



11-13
SEPT.
2024

LILLE
GRAND PALAIS

CONGRÈS FRANÇAIS d'HÉMOSTASE



Identification de nouveaux acteurs moléculaires de la régulation de JAK2 par une approche de protéo-génomique plasmatique

David-Alexandre Trégouët (PhD)

12 septembre 2024

Molecular Epidemiology of Vascular and Brain Disorders (ELEANOR)

Director: David-Alexandre Trégouët

Deputy Director: Stéphanie Debette

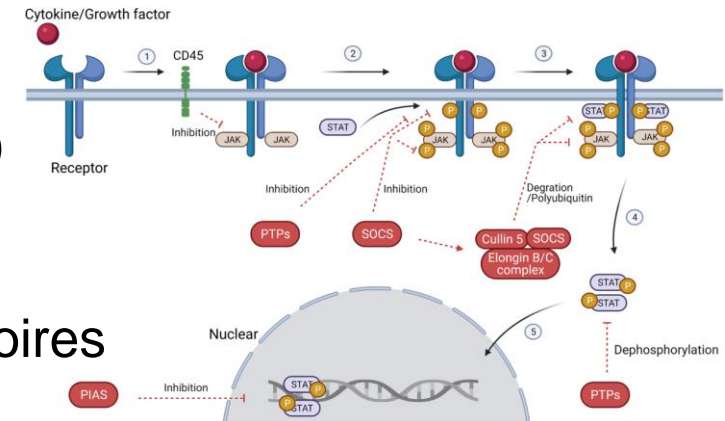


université
de BORDEAUX

BORDEAUX
POPULATION
HEALTH Research
Center - U1219

Janus Kinase 2 (JAK2)

- ❑ JAK2 est une protéine majeure de la voie de signalisation JAK/STAT
- ❑ La JAK2, en se liant à ces récepteurs, initie une cascade de signalisation intracellulaire qui conduit à la transcription de gènes spécifiques, influençant ainsi la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire.
- ❑ JAK2 V617F mutation & Syndrome Myéloprolifératifs (*NMPs*)
- ❑ Cible thérapeutique pour maladies autoimmunes et inflammatoires



Courtesy from PMID: 34824210

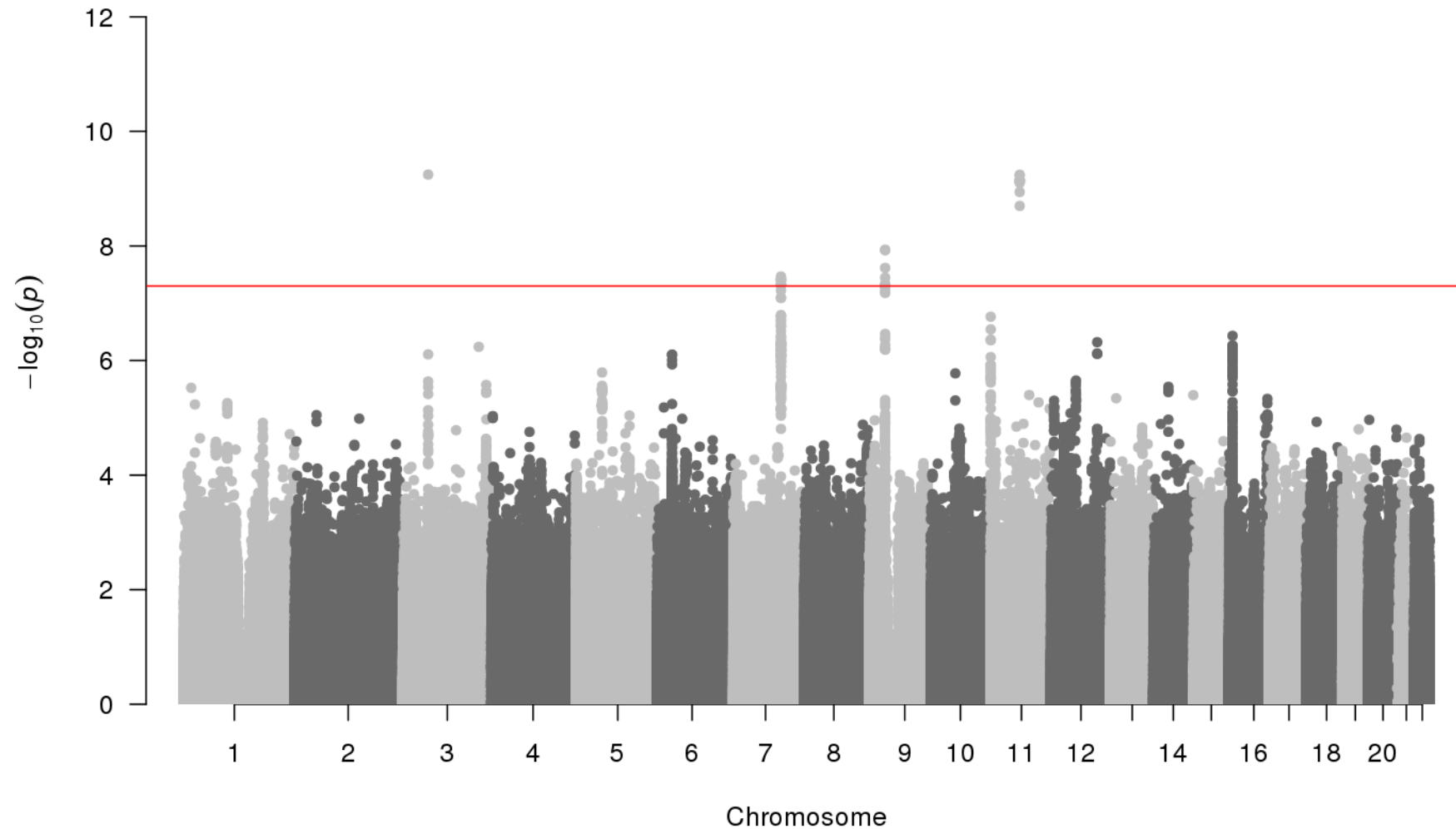
➤ ? Meilleure compréhension de la voie en analysant la forme soluble de JAK2

