa Bader

15

# Utilisation de cohortes de population pour étudier l'ESA

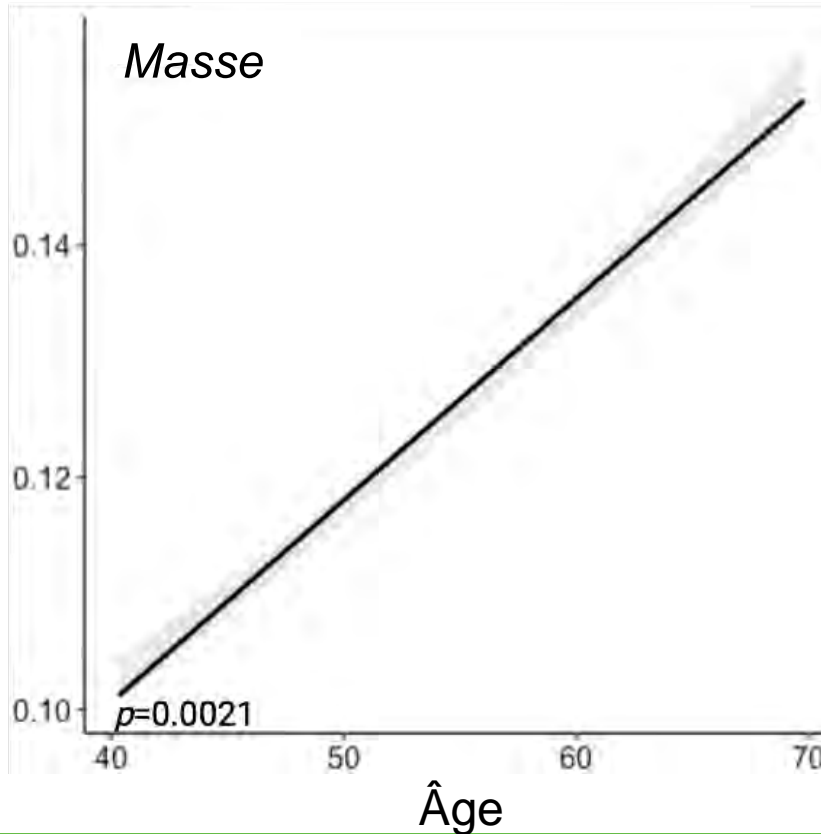


832		Échantillons		350	
	<i>Jeunes (40-45)</i>	<i>Âgés (65-70)</i>		<i>Jeunes (30-45)</i>	<i>Âgés (65-80)</i>
<i>Faible risque</i>	62	35	<i>Faible risque</i>	81	96
<i>Risque élevé</i>	55	50	<i>Risque élevé</i>	83	89
832		Maladies		350	
Cancer	Hypertension	Diabète de type 2	Dislipidémie		Pré-cancer
49	142	53	120		22

# Les personnes âgées ont une plus grande proportion d'ESA

CARTaGENE

Proportion de sites présentant une ESA importante



- Confirmé que l'ESA **augmente avec l'âge** (Balliu et coll., 2019)

No sites significatifs

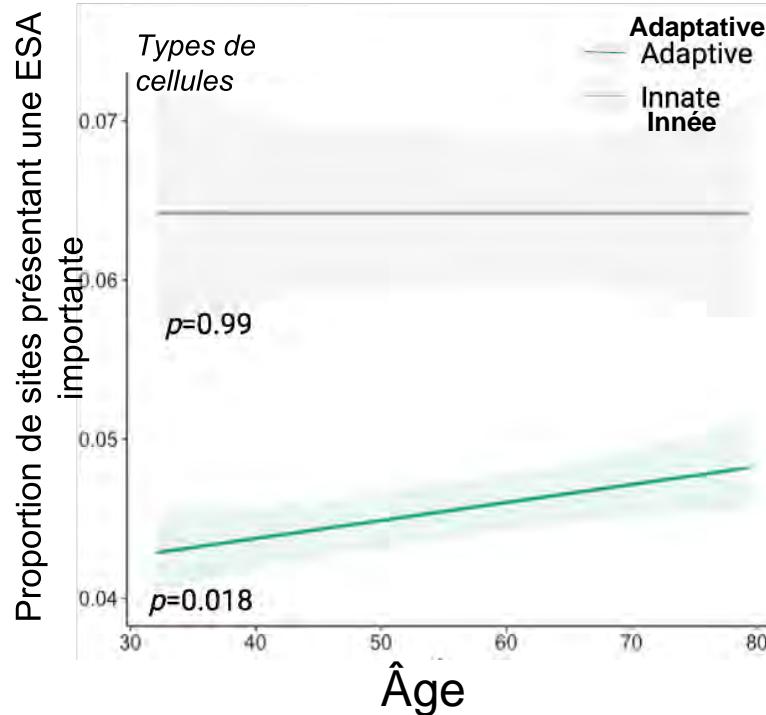
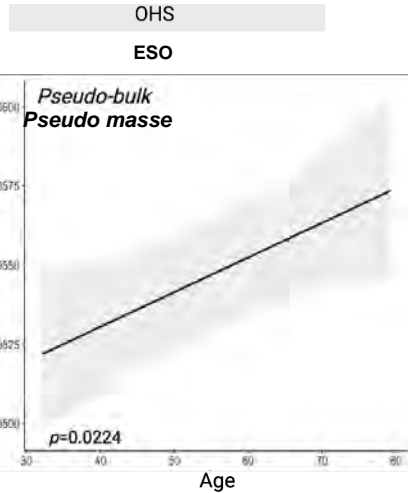
No sites hétérozygotes

