

Le modèle murin *Gp1ba-Cre* induit une recombinaison marquée dans les progéniteurs pré-mégacaryocytaire-érythroïdes

VE. Brett^{1,2}, B. Dugué¹, C. Leboeuf¹, G. Garcia¹, L. Josserand¹, A. Guitart³, O. Mansier^{1,2}, A. Guy^{1,2}, C. James^{1,2}

¹ Univ. Bordeaux, INSERM, BMC, U1034, F-33600 Pessac, France

² Laboratory of Hematology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

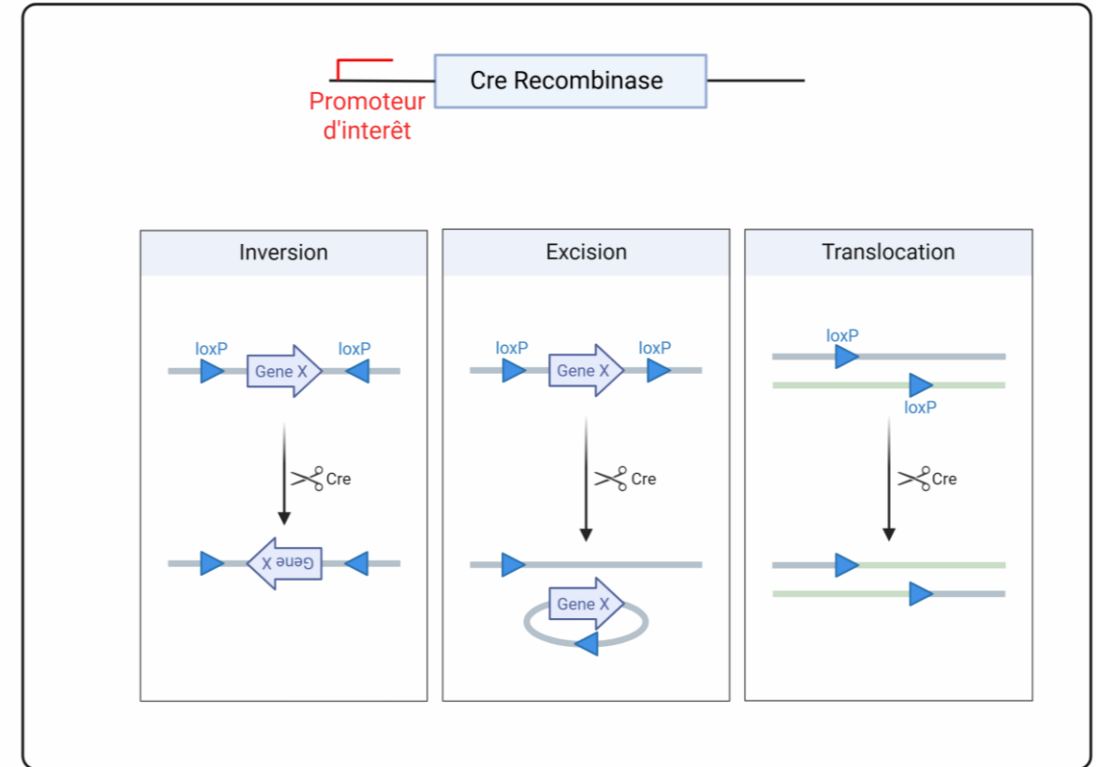
³ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale INSERM U1312, 33000 Bordeaux, France.