Les études « populationnelles » de plasma protéogénomique

- ❑ Il existe des technologies à haut-débit pour mesurer des protéines circulantes
 - Somalogic platform (aptamer) [*plus de 11000 protéines*]
 - Olink (anticorps) [*plus de 5000 protéines*]
- ❑ Application de ces technologies dans des grandes cohortes avec données génétiques pan génomiques
- ❑ Permet de réaliser des études d'association pan génomiques (GWAS) sur ces protéines pour identifier leurs déterminants moléculaires
- ❑ Etudes les plus connues dont les résultats sont publiquement accessibles:
 - UKBiobank : 34 557 participants et 2 940 protéines , **mais pas JAK2**
 - Fenland: 10 708 participants et 4 979 protéines dont JAK2
 - deCODE: 35 559 participants et 4 907 protéines dont JAK2

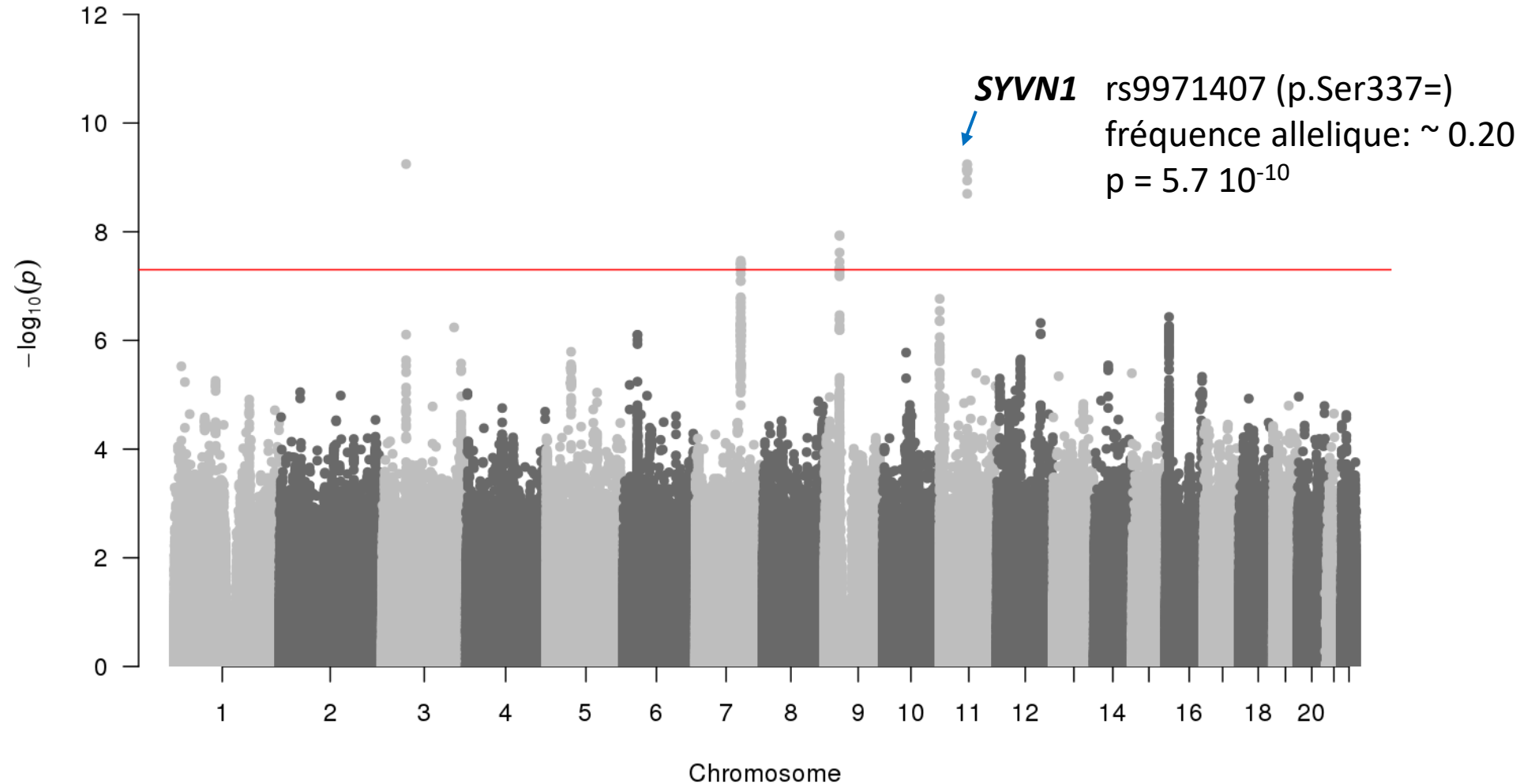
Etude d'association pan génomique (GWAS) sur JAK2 plasmatique (1)