$\frac{\# \text{ significant sites}}{\# \text{ heterozygote sites}}$

Régression binomiale :

Proportion ESA ~ Âge 19

# Les personnes âgées ont une plus grande proportion d'ESA



- Confirmé que l'ESA **augmente avec l'âge** (Balliu et coll., 2019)
- Répliqué dans les cellules immunitaires en pseudo-masse et **adaptatives** de l'ÉSO

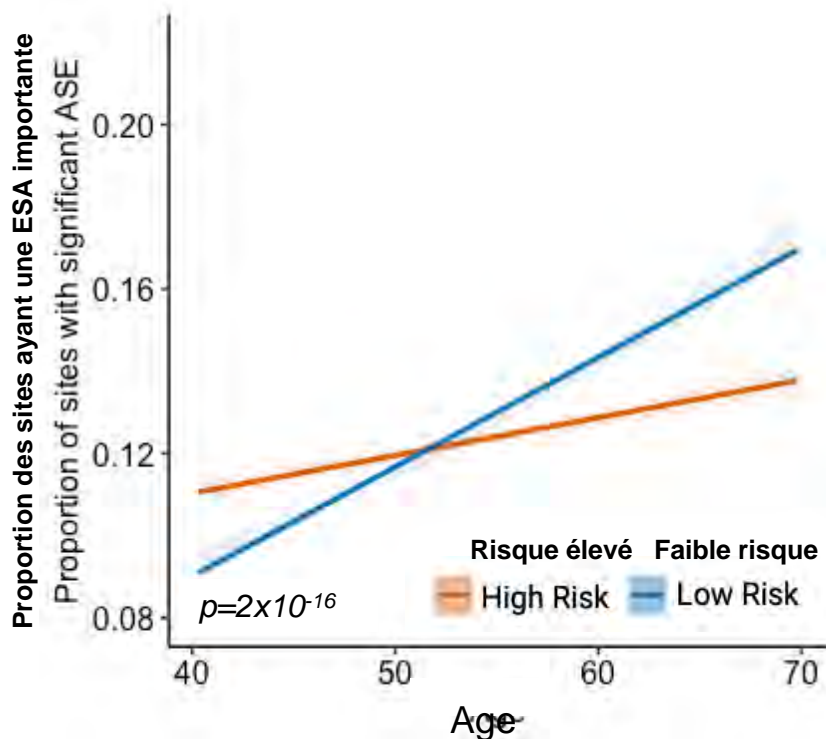
Régression binomiale :

Proportion ESA ~ Âge <sup>20</sup>



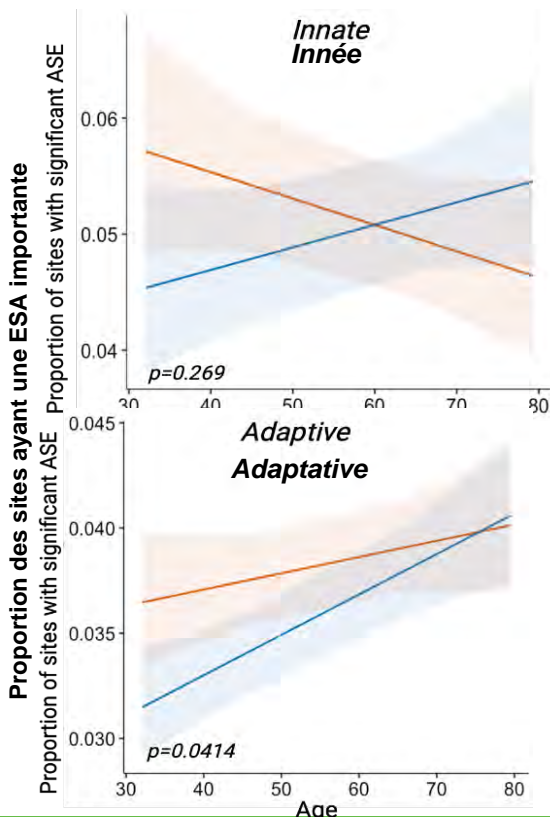
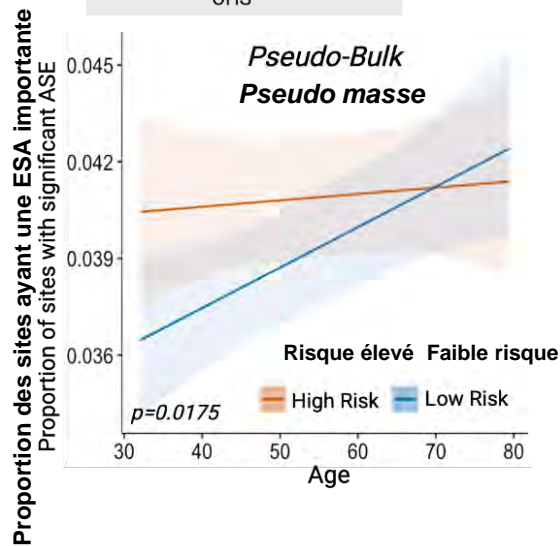
L'augmentation de la proportion d'ESA chez les personnes âgées est plus forte chez celles qui ont un faible risque sur le plan de la santé

CARTaGENE



- Les personnes à faible risque connaissent **des augmentations plus importantes** de l'ESA avec l'âge.

