

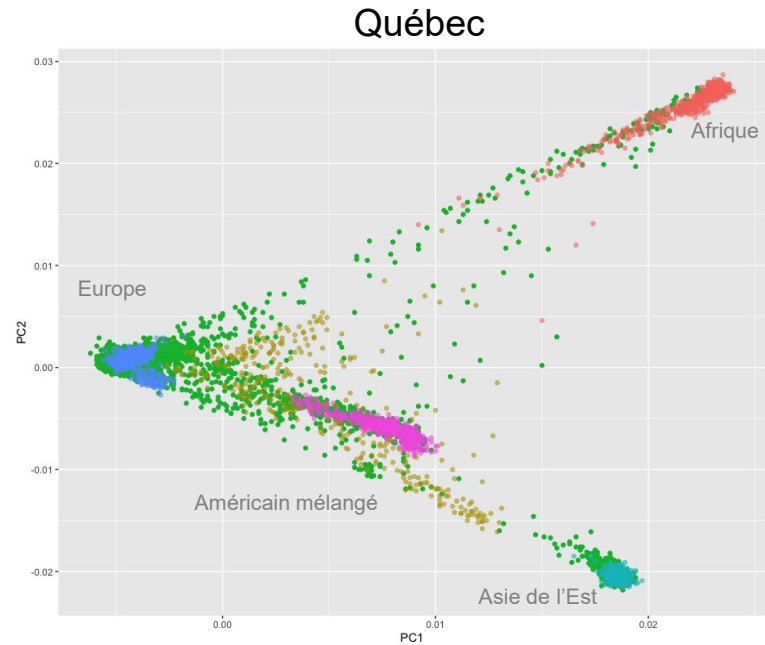
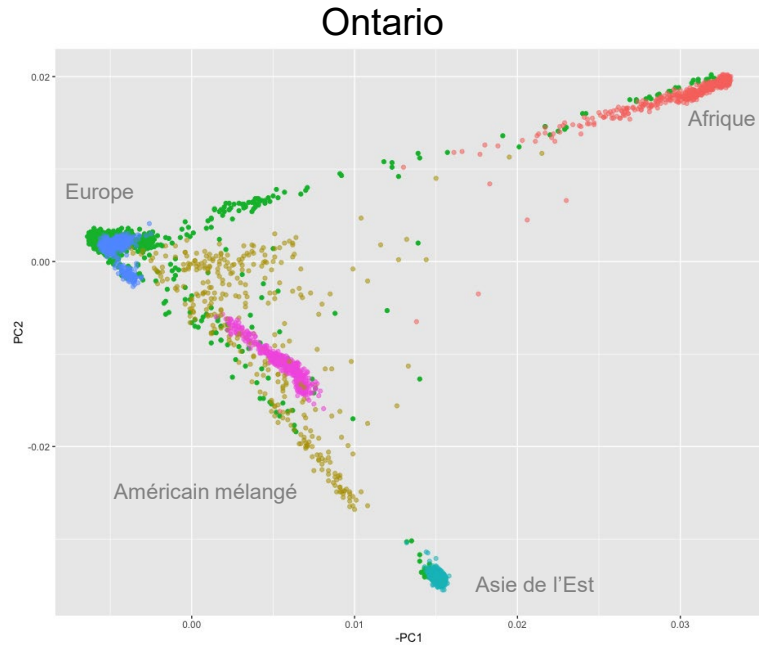
Institut ontarien de recherche sur le cancer

Des gènes à l'environnement : Explorer les
facteurs de risque de la maladie à l'aide de
grandes cohortes de population

Marie-Julie Favé, Ph. D.

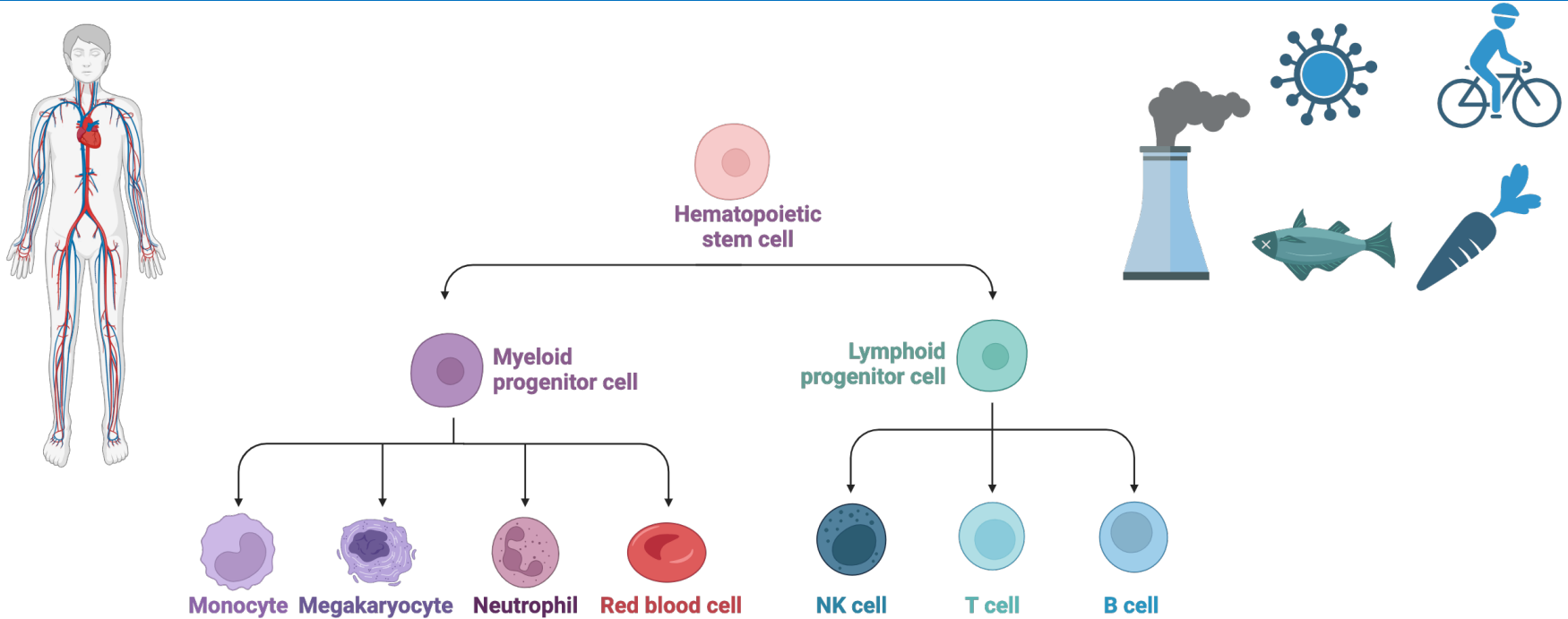


Diversité génétique de CanPath en date de juillet 2024 (ÉSO et CaG)



Les graphiques PC incluent des personnes du projet 1000 Genomes pour inférer l'ascendance.

Hématopoïèse : La fabrication du sang et des cellules immunitaires circulantes



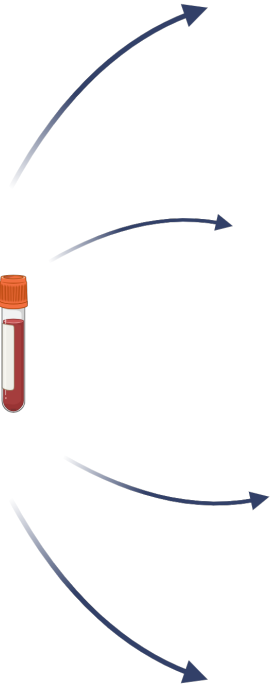
Le sang et les cellules immunitaires circulantes sont des messagers en déplacement dans votre corps.