Meta-analyse à effets fixes des études GWAS de Fenland et deCODE (N ~46000)



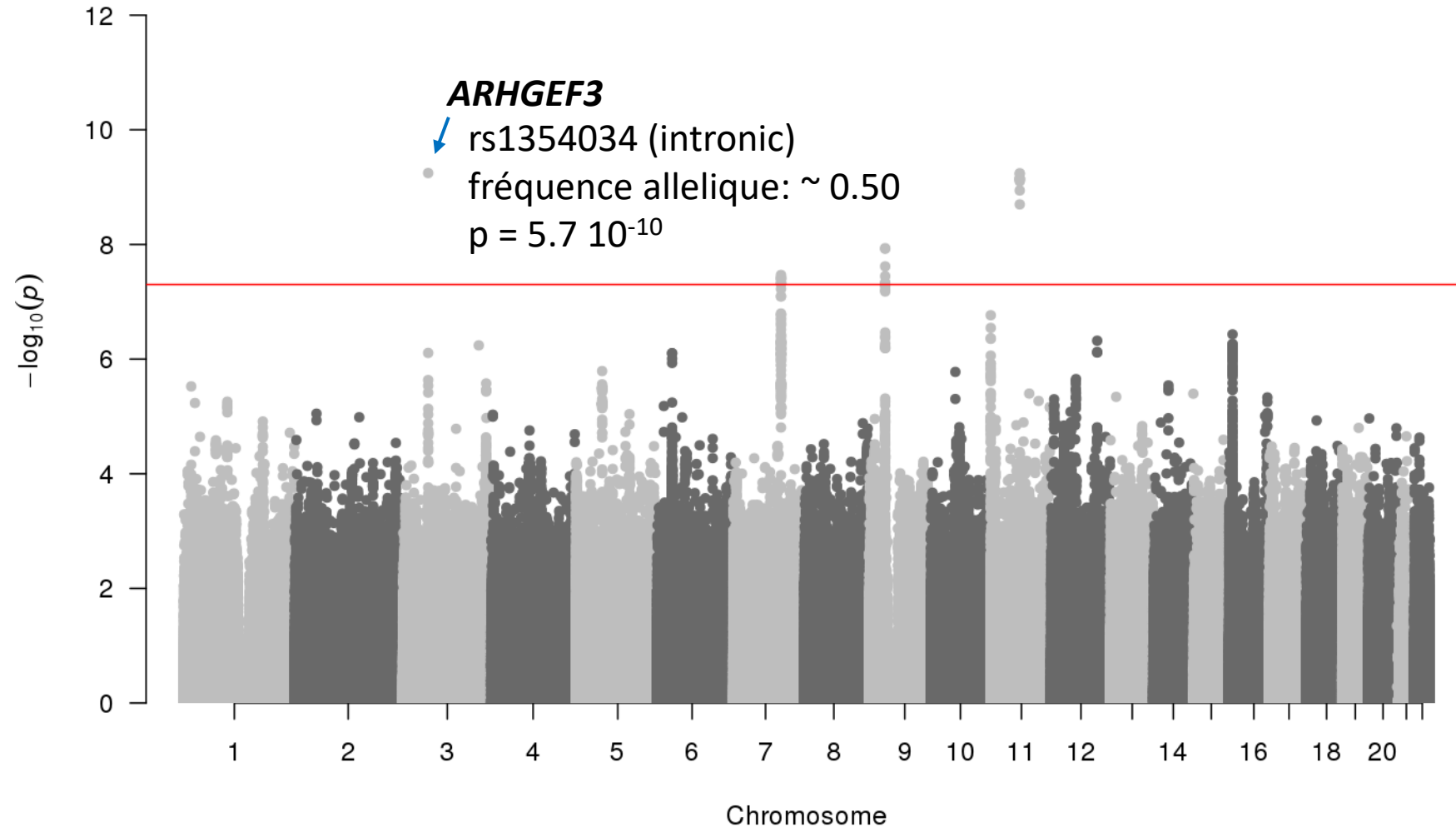
Etude d'association pan génomique (GWAS) sur JAK2 plasmatique (2)

