

# Influences génomiques et environnementales sur les phénotypes de santé et les résultats liés aux maladies chroniques au Canada

**Philip Awadalla**

Directeur scientifique national, Partenariat canadien pour la santé de demain

Directeur, Biologie computationnelle, Institut ontarien de recherche sur le cancer

Professeur, Université de Toronto

18 juillet 2024



**CanPath**

Canadian Partnership  
for Tomorrow's Health



# Les cohortes de population ou les laboratoires libèrent un potentiel d'amélioration de la santé



1 Canadien sur 2 mourra d'un **cancer** ou d'une **maladie chronique**



1 Canadien sur 2 recevra un diagnostic de **cancer**



1 Canadien sur 10 vit avec l'**asthme** ou la **MPOC**



1 Canadien sur 12 a reçu un diagnostic de **maladie cardiaque**

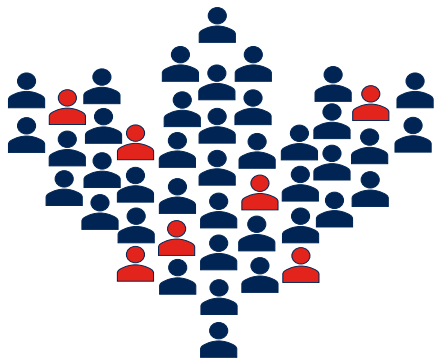
## Questions auxquelles il est possible de répondre :

- Comment pouvons-nous nous attaquer aux causes profondes de la santé et des maladies au sein de la population?
- Que pouvons-nous faire pour améliorer notre santé?
- Que pouvons-nous faire ensemble pour bâtir des collectivités plus saines? Impact de l'environnement?
- Le cancer et d'autres maladies graves peuvent-ils être détectés des années plus tôt?
- Comment pouvons-nous construire des systèmes de santé capables d'apprendre pour améliorer les résultats en santé?

\* Manolio et coll., Nature Reviews Genetics 2006 (concernant la valeur des cohortes prospectives).

# CanPath est la plus grande plateforme de recherche sur la santé de la population au Canada

*CanPath offre une plateforme nationale pour la recherche en santé au niveau de la population, au Canada et ailleurs dans le monde.*



- CanPath collecte des **données réelles** provenant d'un Canadien sur 100 pour permettre la découverte et l'innovation axées sur **la détection, le traitement, le contrôle et la prévention des maladies**.
- Durant la dernière décennie, **CanPath a réuni des scientifiques de partout au Canada et mobilisé plus de 208 millions de dollars en investissements** pour créer la plus grande cohorte de population et biobanque du pays.
- Le Canada a une occasion unique de tirer parti de la plateforme de CanPath pour **faire avancer les priorités du gouvernement et bâtir un Canada plus sain**.

# CanPath suit la santé de plus de 330 000 adultes canadiens sur des décennies



# Équipe de direction nationale de CanPath



**Dr. Philip Awadalla**  
National Scientific Director,  
CanPath; Executive Scientific  
Director, Ontario Health  
Study



**Dr. Jennifer Brooks**  
Executive Director,  
CanPath



**Dr. Trevor Dummer**  
National Scientific Co-  
Director, CanPath



**Dr. Parveen Bhatti**  
Scientific Director,  
BC Generations Project



**Dr. Jennifer Vena**  
Scientific Director,  
Alberta's Tomorrow Project



**Ms. Shandra Harman**  
Strategic Director,  
Alberta's Tomorrow Project



**Mr. Riaz Alvi**  
Scientific Director,  
Healthy Future Sask



**Dr. Donna Turner**  
Scientific Director,  
Manitoba Tomorrow Project



**Dr. Simon Gravel**  
Scientific Co-Director,  
CARTaGENE



**Dr. Vikki Ho**  
Scientific Co-Director,  
CARTaGENE



**Dr. Guillaume Lettre**  
Scientific Co-Director,  
CARTaGENE













**Dr. Robin Urquhart**  
Scientific Director,  
Atlantic PATH



**Mr. Jason Hicks**  
Executive Director,  
Atlantic PATH

# Plus de 330 000 participants ont rempli des questionnaires détaillés au fil des ans

-  Données démographiques des participants
-  Changements dans l'état de santé
-  Santé mentale
-  Antécédents médicaux
-  Médicaments prescrits
-  Antécédents de santé familiaux
-  Mesures anthropométriques
-  Statut professionnel
-  Revenu du ménage
-  Comportements (sommeil, consommation d'alcool, de tabac, de marijuana et de cigarettes électroniques)

Inscription



Suivi



**Les participants qui remplissent des questionnaires au fil du temps permettent aux chercheurs d'observer les changements dans les états de santé**

# CanPath a recueilli des données pour plus de 1600 variables sur les résultats des maladies à plusieurs points dans le temps

## Nombre de variables recueillies pour toutes les catégories de maladies

Plus d'un milliard d'éléments de données et en croissance!

Pregnancy: childbirth and the puerperium: O00 O9A -	0	3	2	0
Neoplasms: C00 D48 -	200	148	30	29
Mental and behavioural disorders: F00 F99 -	53	38	22	12
Injury: poisoning and certain other consequences of external causes: S00 T98 -	2	0	0	0
Endocrine: nutritional and metabolic diseases: E00 E90 -	49	23	7	4
Diseases without precise specification or falling into multiple categories -	0	14	11	5
Diseases of the skin and subcutaneous tissue: L00 L99 -	18	23	5	5
Diseases of the respiratory system: J00 J99 -	46	32	11	9
Diseases of the nervous system: G00 G99 -	58	30	7	4
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue: M00 M99 -	52	40	13	9
Diseases of the genitourinary system: N00 N99 -	15	20	5	4
Diseases of the eye and adnexa: H00 H59 -	53	14	0	0
Diseases of the ear and mastoid process: H60 H95 -	24	11	2	1
Diseases of the digestive system: K00 K93 -	136	73	16	12
Diseases of the circulatory system: I00 I99 -	78	48	19	12
Diseases of the blood and blood forming organs and certain disorders involving the immune mechanism: D50 D89 -	25	0	2	1
Congenital malformations: deformations and chromosomal abnormalities: Q00 Q99 -	15	0	0	0
Certain infectious and parasitic diseases: A00 B99 -	26	14	13	35
	Baseline Qx	Follow-Up Qx	COVID19 Qx 1	COVID19 Qx 2
	Questionnaire			

- Collecte d'informations détaillées sur les maladies vasculaires, les maladies cardiaques et la fonction cognitive à l'aide d'examens par IRM.
- Données recueillies auprès de 10 000 Canadiens par le biais de cohortes existantes, notamment **1500 membres des Premières Nations** vivant au Canada.
- Ces données uniques sont utilisées pour évaluer l'impact de différents **déterminants environnementaux sur la santé cardiovasculaire.**



Avec la **Dre Sonia Anand**, le **Dr Matthias Friedrich** et le regretté **Dr Jack Tu**



# CanPath sera la première cohorte canadienne à héberger des données de cohortes nationales et des données administratives dans un emplacement central

Des couplages entre la cohorte CanPath et les données administratives sur la santé de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) sont en cours.

**Les données couplées individuelles de l'ICIS (N = 290 000) seront hébergées avec l'ensemble de données national harmonisé de CanPath et mises à la disposition des chercheurs approuvés** souhaitant obtenir des données administratives sur la santé ainsi que des données de cohorte et/ou des échantillons.

CanPath sera le premier programme canadien à être en mesure de combiner la richesse des ressources de cohorte avec les données administratives nationales dans un emplacement central.

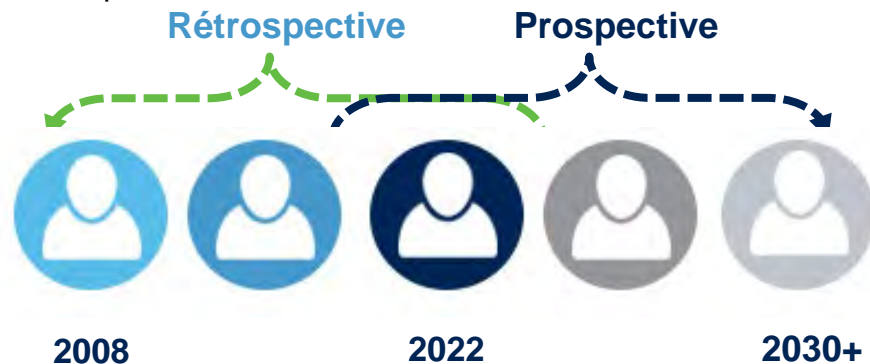


Canadian Institute  
for Health Information

Institut canadien  
d'information sur la santé

# Permettre des percées en recherche pour améliorer la santé des Canadiens

- CanPath favorise la recherche dans tous les domaines de la santé pour améliorer **la prévention, la détection et le traitement de la maladie et les services de santé.**
- Les données et les échantillons biologiques de CanPath sont à la disposition des chercheurs pour étudier **une large gamme d'expositions (environnement, mode de vie, etc.) et résultats (maladie chronique courante, maladie rare, maladie infectieuse, etc.).**
- La nature longitudinale de CanPath permet aux scientifiques d'effectuer des recherches sur la santé, **aujourd'hui et pour les années à venir.**
- **CanPath contribue à un Canada en meilleure santé** en créant et en hébergeant des données nationales autodéclarées harmonisées sur la santé ainsi que des données administratives sur la santé.

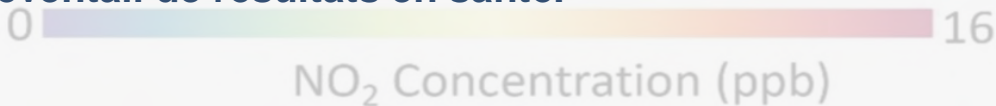


June 2005

June 2019

## Consortium canadien de recherche en santé environnementale urbaine

- Tous les participants à CanPath ont été couplés aux données sur les expositions environnementales de CANUE.
- Chaque endroit au Canada peut être décrit par un ensemble complexe de facteurs environnementaux.
- CANUE renforce la capacité d'étudier comment ces multiples **facteurs environnementaux** sont liés à un **large éventail de résultats en santé.**





Subscribe

## Tumour promotion

In 1947, Isaac Berenblum proposed that the development of cancer was a two-stage process: the first step introduces mutations into healthy cells, the second then promotes tumour growth through tissue inflammation. In this week's issue, [Charles Swanton and his colleagues](#) investigate the role of particulate matter in prompting the development of non-small-cell lung cancers and find that cancer initiation in response to pollution conforms to Berenblum's model. The researchers investigated especially fine particles called PM<sub>2.5</sub>, which are smaller than 2.5 micrometres and are typically found in smoke and vehicle emissions. Looking at nearly 33,000 people from four countries, they found a clear link between prolonged exposure to PM — [show all](#)

Cover image: Amal KS/Hindustan Times via Getty Images

# Activités internationales



International HundredK+ Cohorts Consortium

IHCC Cohort Atlas

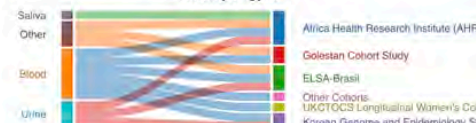
- Cohort Name**
  - 23andMe 1
  - 45 and Up Study 1
  - AWI-Gen, University of the Witwatersrand, Johannesburg 1
  - 67 More
- Countries**
  - USA 18
  - UK 9
  - Japan 5
  - 36 More
- Genomic Data**
  - % Unknown 27
  - 1-25% 13
  - 76-100% 13
  - 3 More
- Genomic Data: WGS**
  - % Unknown 38
  - 1-25% 18
  - 0% 11
  - 2 More
- Genomic Data: WES**
  - % Unknown 38
  - 0% 18
  - 1-25% 11
  - 2 More

← Use the filter panel on the left to customize your cohort search.

Cohorts by Country



Biosample Types



Showing 1 - 25 of 70 cohorts

Columns

Cohort Name	Countries	Current Enrollment	Target Enrollment	Biospeci... Data	Genomic Data	Clinical Data	Demo... Data	imaging Data	Address or Geocode Data	Electron... Record Data	Data Sharing Potential	Cohort Ancestry:	Cohort Ancestry: Black, African American... or African	Coh Ance Eurc or W
Africa Health ...	South Africa	130000	130000	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	✗	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	1-25%	1-25%	% U
All of Us / NIH	USA	330000	1000000	76-100%	76-100%	76-100%	✓	0%	76-100%	76-100%	76-100%	1-25%	1-25%	26-5
BioVU Vander...	USA	244000		% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	✗	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% U
Biobank Japan	Japan	270000	270000	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	✗	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	0%	% Unkn...	% Unkn...	% U
CONSTANCES	France	220000		26-50%	1-25%	76-100%	✗	0%	76-100%	76-100%	76-100%	1-25%	1-25%	76-1
California Tea...	USA	133477		% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	✗	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% U
Canadian Part...	Canada	333000	350000	51-75%	26-50%	76-100%	✓	1-25%	76-100%	76-100%	76-100%	1-25%	1-25%	51-7
Cancer Preven...	USA	184194		% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	✗	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	0%	% Unkn...	% Unkn...	% U
Center for Ap...	USA, Mexico, Brazil, Europe	130000	1000000	76-100%	76-100%	76-100%	✓	76-100%	76-100%	76-100%	76-100%	1-25%	26-50%	26-5

Show 25 rows

Navigation icons: << < 1 2 3 > >>

Sponsored by Global Genomes Initiative

Powered by OverLife

[About IHCC](#) [Contact Us](#)

© 2023 International HundredK+ Cohorts Consortium

# Le profilage pré-diagnostic des méthylomes d'ADN sans cellules plasmatiques jusqu'à sept ans avant la détection clinique révèle les premières signatures de cancers

Nicholas Cheng



**AWADALLA LAB**

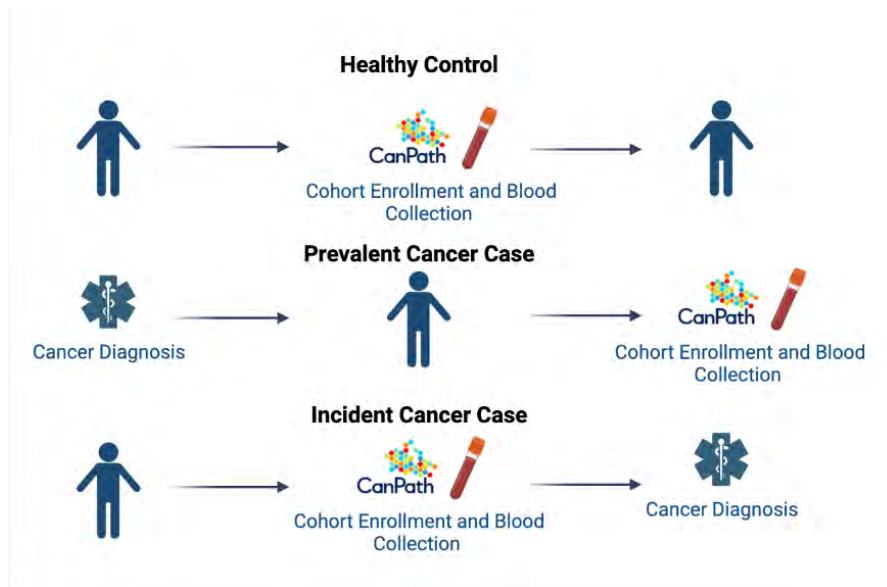
Pioneering Genomics for Precision Health.





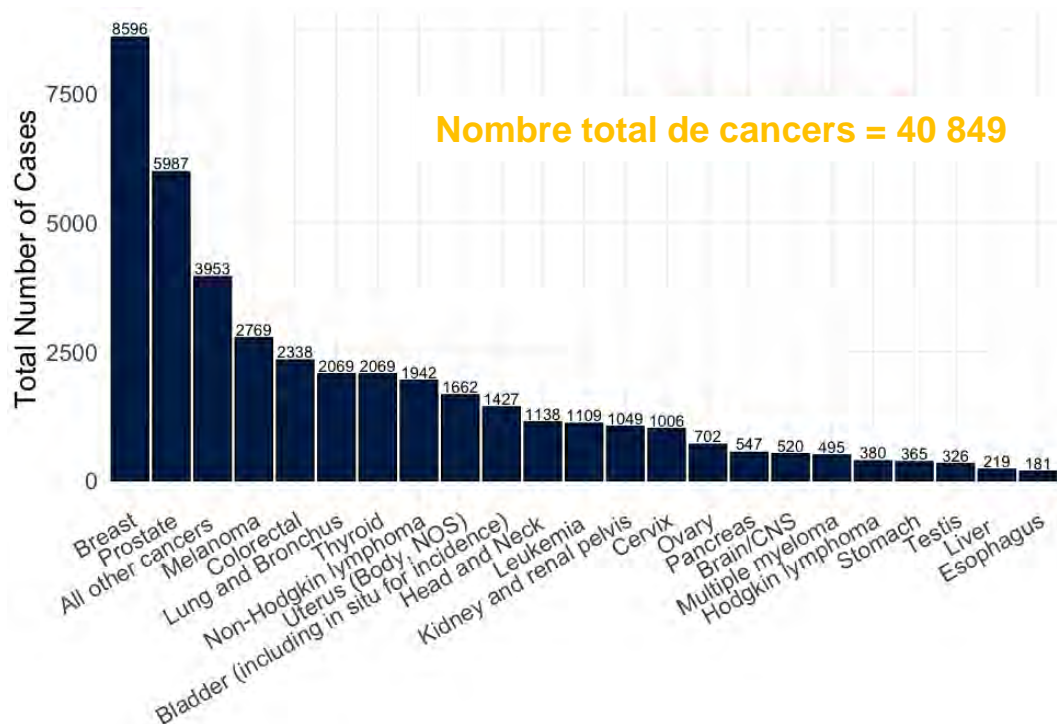
# CanPath met sur pied l'Étude canadienne sur le cancer pour faire progresser la recherche et la découverte canadiennes sur le cancer

- CanPath met sur pied l'Étude canadienne sur le cancer pour faire progresser la recherche et la découverte sur la principale cause de décès au Canada.
- Grâce aux informations cliniques couplées, nous pouvons identifier les participants qui ont rejoint la cohorte **avant de développer la maladie**.
- À partir d'échantillons prélevés avant l'apparition de la maladie, nous sommes en mesure de développer **de nouvelles approches pour détecter la maladie des années avant les méthodes actuelles**.
- Nous adoptons une approche en plusieurs étapes afin de **bâtir les ressources en données nécessaires pour permettre la recherche précoce sur la prévention et la détection du cancer** :
  - Harmonisation des déclarations de données agrégées sur le cancer à l'échelle nationale
  - Hébergement des données couplées sur les résultats pour le cancer au niveau individuel





# Cartographie des cas de cancer dans la cohorte de CanPath



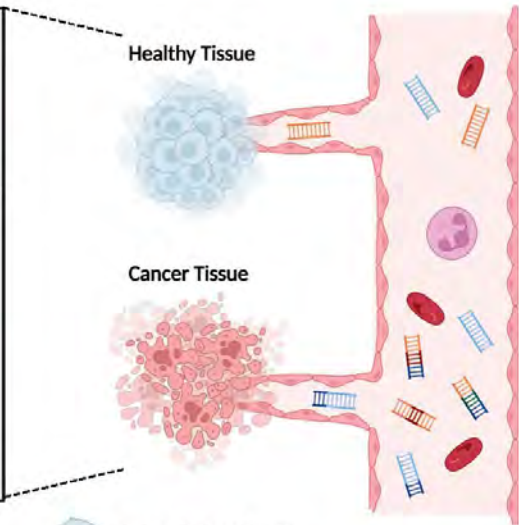
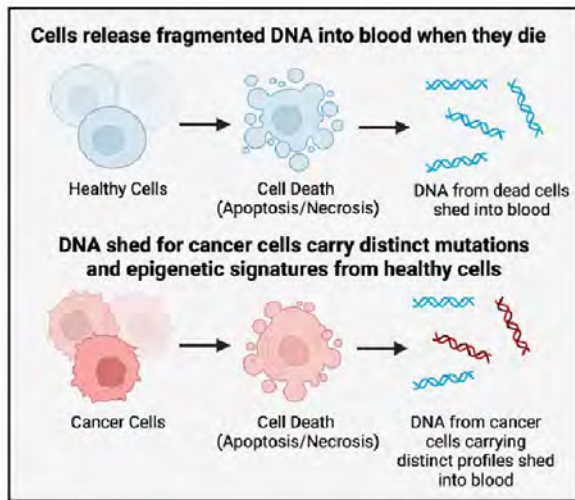
Nous tirons parti des couplages provinciaux pour cartographier les données sur le cancer et les échantillons biologiques de CanPath.