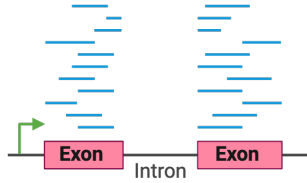
Environnements contrastés, effets génétiques fondateurs et prévalence de la maladie
La population du Québec en tant que laboratoire naturel



300,000
Canadians



Genome Wide Genotyping
~70K participants as of this winter



Bulk RNA sequencing

1,000
participants



Health history questionnaire
Physical measures
Arterial stiffness
Respiratory function
Complete Blood Count



Built environment
Air composition
For every month and year per 3-digit postal code



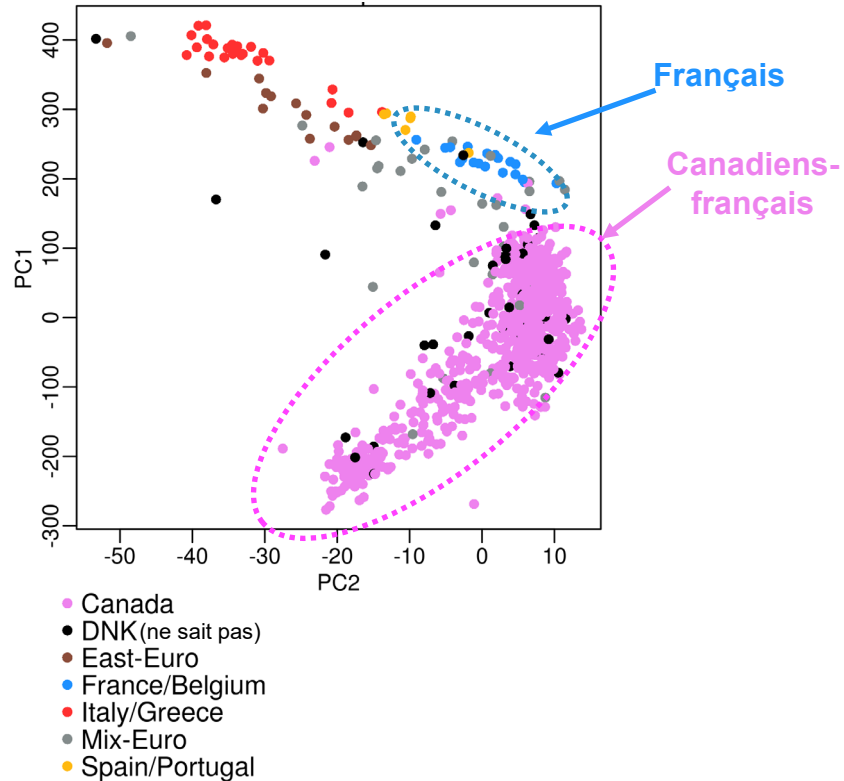
Tom. XIV.

N^o 15.

Les fréquences d'allèles chez les Canadiens-français divergent de celles des Européens



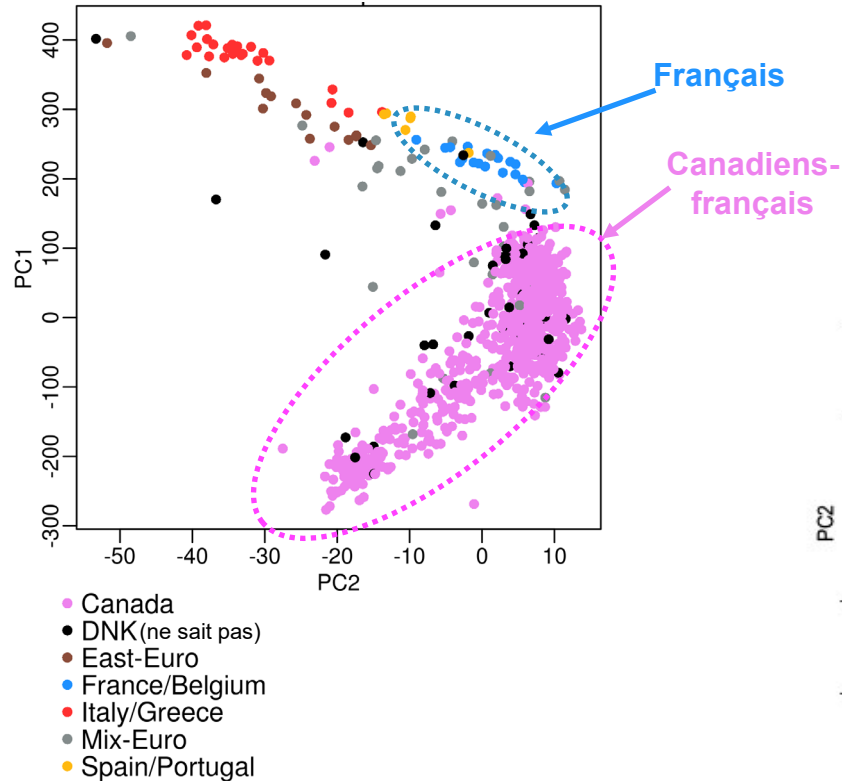
Génotypage
Illumina Omni 2.5
~2,5 millions de SNP



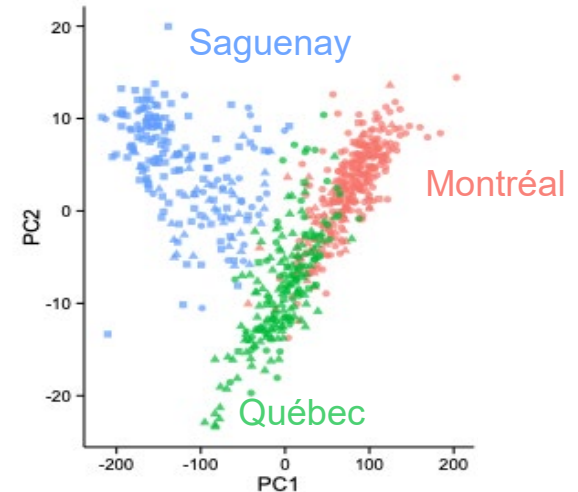
Les fréquences d'allèles chez les Canadiens-français divergent de celles des Européens



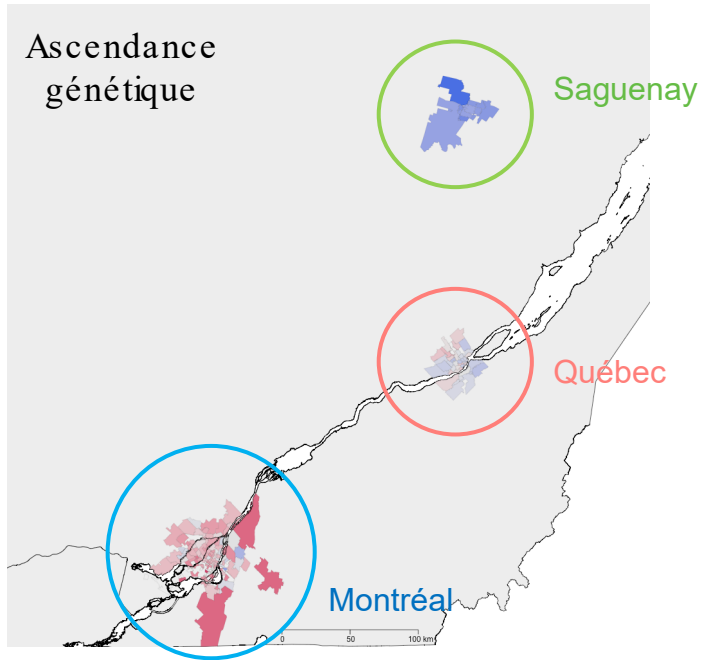
Génotypage
Illumina Omni 2.5
~2,5 millions de SNP



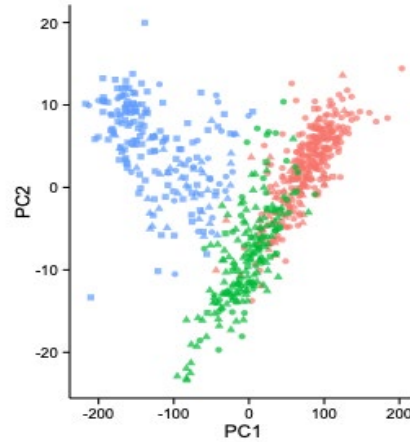
ACP d'ascendance régionale



Ascendances régionales chez les Canadiens-français



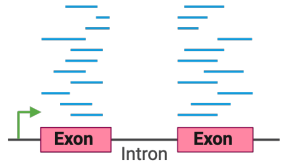
ACP d'ascendance régionale



Des études antérieures et ultérieures ont montré que les gènes canadiens-français sont le reflet de la géographie du Québec et de l'histoire démographique des goulets d'étranglement séquentiels.