Meta-analyse à effets fixes des études GWAS de Fenland et deCODE



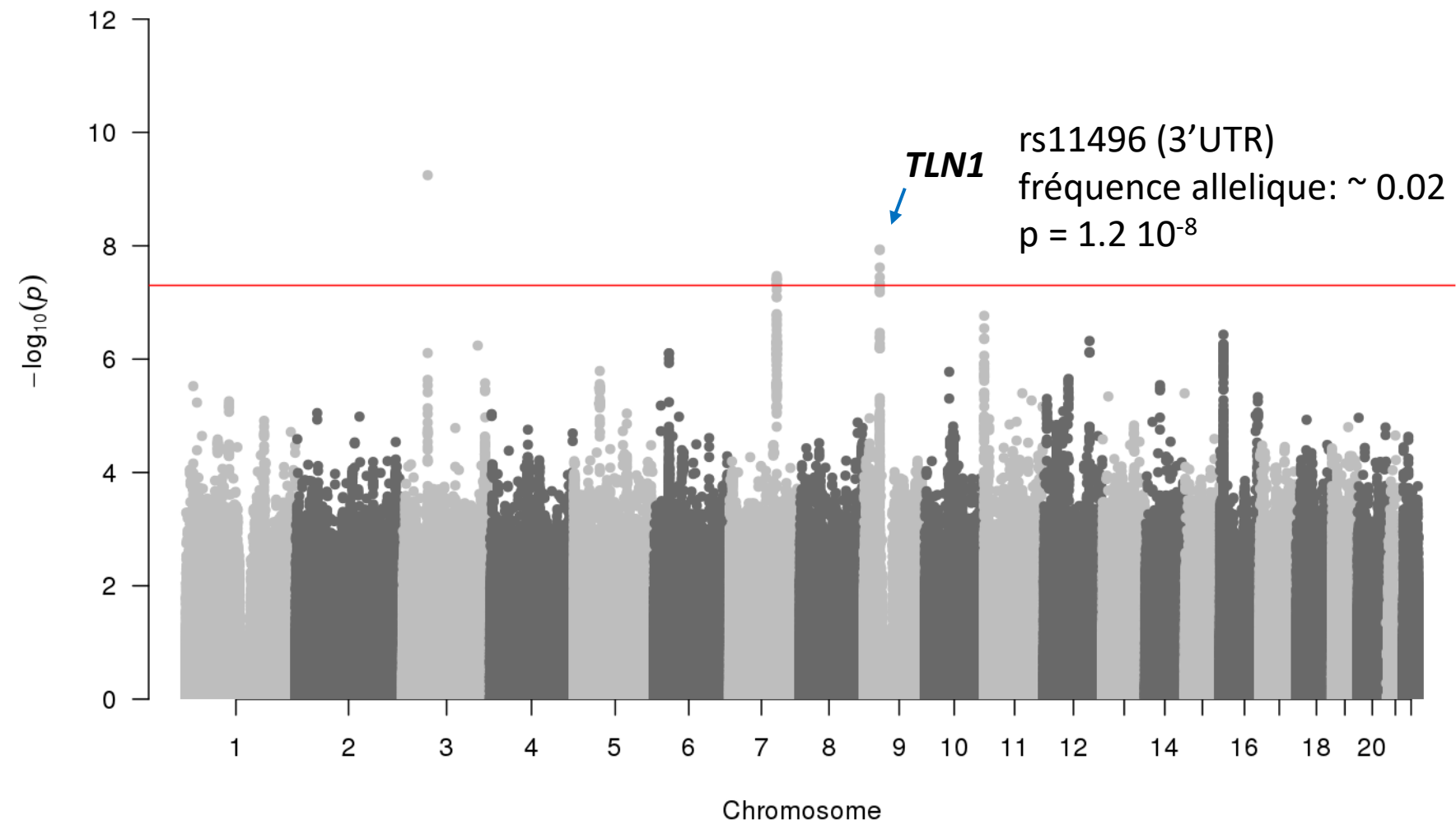
Etude d'association pan génomique (GWAS) sur JAK2 plasmatique (3)