Toutes les données sur le cancer sont recueillies et regroupées conformément aux lignes directrices pour les statistiques canadiennes sur le cancer.

## Les régions comprenaient:

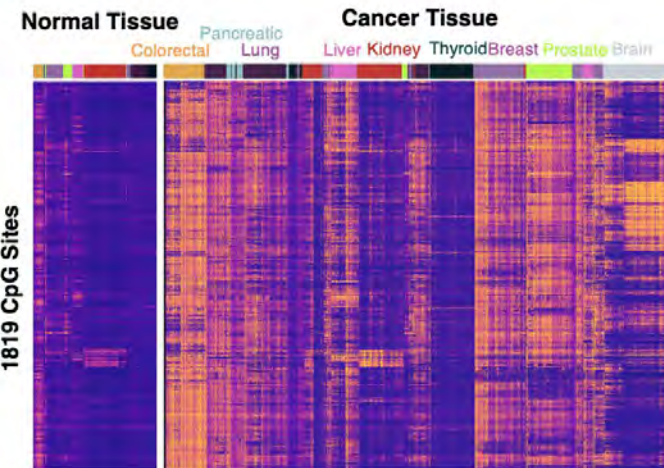
- La VOIE Atlantique
- Projet Alberta Tomorrow
- Étude sur la santé Ontario
- Projet BC Generations

# Approches de biopsie liquide pour la détection précoce du cancer



- Immune Cell
- Red Blood Cell
- Endothelial Cell

- Healthy Cell
- Cancer Cell
- Methylated DNA
- Mutated DNA

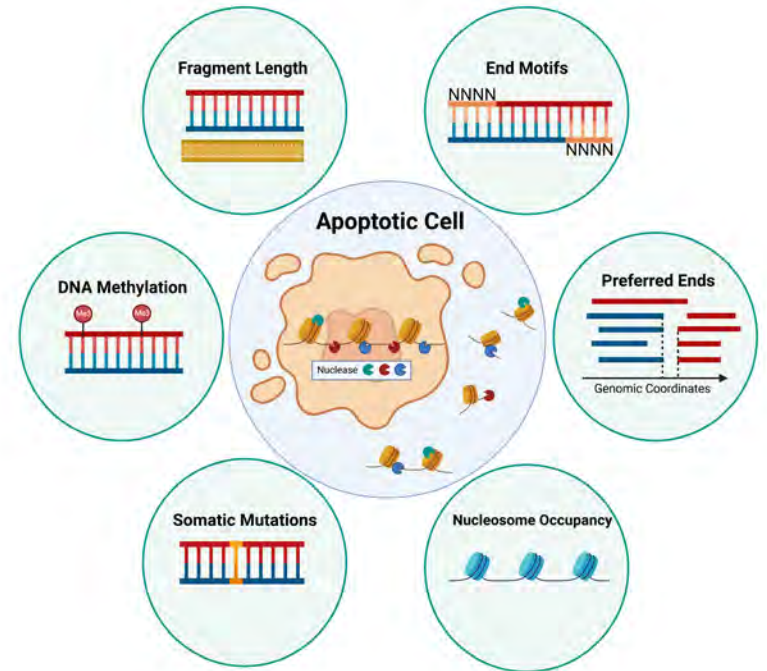


# L'ADN acellulaire comme biomarqueur de maladies et de lésions tissulaires

L'ADN acellulaire (cfDNA) est généralement excrété par les cellules mourantes.

Alors que la plupart des cfDNA circulant dans le sang proviennent de leucocytes, une excrétion accrue à partir d'autres tissus peut être révélatrice de lésions tissulaires et de maladies.

Les signatures génomiques, épigénomiques et fragmentomiques de l'ADN acellulaire peuvent être utilisées comme biomarqueurs pour la détection précoce des maladies.





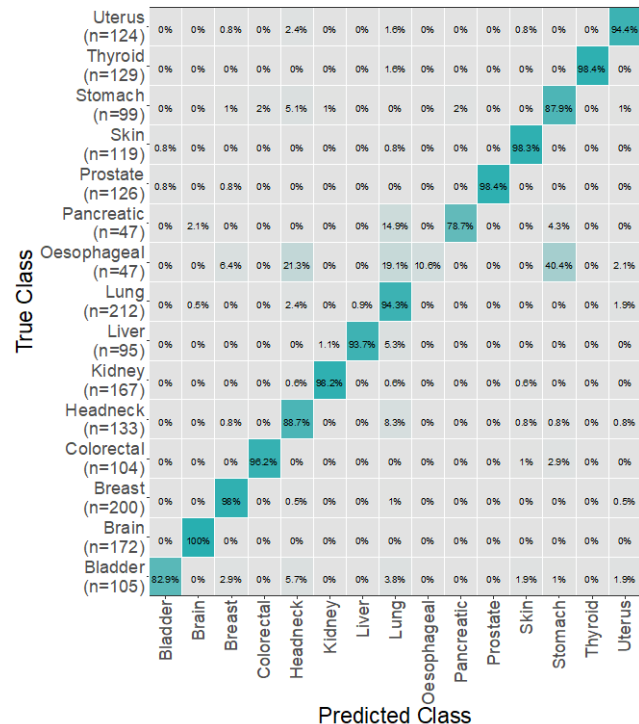
# Les modèles de méthylation de l'ADN font la distinction entre le tissu cancéreux/normal et le tissu cancéreux d'origine

Utilisation des signatures de méthylation de l'ADN pour classer les biopsies de tissus solides comme cancéreuses ou saines à l'aide des signatures de méthylation de l'ADN

		Actual Class		CpG Sites: 500
		Tumour	Healthy	
Predicted Class	Tumour	6545	7	Precision: 99.9% 4958
	Healthy	454	217	370
		Sensitivity: 95.6%	Specificity: 96.6%	5328
F1 Score: 98%				



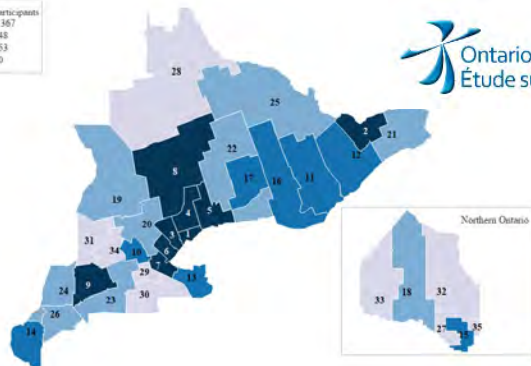
Modèles prédictifs formés à l'aide de 450 000 données de matrice de méthylation d'ADN provenant de cancers TCGA appariés et de tissus normaux pour plus de 15 types de cancer





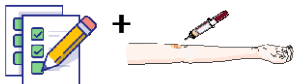
# Tirer parti des cohortes de population pour étudier la détection précoce du cancer avant la détection clinique

Number of Participants  
 ■ 7329 - 45 367  
 ■ 3747 - 6548  
 ■ 1963 - 3653  
 ■ 209 - 1869



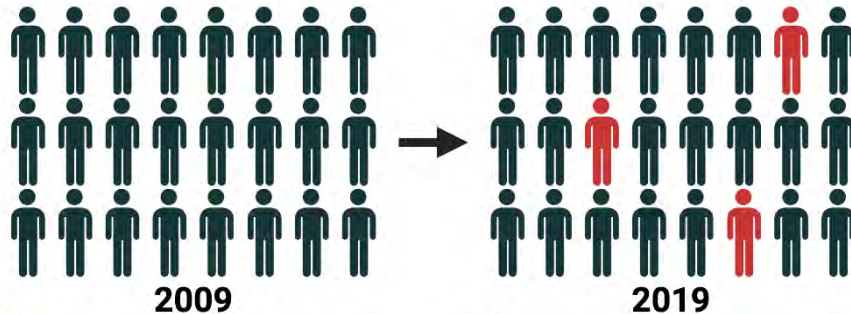
Ontario Health Study  
 Étude sur la santé Ontario

Collected at the time of study enrollment:  
 Healthy and Lifestyle Information + Blood Sample



n > 40 000 échantillons de plasma sanguin provenant de participants sans cancer au moment de l'inscription

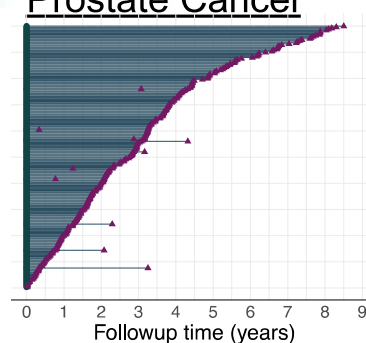
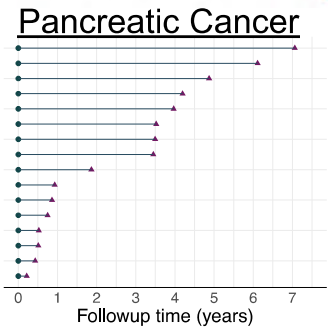
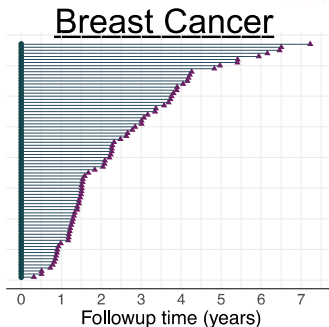
Kirsh et coll., *Journal international d'épidémiologie*, 2022



Biospecimen collection — Cancer Diagnosis

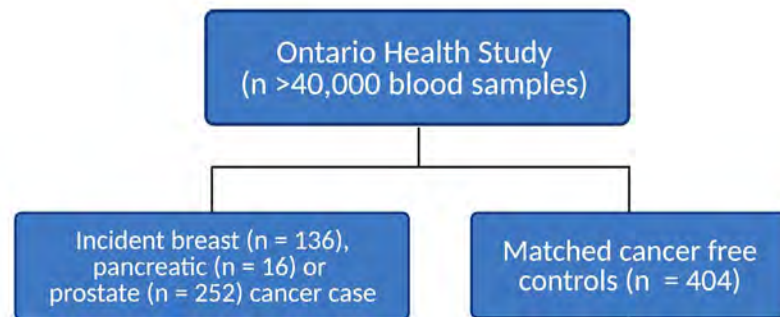
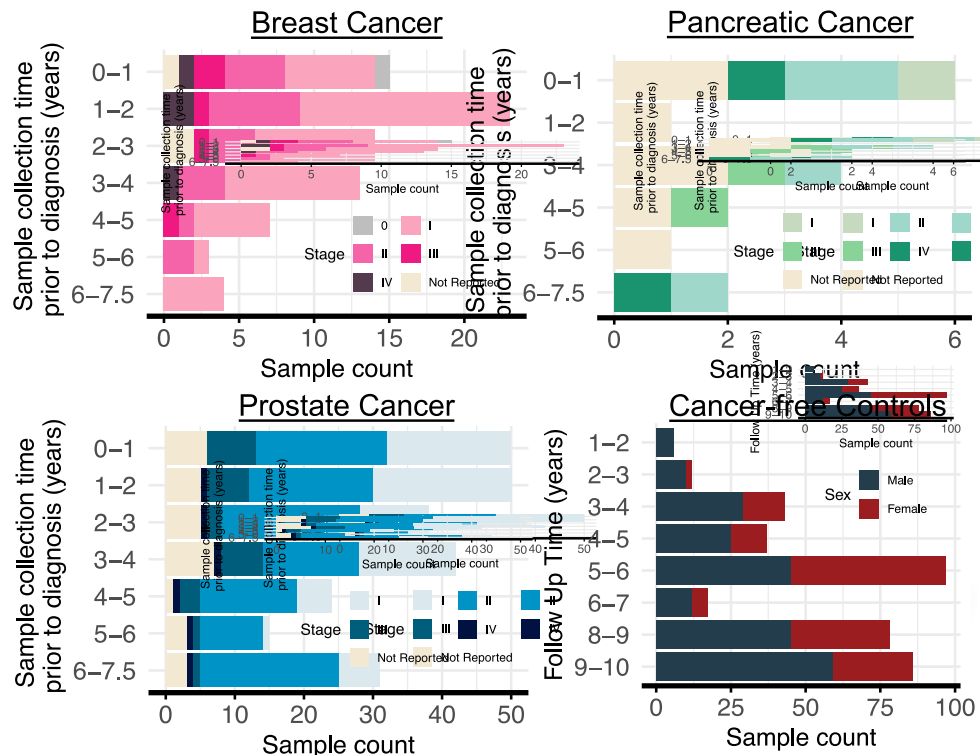
2009  
 Healthy Participant

2019  
 Incident Cancer Case  
 Prostate Cancer





# Identification de cas de pré-diagnostic jusqu'à sept ans avant le diagnostic dans le cadre de l'ÉSO



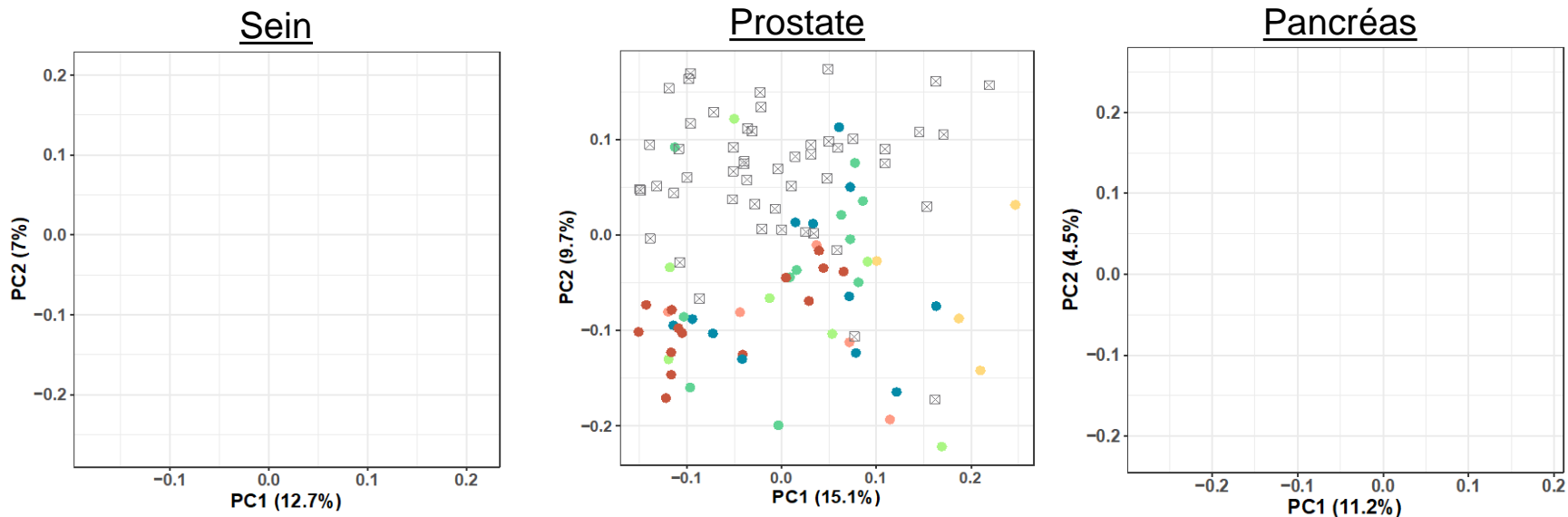
## Profilage de méthylation d'ADN acellulaire avec cfMeDIP-Seq



Shen, Singhania, Fehringer et al. 2019 *Nature* 22



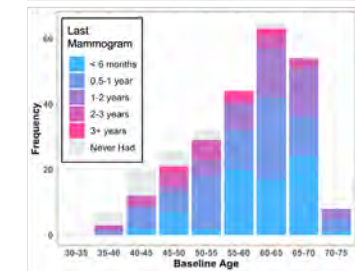
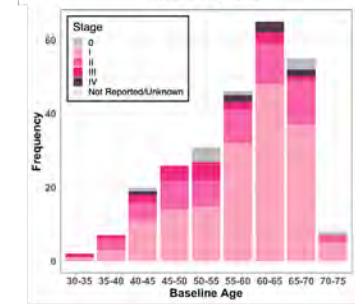
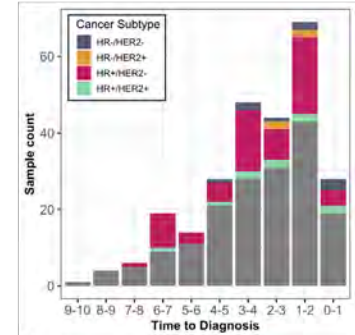
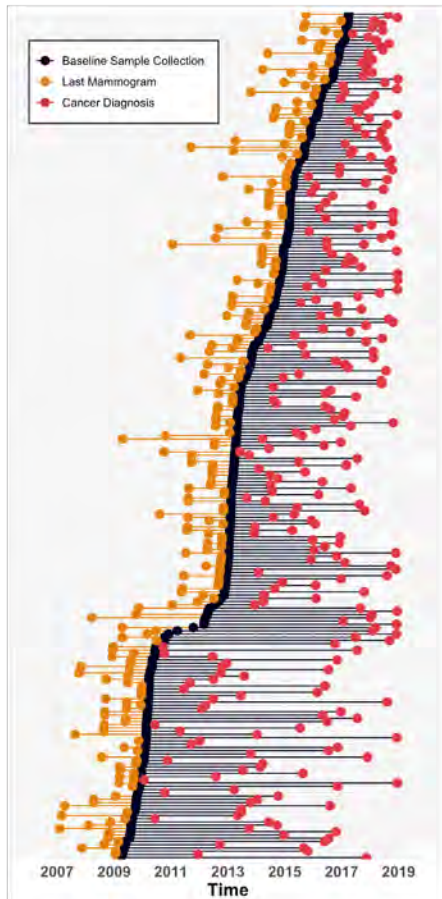
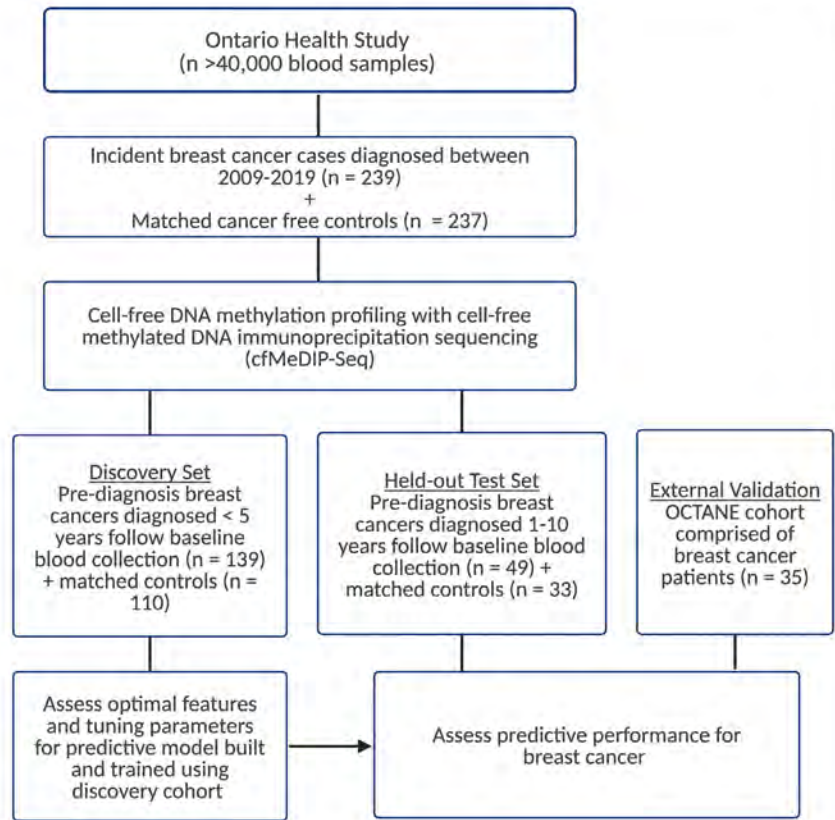
# Distinguer les individus qui développeront des cancers en utilisant des signatures de méthylation cfDNA de pré-diagnostic