Anderson-Trocmé, 2023; Gauvin et coll., 2014; Roy-Gagnon et coll., 2011

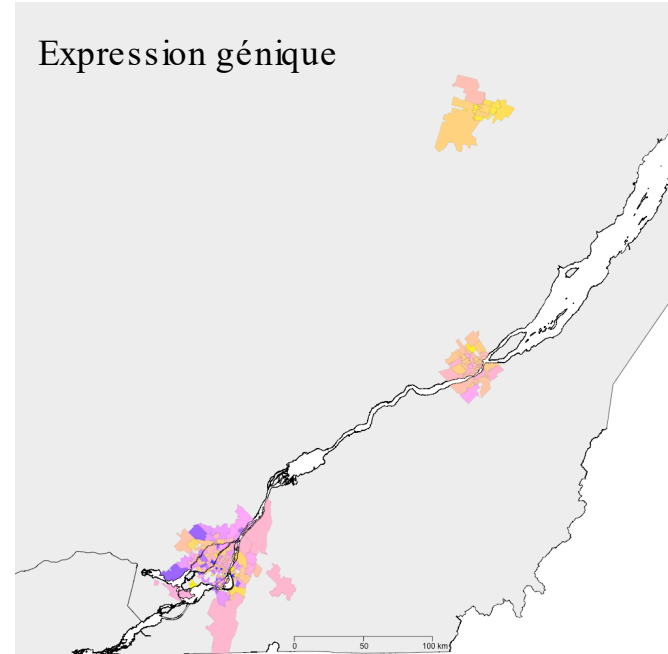
L'expression génique varie d'une région à l'autre



Bulk RNA sequencing

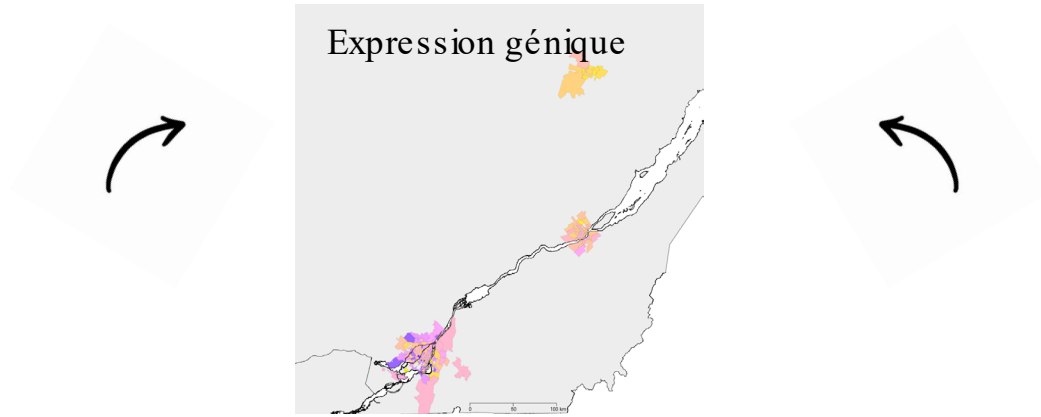
1,000
participants

~17 000 gènes exprimés

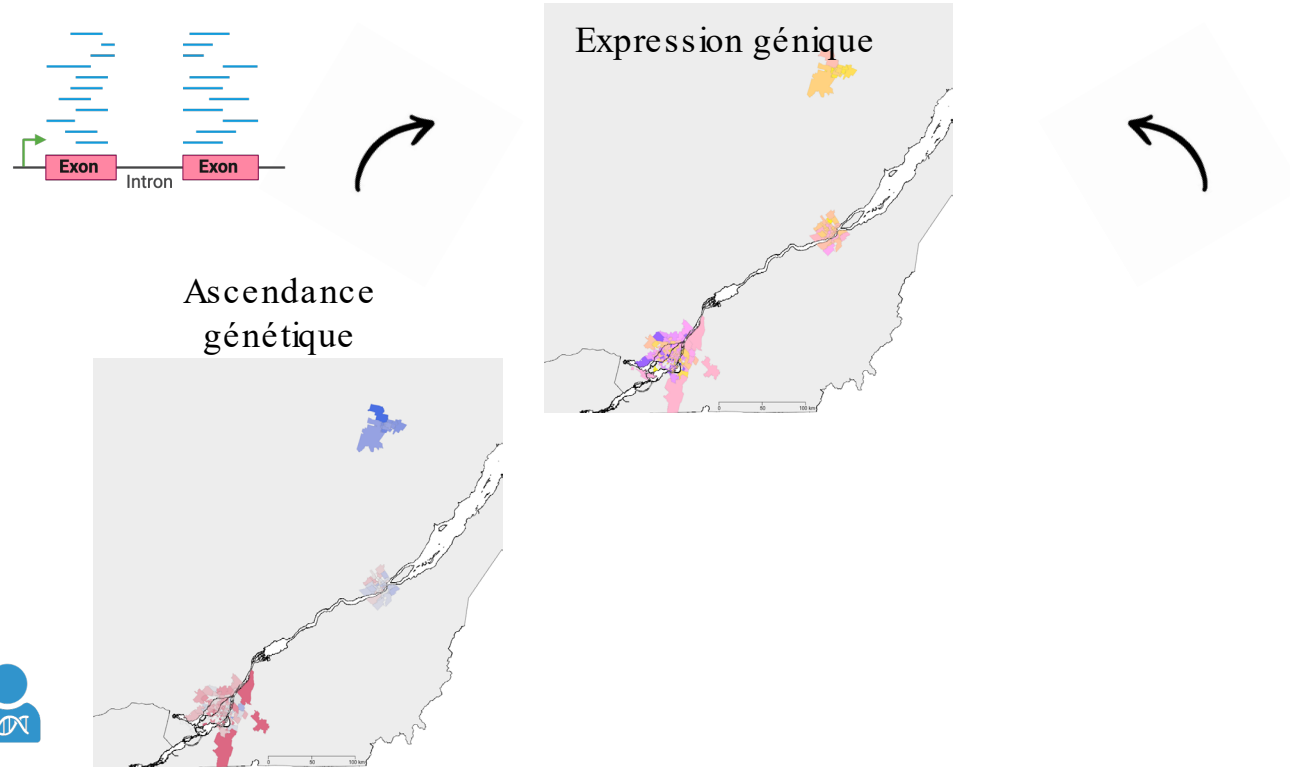


Valeur moyenne de PC1 à partir de l'expression génique

Qu'est-ce qui détermine ce profil d'expression génique?

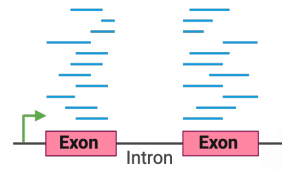


Qu'est-ce qui détermine ce profil d'expression génique?

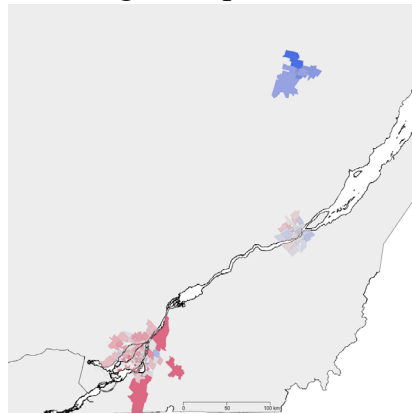


Couleur = valeur de PC1 pour le type de données

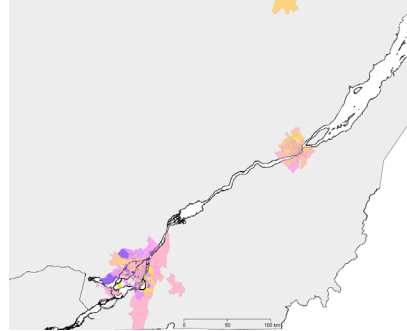
Qu'est-ce qui détermine ce profil d'expression génique?