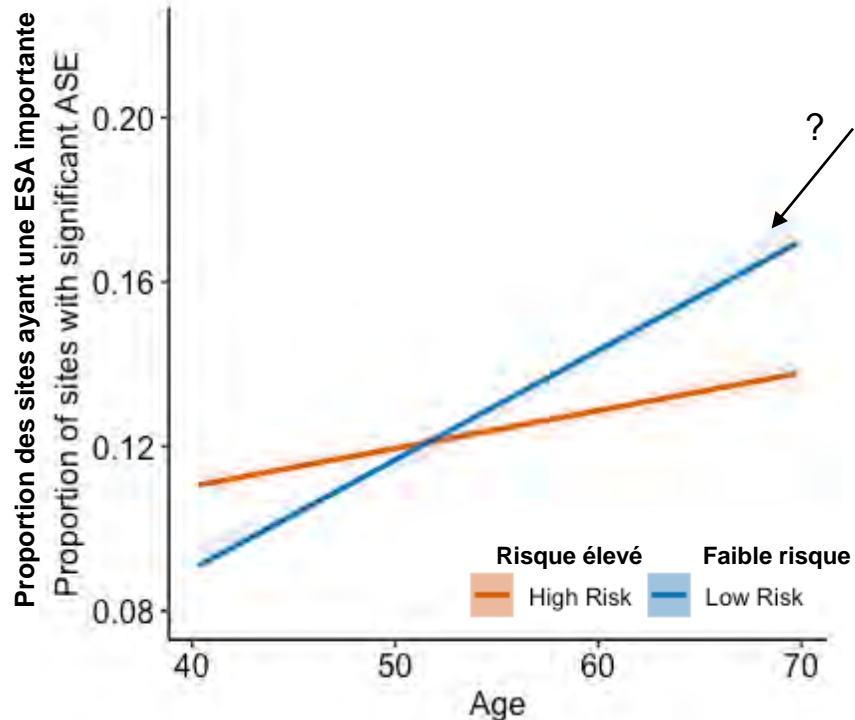
L'augmentation de la proportion d'ESA chez les personnes âgées est plus forte chez celles qui présentent un faible risque sur le plan de la santé



- Les personnes à faible risque connaissent **des augmentations plus importantes** de l'ESA avec l'âge.
- Répliqué dans les cellules immunitaires en pseudo-masse et **adaptatives** de l'ÉSO.

# Quels gènes pourraient être à l'origine de ce phénomène?

CARTaGENE

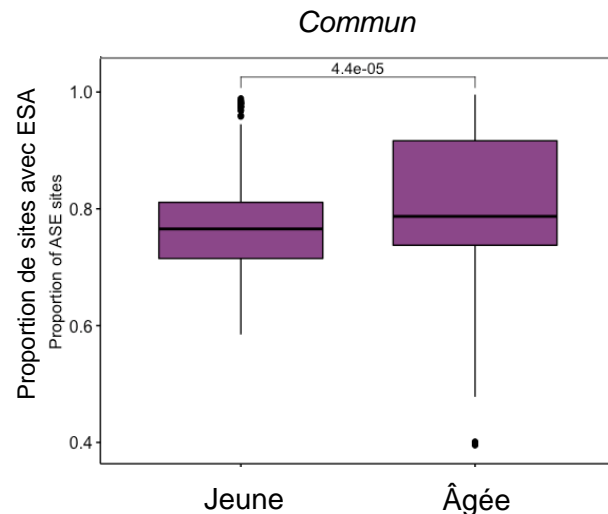
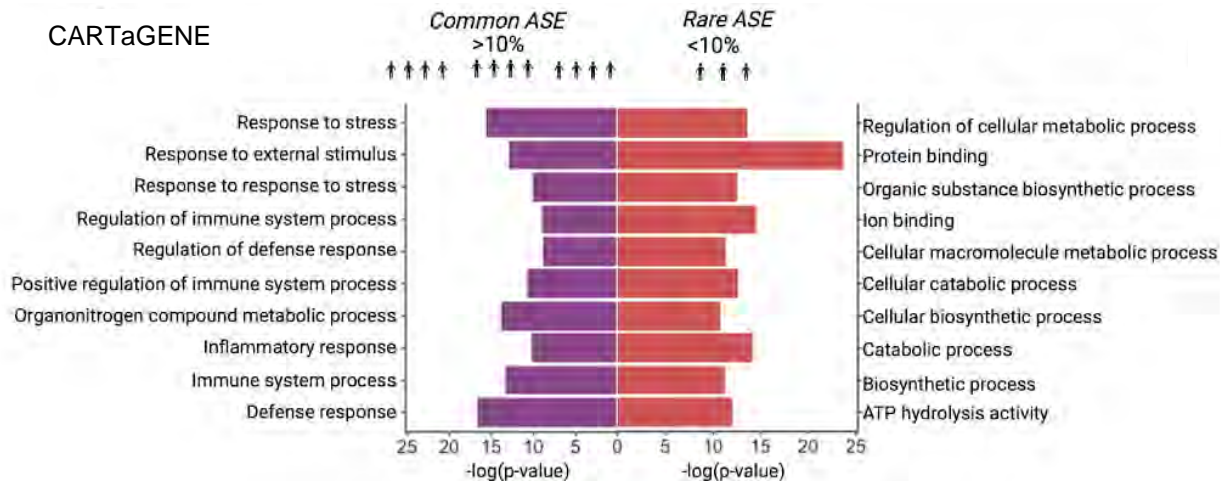


Collaborer. Appliquer. Changer des vies.



