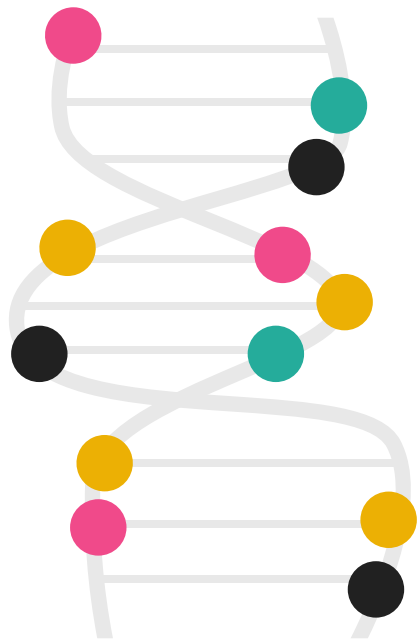


Soutenance projet BIOSTIC

Transcriptomique de l'adhérence aux immunosuppresseurs

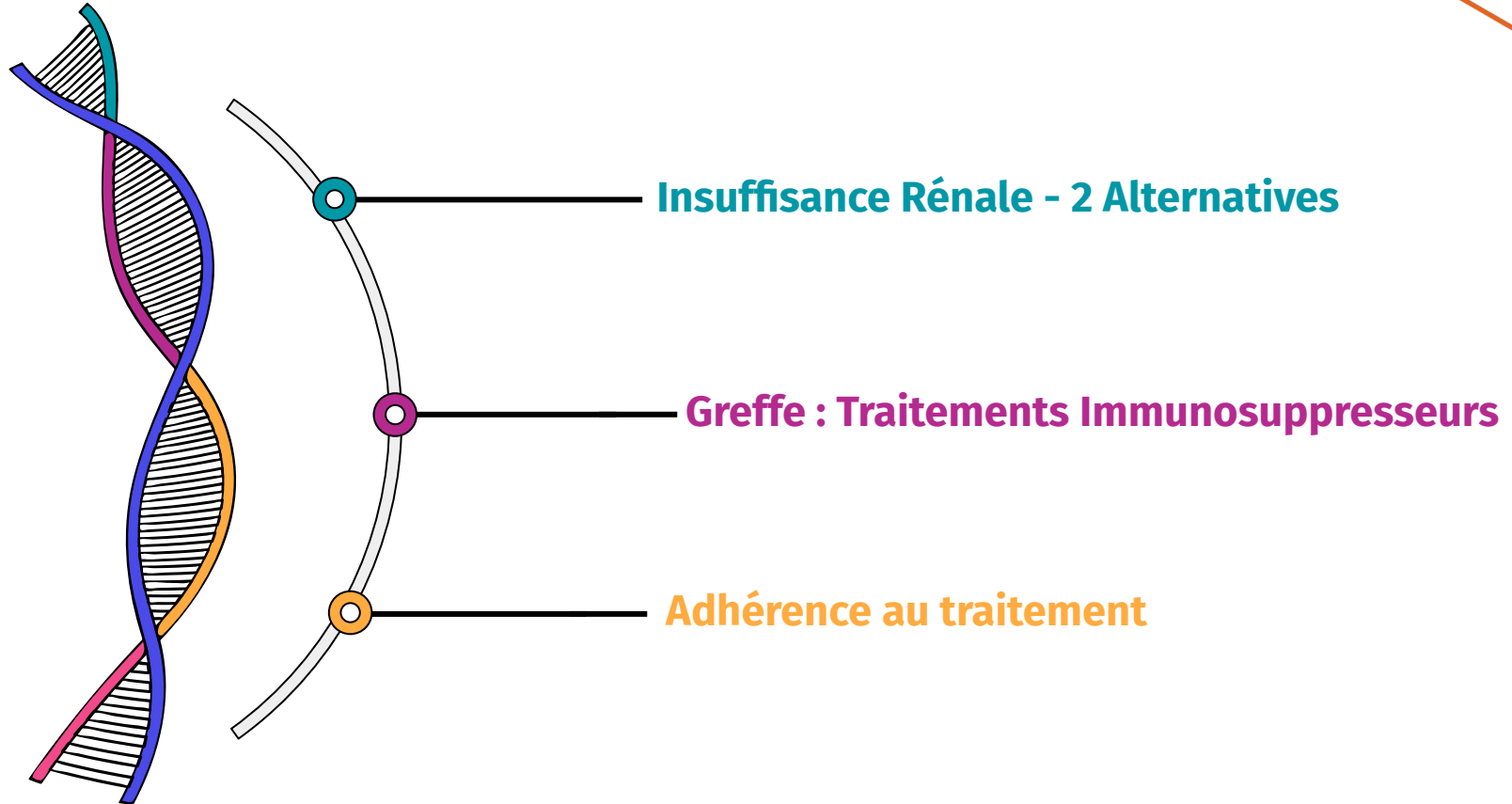
Encadrants : Richard Danger,
Sophie Brouard, Magali Giral,

Achille Perrot, Olivier Gaufrès,
Charlotte Matton



Introduction

Introduction





Tolérance Opérationnelle

État de stabilité conservée d'un greffon chez des patients ayant arrêté leur traitement IS.
(Rareté : centaine de cas diagnostiqués)

Tolérance Opérationnelle - 20 gènes de la tolérance (Baron et al. 2015)

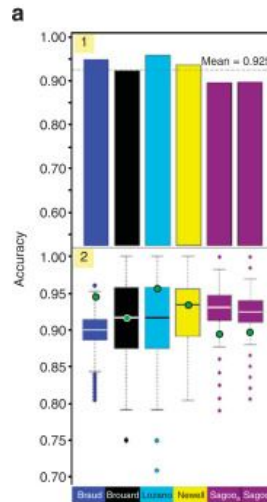
01

Tolérance
Opérationnelle



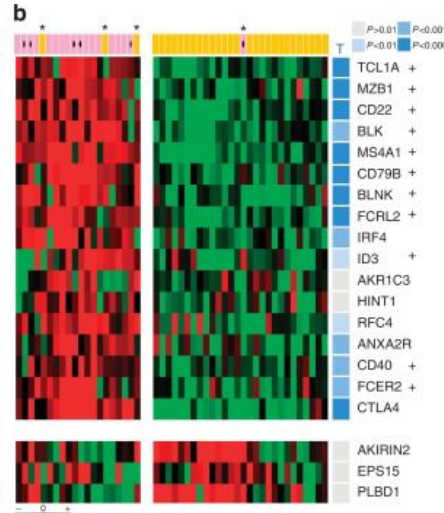
02

5 études
transcriptomiques
de la tolérance



03

20 gènes isolés
par clusterisation



04

Niveaux
d'expression
→ Biomarqueurs
de tolérance





Méthode

Hypothèses

H1 : Différence d'expression entre traitement et pas de traitement pour les 20 gènes de la tolérance

H2 : Différence d'expression en fonction du traitement pour les 20 gènes de la tolérance

Méthode

Pipeline



Récupération des données brutes



Normalisation:

- selon le type de puce
- suppression du bruit de fond entre les puces



Filtration

- des valeurs manquantes
- sous un seuil défini
- gènes non annotés



Analyse de l'expression différentielle
Correction des p-valeurs (BH)



Zoom sur les 20 gènes marqueurs de la tolérance



Export des résultats
Figures et données filtrées (PDF, CSV et Markdown)