Ascendance
génétique



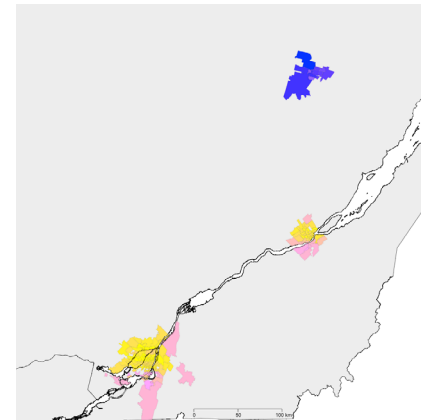
Expression génique



La variation de l'expression
génique est-elle modulée par
l'ascendance génétique ou
l'environnement partagé (ville)?



Environnement

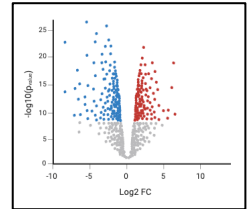


Couleur = valeur de PC1 pour le type de données



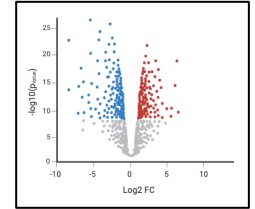
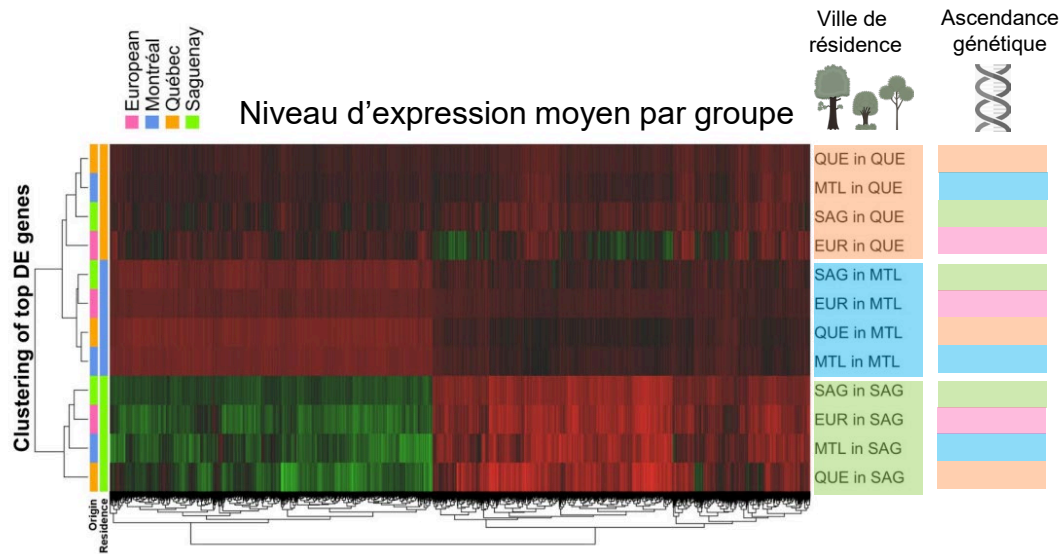
L'environnement a un impact considérable sur l'expression génique

15 comparaisons par paires de l'ascendance génétique par rapport à la ville de résidence actuelle
Analyses différentielles de l'expression génique (modèles de régression binomiale négative)



L'environnement a un impact considérable sur l'expression génique

15 Comparaisons par paires de l'ascendance génétique par rapport à la ville de résidence actuelle
Analyses différentielles de l'expression génique (modèles de régression binomiale négative)

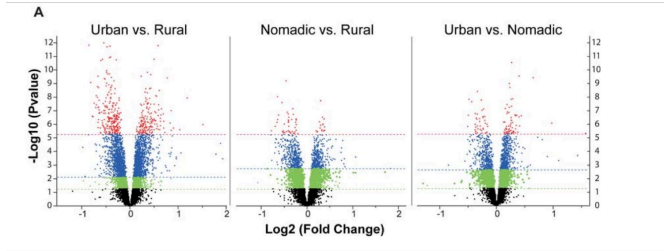


Enrichissement des gènes impliqués dans le transport et les échanges de gaz, les voies GPCR et les voies inflammatoires

Principaux gènes exprimés différemment (n = 170)

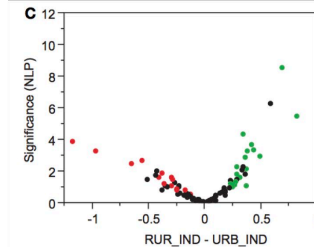
Groupe d'expression génétique par environnement et non par ascendance

Morocco



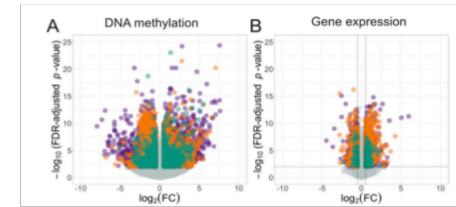
Idaghdour et coll., 2008, 2009

Fiji



Nath et coll., 2012

Indonesia

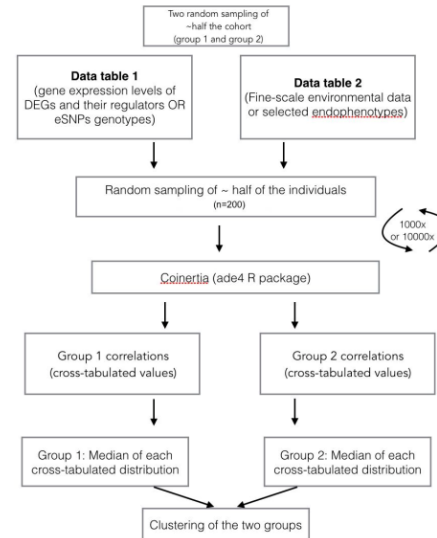


Natri et coll., 2020

Covariation de l'expression, des variables environnementales et des mesures cliniques

L'analyse de co-inertie est une méthode multivariée permettant de coupler deux tableaux (avec un grand nombre de fonctionnalités)

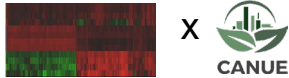
Dr Fabien Lamaze



Covariation de l'expression, des variables environnementales et des mesures cliniques

L'analyse de co-inertie est une méthode multivariée permettant de coupler deux tableaux (avec un grand nombre de fonctionnalités)

CoIA



DEG et environnement

Des gènes exprimés de manière différentielle entre les régions sont associés avec des mesures de la composition de l'air : PM_{2,5} / NO₂ / SO₂ (concentration moyenne deux semaines avant la prise de l'échantillon de sang)

Enrichi dans les voies de coagulation

Caractéristiques cliniques et environnement

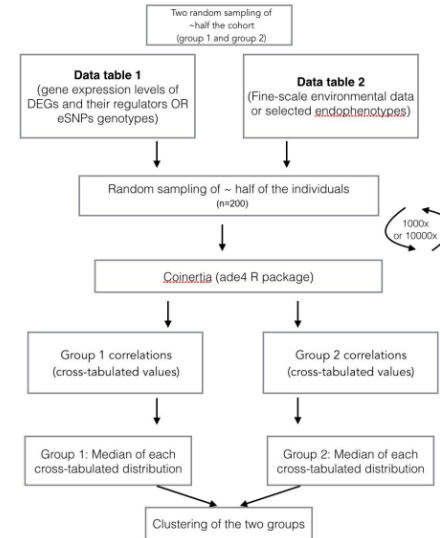
Rigidité artérielle plus élevée avec une exposition élevée au SO₂

Facteur de risque de maladies cardiovasculaires
Également associé à l'asthme et aux maladies pulmonaires

Les analyses de sensibilité au sein de la région le long du gradient de qualité de l'air reproduisent la DEG entre toutes les régions