Meta-analyse à effets fixes des études GWAS de Fenland et deCODE



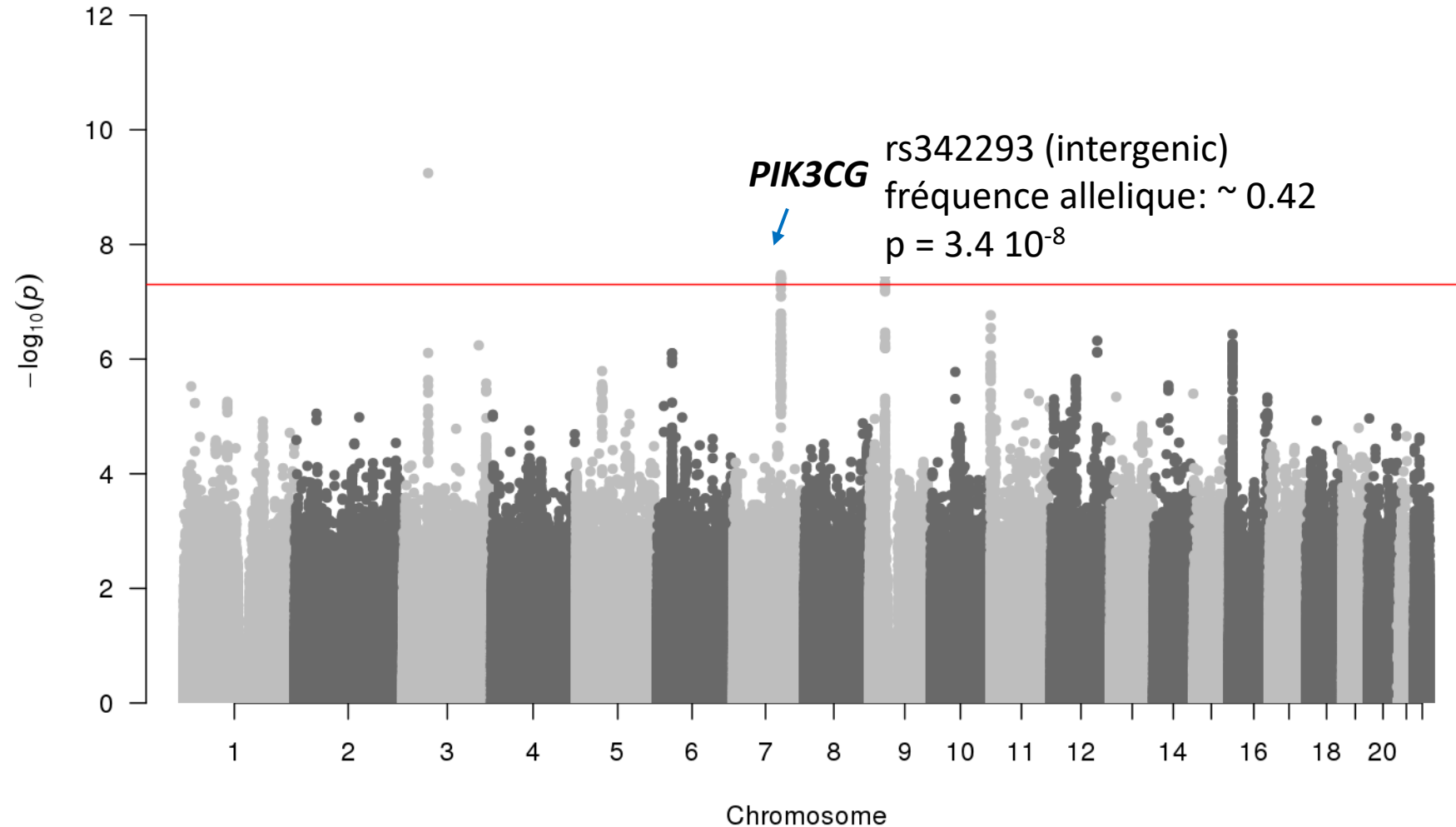
Etude d'association pan génomique (GWAS) sur JAK2 plasmatique (4)