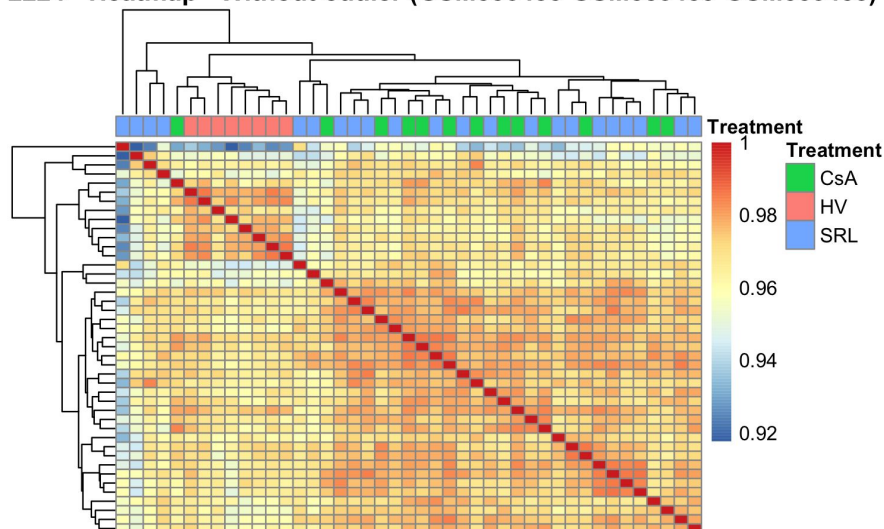
Seuils homogènes pour chaque étude

P-valeur ajustée ≤ 0.05 | Fold Change $> 58.5\%$

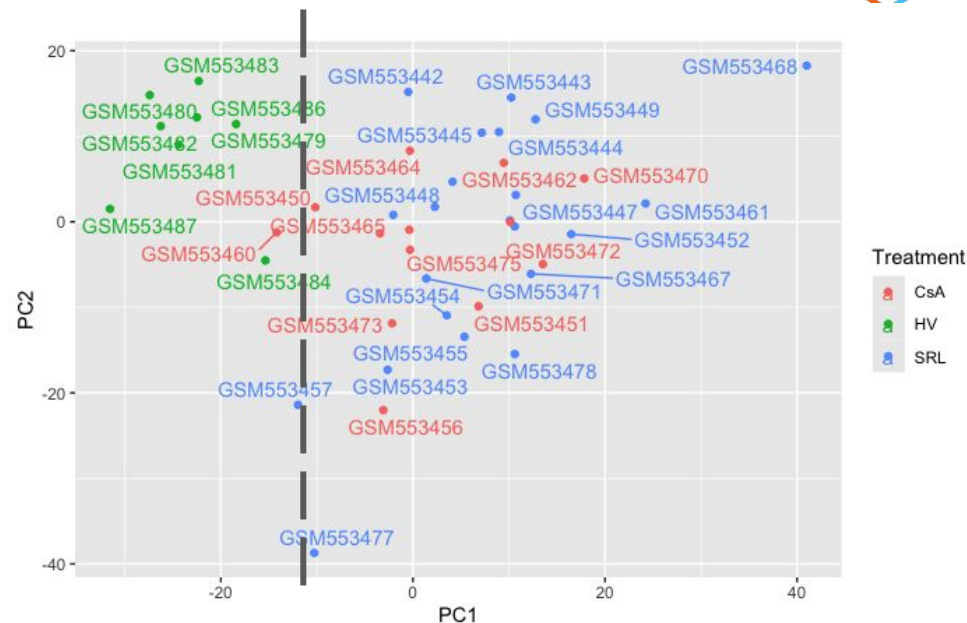


Résultats

2224 - Heatmap - Without outlier (GSM553485-GSM553459-GSM553458)



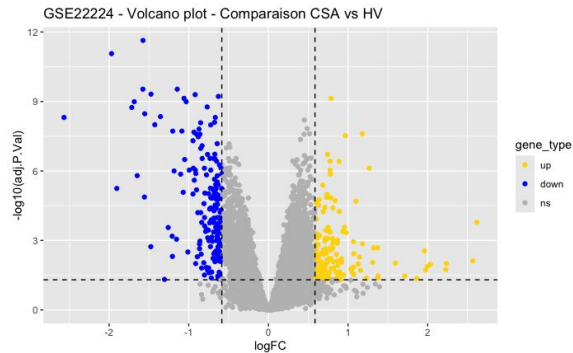
GSE22224: Heatmap entre les samples sans les 3 outliers



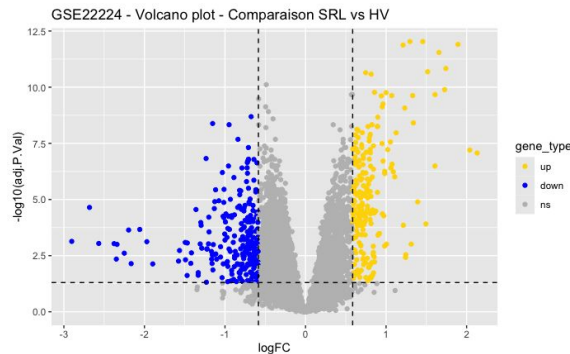
GSE22224: ACP montrant l'évolution des samples entre T0 et T1

→ **Séparation nette entre individus sains et sous traitements IS**

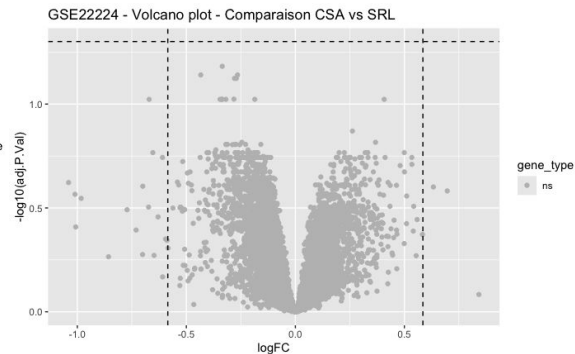
CSA vs HV



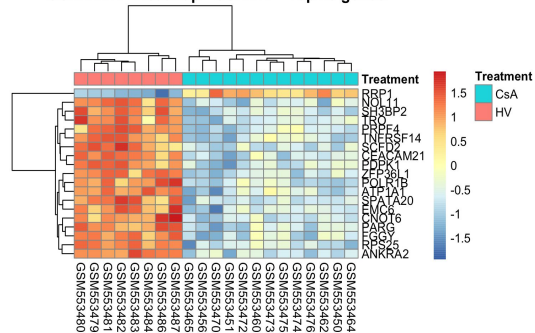
SRL vs HV



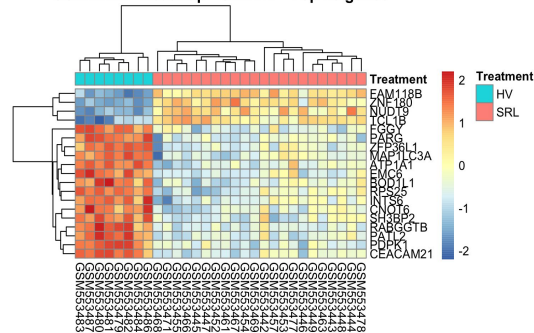
CSA vs SRL



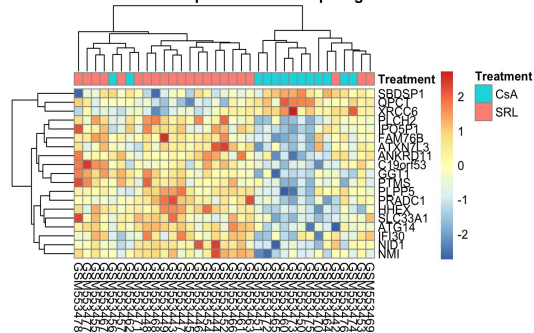
GSE22224 - Heatmap - CSA-HV - Top 20 genes