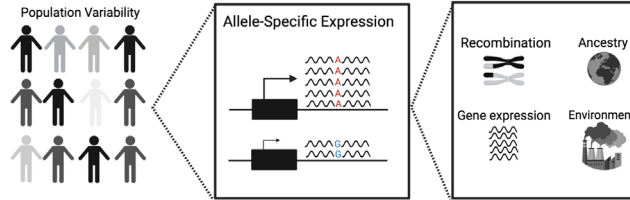
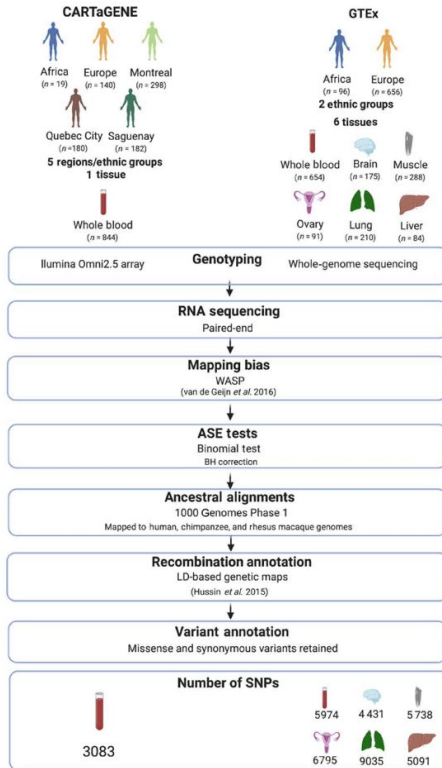


Dr Fabien Lamaze



Favé et coll., 2018

Expression spécifique de l'allèle dans les populations et les tissus



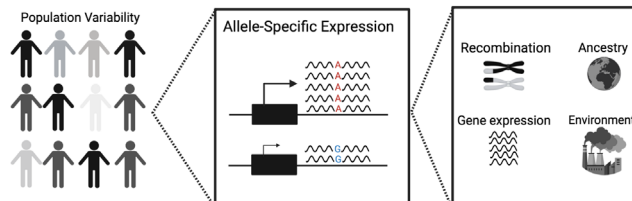
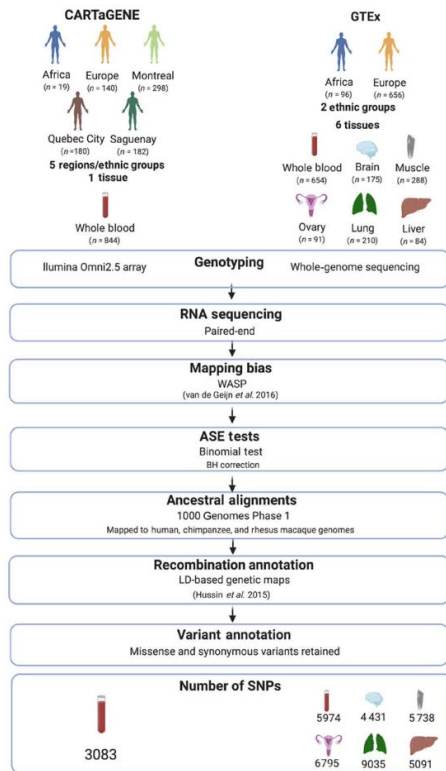
Dre Michelle Harwood



Harwood et coll., 2022
Harwood et coll. (sous examen)

Expression spécifique de l'allèle dans les populations et les tissus

Dre Michelle Harwood



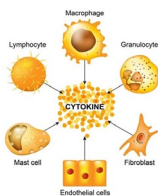
La recombinaison affecte l'expression spécifique d'un allèle (ESA) de variants délétères dans les populations humaines

Les populations fondatrices montrent une **sélection moins efficace** sur l'ESA pour **amortir** les polymorphismes délétères

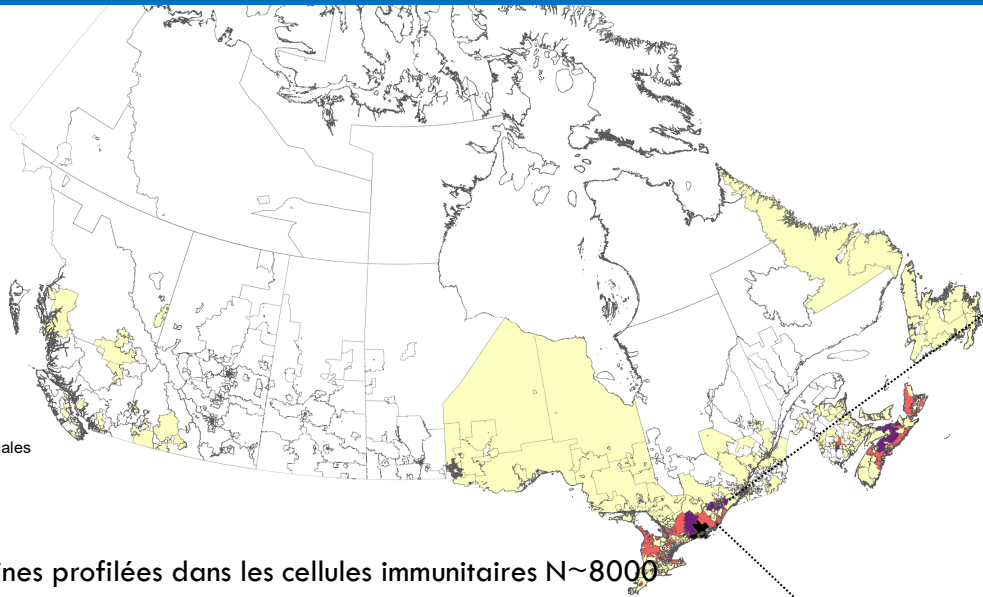


La réponse médicamenteuse est associée à l'ESA Harwood et coll., 2022
 Harwood et coll., (sous examen)

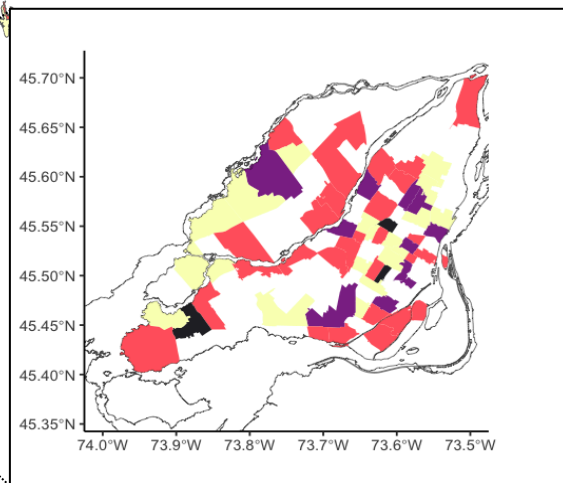
Profilage des cytokines plasmatiques dans l'ensemble des quartiers CanPath



Mastocyte Fibroblaste Cellules endothéliales



Quartiers (FSA) à Montréal de n>50 participants avec profilage des cytokines



Participants avec cytokines profilées dans les cellules immunitaires N~8000

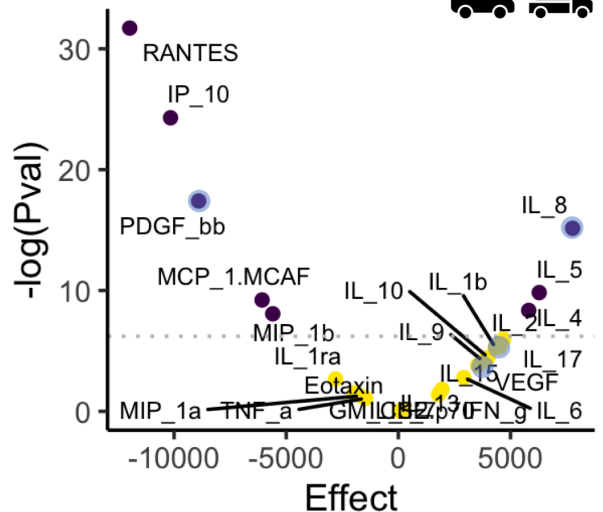
Information géographique à échelle fine (code postal à 3 chiffres)

Les cytokines ont diverses fonctions dans le système immunitaire et au-delà. Ils peuvent favoriser l'inflammation pour aider à combattre une infection ou une blessure, et stimuler la production et l'activation des cellules immunitaires.