À la recherche d'un modèle murin pour étudier les plaquettes

Étudier la **fonction d'un gène** dans un organe ou une cellule

Principe :

- Gène d'intérêt entouré de sites **LoxP**
- En présence de l'enzyme **Cre recombinaase**, le gène est **inactivé ou modifié**

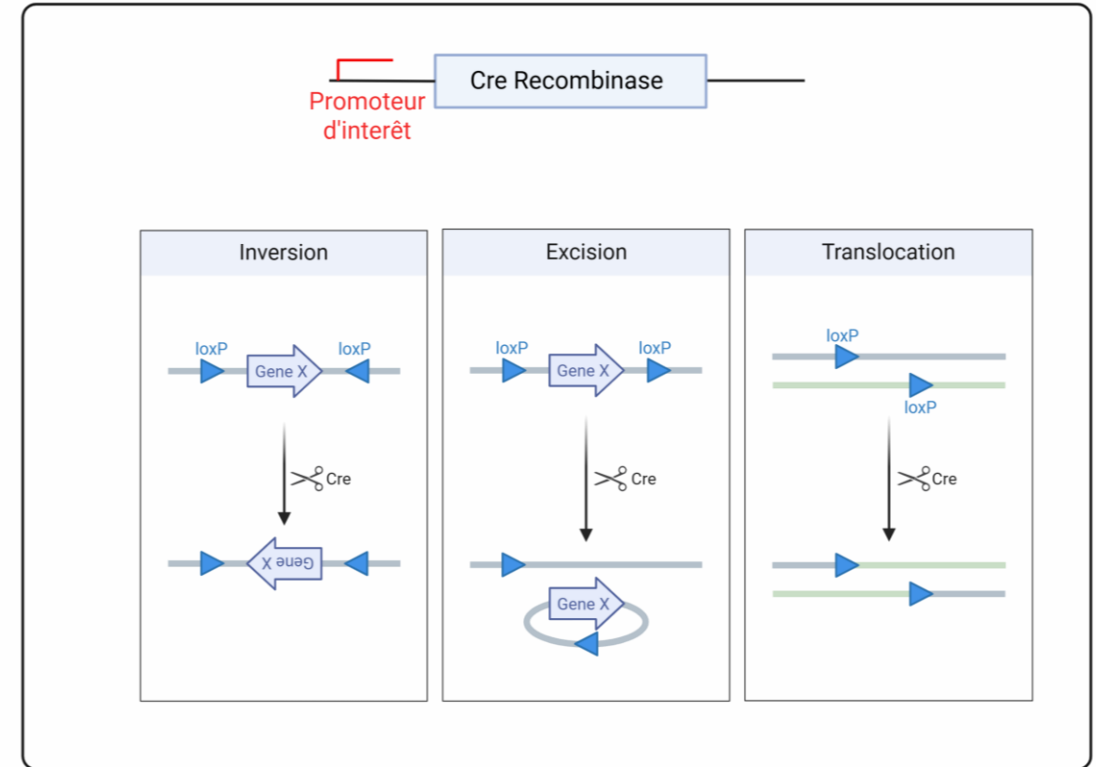


À la recherche d'un modèle murin pour étudier les plaquettes

Étudier la **fonction d'un gène** dans un organe ou une cellule

Principe :

- Gène d'intérêt entouré de sites **LoxP**
- En présence de l'enzyme **Cre recombinaase**, le gène est **inactivé ou modifié**



***Pf4-Cre* transgenic mice allow the generation of lineage-restricted gene knockouts for studying megakaryocyte and platelet function in vivo**

Ralph Tiedt, Tibor Schomber, Hui Hao-Shen, Radek C. Skoda

Le gène *PF4* infidèle à la lignée mégacaryocytaire ?

The Role of Platelet Factor 4 in Local and Remote Tissue Damage in a Mouse Model of Mesenteric Ischemia/Reperfusion Injury

Peter H. Lapchak¹, Antonis Ioannou^{1*}, Poonam Rani¹, Linda A. Lieberman¹, Kazuhisa Yoshiya¹, Lakshmi Kannan¹, Jurandir J. Dalle Lucca³, M. Anna Kowalska², George C. Tsokos^{1*}