**Temps entre le prélèvement d'échantillons et le diagnostic**

0-1 year	3-4 years	Control	Control
1-2 years	4-5 years		Pre-Diagnosis
2-3 years	5+ years		



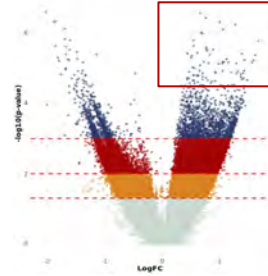




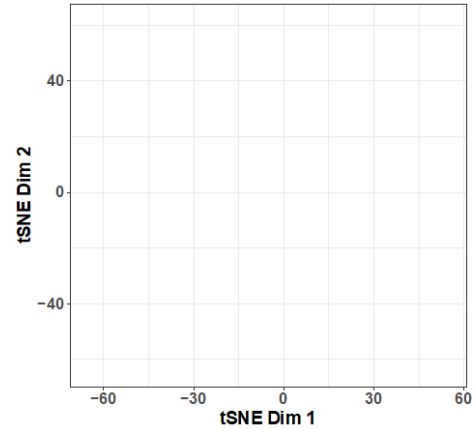
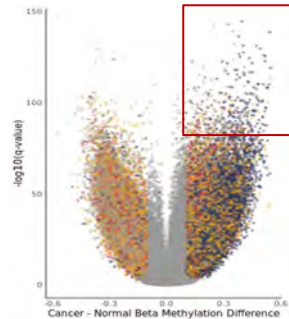
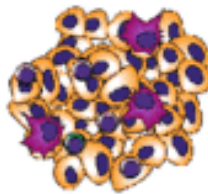


# Les signatures de méthylation du cfDNA avant diagnostic partagent des signatures concordantes avec les tissus cancéreux en général

ÉSO - pré-diagnostic de cancer c. témoins pour les régions cfDNA hyperméthylées



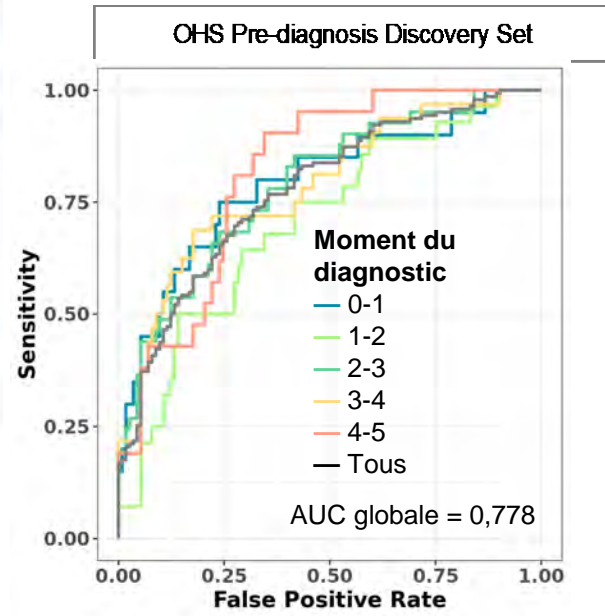
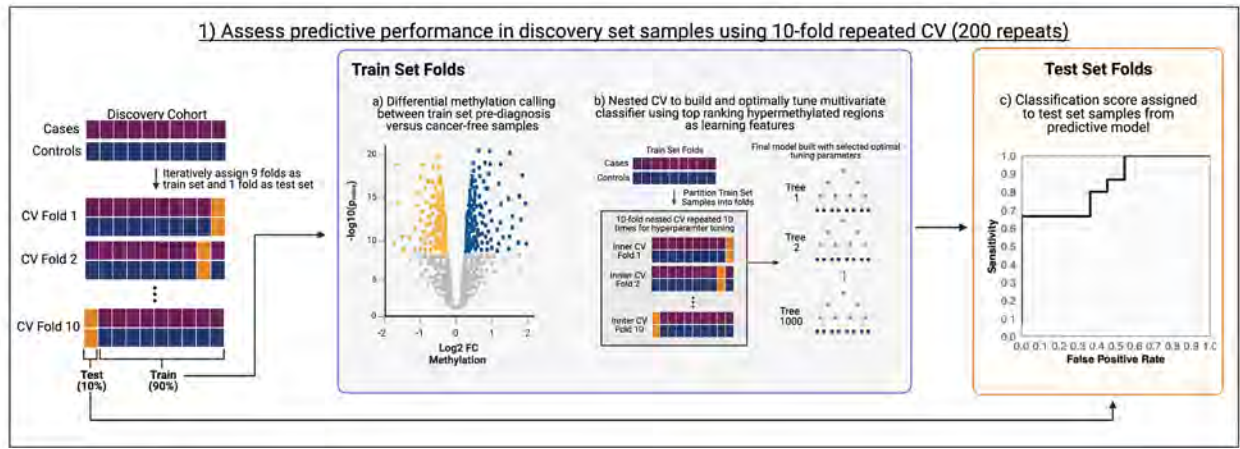
Tissu cancéreux TCGA c. PBL/régions hyperméthylées normales adjacentes



Pancreat	Tumour
Breast	Normal
Prostate	
Blood	



# Les signatures de méthylation du cfADN prédisent le cancer du sein dans des échantillons de sang prédiagnostique



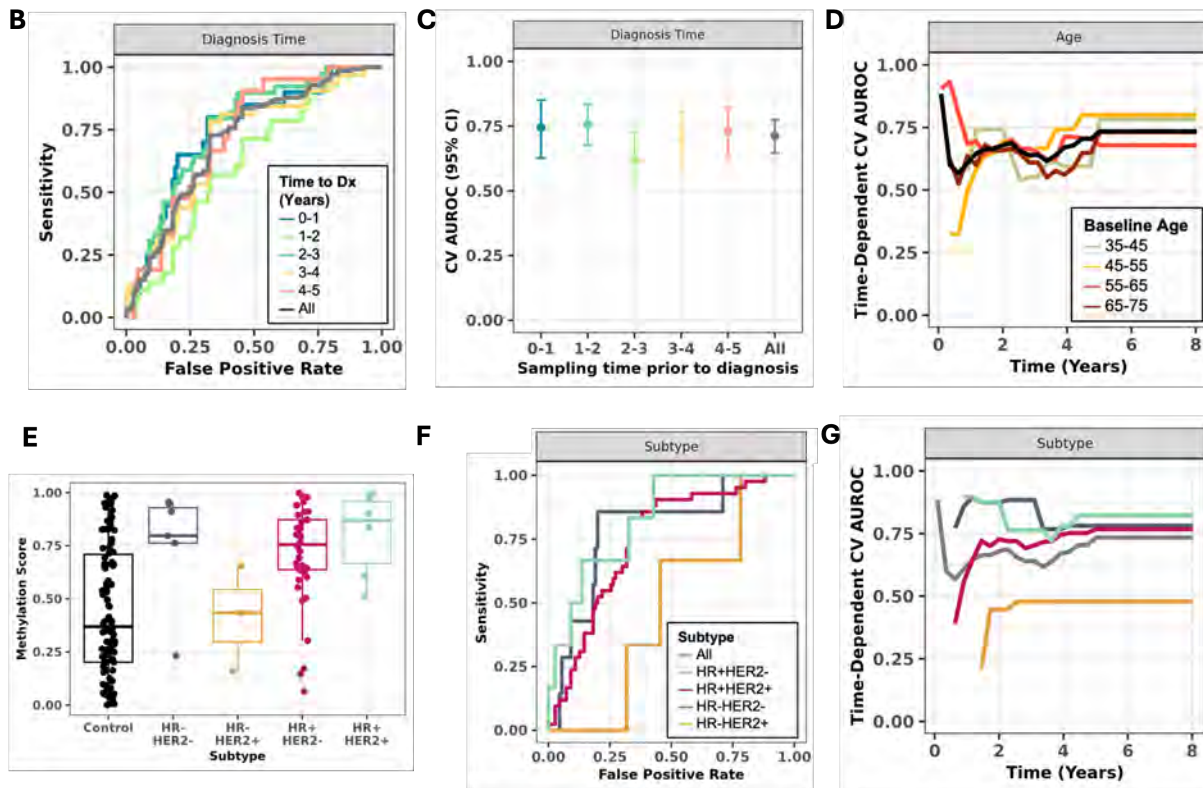
Cohorte de découverte :  
 Cas de cancer du sein prédiagnostique (n = 67)  
 Témoins appariés (n = 59)

Modèle de la forêt aléatoire par itération: 1000 arbres  
 150 régions hyperméthylées  
 Réglage avec CV 10 fois avec 10 répétitions

Cheng et coll. (sous examen)

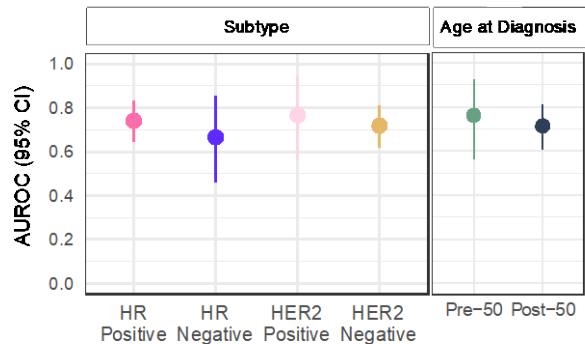


# Les performances varient selon les sous-types de cancer et l'âge du diagnostic

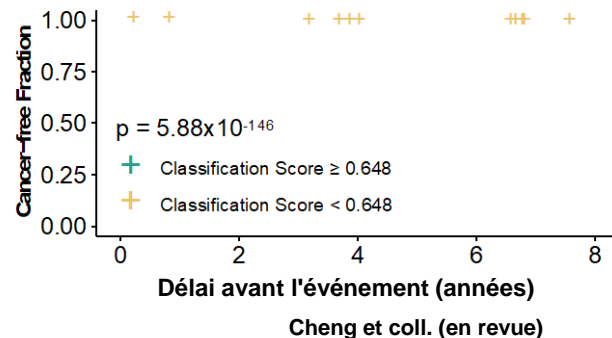
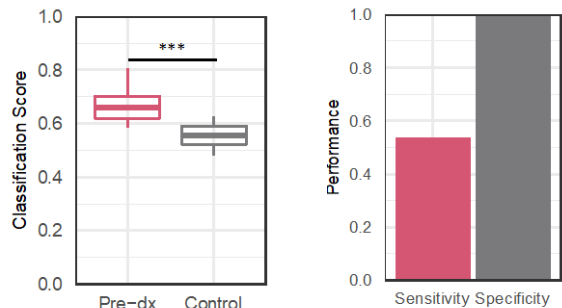
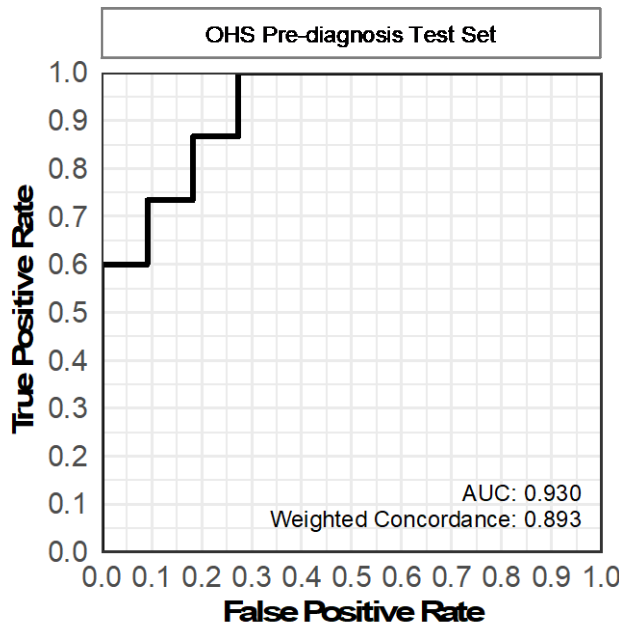
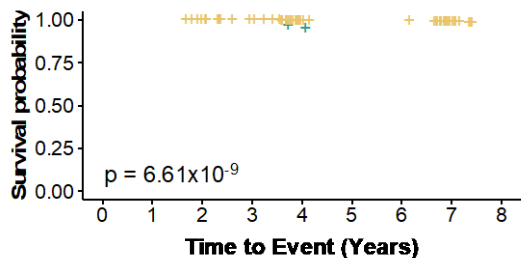




# Les signatures de méthylation du cfADN détectent les cancers du sein avant la mammographie précédente



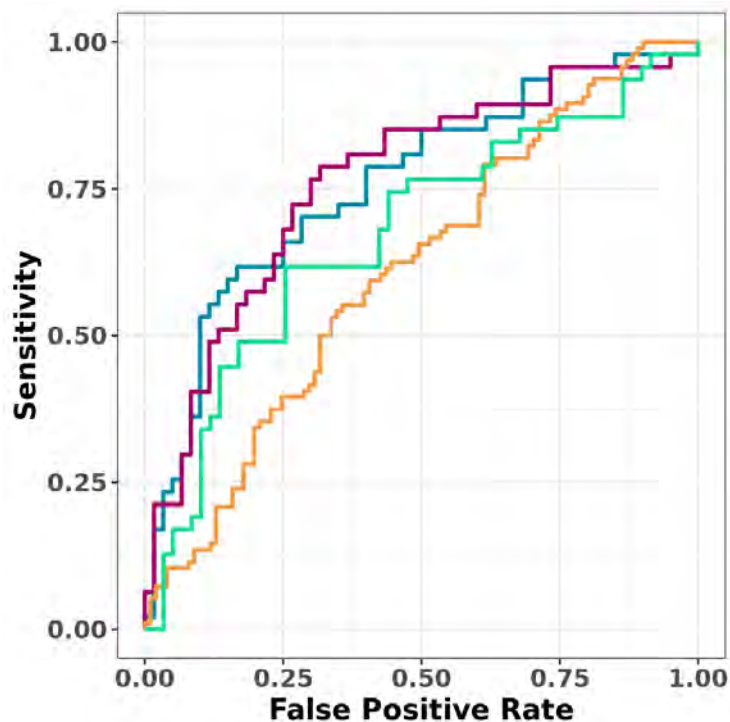
Negative Mammogram Screen < 1 year blood collection



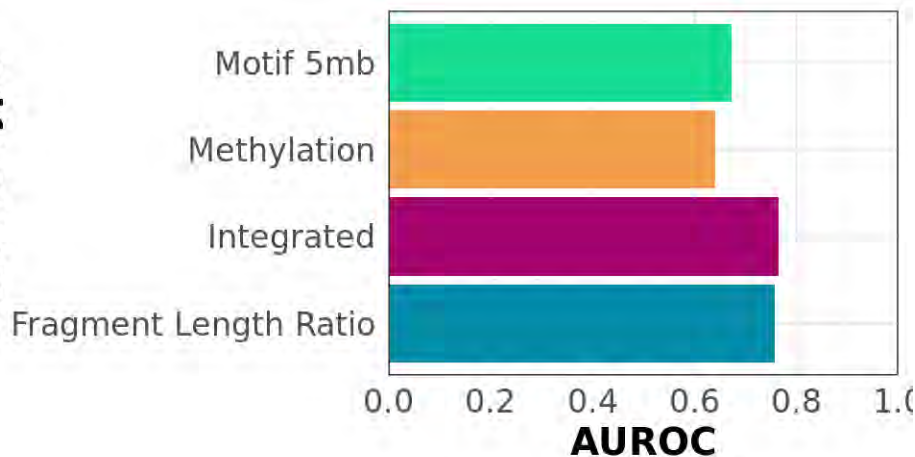
Cheng et coll. (en revue)



## Performances du score de fonctionnalité intégrée contre le cancer de la prostate



Feature Type



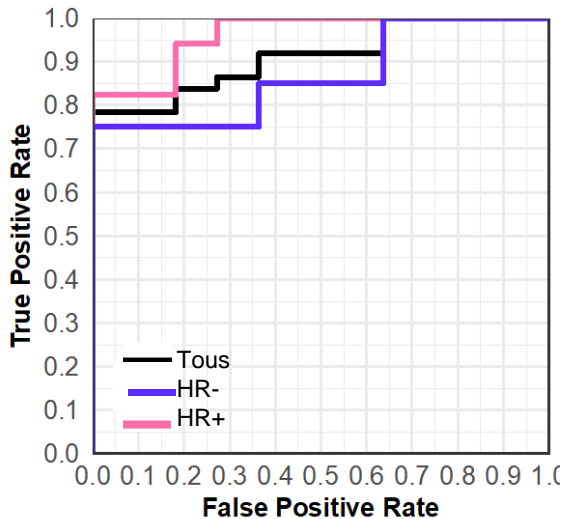
feature

- Fragment Length Ratio
- Integrated
- Methylation
- Motif 5mb



# Travail futur: Les signatures de cfADN prédiagnostic sont généralisables à d'autres cancers

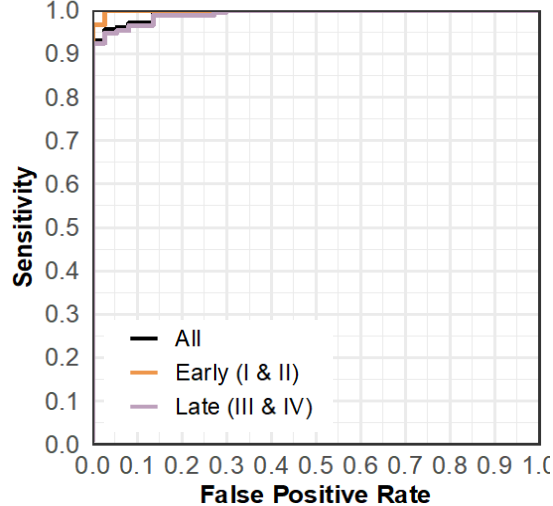
## Cancer métastatique du sein



**Ensemble de formation - cancer du sein**  
 Cas de cancer du sein prédiagnostic (n = 67)  
 Témoins sans cancer (n = 59)