Meta-analyse à effets fixes des études GWAS de Fenland et deCODE



Etude d'association pan génomique (GWAS) sur JAK2 plasmatique (5)

Meta-analyse à effets fixes des études GWAS de Fenland et deCODE



Etude d'association pan génomique (GWAS) sur JAK2 plasmatique (6)

CytoBand	Locus	RSID	Localisation	Allele	Frequence Allélique	Effets ± Ecart-type	P-value		
							Meta-Analyse	Fenland	deCODE
11q13.1	SYVN1	rs9971407	exonic	T	0,25	-0,047 ± 0,01	5,73E-10	1,25E-05	3,01E-06
3p14.3	ARHGEF3	rs1354034	intronic	T	0,39	-0,042 ± 0,01	5,68E-10	1,01E-04	8,00E-07
9p13.3	TLN1	rs11496	UTR3	T	0,02	-0,126 ± 0,02	1,16E-08	4,93E-04	4,34E-06
7q22.3	CCDC71L/ PIK3CG	rs342293	intergenic	C	0,46	-0,036 ± 0,01	3,41E-08	8,29E-02	9,02E-08

Etude d'association pan génomique (GWAS) sur JAK2 plasmatique (6)

CytoBand	Locus	RSID	Localisation	Allele	Frequence Allélique	Effets ± Ecart-type	P-value		
							Meta-Analyse	Fenland	deCODE
11q13.1	SYVN1	rs9971407	exonic	T	0,25	-0,047 ± 0,01	5,73E-10	1,25E-05	3,01E-06
3p14.3	ARHGEF3	rs1354034	intronic	T	0,39	-0,042 ± 0,01	5,68E-10	1,01E-04	8,00E-07
9p13.3	TLN1	rs11496	UTR3	T	0,02	-0,126 ± 0,02	1,16E-08	4,93E-04	4,34E-06
7q22.3	CCDC71L/ PIK3CG	rs342293	intergenic	C	0,46	-0,036 ± 0,01	3,41E-08	8,29E-02	9,02E-08

- ❑ Prédiction d'altération de l'épissage à l'origine d'une perte de fonction suite à un décalage du cadre de lecture (outils: QUEPASA, HEXplorer et HAL) PMID: **32741062**

Etude d'association pan génomique (GWAS) sur JAK2 plasmatique (6)

CytoBand	Locus	RSID	Localisation	Allele	Frequence Allélique	Effets ± Ecart-type	P-value		
							Meta-Analyse	Fenland	deCODE
11q13.1	SYVN1	rs9971407	exonic	T	0,25	-0,047 ± 0,01	5,73E-10	1,25E-05	3,01E-06
3p14.3	ARHGEF3	rs1354034	intronic	T	0,39	-0,042 ± 0,01	5,68E-10	1,01E-04	8,00E-07
9p13.3	TLN1	rs11496	UTR3	T	0,02	-0,126 ± 0,02	1,16E-08	4,93E-04	4,34E-06
7q22.3	CCDC71L/ PIK3CG	rs342293	intergenic	C	0,46	-0,036 ± 0,01	3,41E-08	8,29E-02	9,02E-08



- ❑ Site de binding pour hsa-miR-4743-5p et hsa-miR-6079 (seed sequence 8bp)
pour hsa-miR-4652-5p (seed sequence 9bp)

Génétique partagée entre JAK2 et d'autres protéines (1)