# Les personnes âgées présentent des événements plus fréquents liés à l'ESA dans les gènes impliqués dans la réponse immunitaire

CARTaGENE



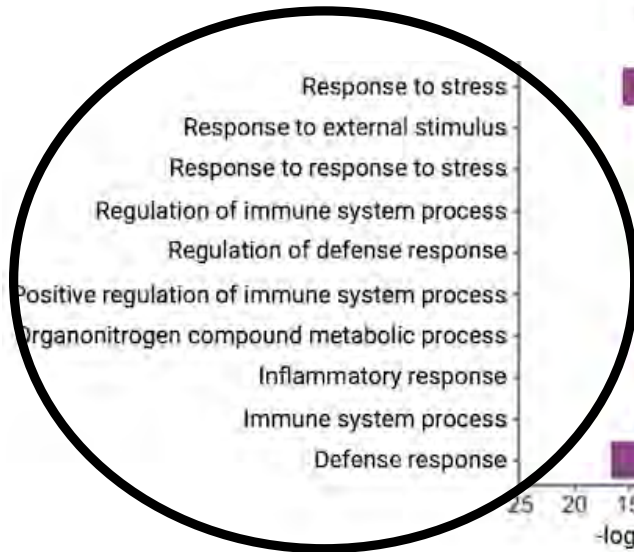
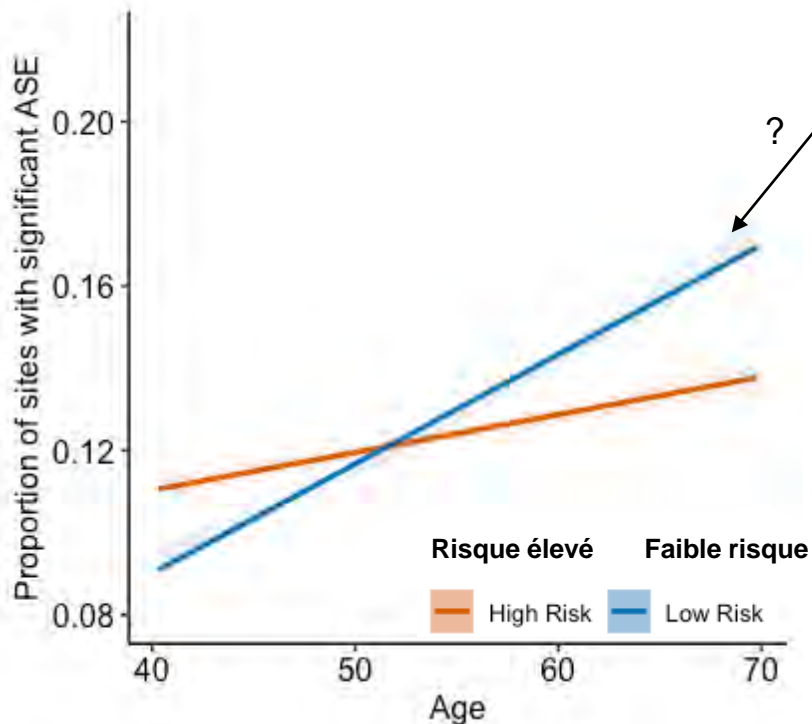
- Les personnes **âgées** ont des événements plus fréquents liés à l'ESA impliqués dans la **réponse immunitaire**.



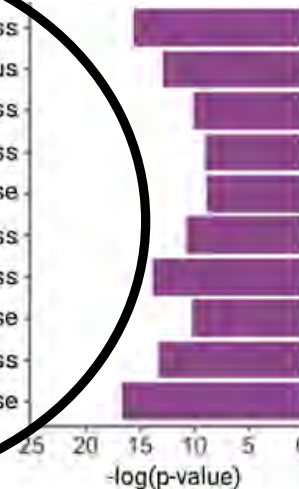
# Les gènes immunitaires sont-ils à l'origine de ce schéma?

CARTaGENE

Proportion des sites ayant une ESA importante



Common ASE



# L'augmentation de l'ESA dans les gènes immunitaires démontre un risque plus faible sur le plan de la santé chez les personnes âgées

Ensemble de gènes immunitaires (534)

# *significant sites in immune genes*

No de sites significatifs dans le système immunitaire

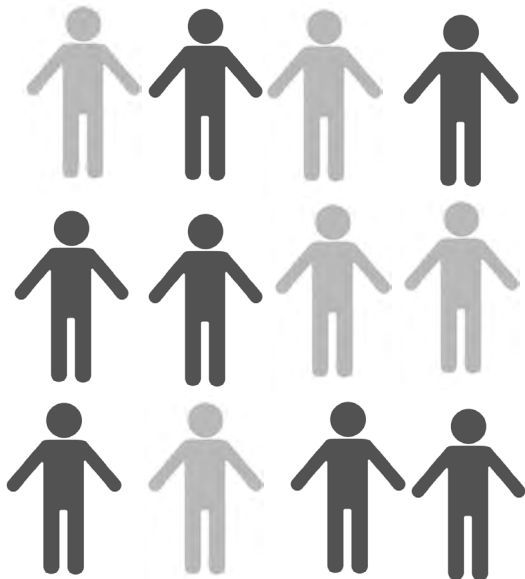
# *heterozygote sites in immune*

No de sites hétérozygotes dans le système immunitaire

- Les personnes âgées montrant une **proportion élevée d'ESA dans les gènes immunitaires** sont plus susceptibles d'être à **faible risque**.