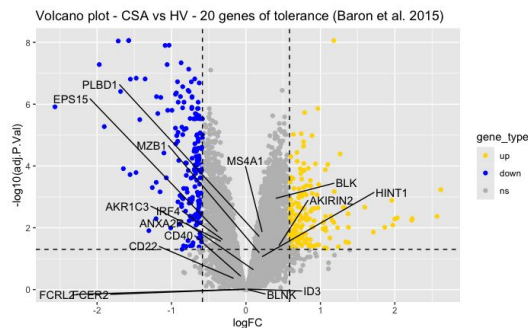
GSE22224 - Heatmap - SRL-HV - Top 20 genes



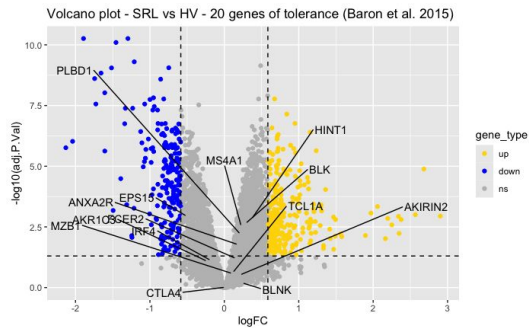
GSE22224 - Heatmap - CSA-SRL - Top 20 genes



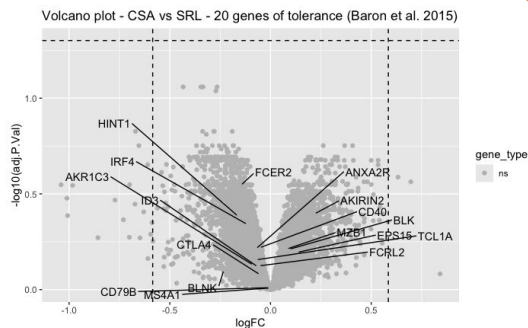
CSA vs HV



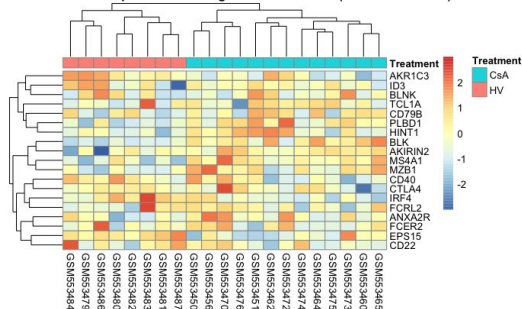
SRL vs HV



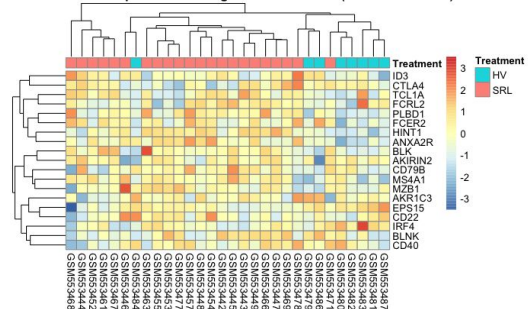
CSA vs SRL



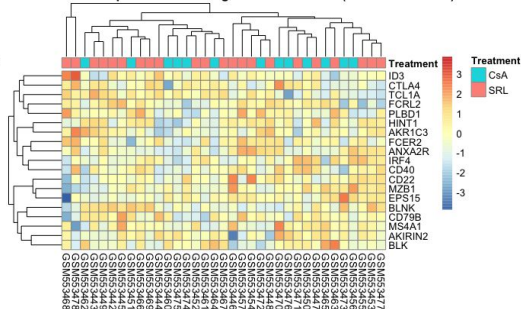
SE22224 - Heatmap - CSA-HV - 20 genes of tolerance (Baron et al. 2015)



SE22224 - Heatmap - SRL-HV - 20 genes of tolerance (Baron et al. 2015)



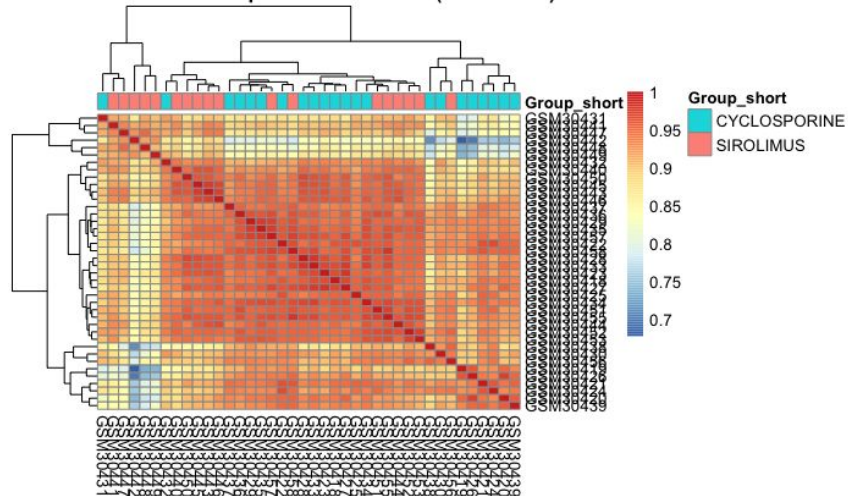
SE22224 - Heatmap - CSA-SRL - 20 genes of tolerance (Baron et al. 2015)



GSE22224: Volcano plot décrivant les gènes 20 gènes marqueurs de la tolérance (selon Baron et al. 2015) différemment régulés et leurs profils d'expression. De la gauche vers la droite: CSA vs HV, SRL vs HV, CSA vs SRL

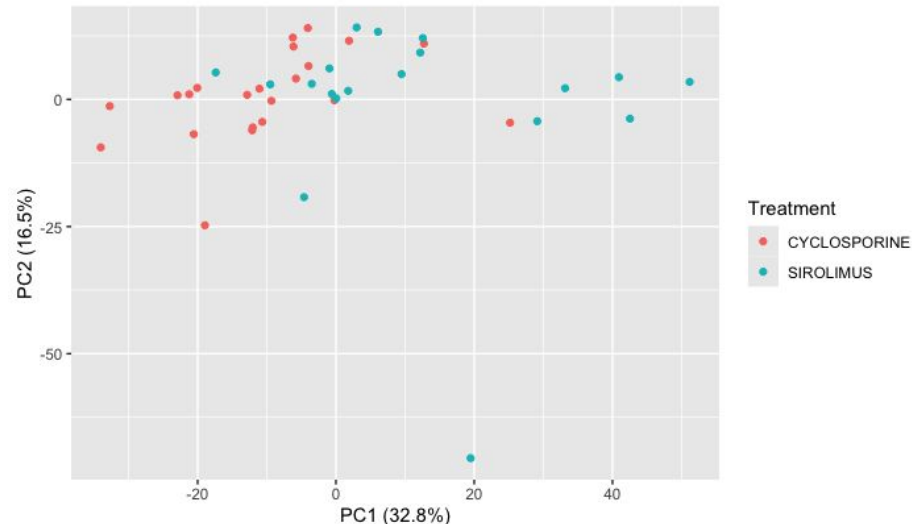
→ 20 gènes TOL non associés à la l'absence/différence de traitement IS