Lineage Tracing of Pf4-Cre Marks Hematopoietic Stem Cells and Their Progeny

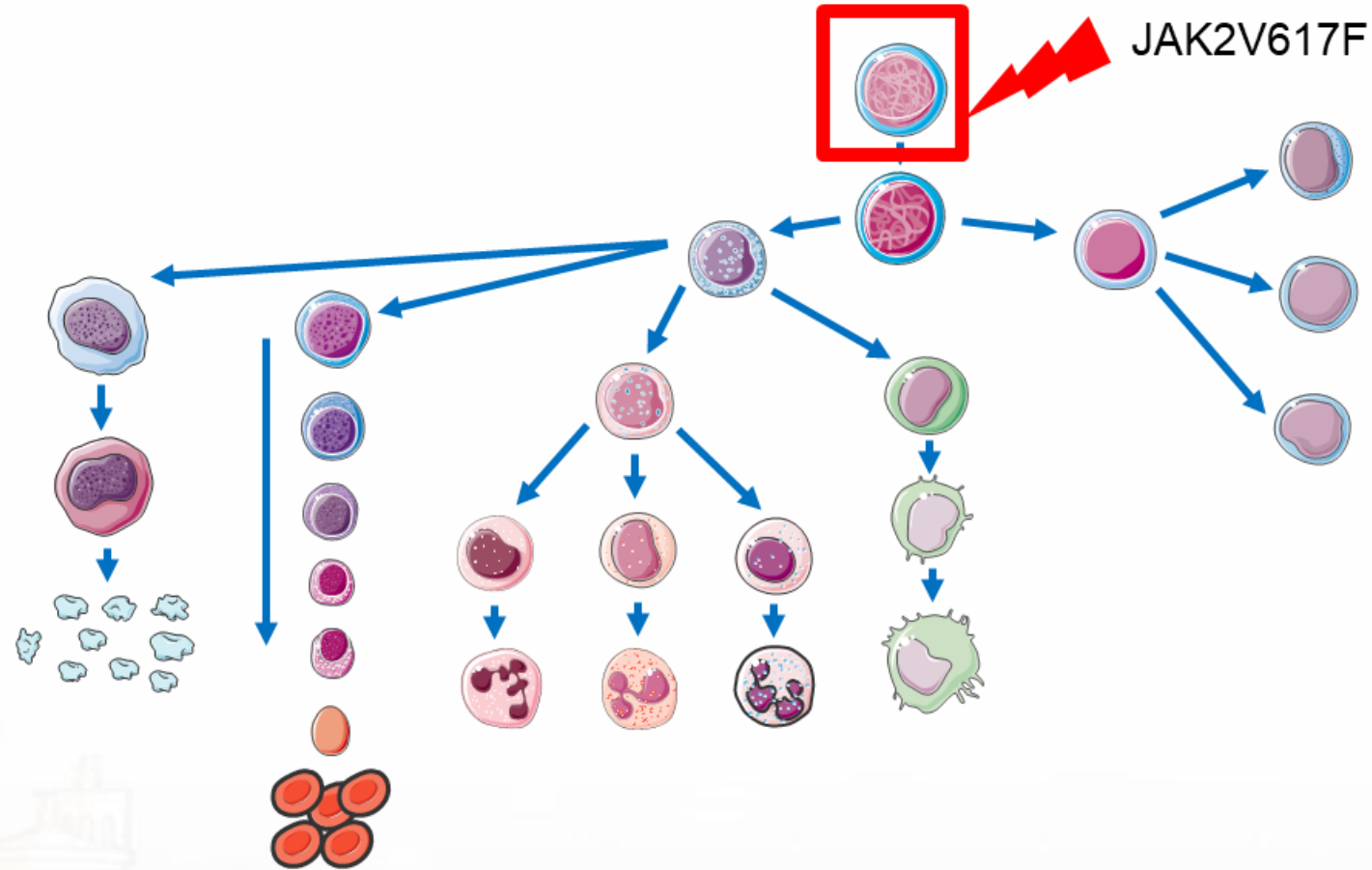
Simon D. J. Calaminus , Amelie Guitart , Amy Sinclair , Hannah Schachtner, Steve P. Watson, Tessa L. Holyoake, Kamil R. Kranc  , Laura M. Machesky  