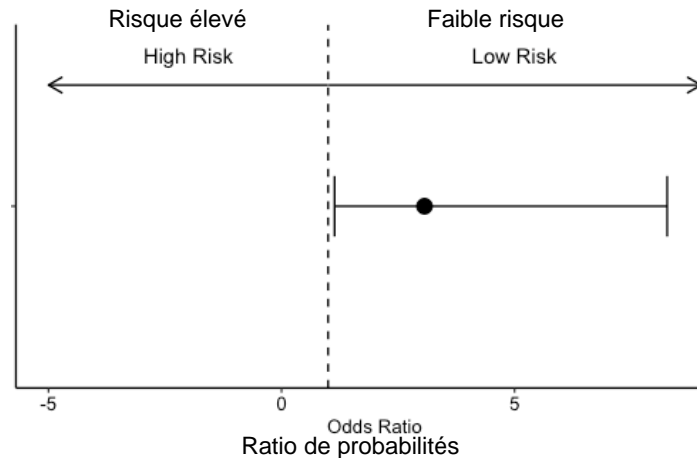
CARTaGENE

Proportion élevée d'ESA dans les gènes immunitaires (>3e quartile)



Proportion élevée d'ESA dans les gènes immunitaires

Sont-elles plus susceptibles d'avoir un faible risque?



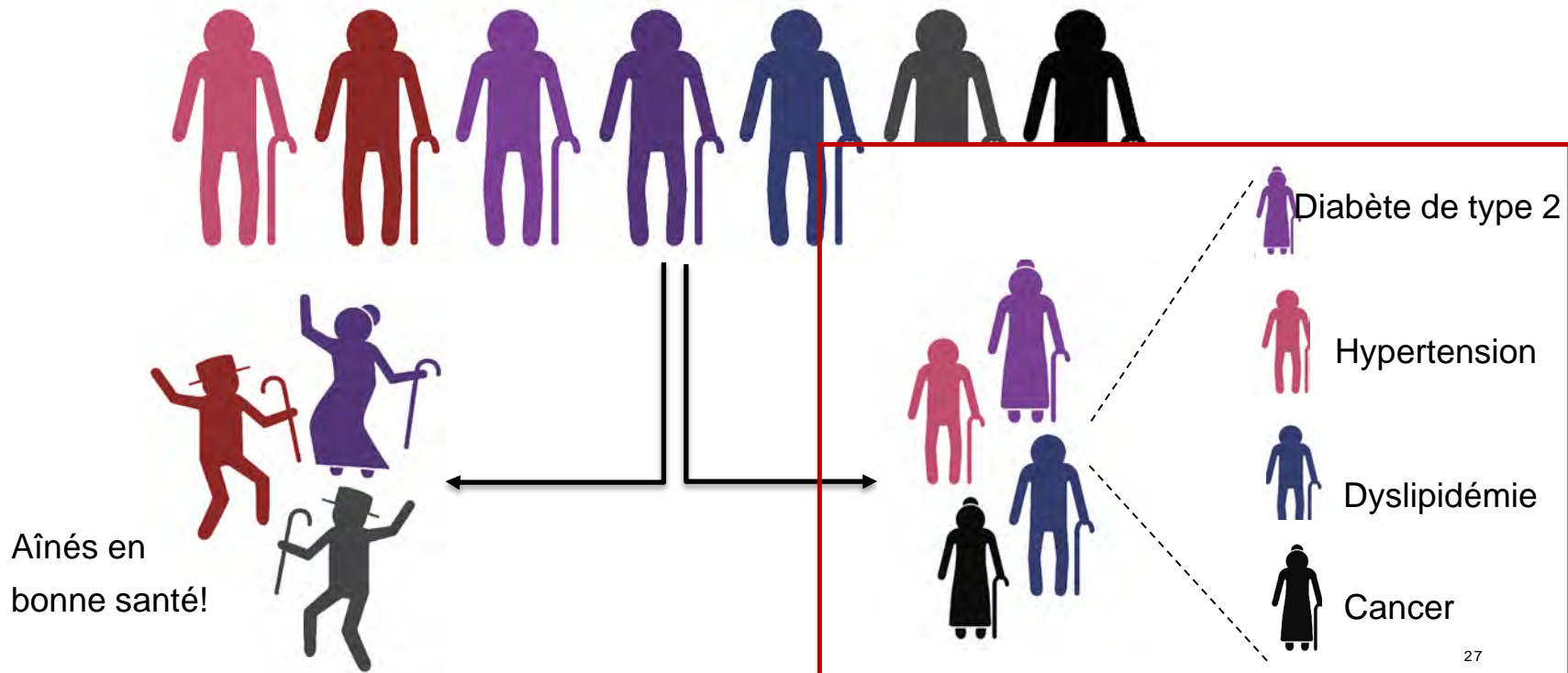
Modèle de régression logistique :

$$\log(\text{cotes}) = \text{RiskScore} \sim \text{ASE dans l'immunité}$$



Les personnes atteintes d'une maladie connue présentent-elles des résultats qui concordent avec le score de risque?