Les cytokines inflammatoires répliquent certaines associations avec la qualité de l'air

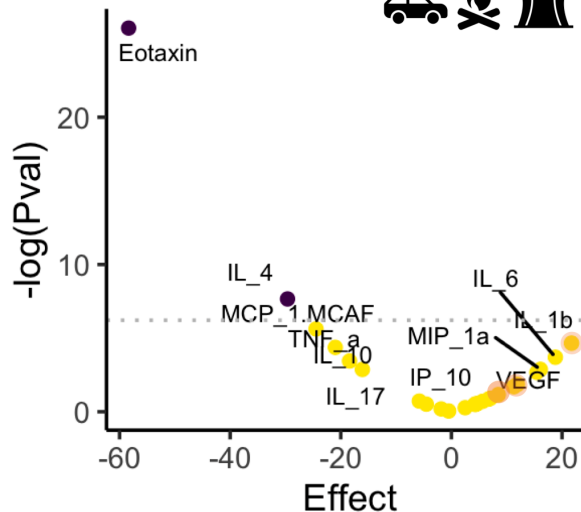


NO2 exposure



Underexpressed in high NO2 Overexpressed in high NO2

PM2.5 exposure



Underexpressed in high PM2.5 Overexpressed in high PM2.5

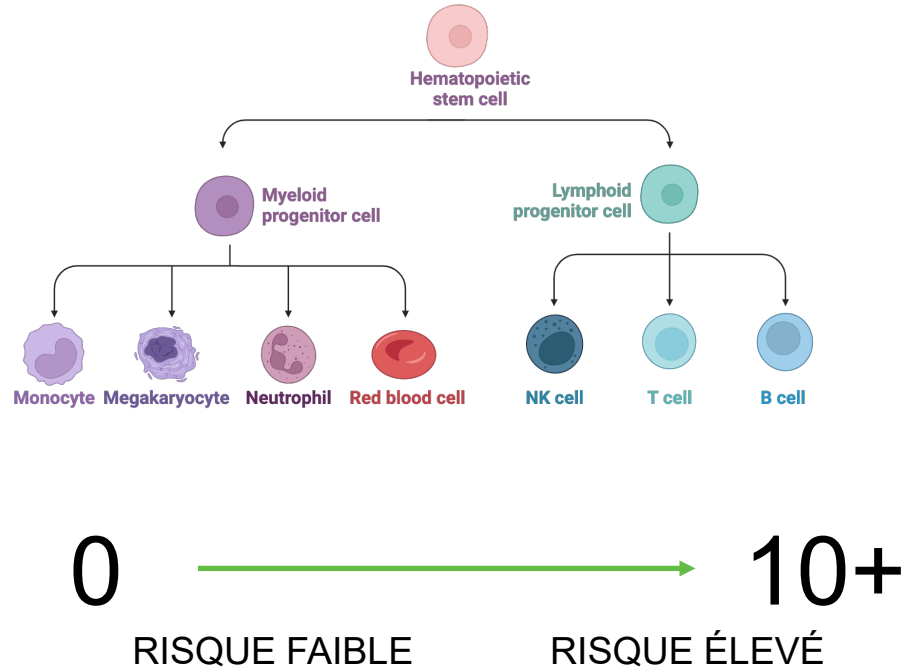
Gene encoding the cytokine also found associated with
 ● NO2 levels or ● PM2.5 levels in Favé et al. 2018

Le score de risque immunitaire est associé à la mortalité et à la maladie

Score de risque immunitaire

- Hématocrite
- Concentration de globules blancs
- Concentration plaquettaire
- Volume globulaire moyen
- Concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine
- Coefficient de variation de la largeur de distribution des globules rouges

Horne et coll., 2009, Am J Med

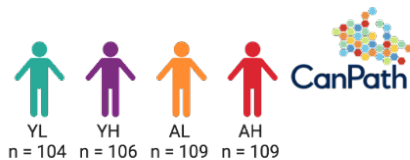




Dre Elyssa Bader



Elias Gbeha



Jeune à faible risque

Âgé à faible risque

Jeune à risque élevé

Âgé à risque élevé

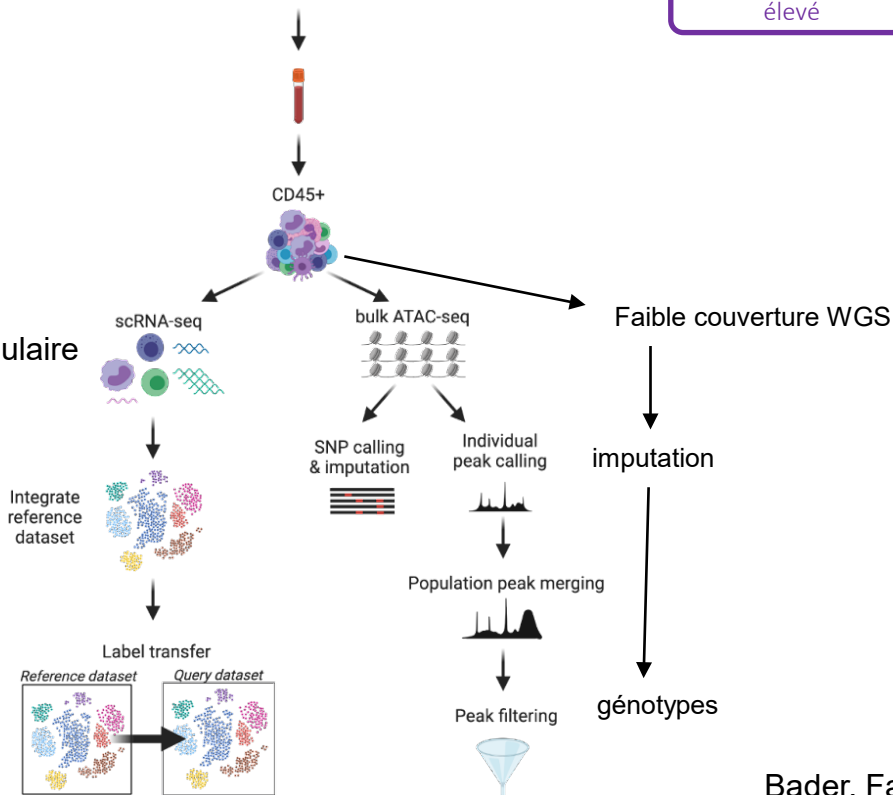
Séquençage d'ARN unicellulaire



Mawussé Agbessi

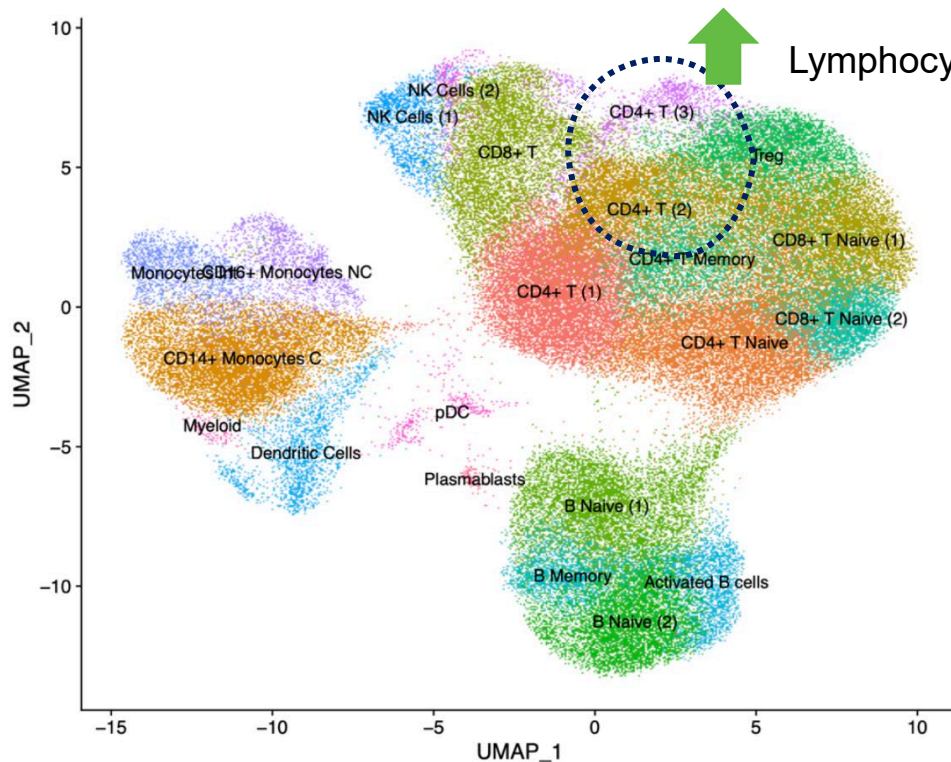


Vanessa Bruat



Bader, Favé et coll., (sous révision)