GSE1743 - Heatmap - Without outlier (GSM30454)



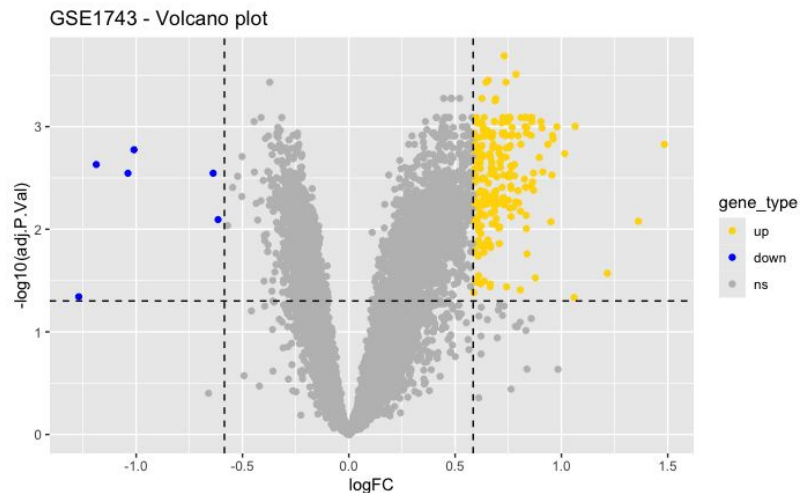
GSE1743: Heatmap entre les samples sans l'outlier

GSE1743 - PCA - GSM

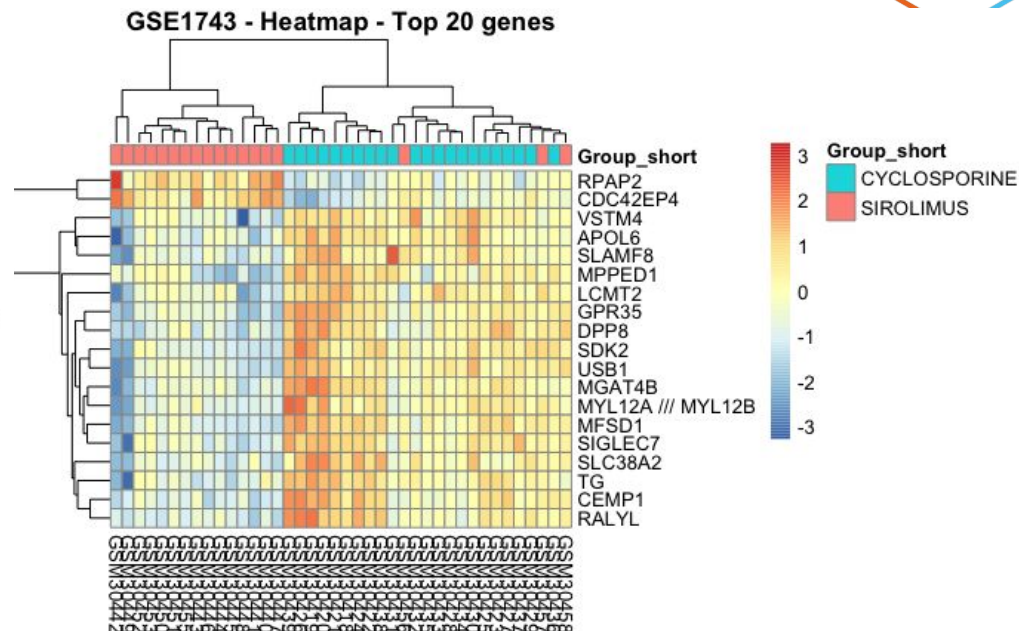


GSE1743: ACP montrant les samples en fonction de leur traitement IS

→ Séparation non visible entre les individus sous CSA et SRL

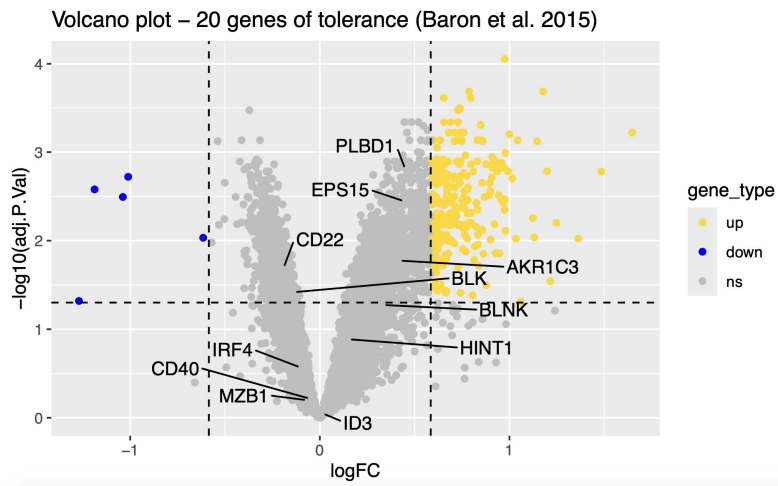


GSE1743: Volcano plot des 20 gènes les plus différentiellement régulés entre les différents traitements (CSA vs SRL)

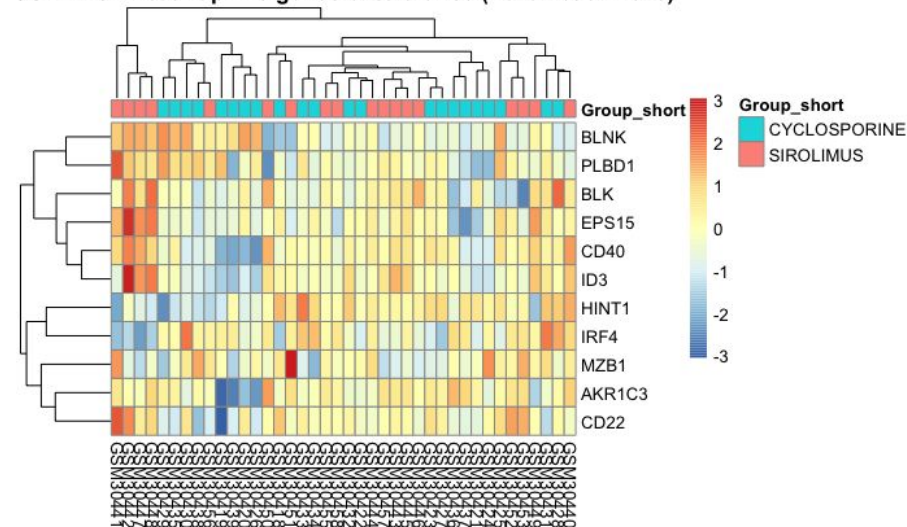


GSE145408: Profil d'expression des 20 gènes les plus différentiellement régulés entre les différents traitements (CSA vs SRL)

→ **Signature d'expression permet de différencier les deux traitements IS**



GSE1743 - Heatmap - 20 genes of tolerance (Baron et al. 2015)