**Ensemble de test pour le cancer du sein**  
 Cas de cancer du sein externe postdiagnostic (n = 35)  
 Témoins, cancer autre que du sein (n = 11)

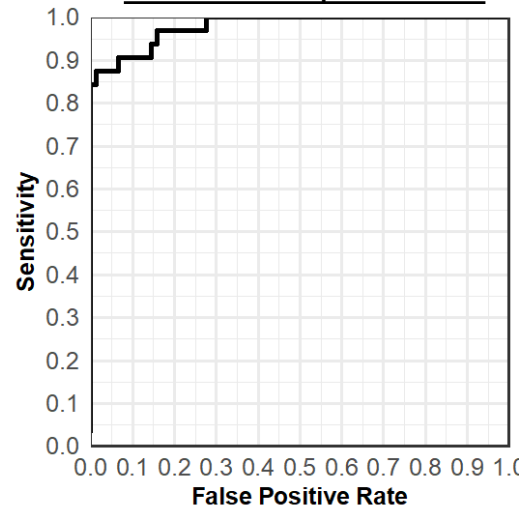
## Cancer métastatique de la prostate



**Ensemble de formation - cancer de la prostate**  
 Cas de cancer de la prostate prédiagnostic (n = 47)  
 Témoins sans cancer (n = 47)

**Ensemble de tests pour le cancer de la prostate**  
 Cancer de la prostate externe postdiagnostic (n = 102)  
 Témoins sans cancer (n = 58)

## Cancer du pancréas

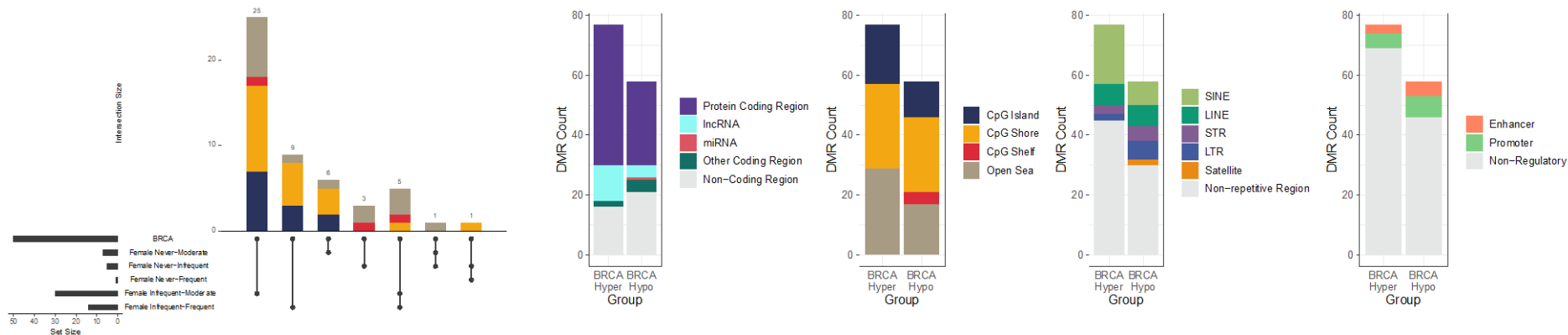


**Ensemble de formation - cancer du pancréas**  
 Cas de cancer du pancréas prédiagnostic (n = 16)  
 Témoins sans cancer (n = 50)

**Ensemble de tests pour le cancer du pancréas**  
 Cas de cancer du pancréas externe postdiagnostic (n = 38)  
 Témoins sans cancer (n = 80)



# DMR associés à l'alcool qui chevauchent les DMR du cancer du sein



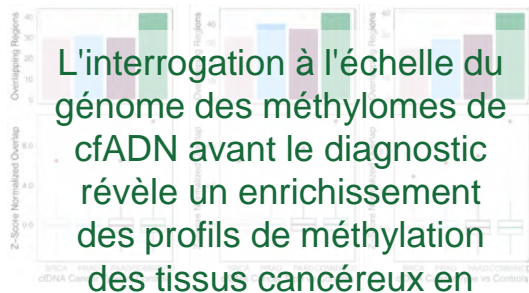
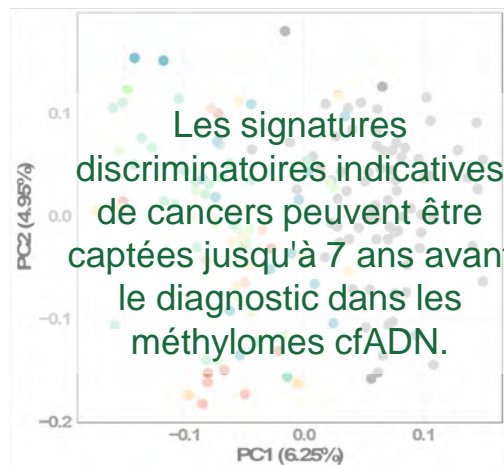
**Travail futur : Pouvons-nous voir les signatures de facteurs de risque spécifiques associés au cancer ou à la maladie?**

# Résumé

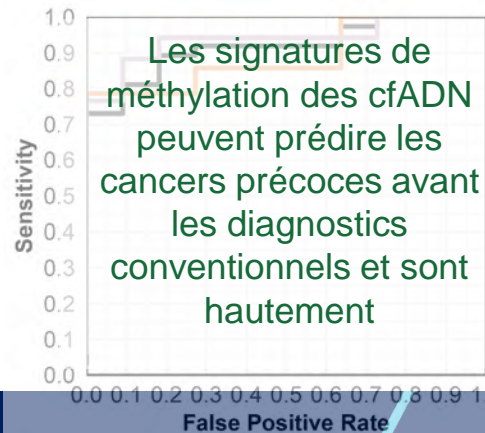
6 COHORTS  
9 PROVINCES  
300,000+ CANADIANS



De grandes cohortes de population permettent le profilage pré-diagnostic des maladies pour les études de biomarqueurs et de l'évolution précoce.

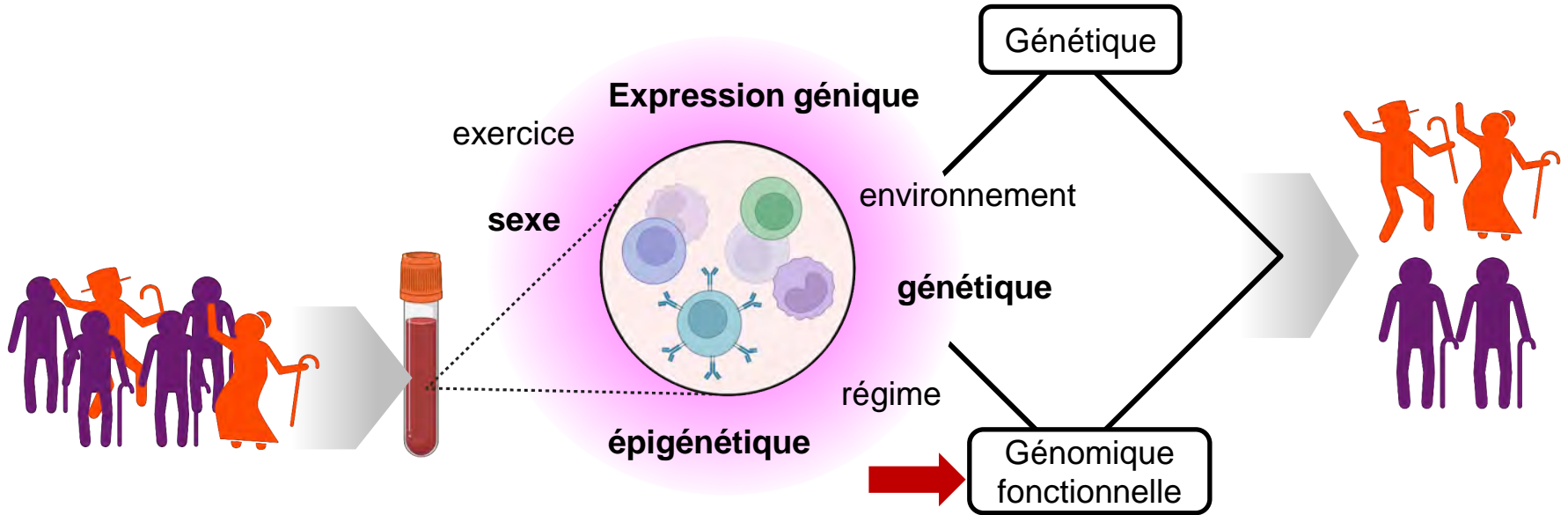


L'interrogation à l'échelle du génome des méthylomes de cfADN avant le diagnostic révèle un enrichissement des profils de méthylation des tissus cancéreux en masse.





# Quels facteurs contribuent au vieillissement sain du sang?



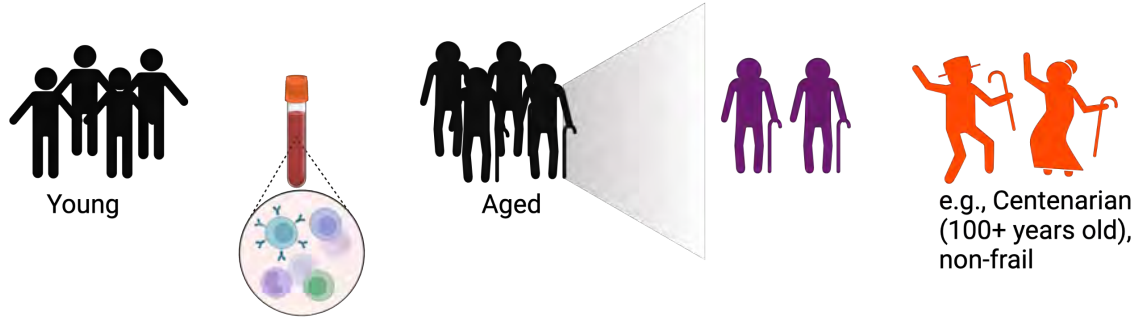
# Mécanismes du vieillissement en bonne santé dans les cellules sanguines à l'aide de la génomique unicellulaire

Elyssa Bader, Ph.D.





# Les études classiques sur le vieillissement ne captent pas les variations spécifiques aux tissus



## Aged vs. young blood

- ↑ myeloid cells
- ↑ exhaustion & senescence
- ↑ inflammation
- ↓ naive cells
- ↓ phagocytosis
- ↓ cytotoxicity
- ↓ activation

<u>Centenaire</u>	<u>Bilan de santé</u>
	cerveau <input checked="" type="checkbox"/>
	poumons <input checked="" type="checkbox"/>
	foie <input checked="" type="checkbox"/>
	...etc
	cœur <input type="checkbox"/>
	sang <input type="checkbox"/>



# Le score de risque inter-montagne prédit la mortalité à 5 ans



CanPath

Canadian Partnership  
for Tomorrow's Health

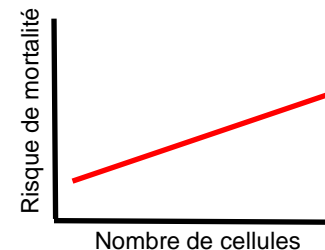
Données CBC + âge  
n = 25 000



Suivi à 5 ans



Modélisation des risques



# Le score de risque inter-montagne prédit la mortalité à 5 ans

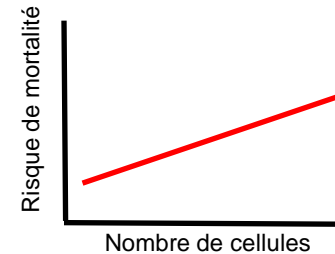
Données CBC + âge  
n = 25 000



Suivi à 5 ans



Modélisation des risques



**IRS faible = faible risque de mortalité = sang sain**

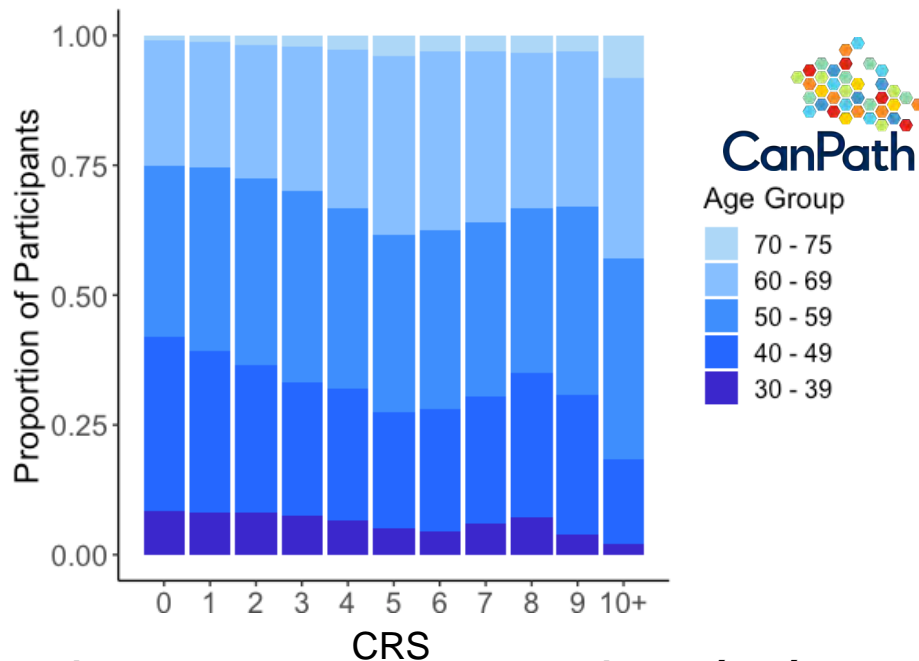


CanPath

Canadian Partnership  
for Tomorrow's Health

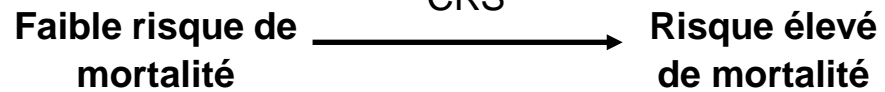
# Formule sanguine complète - le score de risque augmente avec l'âge

Le CRS est une version modifiée du score de risque inter-montagne<sup>1</sup> sans l'effet de l'âge  
∴ comparable à tous les âges



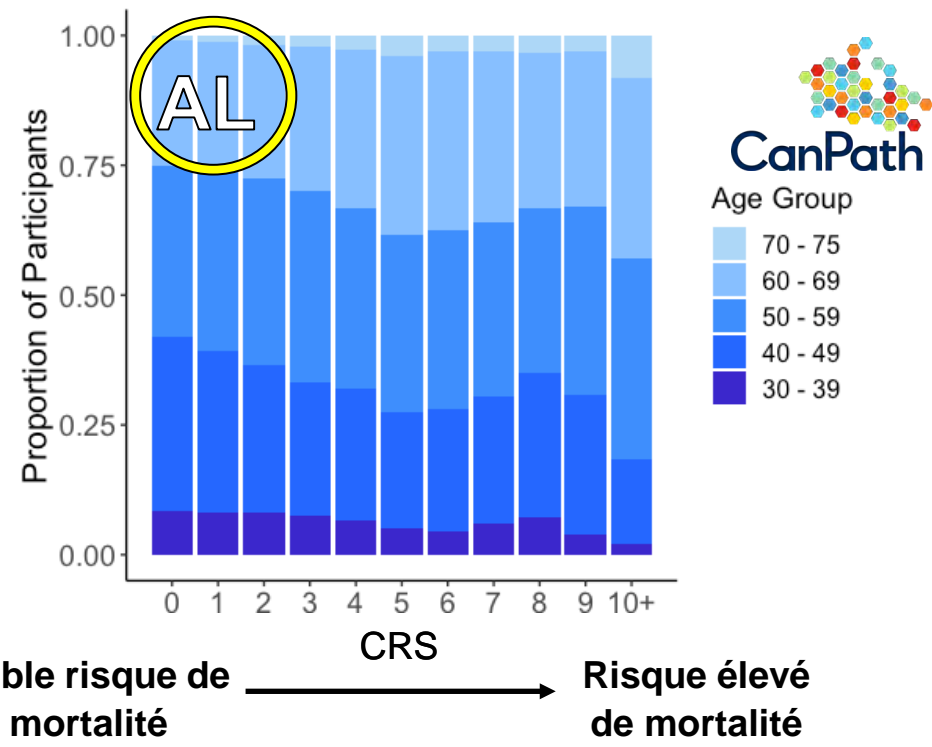
- Variables dans CRS
- Hématocrite
  - Concentration de globules blancs
  - Concentration plaquettaire
  - Volume globulaire moyen
  - Concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine
  - Largeur de distribution des globules rouges

<sup>1</sup>Horne et coll., 2009, Am J Med



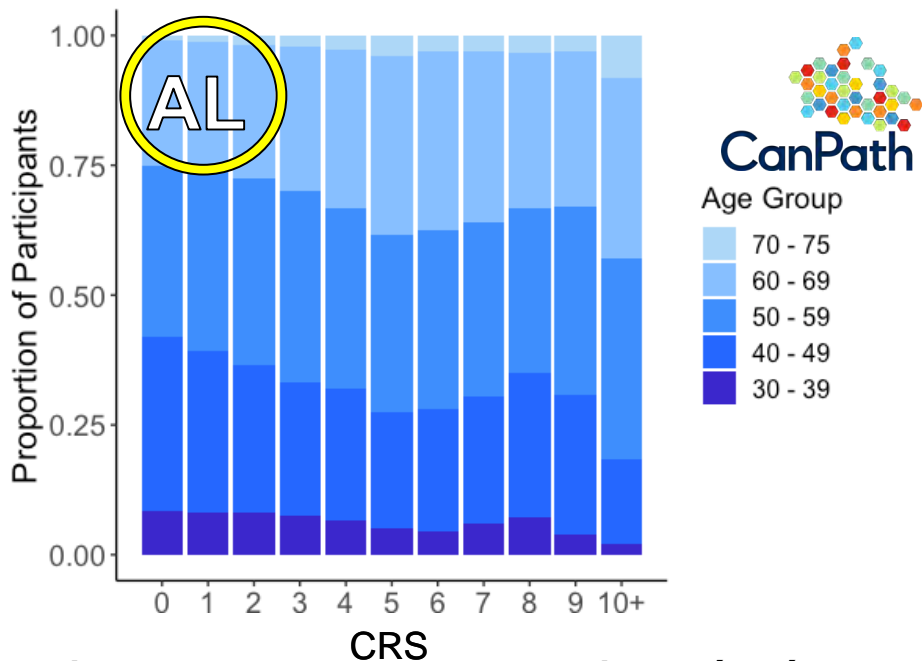


# Identifier les mécanismes du vieillissement en bonne santé dans le sang





# Identifier les mécanismes du vieillissement en bonne santé dans le sang



Hypothèse 1  
Mécanisme de protection : Le sang AL est différent du sang AH

Faible risque de mortalité  $\xrightarrow{\text{CRS}}$  Risque élevé de mortalité