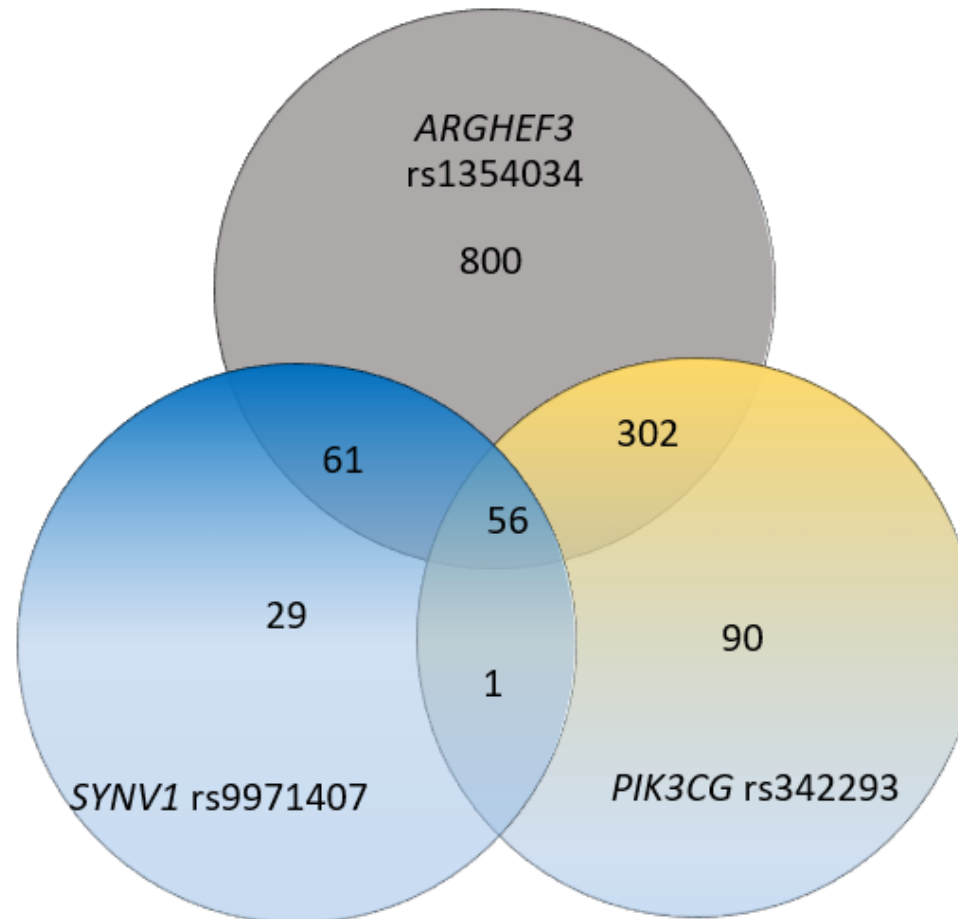
- ❑ On peut regarder l'effet de ces variants sur d'autres protéines dans les mêmes études ([Fenland](#) & [deCODE](#))

CytoBand	Locus	RSID	Localisation	Protéines associées *
11q13.1	SYVN1	rs9971407	exonic	147 protéines
3p14.3	ARHGEF3	rs1354034	intronic	1219 protéines
9p13.3	TLN1	rs11496	UTR3	Seulement JAK2
7q22.3	CCDC71L/ PIK3CG	rs342293	intergenic	449 protéines

* Au seuil statistique de $p < 5 \cdot 10^{-8}$

Génétique partagée entre JAK2 et d'autres protéines (2)

- On peut regarder l'effet de ces variants sur d'autres protéines dans les mêmes études (Fenland & deCODE)



* Au seuil statistique de $p < 5 \cdot 10^{-8}$

Génétique partagée entre JAK2 et d'autres protéines (3)