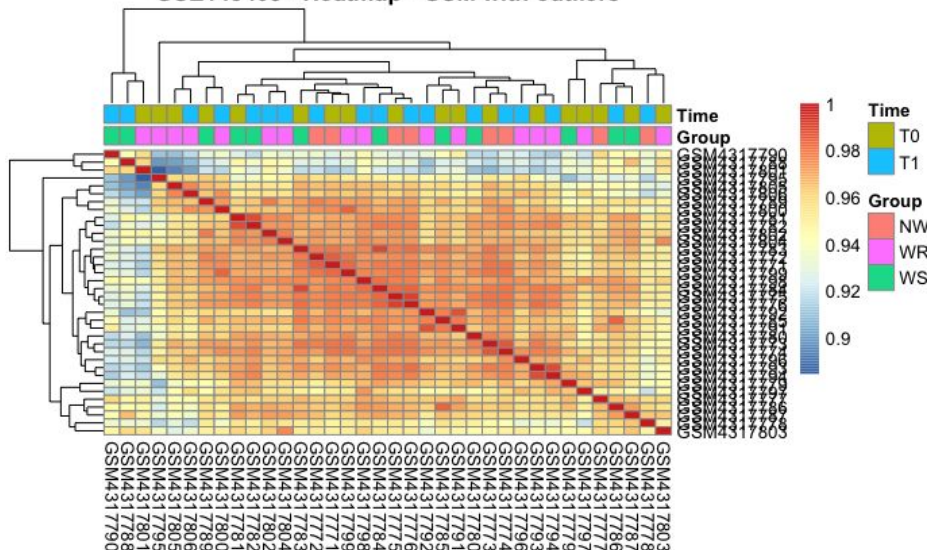


GSE1743: Volcano plot décrivant le nombre de gènes différentiellement régulés entre CSA et SRL pour les 20 gènes marqueurs de la tolérance (selon Baron et al. 2015)

GSE1743: Profil d'expression des 20 gènes marqueurs de la tolérance (selon Baron et al. 2015)

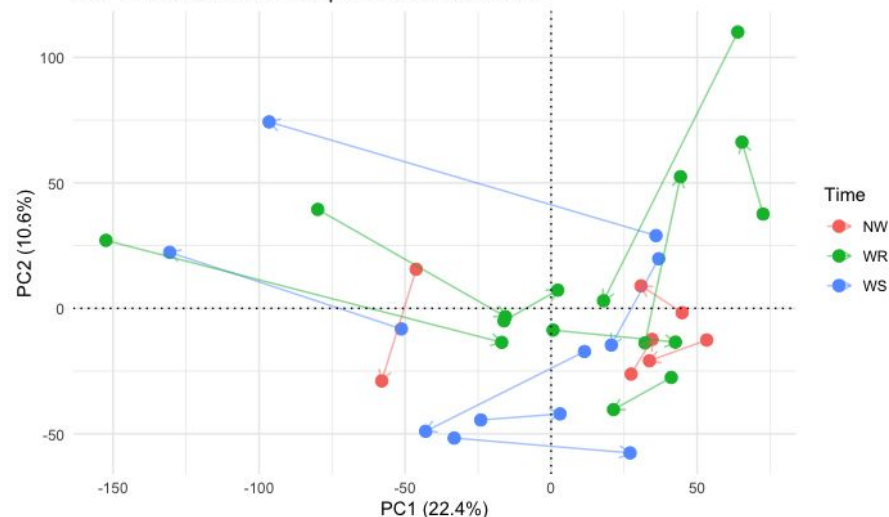
→ 20 gènes TOL non associés à la différence de traitement (CSA/SRL)

GSE145408 - Heatmap - GSM with outliers



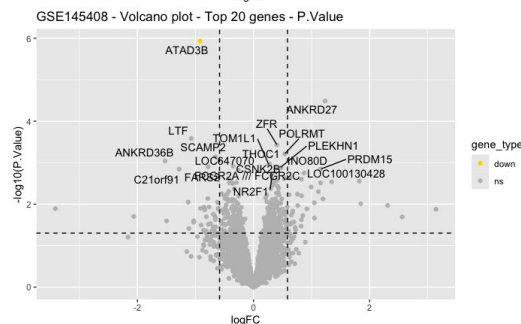
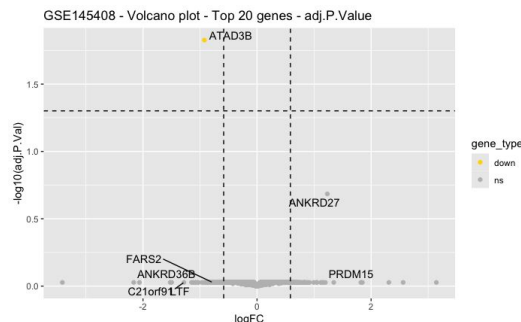
GSE145408: Heatmap entre les samples sans outliers

ACP avec l'évolution des patients entre T0 et T1

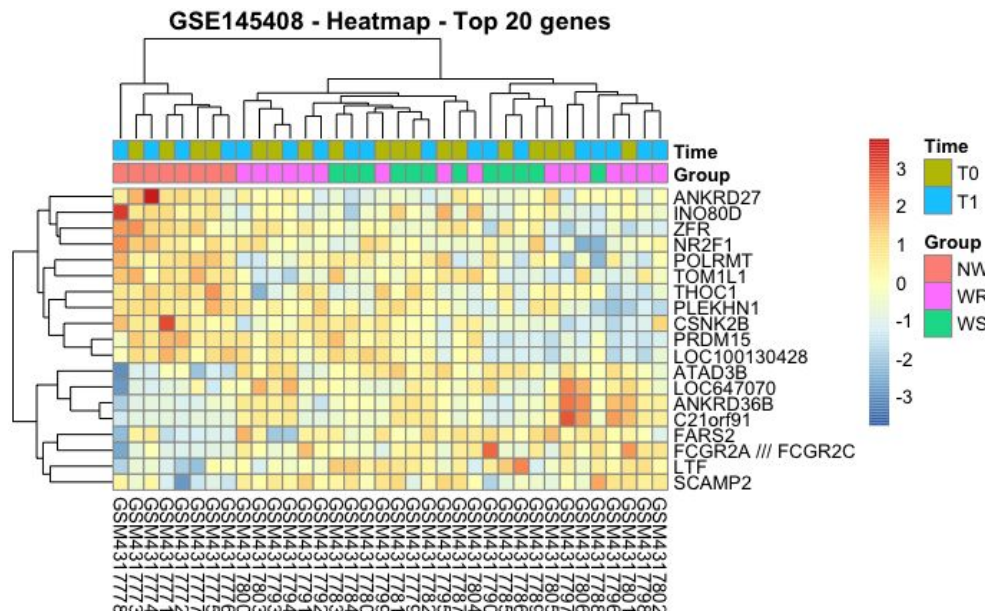


GSE145408: ACP montrant l'évolution des samples entre T0 et T1

→ Séparation non visible entre les individus sous traitement IS ou non

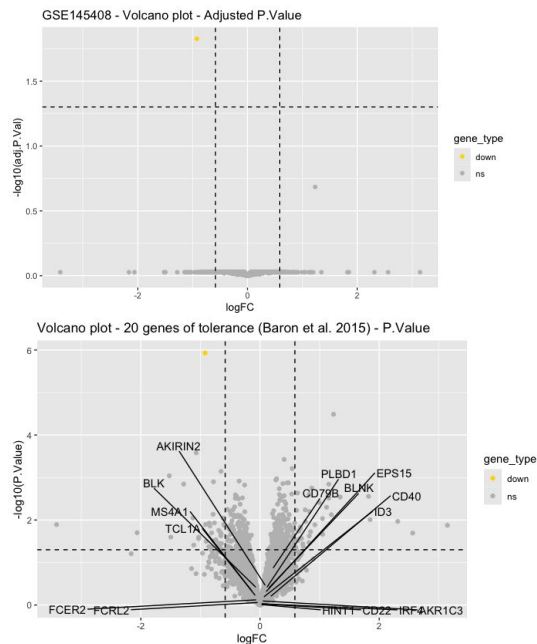


GSE145408: Volcano plot des 20 gènes les plus différentiellement régulés entre T0 et T1 a) adj.P.Value b) P.Value