Augmentation des lymphocytes T CD4+ (cellules immunitaires adaptatives) avec score de risque immunitaire



Lymphocytes CD4+ T avec score de risque immunitaire

- | | |
|---------------------|----------------------|
| ● CD4+ T (1) | ● B Memory |
| ● CD4+ T Naive | ● Activated B cells |
| ● CD14+ Monocytes C | ● Dendritic Cells |
| ● CD4+ T (2) | ● NK Cells (1) |
| ● CD8+ T Naive (1) | ● Monocytes Int |
| ● CD8+ T | ● CD16+ Monocytes NC |
| ● B Naive (1) | ● CD4+ T (3) |
| ● B Naive (2) | ● NK Cells (2) |
| ● Treg | ● pDC |
| ● CD4+ T Memory | ● Myeloid |
| ● CD8+ T Naive (2) | ● Plasmablasts |

Âgées à risque élevé

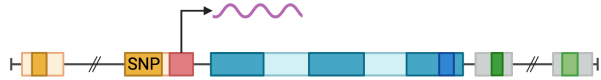
Jeune à risque élevé



Infection active, état inflammatoire, cancer

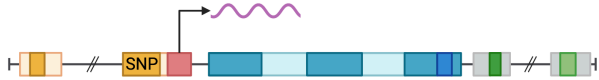
Tous les participants sélectionnés étaient sans cancer au départ et après un nouveau contact récent (aucun cas incident)

Découverte d'eQTL spécifiques à un type cellulaire dans le système immunitaire et le vieillissement

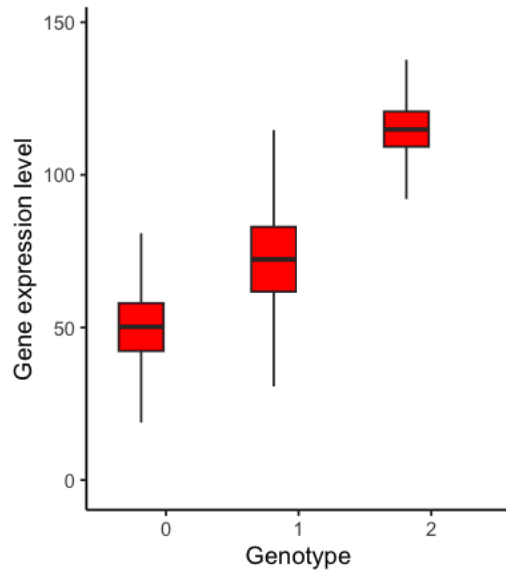


Locus des caractères d'expression quantitatifs

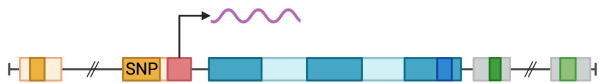
Découverte d'eQTL spécifiques à un type cellulaire dans le système immunitaire et le vieillissement



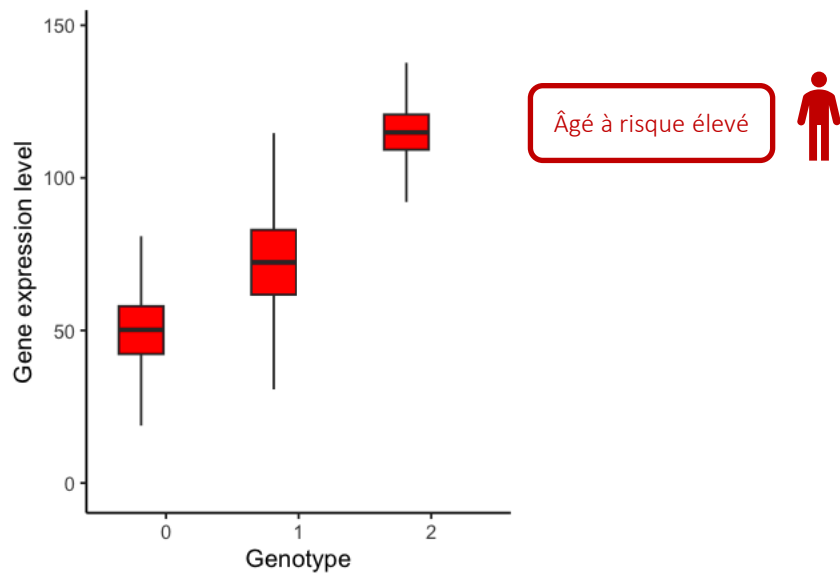
Locus des caractères d'expression quantitatifs



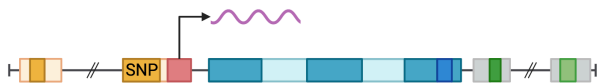
Découverte d'eQTL spécifiques à un type cellulaire dans le système immunitaire et le vieillissement



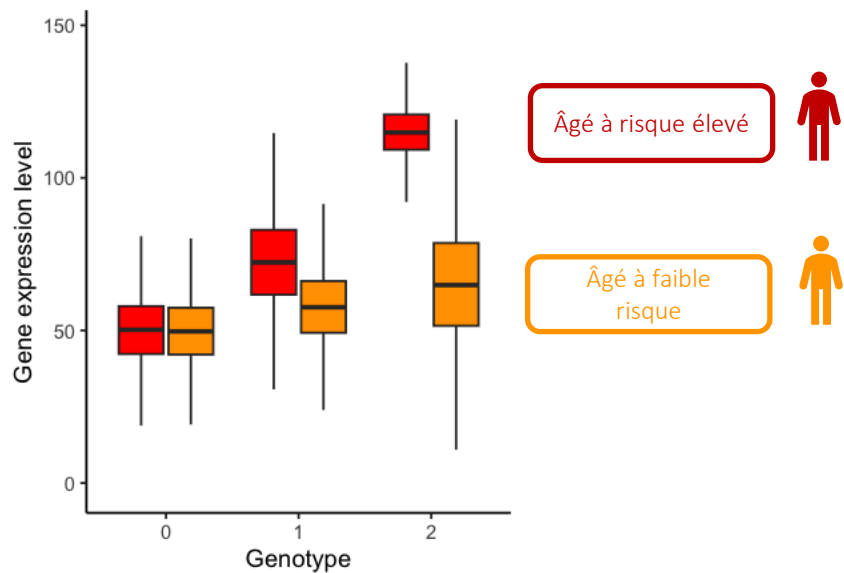
Locus des caractères d'expression quantitatifs



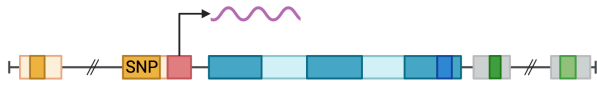
Découverte d'eQTL spécifiques à un type cellulaire dans le système immunitaire et le vieillissement



Locus des caractères d'expression quantitatifs

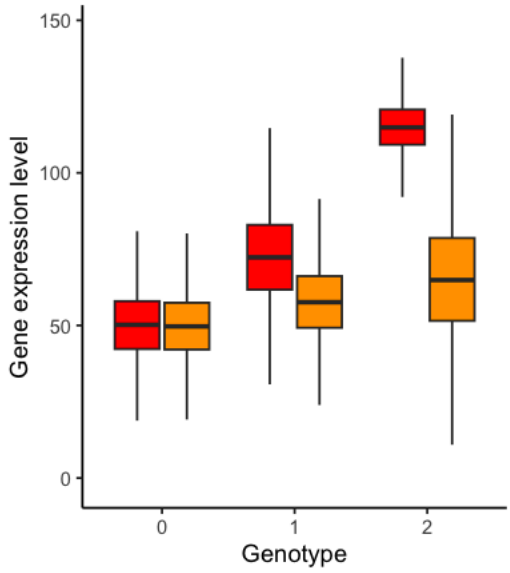


Découverte d'eQTL spécifiques à un type cellulaire dans le système immunitaire et le vieillissement