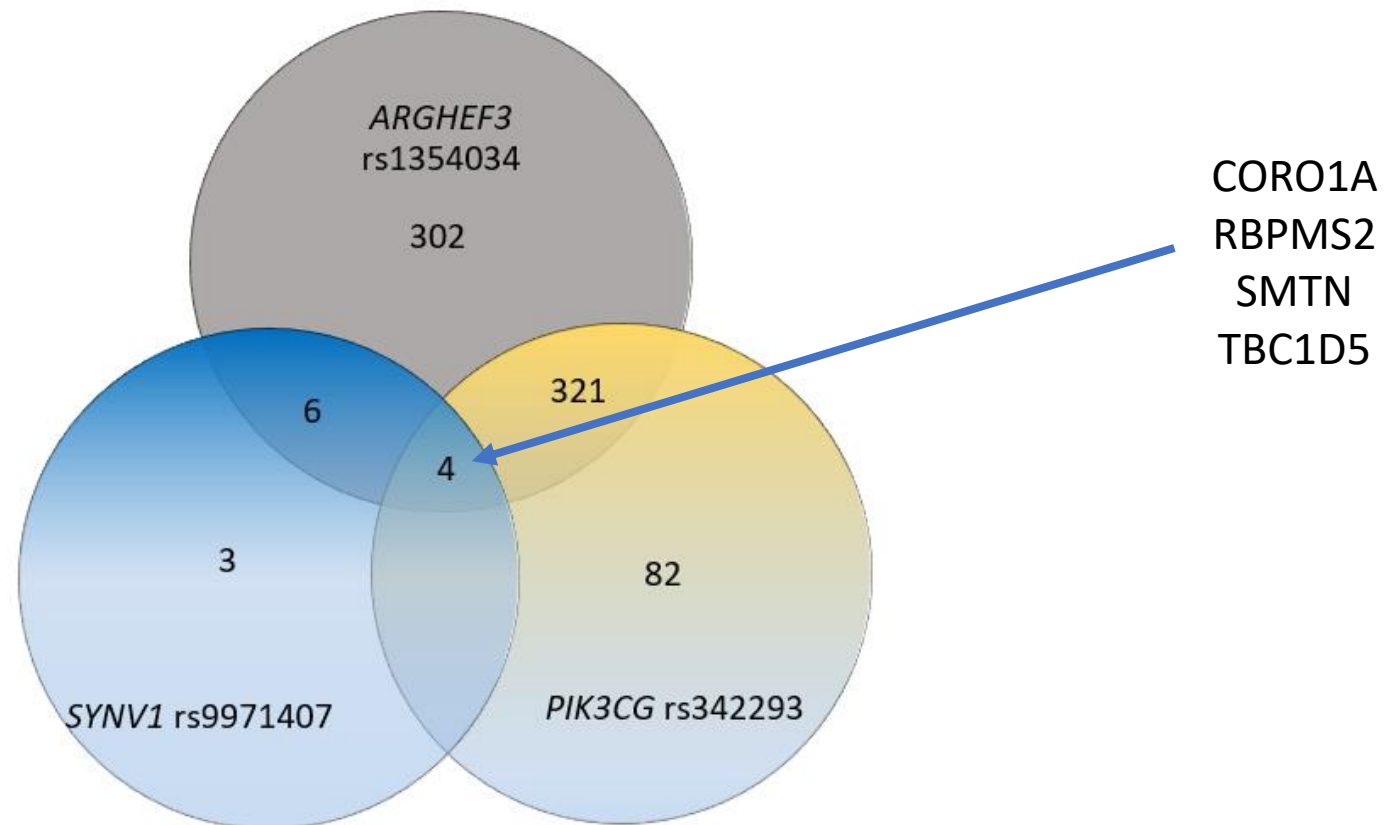
- ❑ On peut regarder l'effet de ces variants sur d'autres protéines dans les mêmes études mais aussi dans d'autres (eg [UKBiobank](#))

CytoBand	Locus	RSID	Localisation	Protéines associées *
11q13.1	SYVN1	rs9971407	exonic	13 protéines
3p14.3	ARHGEF3	rs1354034	intronic	633 protéines
9p13.3	TLN1	rs11496	UTR3	Carbonic Anhydrase 9
7q22.3	CCDC71L/ PIK3CG	rs342293	intergenic	407 protéines

* Au seuil statistique de $p < 5 \cdot 10^{-8}$

Génétique partagée entre JAK2 et d'autres protéines (4)

- On peut regarder l'effet de ces variants sur d'autres protéines dans les mêmes études mais aussi dans d'autres (eg [UKBiobank](#))



* Au seuil statistique de $p < 5 \cdot 10^{-8}$

Génétique partagée entre JAK2 et d'autres protéines (5)

- ❑ Plus généralement, au-delà des associations avec $p < 5 \cdot 10^{-8}$, on peut estimer la corrélation (dite corrélation génétique) entre les déterminants génomiques des protéines entre elles
- ❑ Est-ce que l'on peut inférer si les déterminants génomiques de JAK2 influencent les taux plasmatiques d'autres protéines
ou
- ❑ Inversement, si les déterminants génomiques d'une protéine P influencent les taux plasmatiques de JAK2 ?

Conclusion & Perspectives

- Identification de nouveaux acteurs potentiels de la voie JAK2
- ? Impact sur l'activité intra cellulaire de JAK2
- ? Caractérisation des variants fonctionnels est nécessaire
- ? Impact sur les complications thrombotiques des NMPs
- ? Impact sur l'hétérogénéité clinique chez les patients mutés JAK2
- Stratégie à fort potentielle pour aider à mieux caractériser d'autres voies physiopathologiques

INSERM U1219 (Bordeaux)

G. Munsch

INSERM U1034 (Pessac)

C. James
O. Mansier
O. Soukarieh

INSERM U1034 (Marseille)

PE. Morange

IHU VBHI