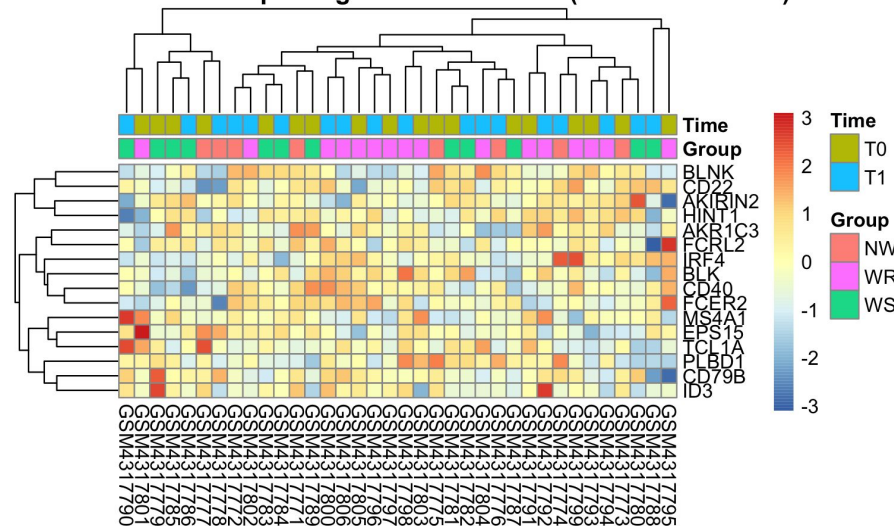


GSE145408: Profil d'expression des 20 gènes les plus différentiellement régulés entre T0 et T1

→ **Pas de gène DE selon nos critères (FDR < 5% et Fold Change > 58.5%)**



GSE145408 - Heatmap - 20 genes of tolerance (Baron et al. 2015)

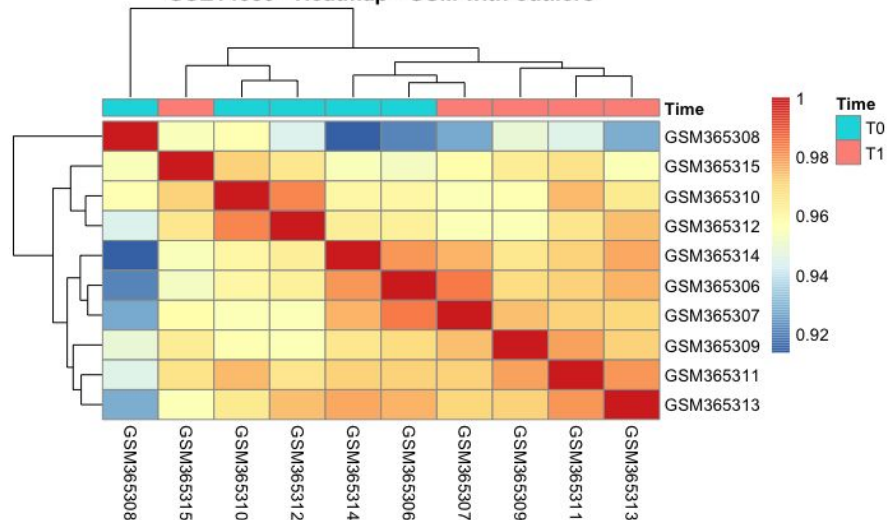


GSE145408: Volcano plot décrivant le nombre de gènes différentiellement régulés entre T0 et T1 pour les 20 gènes marqueurs de la tolérance (selon Baron et al. 2015) a) adj.P.Value b) P.Value

GSE145408: Profil d'expression des 20 gènes marqueurs de la tolérance (selon Baron et al. 2015)

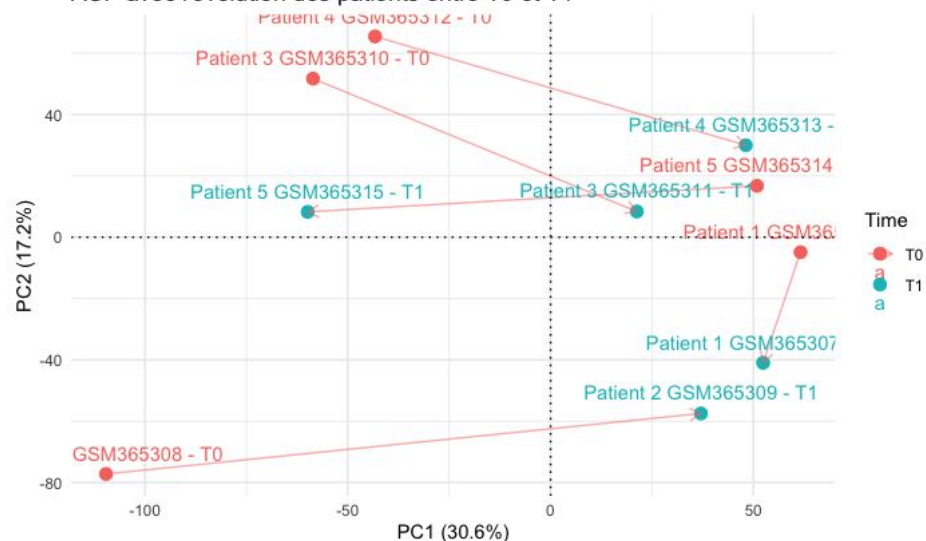
→ 20 gènes TOL non associés à l'arrêt de traitement IS (TAC)