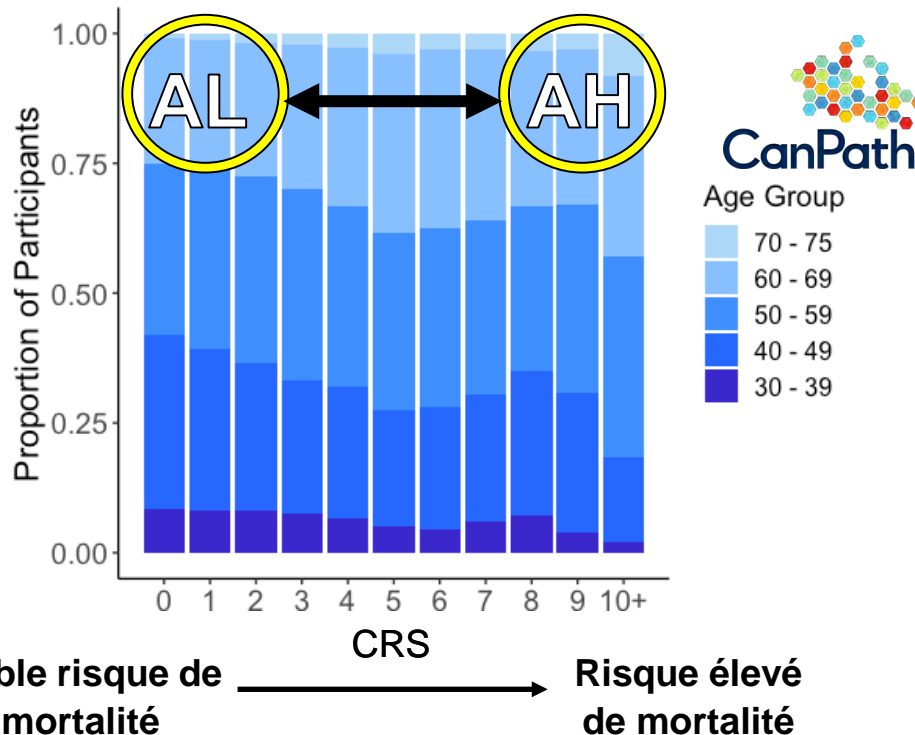


# Identifier les mécanismes du vieillissement en bonne santé dans le sang



**CanPath**

Canadian Partnership  
for Tomorrow's Health

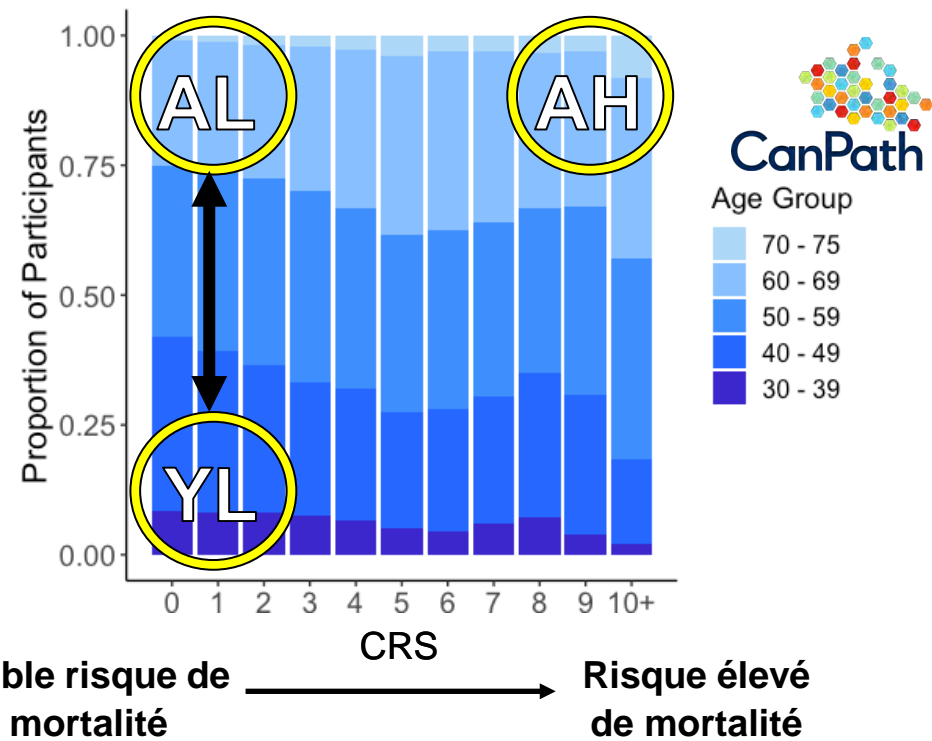


## Hypothèse 1

Mécanisme de protection : Le sang AL est différent du sang AH



# Identifier les mécanismes du vieillissement en bonne santé dans le sang

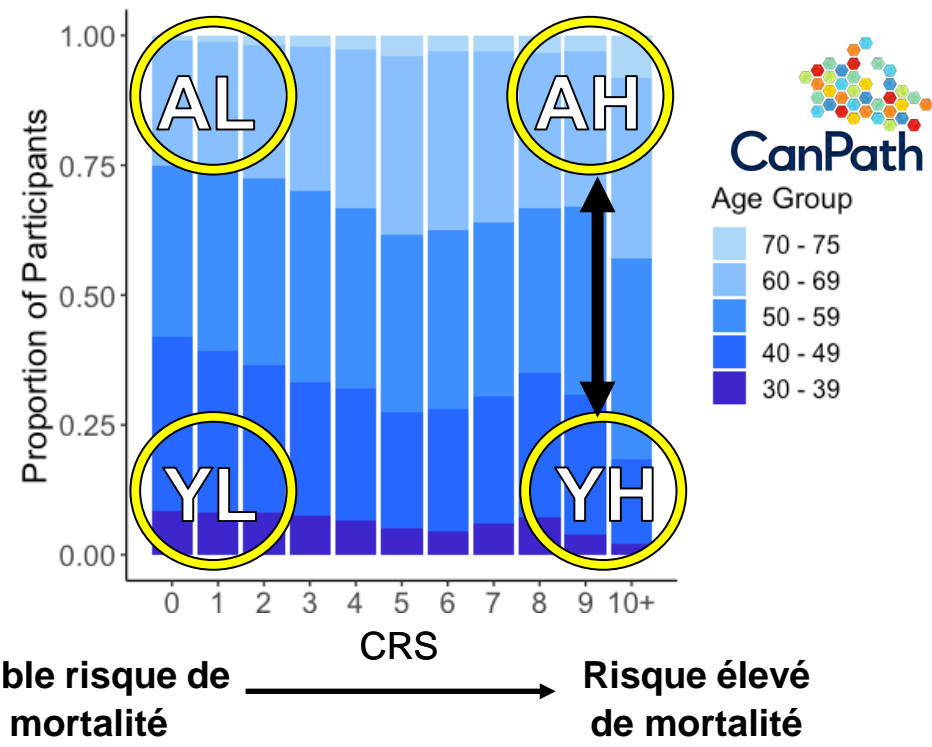


Hypothèse 1  
Mécanisme de protection : Le sang AL est différent du sang AH

Hypothèse 2  
Mécanisme de vieillissement en bonne santé : Le sang AL est similaire au sang YL



# Identifier les mécanismes du vieillissement en bonne santé dans le sang



Hypothèse 1  
Mécanisme de protection : Le sang AL est différent du sang AH

Hypothèse 2  
Mécanisme de vieillissement en bonne santé : Le sang AL est similaire au sang YL

Mécanisme de vieillissement accéléré : Le sang YH est similaire au sang AH



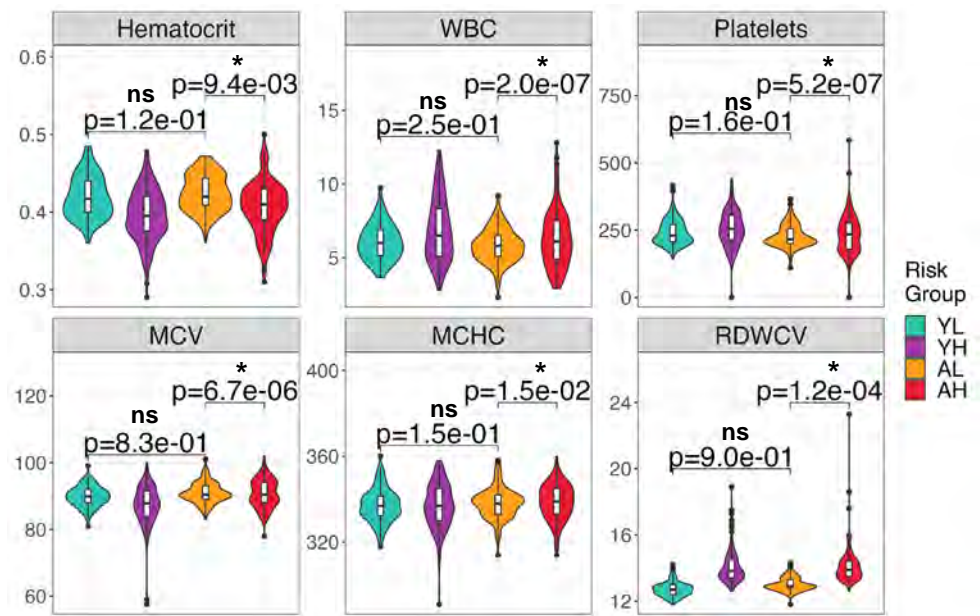
# La variance des phénotypes de cellules sanguines chez les individus âgés et jeunes à faible risque est plus faible que chez les individus à haut risque

Jeune : 30 – 45 ans

Âgé : 65 – 79 ans

Faible risque : CRS 0 – 3

Risque élevé : CRS 5+

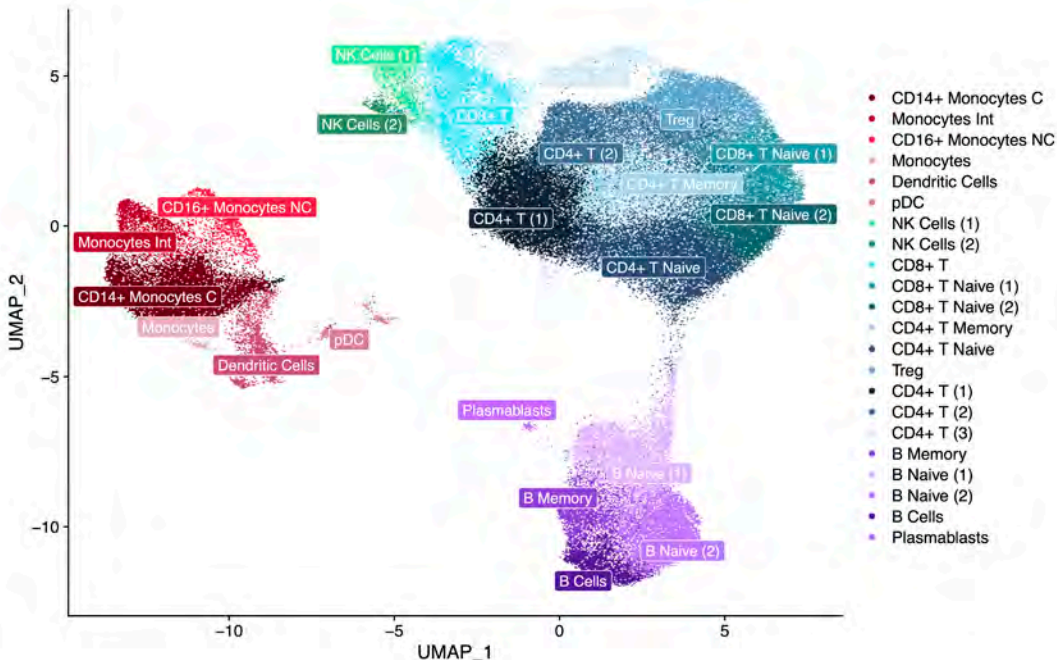
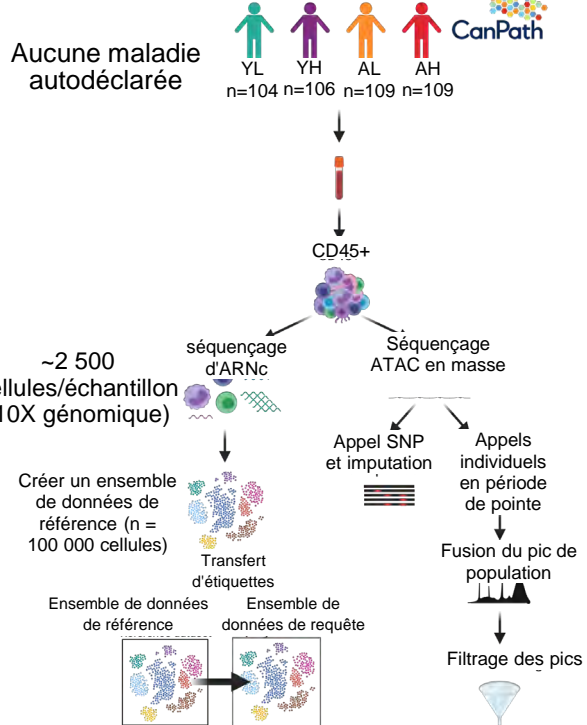


Valeurs p calculées à partir du test de variance de Levene



# Le séquençage de l'ARN unicellulaire identifie les principales populations de cellules sanguines à partir d'échantillons de sang conservés dans des biobanques

d



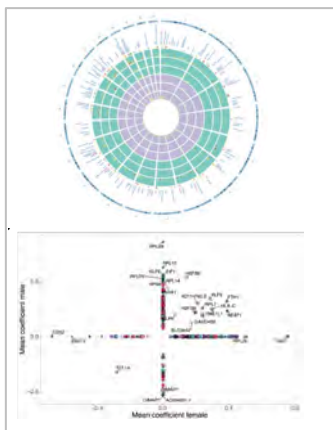
# Résumé



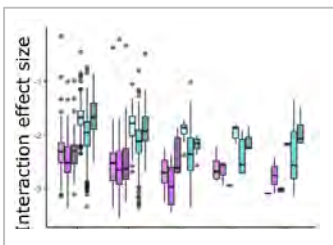
CanPath

Canadian Partnership  
for Tomorrow's Health

## Facteurs contribuant à un vieillissement sanguin sain



La variation **génétique** et **transcriptionnelle** liée au vieillissement sanguin sain est **spécifique au sexe et au type de cellule**.

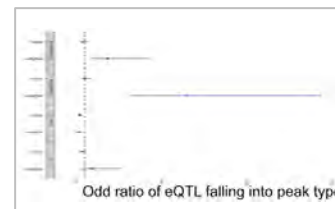


La **régulation génétique** de l'expression génique associée au SRC dans les **cellules innées** est plus forte et plus abondante.

## Mécanismes de vieillissement sanguin sain



Le **maintien** de l'**expression** génique est semblable aux à **celui des jeunes personnes**



Maintien de la **chromatine réprimée**

# CanPath est un partenariat entre les principaux organismes de santé d'un océan à l'autre



UNIVERSITY OF TORONTO  
DALLA LANA SCHOOL OF PUBLIC HEALTH

Hébergé par :

Québec / Génome

Canada En

partenariat avec :



Baillleurs de fonds  
nationaux :

CANADIAN PARTNERSHIP  
AGAINST CANCER



PARTENARIAT CANADIEN  
CONTRE LE CANCER

## Cohortes régionales



Hébergé par :



Baillleurs de fonds  
régionaux :