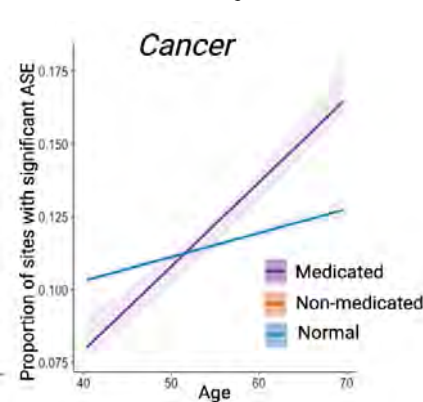
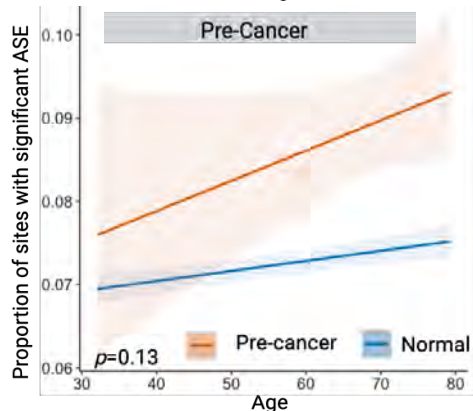
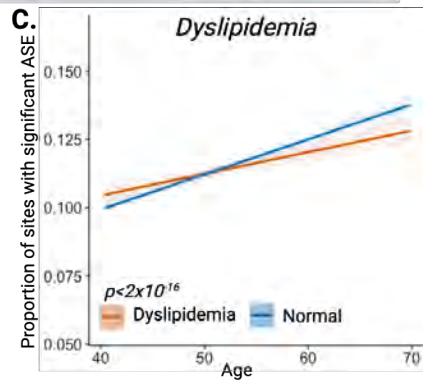
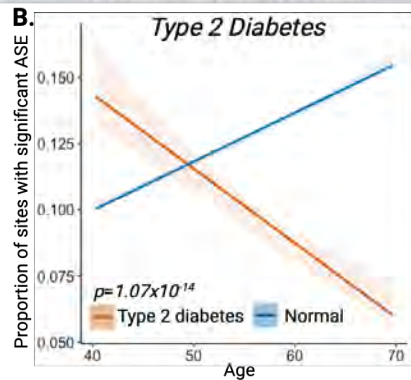
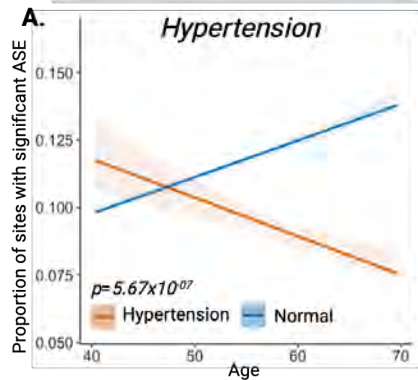
## VIEILLISSEMENT





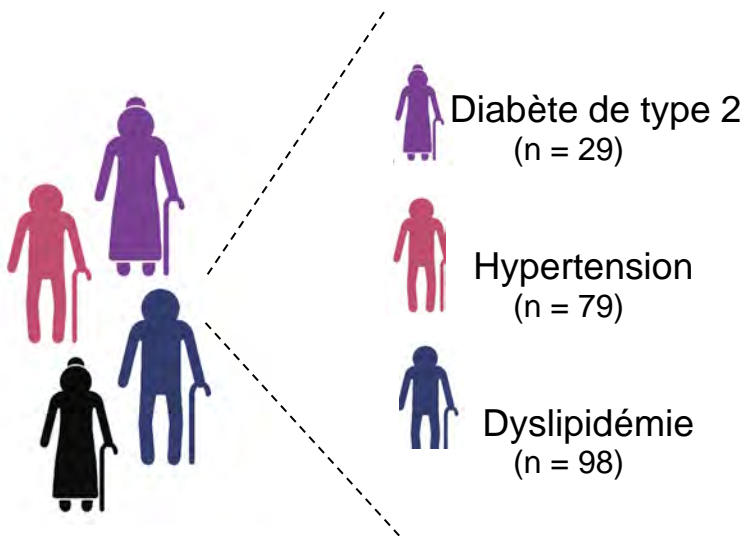
# L'augmentation de l'ESA au cours du vieillissement peut réduire le risque de traits cardiométaboliques

## Cardiometabolic Traits



- Les personnes atteintes d'**hypertension et de DT2** connaissent une **diminution** de l'ESA avec l'âge.
- Les personnes **précancéreuses** voient leur ESA augmenter avec l'âge - possiblement une **spécificité tissulaire ou l'implication du système immunitaire?**
- **Cohérent dans les échantillons de cancer**, mais les personnes sont traitées et n'ont pas d'information sur leur statut de rémission.