GSE14630 - Heatmap - GSM with outliers



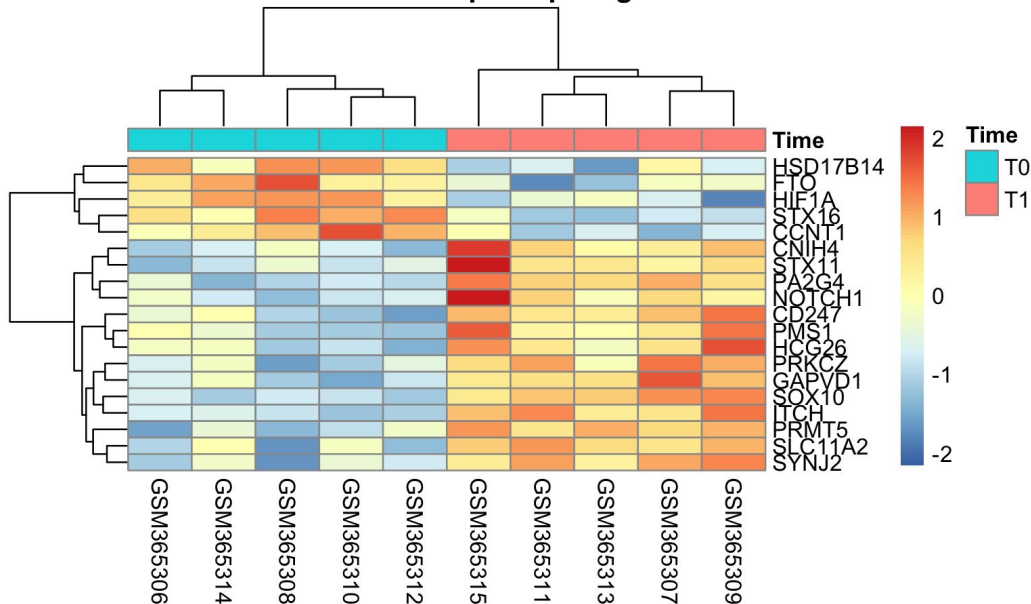
GSE14630: Heatmap entre les samples

ACP avec l'évolution des patients entre T0 et T1



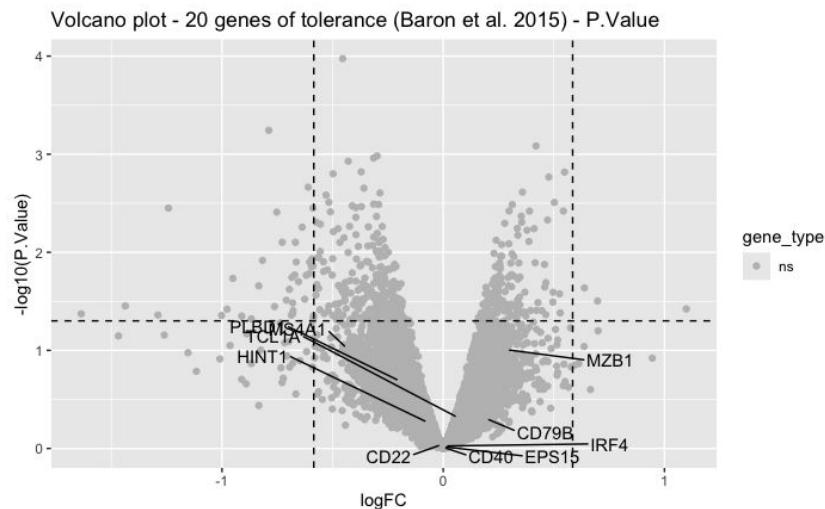
GSE14630: ACP montrant l'évolution des samples entre T0 et T1

→ Séparation non visible entre avant et après arrêt du traitement IS

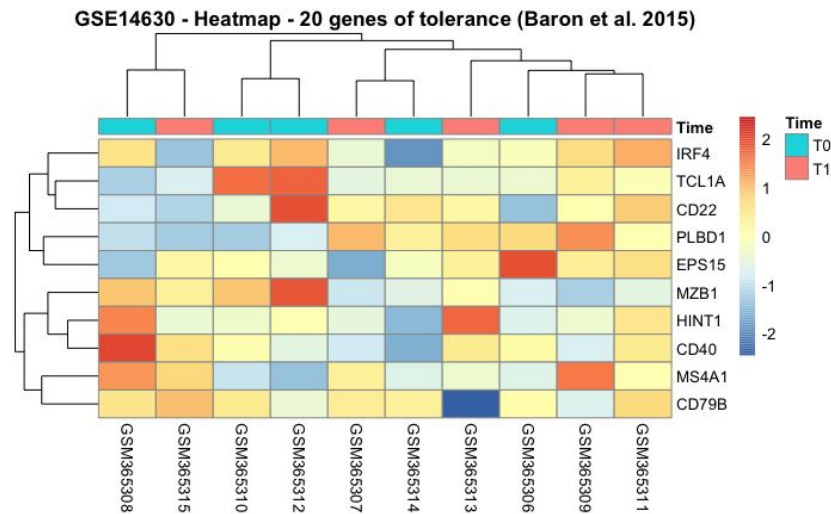


GSE14630: Profil d'expression des 20 gènes les plus exprimés différemment.

→ Pas de gène DE selon nos critères (FDR < 5% et Fold Change > 58.5%)



GSE14630: Volcano plot décrivant le nombre de gènes différentiellement régulés entre T0 et T1 pour les 20 gènes marqueurs de la tolérance (selon Baron et al. 2015)



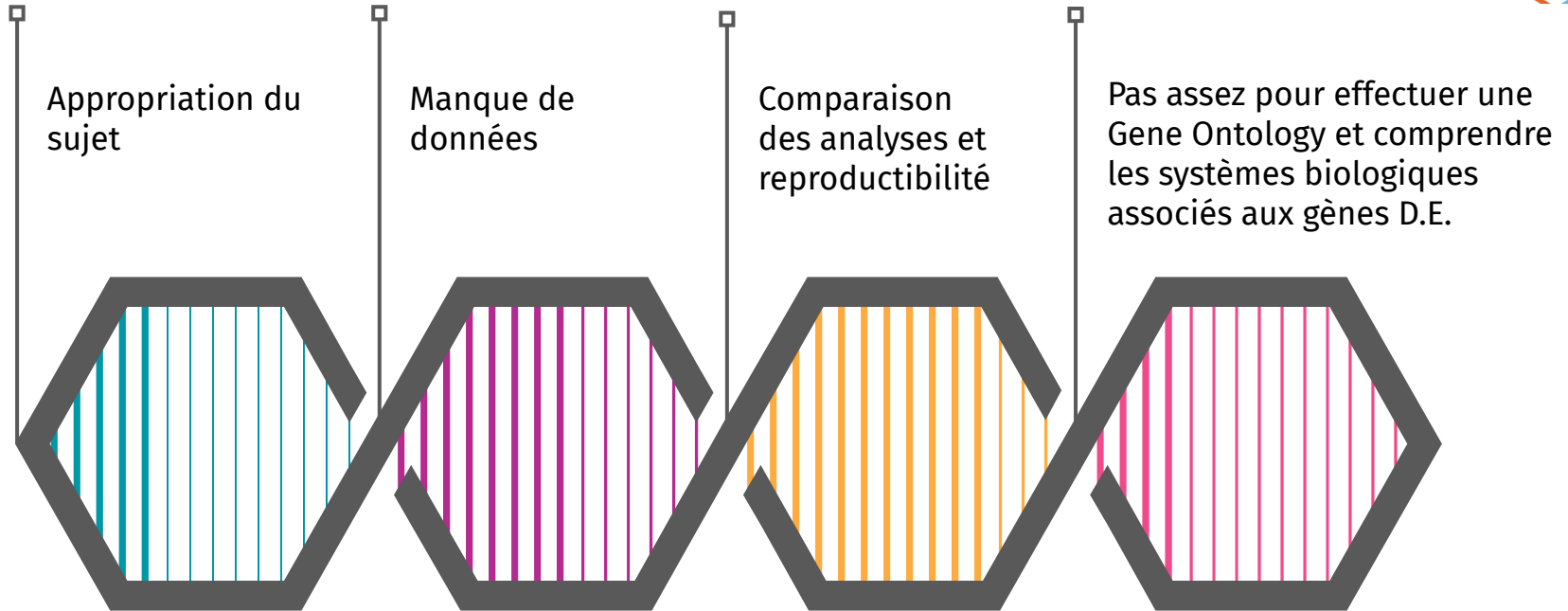
GSE14630: Profil d'expression des 20 gènes marqueurs de la tolérance (selon Baron et al. 2015)

→ 20 gènes TOL non associés au changement de traitement IS (MMF/AZA)




Problèmes rencontrés

Problèmes rencontrés



Conclusions et perspectives




Résultats en accord avec ceux des auteurs



20 gènes de la tolérance opérationnelle non associés à :