jth journal of
thrombosis and haemostasis®

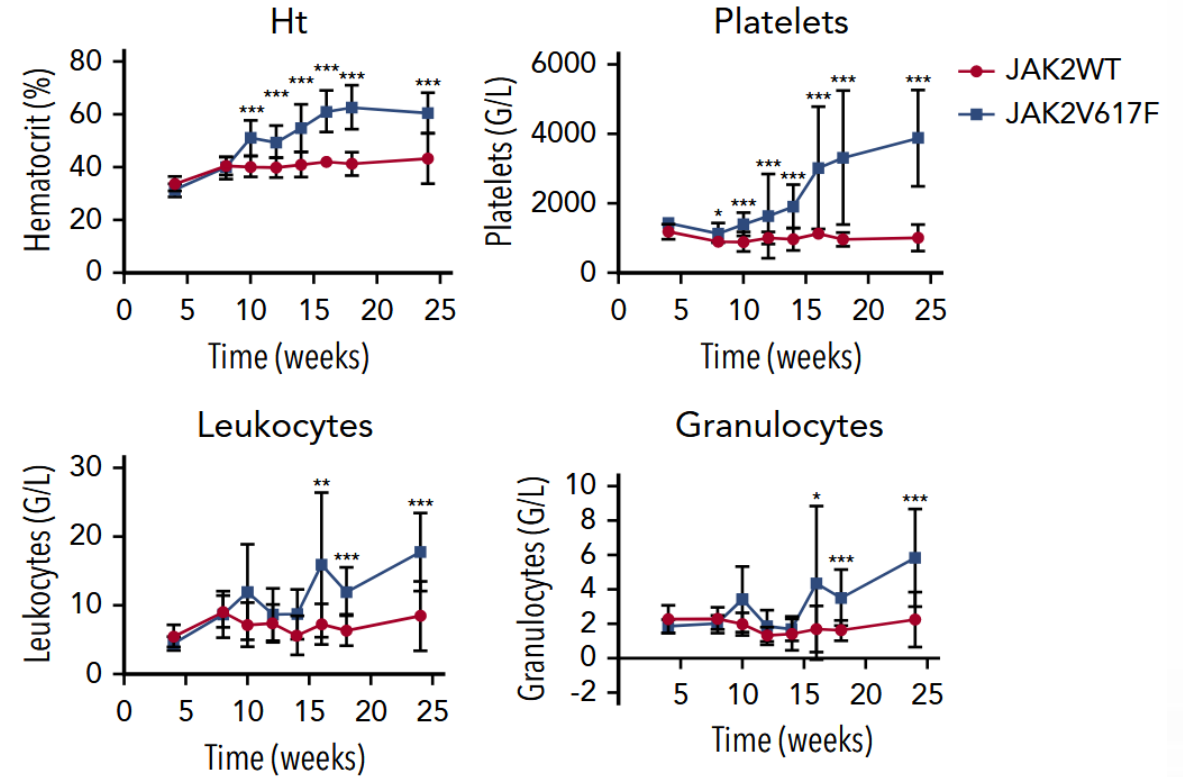
Broader expression of the mouse platelet factor 4-cre transgene beyond the megakaryocyte lineage

[F. Pertuy](#)^{1,2,3,4} · [A. Aguilar](#)^{1,2,3,4} · [C. Strassel](#)^{1,2,3,4} · ... · [C. Gachet](#)^{1,2,3,4} · [F. Lanza](#)^{1,2,3,4} · [C. Léon](#)^{1,2,3,4}   ... [Show more](#)