## De nombreuses études sur l'ESA et la maladie peuvent ignorer l'impact des médicaments

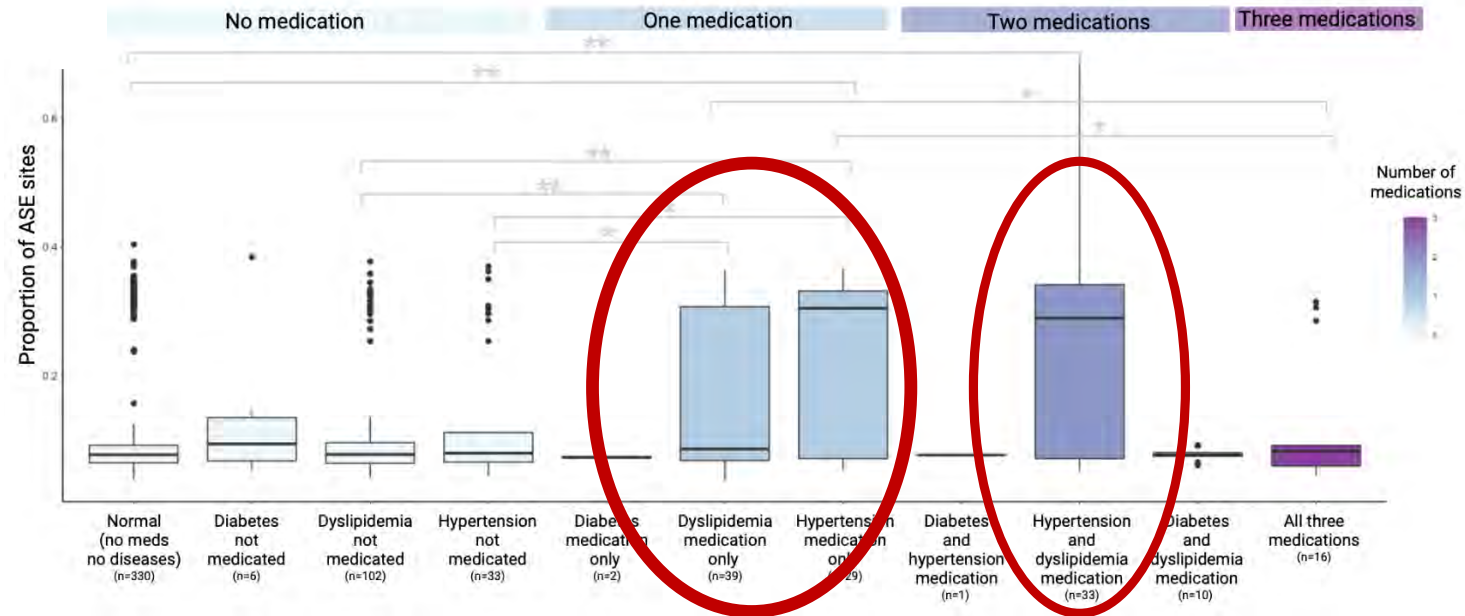


- La cohorte CARTaGENE comporte de l'**information sur le traitement des maladies cardiométaboliques.**
- Le chevauchement des maladies et des traitements, ainsi que les différentes classes de médicaments, posent des problèmes au moment de d'étalir des liens.
- **Estimation de la réponse au traitement** d'après les mesures sanguines produites en laboratoire.



# Les médicaments pour l'hypertension et la dyslipidémie sont associés à une augmentation du niveau d'ESA

GART-GENE

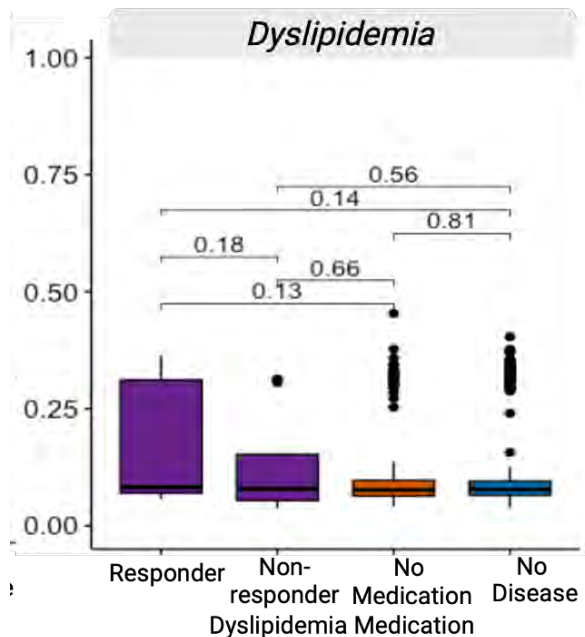
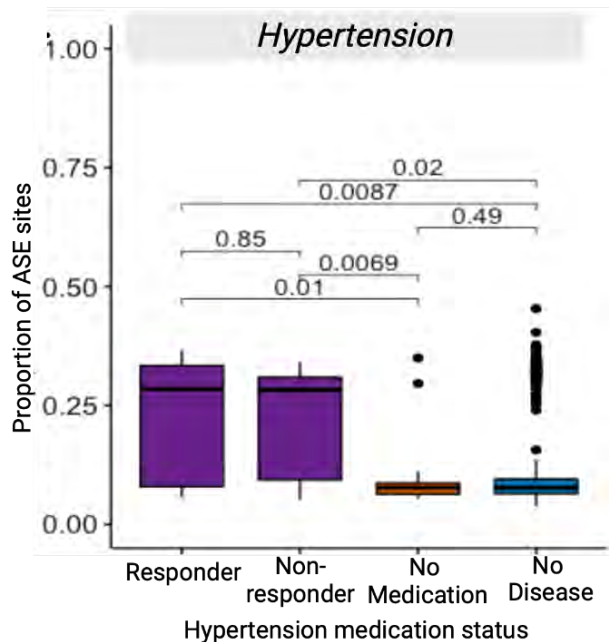