- l'absence de traitement IS
- au changement et à la différence de traitement IS



Analyse à réaliser sur :

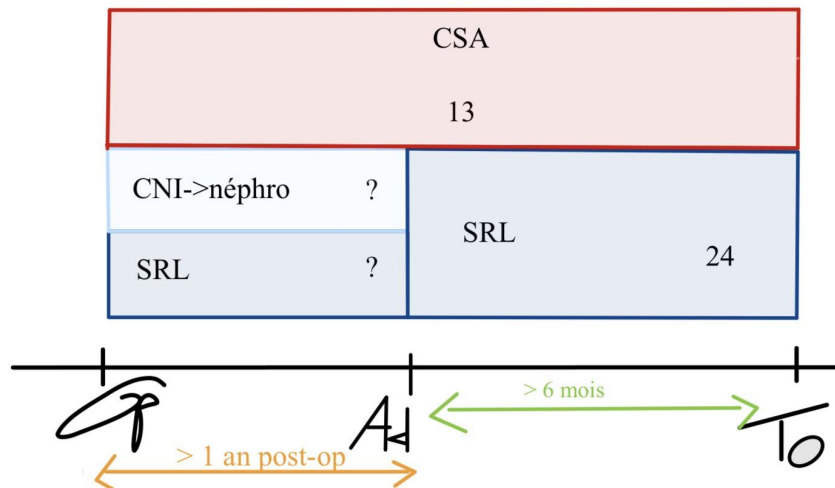
- gènes communément impactés → biomarqueurs du traitement IS
- gènes indépendamment impactés → biomarqueur spécifique à un traitement IS



Merci pour votre attention



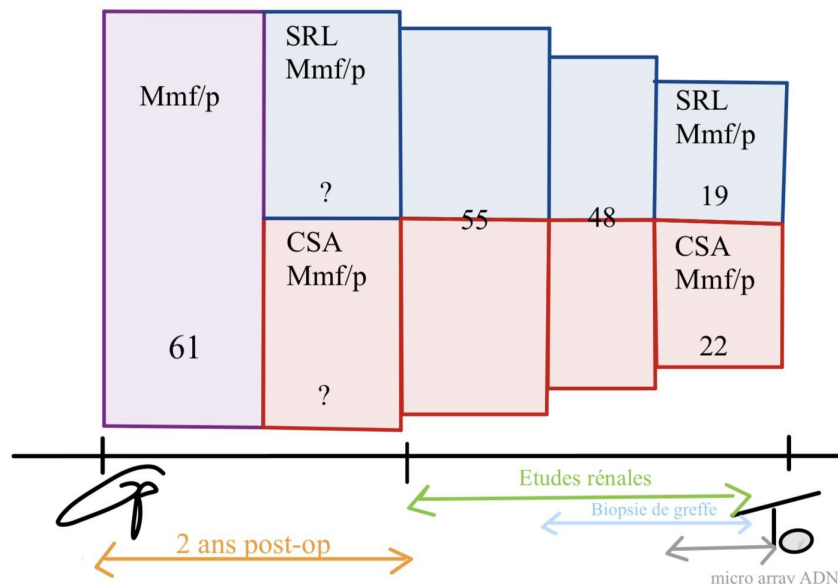
Annexes



GSE22224

Figure 3 : Schéma de la méthode de l'étude correspondant au GSE22224

Brouard, S. et al. (2010). Comparative transcriptional and phenotypic peripheral blood analysis of kidney recipients under cyclosporin A or sirolimus monotherapy. American Journal of Transplantation



GSE1743

Figure 4 : Schéma de la méthode de l'étude correspondant au GSE1743

Flechner, S. et al. (2004). De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. American Journal of Transplantation

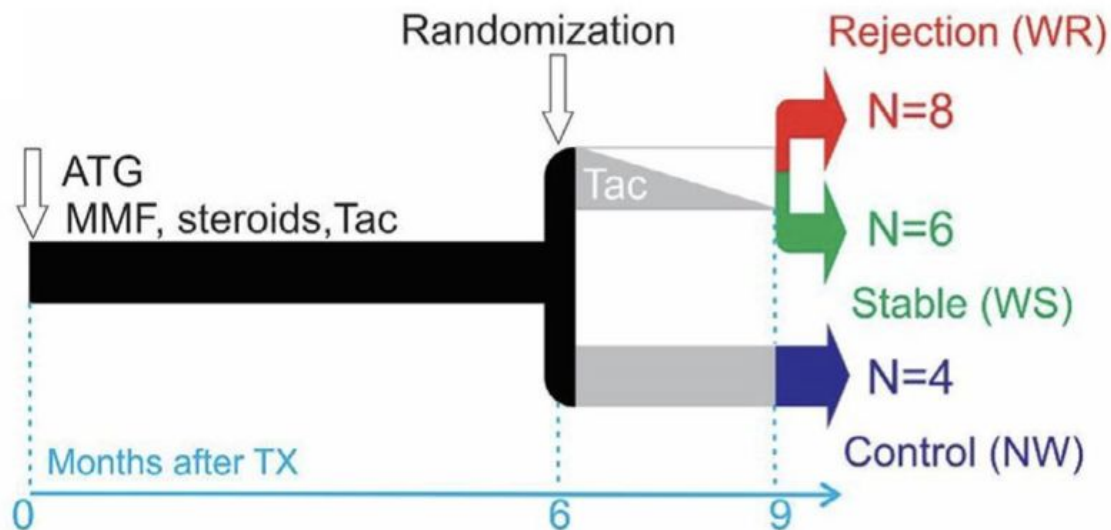
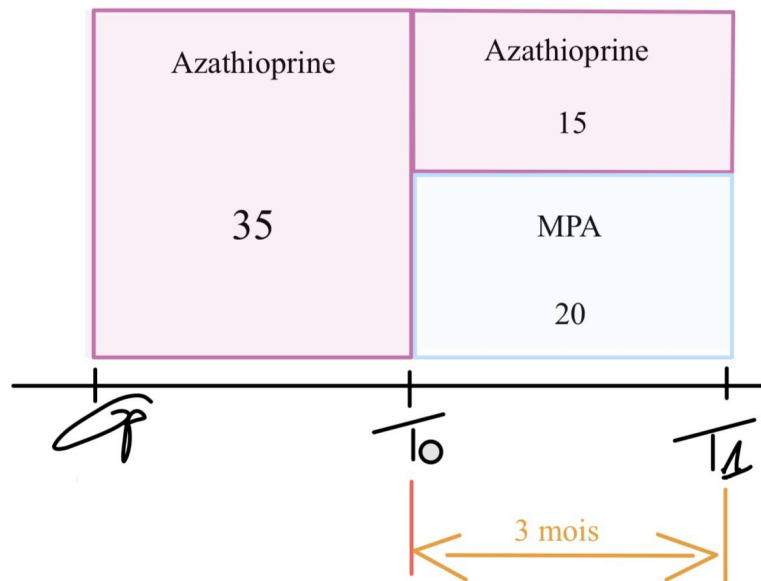


Figure 2 : Schéma de la méthode de l'étude correspondant au GSE145408
Cravedi et al. (2020). Distinct peripheral blood molecular signature emerges with successful tacrolimus withdrawal in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* [12]



GSE14630

Schéma de la méthode de l'étude correspondant au GSE14630

Dell'Oglio, M. et al. (2010). The Anti-Fibrotic Effect of Mycophenolic Acid–Induced Neutral Endopeptidase. Journal of the American Society of Nephrology.