Locus de caractères d'expression quantitatifs

$$\text{Expression} \sim \text{SNP} + \text{Score de risque} + \text{sexe} + 10 \text{ gPC} + 4 \text{ SV} + \text{SNP : Score de risque} + e$$



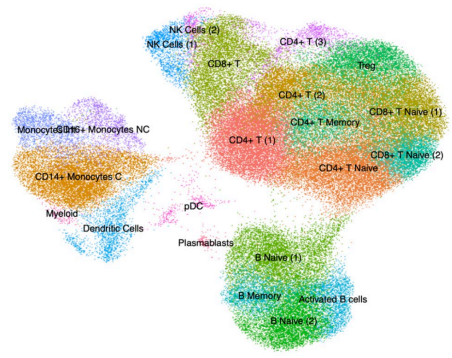
Âgé à risque élevé



Âgé à faible risque



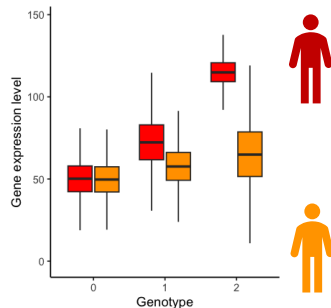
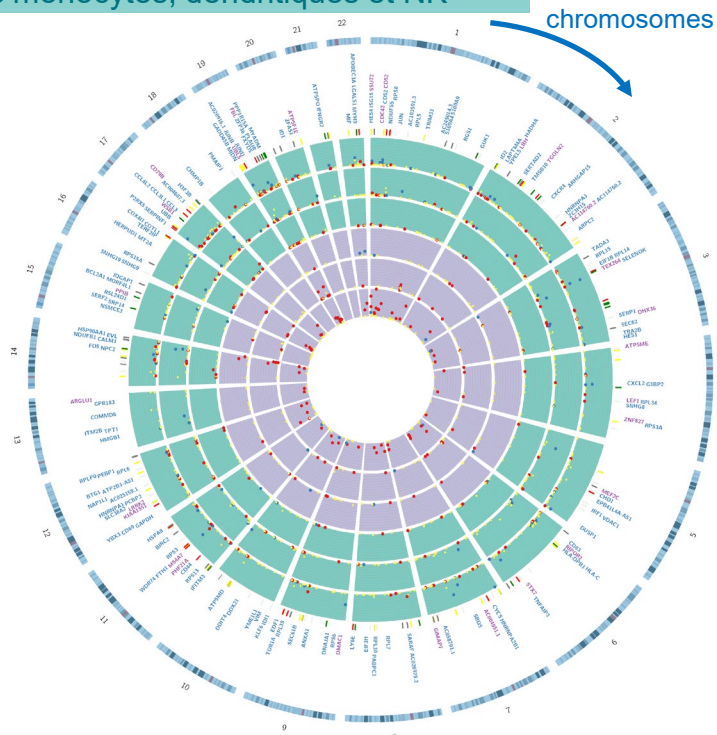
21 types de cellules, tous gènes confondus



Les SNP régulateurs associés au vieillissement en bonne santé sont spécifiques au type de cellule

Cellules CD4+ T, CD8+ et cellules B

Cellules monocytes, dendritiques et NK



1105 cis-eQTL en fonction du risque immunitaire

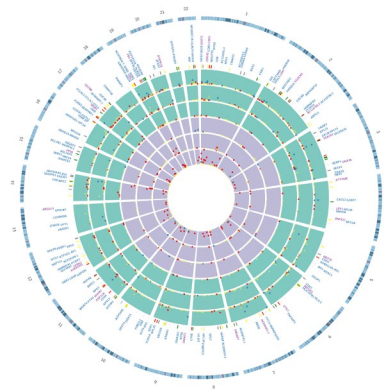
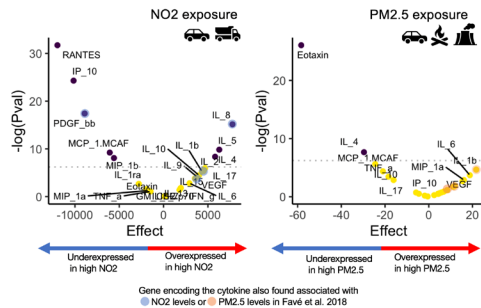
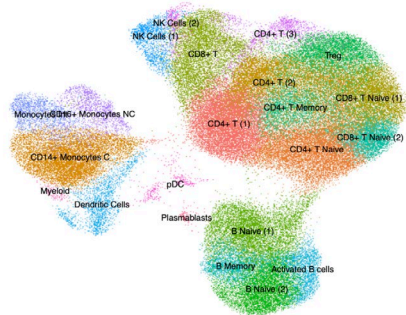
La plupart sont **spécifiques au type de cellule**

Les SNP avec un faible MAF ont des tailles d'effet plus élevées

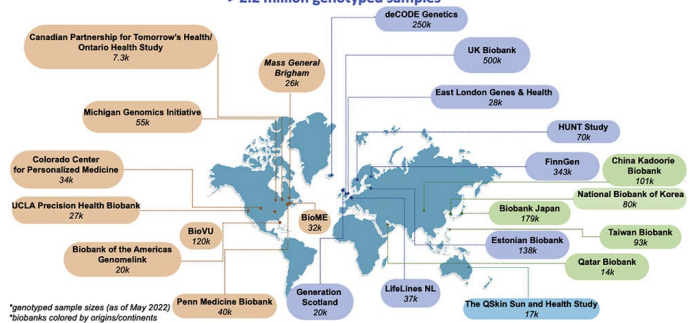
Situé dans les régions de chromatine **quiescentes** (données de

séq de l'ATAC)

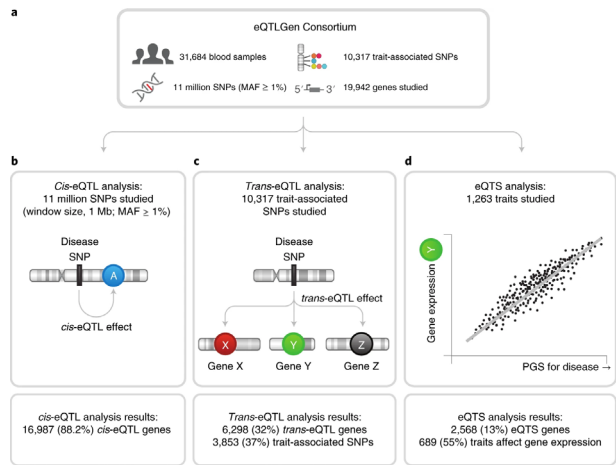
Répliqué dans le séquençage de masse de l'ARN de



23 biobanks with different origins and ancestries have joined GBMI
> 2.2 million genotyped samples



*genotyped sample sizes (as of May 2022)
*biobanks colored by origins/continents



Laboratoire Awadalla à l'IORC

(anciennement à l'UdeM)

Dr Philip Awadalla

Mawussé Agbessi

Dre Armande Ang Houle (Genentech)

Dre Elyssa Bader (Genentech)

Vanessa Bruat

Nicholas Cheng

Elias Gbeha

Dre Heather Gibling

Elizabeth Hall (Médecine, Université de Toronto)

Dre Michelle Harwood (Genentech)

Dr Alan Hodgkinson (King's College)

Dr. Youssef Idaghdour (NYU Abu Dhabi)

Dr Fabien Lamaze (IUCPQ, Université Laval)

Ido Nofech-Mozes

Tom Ouellette

Dre Kimberly Skead (Regeneron)

Dr David Soave (Université Wilfrid Laurier)

Jasmina Uzunović (Genentech)

June Kim

Jasmine Kang

Yiran Shao

Zixuan Lan





Le financement de l'Institut ontarien de recherche sur le cancer est fourni par le gouvernement de l'Ontario