# Remerciements

## Awadalla Lab

Dr Philip Awadalla

Mawussé Agbessi

Jarry Barbier

Vanessa Bruat

Nicholas Cheng

Dre Marie-Julie Favé

Elias Gbeha

Heather Gibling

Michelle Harwood

Ido Nofech-Mozes

Tom Ouellette

Kimberley Skead

## Membres du comité

Dr John Dick

Dr Rayjean Hung

## Anciens membres du laboratoire

Dre Armande Ang Houle

Elizabeth Hall

Jasmina Uzunović

## Collaborateurs

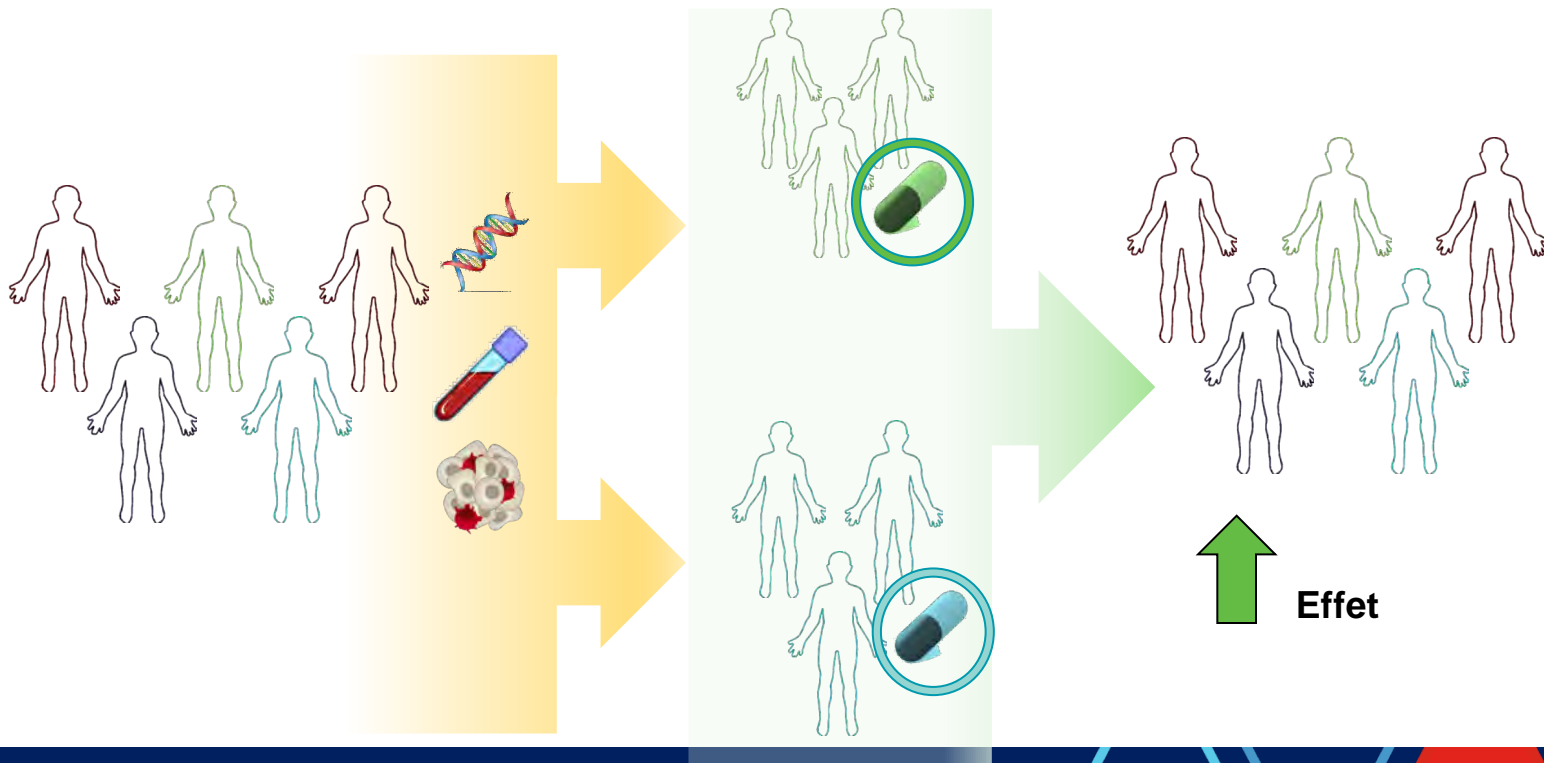
Dr David Soave



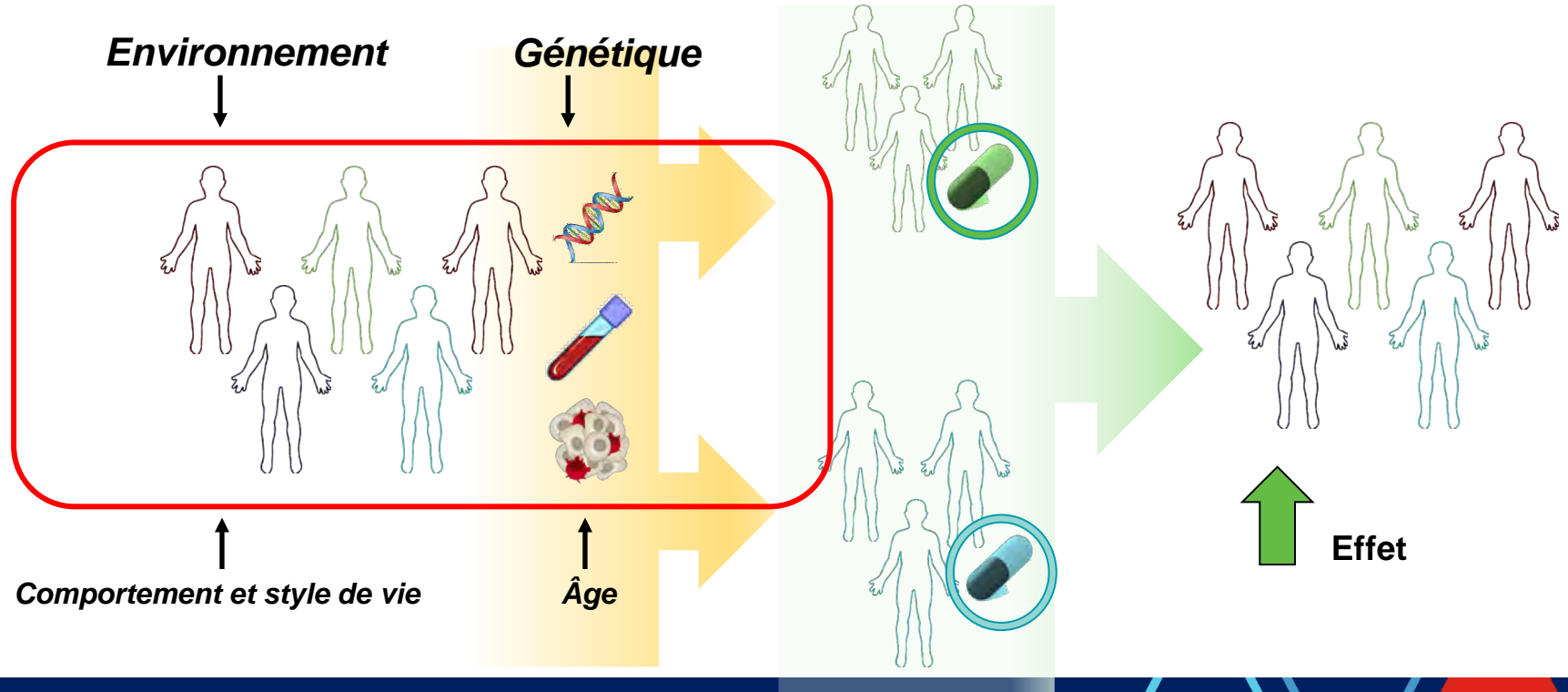




# Approches personnalisées pour améliorer les résultats en santé



# Approches personnalisées pour améliorer les résultats en santé



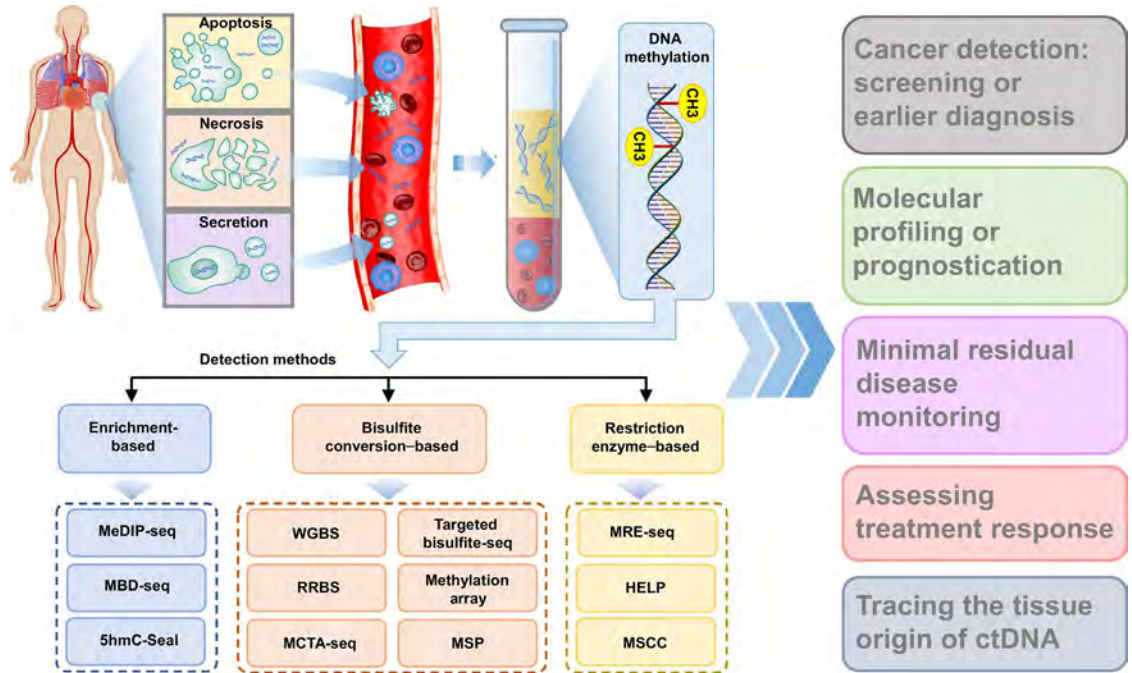
# Régions différentiellement méthylées dans l'ADN acellulaire

Sources de DMR dans le cfADN

1) Processus pathologique modifiant les profils de méthylation tissulaire ou immunitaire (p. ex., le cancer)

2) Augmentation de l'excrétion de cfADN à partir de tissus endommagés (p. ex., la transplantation d'organe)

3) Conséquence d'une exposition environnementale (p. ex., à l'alcool)



Luo et coll., 2021

# Intégration aux efforts internationaux

*Pour que le Canada soit concurrentiel dans la recherche en santé, il est essentiel de disposer d'une grande cohorte de population.*















## CanPath

La seule initiative canadienne travaillant avec d'autres grandes cohortes à travers le monde par le biais de l'IHCC (Consortium international des cohortes de 100K participants)



International 100K Cohort Consortium

## Partenariat canadien pour la santé de demain (CanPath)

- 23andMe 
- Biobanque du Japon 
- Biobanque Kadoorie de Chine 
- EPIC 
- Programme de recherche Kaiser Permanente 
- LifeGene 
- Programme Million Veteran 
- Étude Million Women 
- Étude Multiethnic Cohort 
- Initiative MyCode Community Health 
- Étude Nurses' Health (NHS/NHSII) 
- Initiative US Precision Medicine / All of Us 
- Projet de mégabanque médicale de Tohoku 
- Biobanque du Royaume-Uni 



- Cohort Name**
  - 23andMe
  - 45 and Up Study
  - AWI-Gen, University of the Witwatersrand, Johannesburg
  - 67 More
- Countries**
  - USA
  - UK
  - Japan
  - 36 More
- Genomic Data**
  - % Unknown
  - 1-25%
  - 76-100%
  - 3 More
- Genomic Data: WGS**
  - % Unknown
  - 1-25%
  - 0%
  - 2 More
- Genomic Data: WES**
  - % Unknown
  - 0%
  - 1-25%
  - 2 More



Showing 1 - 25 of 70 cohorts Columns

Cohort Name	Countries	Current Enrollment	Target Enrollment	Biospeci... Data	Genomic Data	Clinical Data	Demo... Data	imaging Data	Address or Geocode Data	Electron... Health Record Data	Data Sharing Potential	Cohort Ancestry: Asian	Cohort Ancestry: Black, African America... or African	Coh Ance... or W
Africa Health ...	South Africa	130000	130000	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	✗	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% U
All of Us / NIH	USA	330000	1000000	76-100%	76-100%	76-100%	✓	0%	76-100%	76-100%	76-100%	1-25%	1-25%	26-5
BioVU Vander...	USA	244000		% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	✗	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% U
Biobank Japan	Japan	270000	270000	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	✗	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	0%	% Unkn...	% Unkn...	% U
CONSTANCES	France	220000		26-50%	1-25%	76-100%	✗	0%	76-100%	76-100%	76-100%	1-25%	1-25%	76-1
California Tea...	USA	133477		% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	✗	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	% U
Canadian Part...	Canada	333000	350000	51-75%	26-50%	76-100%	✓	1-25%	76-100%	76-100%	76-100%	1-25%	1-25%	51-7
Cancer Preven...	USA	184194		% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	✗	% Unkn...	% Unkn...	% Unkn...	0%	% Unkn...	% Unkn...	% U
Center for Ap...	USA, Mexico, Brazil, Europe	130000	1000000	76-100%	76-100%	76-100%	✓	76-100%	76-100%	76-100%	76-100%	1-25%	26-50%	26-5

Show 25 rows << < 1 2 3 > >>



# Prédire les résultats pour la santé à partir de l'évolution hématoïétique

**KIMBERLEY SKEAD**

DÉPARTEMENT DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE, UNIVERSITÉ DE TORONTO, ET  
INSTITUT ONTARIEN DE RECHERCHE SUR LE CANCER

**COORDONNATRICE SCIENTIFIQUE NATIONALE, PARTENARIAT CANADIEN POUR LA  
SANTÉ DE DEMAIN (CANPATH)**



**AWADALLA LAB**

Pioneering Genomics for Precision Health.



UNIVERSITY OF  
TORONTO

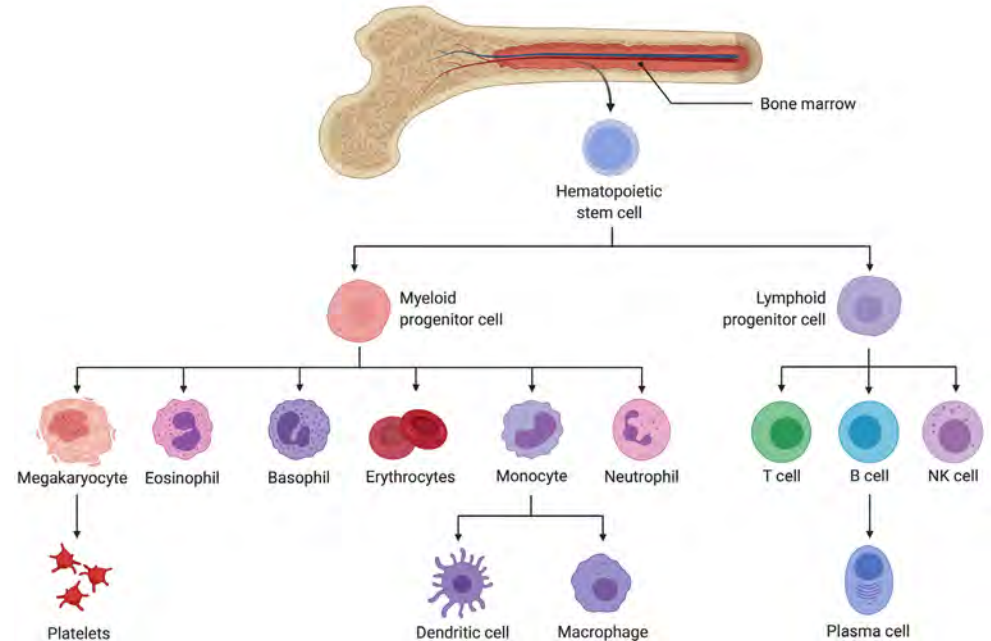


for tomorrow's Health  
**CanPath**



# Les mutations somatiques s'accumulent dans notre sang au fil du temps

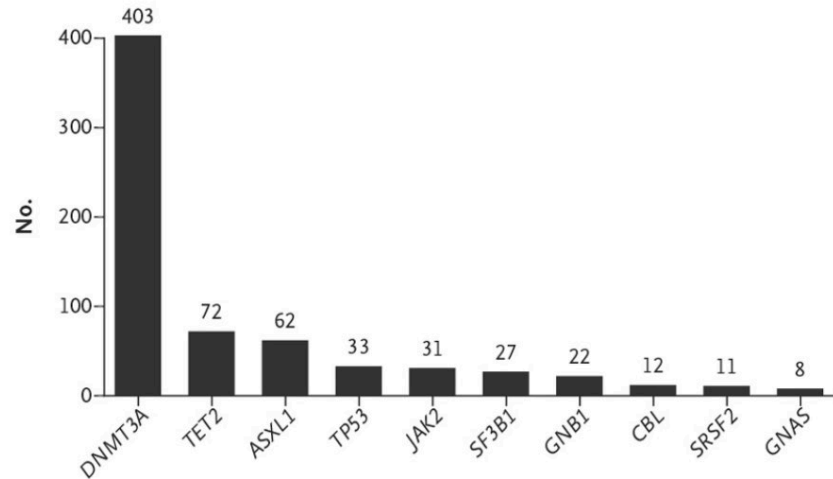
- Hiérarchie des cellules sanguines dérivée de **populations de cellules souches** (HSC)
- Les populations de HSC sont très étroitement réglementées.
- **Hématopoïèse clonale liée à l'âge (HCLA)** : Expansion préférentielle des cellules sanguines porteuses de mutations somatiques récurrentes.
- L'HCLA est presque inévitable chez les personnes âgées.
- Risque accru de **cancers et potentiellement d'autres maladies chroniques**.





# Les mutations somatiques s'accumulent dans notre sang au fil du temps

- Hiérarchie des cellules sanguines dérivée de **populations de cellules souches** (HSC)
- Les populations de HSC sont très étroitement réglementées.
- **Hématopoïèse clonale liée à l'âge (HCLA)** : expansion préférentielle des cellules sanguines porteuses de mutations somatiques récurrentes
- L'HCLA est presque inévitable chez les personnes âgées.
- Risque accru de **cancers et de maladies cardiovasculaires**





# Interaction des pressions évolutives dans les résultats pour la forme du sang à mesure que nous vieillissons

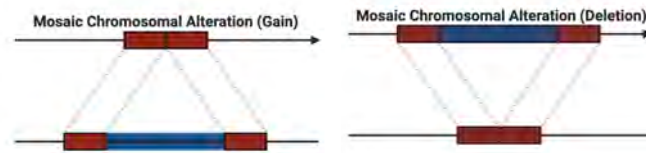


Comment notre sang évolue-t-il au fur et à mesure que nous progressons vers la maladie?



Skead, K. et coll., *Nature Communications*, 2021

Pourquoi les grandes mutations sont-elles tolérées dans notre sang?



Skead, K. et coll., sous examen à *Nature Genetics*

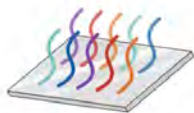


# Pourquoi les grandes mutations sont-elles tolérées dans notre sang?

## Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations

[Po-Ru Loh](#) ✉, [Giulio Genovese](#) ✉, [Robert E. Handsaker](#), [Hilary K. Finucane](#), [Yakir A. Reshef](#), [Pier Francesco Palamara](#), [Brenda M. Birmann](#), [Michael E. Talkowski](#), [Samuel F. Bakhoum](#), [Steven A. McCarroll](#) ✉ & [Alkes L. Price](#) ✉

*Nature* **559**, 350–355 (2018) | [Cite this article](#)



Réseau de génotypes

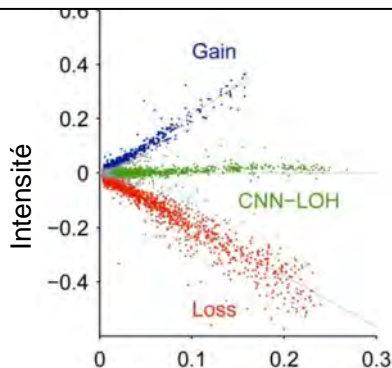


Figure adaptée de Loh, P. et coll., 2018

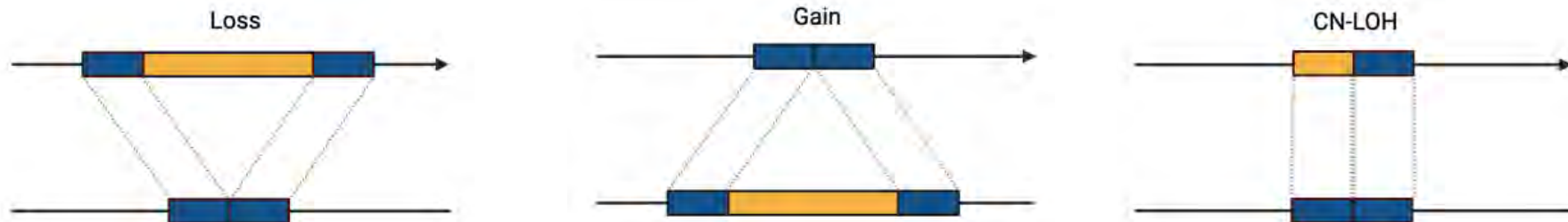
# Pourquoi les grandes mutations sont-elles tolérées dans notre sang?

## Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations

[Po-Ru Loh](#) ✉, [Giulio Genovese](#) ✉, [Robert E. Handsaker](#), [Hilary K. Finucane](#), [Yakir A. Reshef](#), [Pier Francesco Palamara](#), [Brenda M. Birmann](#), [Michael E. Talkowski](#), [Samuel F. Bakhoun](#), [Steven A. McCarroll](#) ✉ & [Alkes L. Price](#) ✉

*Nature* **559**, 350–355 (2018) | [Cite this article](#)

- Des altérations chromosomiques en mosaïque (ACm) ont été observées dans environ **5 % de la population**.



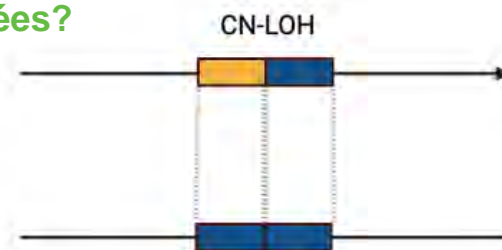
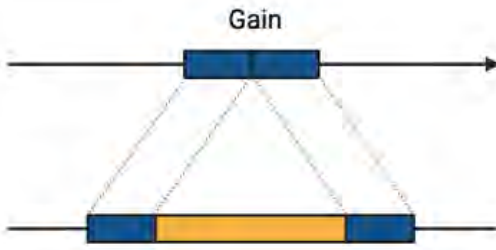
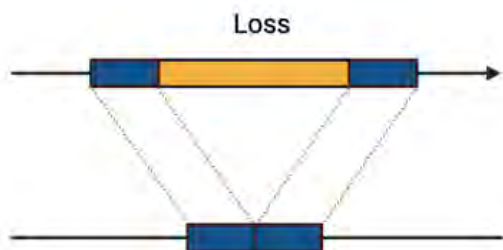
# Pourquoi les grandes mutations sont-elles tolérées dans notre sang?

## Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations

[Po-Ru Loh](#) ✉, [Giulio Genovese](#) ✉, [Robert E. Handsaker](#), [Hilary K. Finucane](#), [Yakir A. Reshef](#), [Pier Francesco Palamara](#), [Brenda M. Birmann](#), [Michael E. Talkowski](#), [Samuel F. Bakhoun](#), [Steven A. McCarroll](#) ✉ & [Alkes L. Price](#) ✉

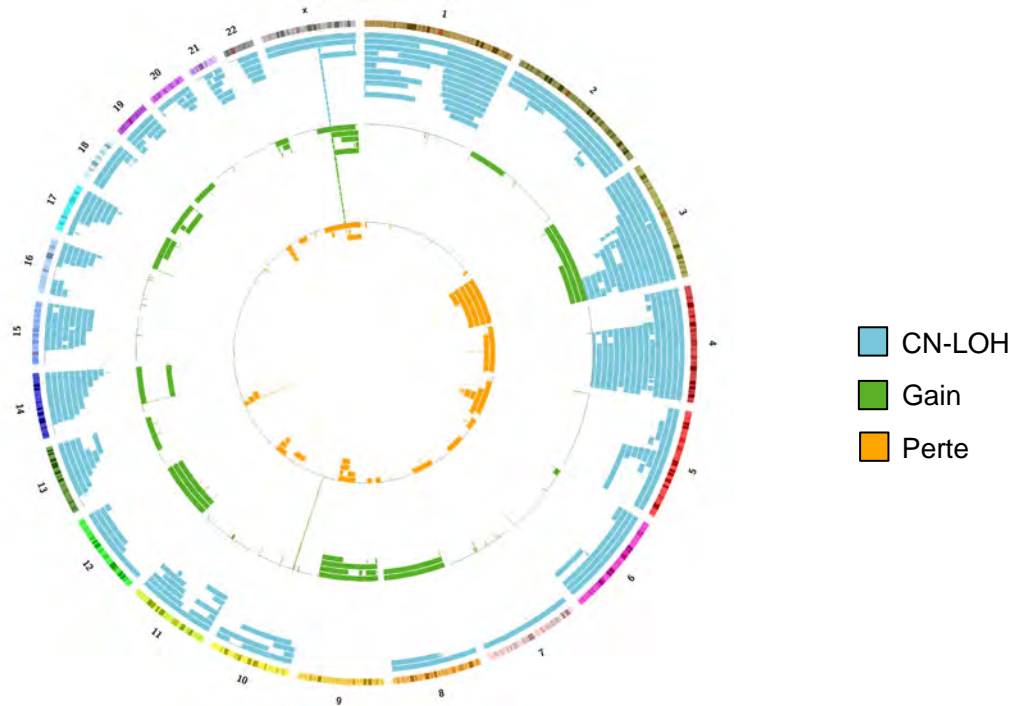
*Nature* **559**, 350–355 (2018) | [Cite this article](#)

- Des altérations chromosomiques en mosaïque (ACm) ont été trouvées dans environ **5 % de la population**.
- **La sélection joue-t-elle un rôle dans le maintien des mutations somatiques dans le sang; pourquoi les grandes ACm sont-elles tolérées?**



# L'HCLA attribuable aux altérations chromosomiques en mosaïque est trois fois plus fréquente qu'on ne l'estimait précédemment.

Les altérations chromosomiques en mosaïque ont été identifiées à partir de données de faisceaux de génotypage provenant de quelque 14 000 individus.

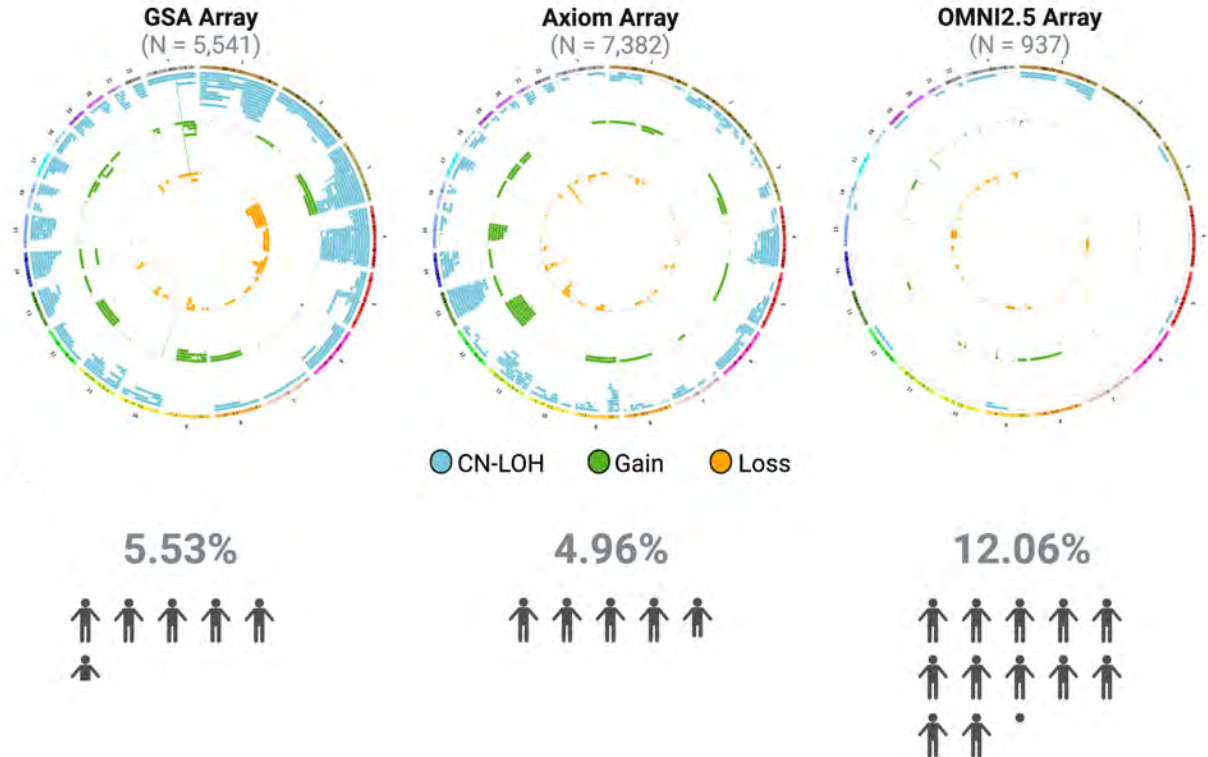




# L'HCLA attribuable aux altérations chromosomiques en mosaïque est trois fois plus fréquente qu'on ne l'estimait précédemment.

Les altérations chromosomiques en mosaïque ont été identifiées à partir de données de réseaux de génotypage provenant de quelque 14 000 individus.

**Nous obtenons une prévalence plus élevée d'ACm (2.5x)** que signalé précédemment en utilisant des faisceaux de séquençage plus denses.



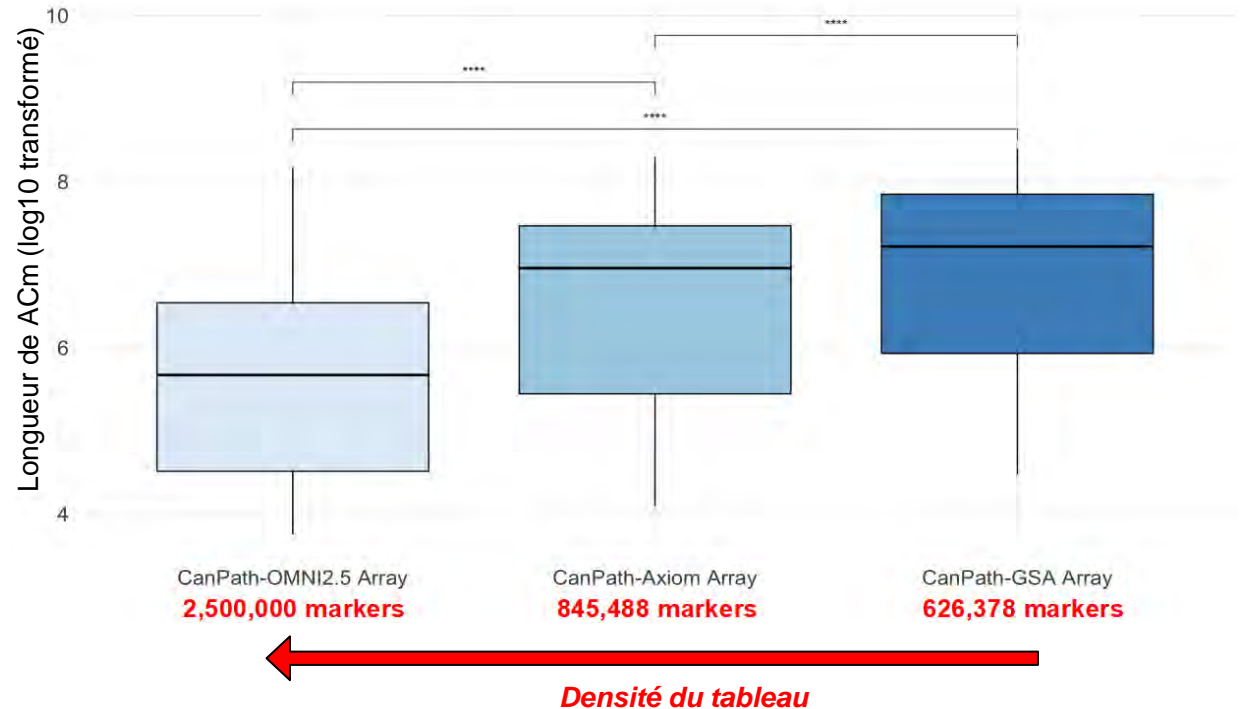


# L'HCLA attribuable aux altérations chromosomiques en mosaïque est trois fois plus fréquente qu'on ne l'estimait précédemment.

Les altérations chromosomiques en mosaïque ont été identifiées à partir de données de faisceaux de génotypage provenant de quelque 14 000 individus.

**Nous observons une prévalence plus élevée d'ACm (3x)** que signalé précédemment en utilisant des faisceaux de séquençage plus denses.

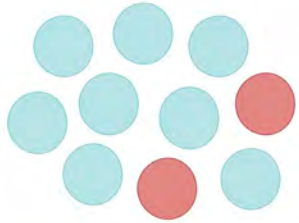
**Des matrices à plus grande densité nous permettent de détecter des ACm de plus petite taille** qui n'ont pas été remarquées précédemment.



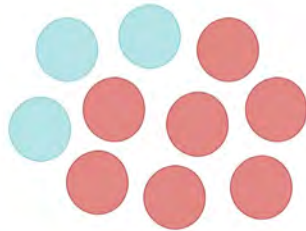


# Déterminer l'impact de la sélection sur la formation de l'accumulation d'ACm dans le sang

*Faible fraction cellulaire*



*Forte fraction cellulaire*

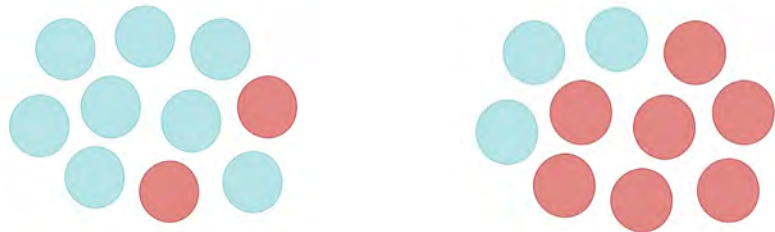


 Cellule avec ACm     Cellule sans ACm



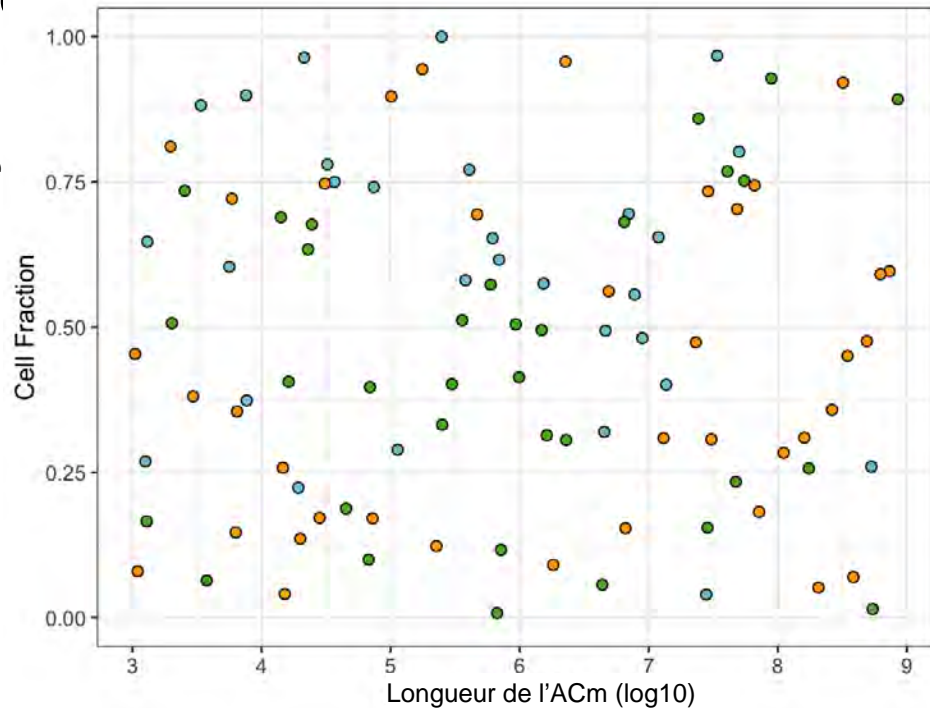
# Déterminer l'impact de la sélection sur la formation de l'accumulation d'ACm dans l'

*Faible fraction cellulaire*    *Grande fraction cellulaire*



 Cellule avec ACm     Cellule sans ACm

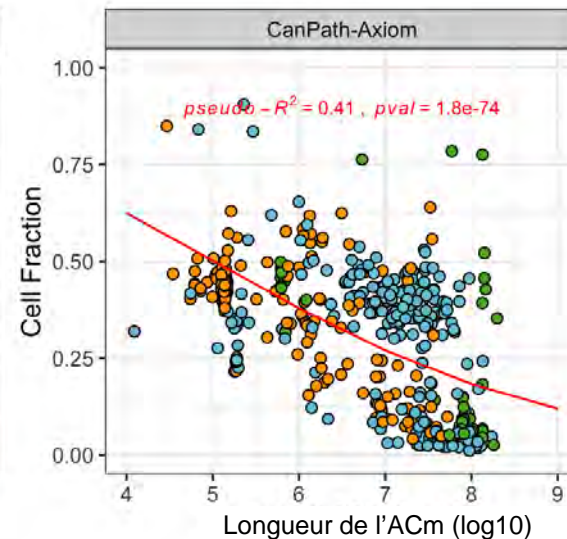
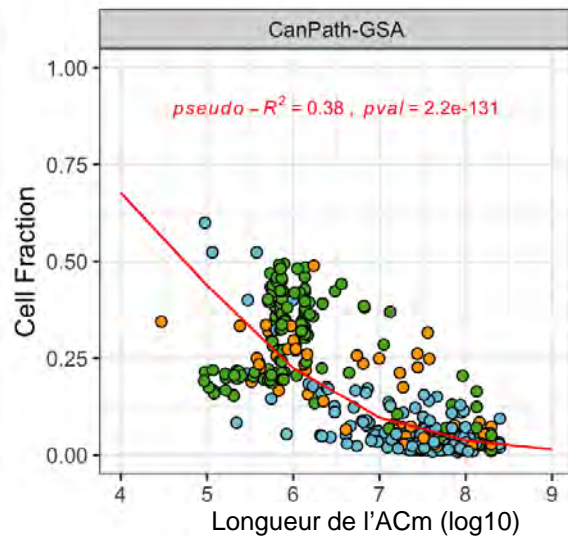
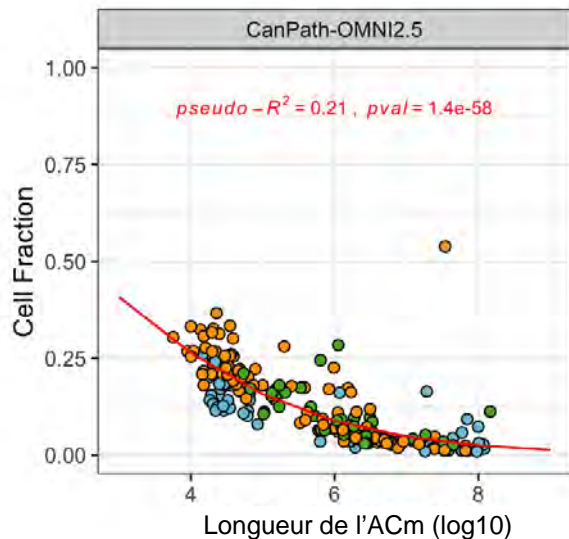
Dans un **modèle d'évolution neutre**, on ne s'attendrait pas à observer un **lien** entre la fréquence d'un ACm et la taille d'un ACm.





## Des altérations chromosomiques en mosaïque plus importantes sont observées à basses fréquences dans le pool hématoïétique

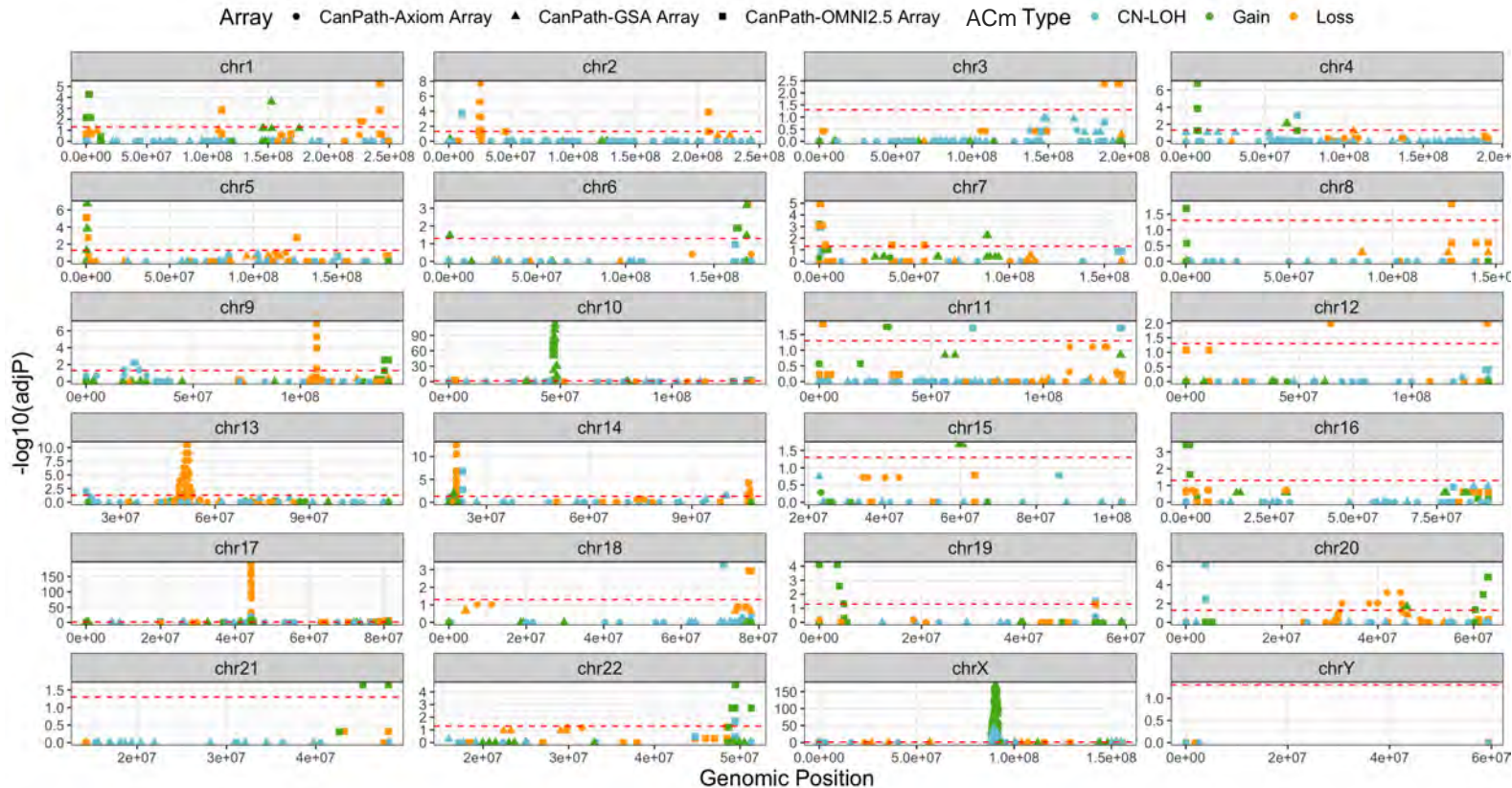
- La taille des ACm a un impact sur la fréquence à laquelle ils se séparent dans notre sang.
- **La sélection négative joue un rôle dans la suppression des grandes ACm** de la population hématoïétique.