- Les médicaments pour l'hypertension et la dyslipidémie sont associés à une augmentation du niveau d'ESA.



# Les médicaments pour l'hypertension et la dyslipidémie sont associés à une augmentation du niveau d'ESA

CARTAGE



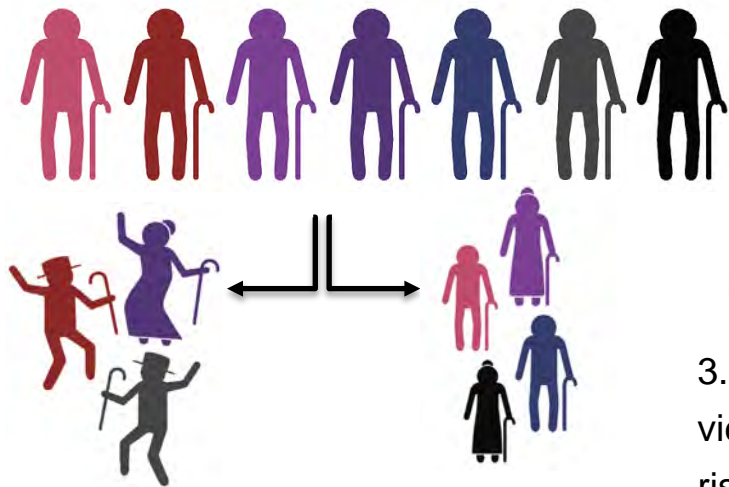
- Les médicaments pour l'hypertension et la dyslipidémie sont associés à une augmentation des niveaux d'ESA.
- L'augmentation des niveaux d'ESA observée à la fois chez les répondants et les non-répondants.
- Identification de gènes présentant des différences d'ESA spécifiquement chez les non-répondants.

Collaborer. Appliquer. Changer des

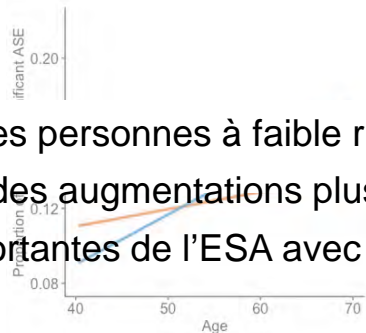
vies.  
Collaborate. Translate. Change lives.

# Résumé

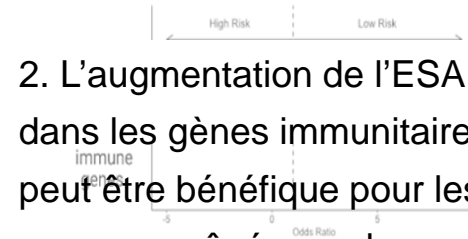
L'ESA contribue-t-elle à la variation phénotypique au cours du vieillissement?



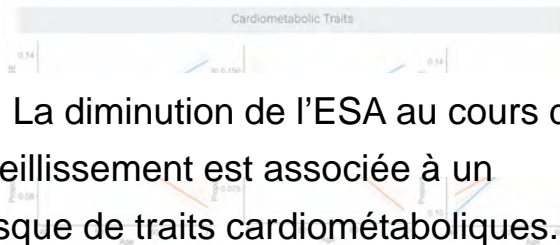
1. Les personnes à faible risque ont des augmentations plus importantes de l'ESA avec l'âge.



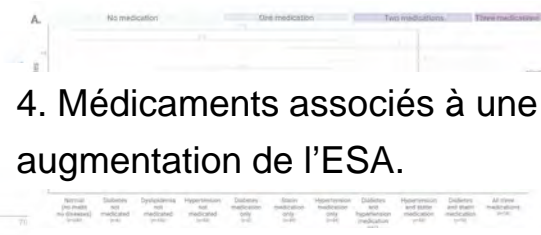
2. L'augmentation de l'ESA dans les gènes immunitaires peut être bénéfique pour les personnes âgées en bonne santé.



3. La diminution de l'ESA au cours du vieillissement est associée à un risque de traits cardiométaboliques.



4. Médicaments associés à une augmentation de l'ESA.







# Remerciements

## Dr Philip Awadalla

- **Mawussé Agbessi**
- Dre Armande Ang Houle
- **Dre Elyssa Bader**
- Jarrett Barbier
- **Vanessa Bruat**
- **Nicholas Cheng**
- **Dre Marie-Julie Favé**
- Elias Gbeha
- Dre Heather Gibling
- Zixuan Lan
- Ido Nofech-Mozes
- Tom Ouellette
- Yiran Shao
- **Kimberley Skead**
- **Dr David Soave**
- Jasmina Uzunović