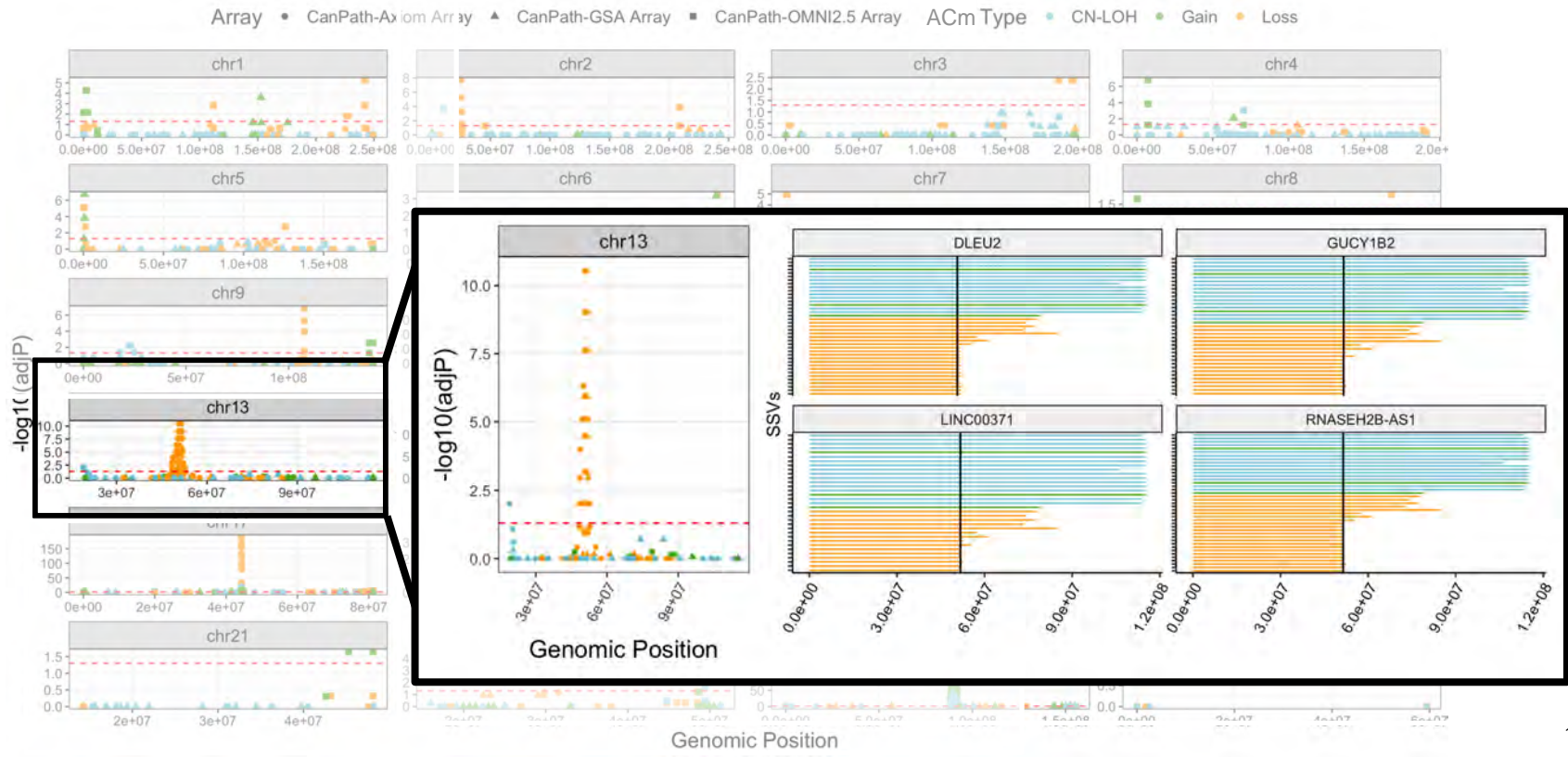
■ CN-LOH    ■ Gain    ■ Perte



# L'approche de point chaud à l'échelle du génome détecte les régions qui abritent une charge élevée d'altérations chromosomiques en mosaïque

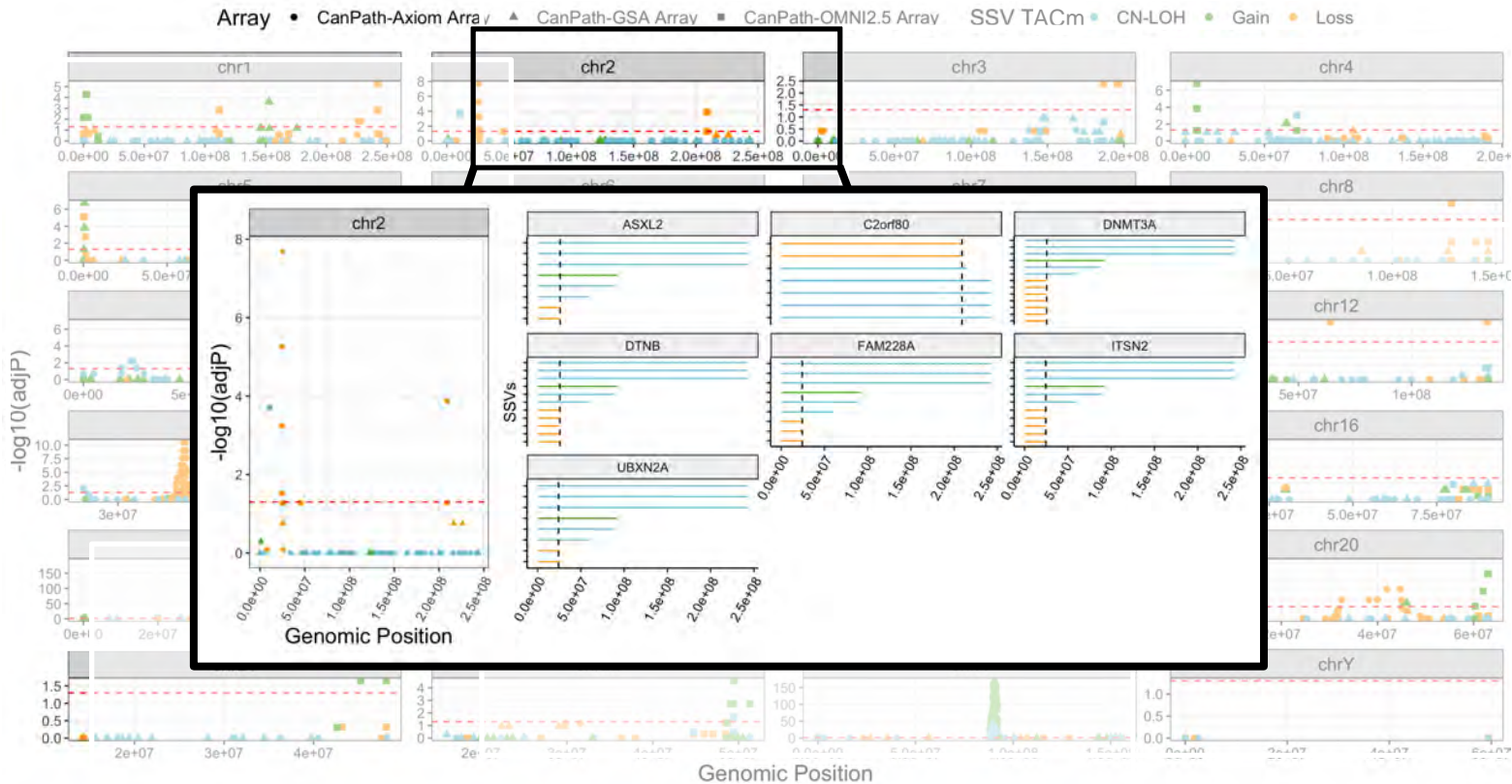


# Les ACm s'accumulent dans les gènes HCLA et associés au cancer





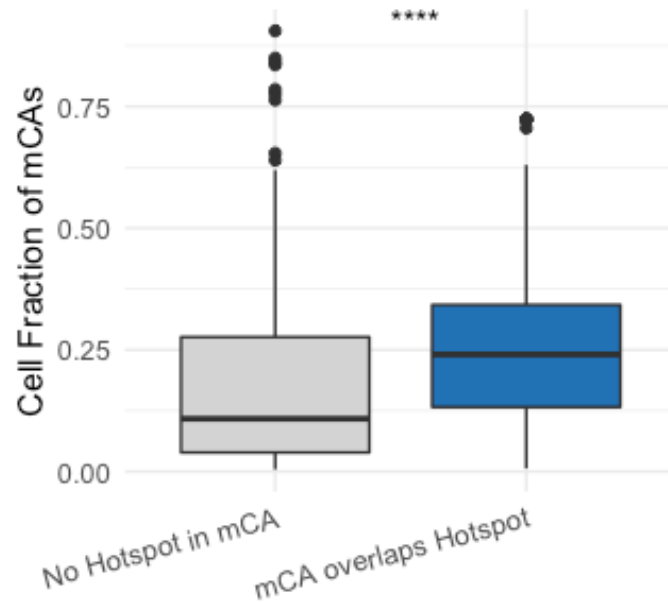
# Les ACm s'accumulent dans les gènes HCLA et associés au cancer





# Les points chauds d'ACm suggèrent que la sélection positive façonne la rétention et les fréquences d'ACm dans le génome.

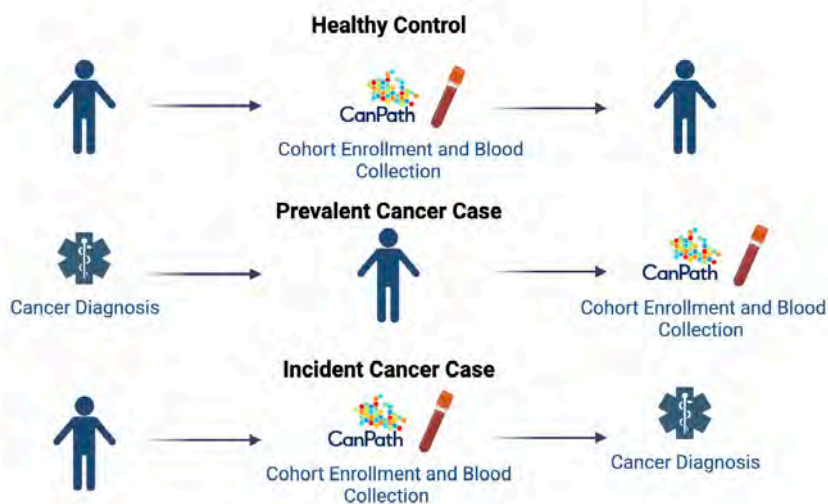
- Les ACm s'accumulent dans les HCLA et les gènes associés au cancer.
- Les ACm qui chevauchent au moins un point chaud ont une fraction cellulaire significativement plus élevée que les ACm qui ne chevauchent pas de point chaud.
- La sélection positive peut retenir des fractions cellulaires à des fréquences plus élevées dans certaines régions du génome.





# Les personnes ayant au moins un ACm courent un risque significativement plus élevé d'évoluer vers un cancer du sang

Presque tous les participants à CanPath ont consenti aux couplages avec les données administratives sur leur santé

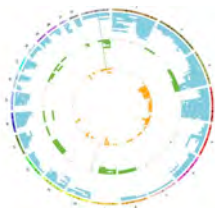


Variable	N	Hazard ratio	p
Number of mCAs	0	7306	Reference
	1-2	272	5.06 (2.47, 10.38) <0.001
	3+	18	26.80 (8.30, 86.56) <0.001
Age	7596	1.08 (1.04, 1.12) <0.001	
Sex	FEMALE	4721	Reference
	MALE	2875	2.63 (1.52, 4.56) <0.001

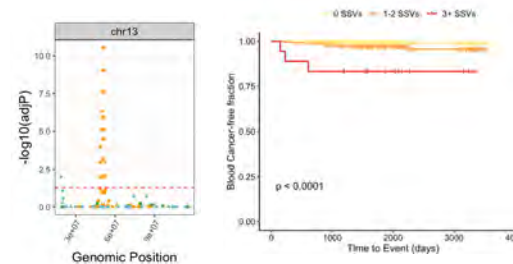




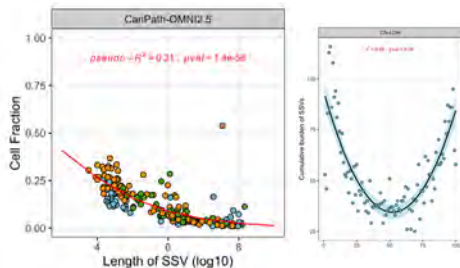
# Points clés à retenir



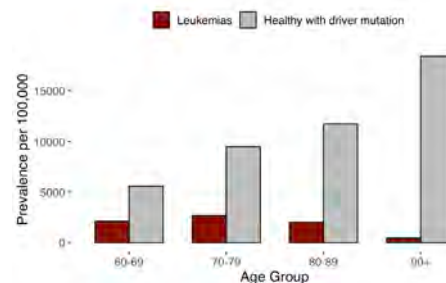
L'HCLA associé à la ACm est beaucoup plus fréquent dans la population qu'on ne l'avait estimé précédemment.



Les ACm sont préférentiellement retenues dans les régions impliquées dans le cancer et l'HCLA et sont associés à un plus grand risque de cancer.



La sélection joue un rôle dans le maintien de la variabilité structurelle de la population et dans la détermination de l'impact des ACm sur l'expression génique.



L'interrogation des spectres mutationnels à travers une lentille multi-omique peut faire ressortir l'impact des mutations somatiques sur le risque de cancer.



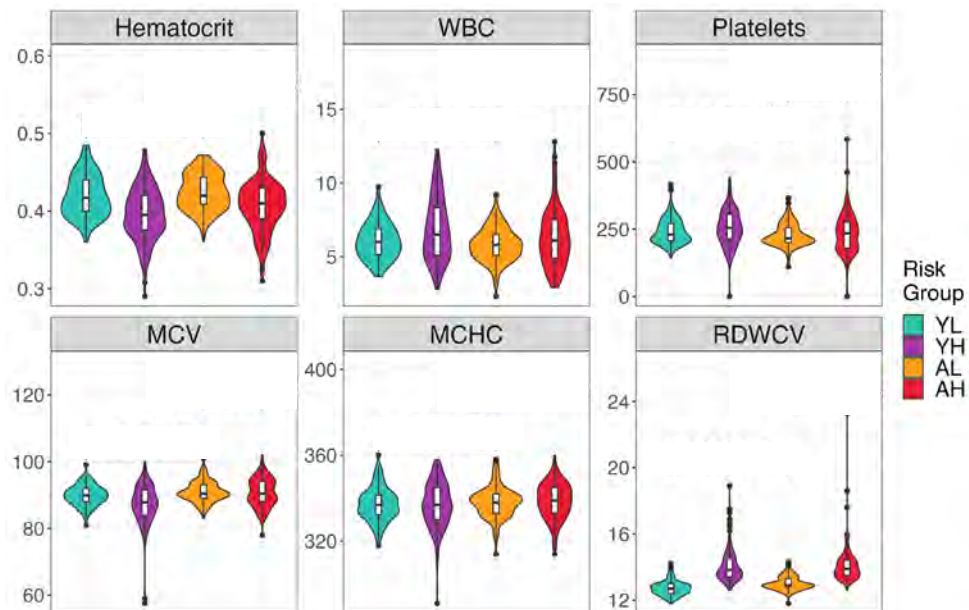
# La variance des phénotypes des cellules sanguines chez les individus âgés et jeunes à faible risque est moins élevée que chez ceux à haut risque.

Jeune : 30 – 45 ans

Âgé : 65 – 79 ans

Faible risque : CRS 0 – 3

Risque élevé : CRS 5+



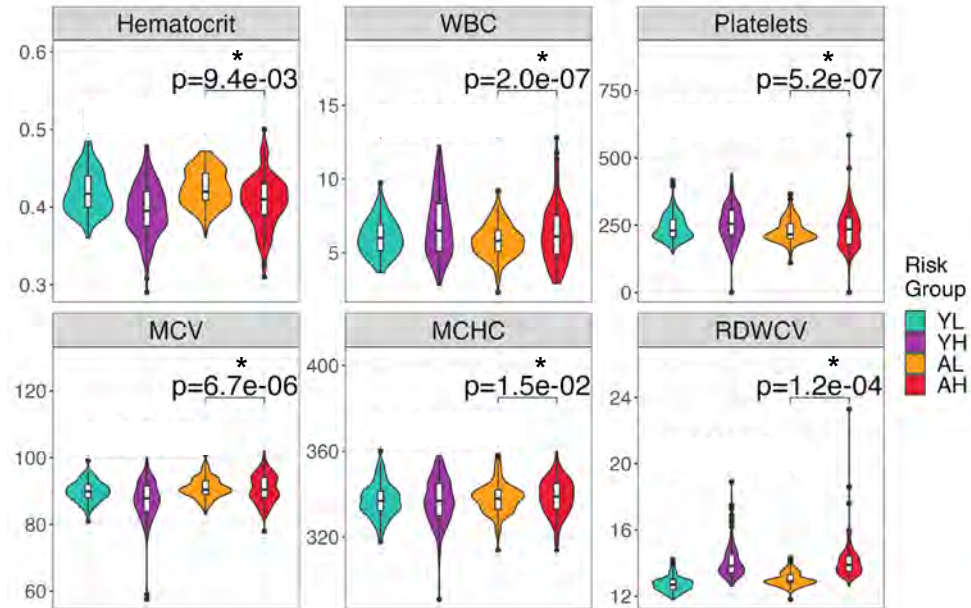
Valeurs de  $p$  calculées à partir du test de variance de Levene



# La variance des phénotypes des cellules sanguines chez les individus âgés et jeunes à faible risque est moins élevée que chez ceux à haut risque.

Jeune : 30 – 45 ans  
Âgé : 65 – 79 ans

Faible risque : CRS 0 – 3  
Risque élevé : CRS 5+



Valeurs de p calculées à partir du test de variance de Levene