JAK2V617F induit dès la CSH un avantage prolifératif des lignées myéloïdes

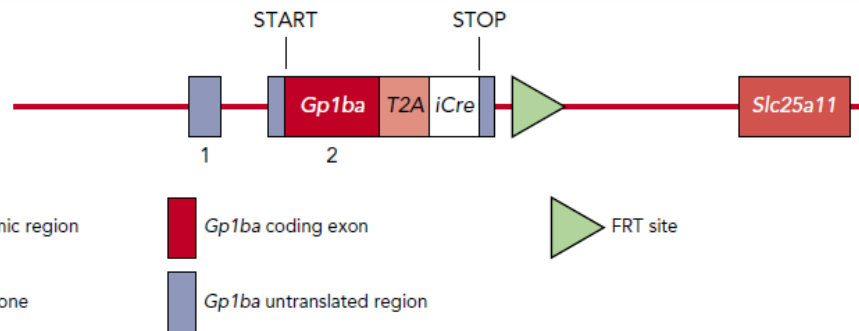


Le phénotype des souris *PF4-CreJAK2*^{V617F/WT} confirme la fuite du promoteur

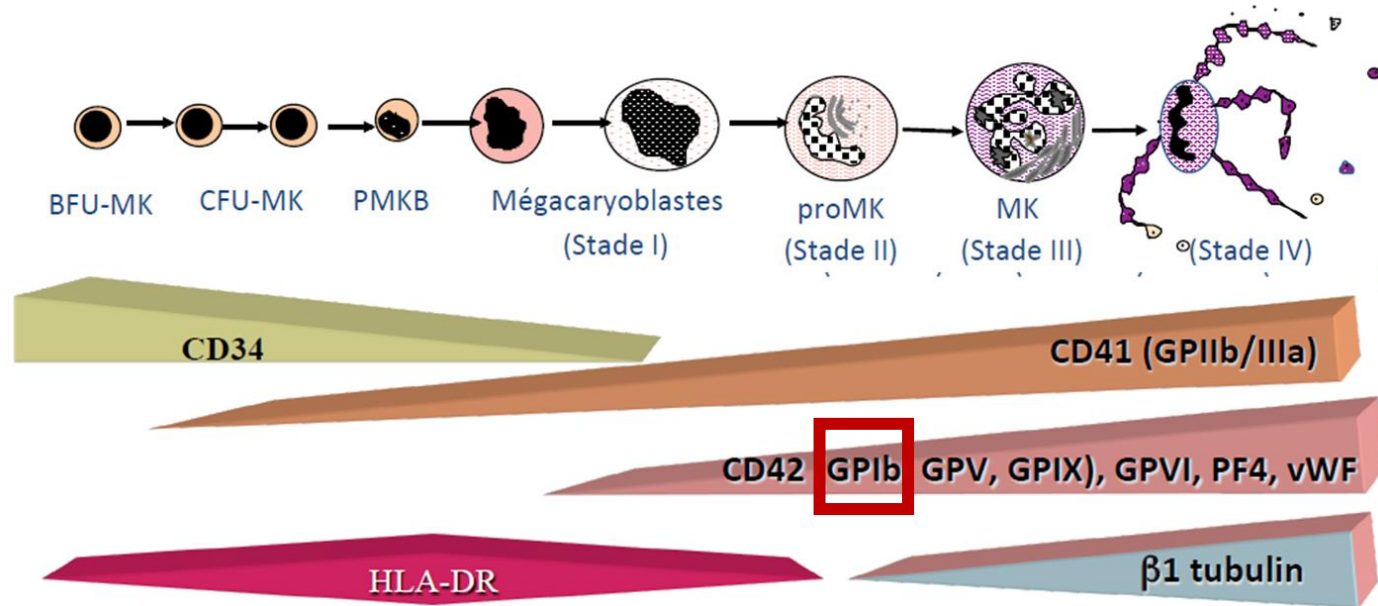


Afin de pallier cette limite, Nagy et al. ont généré le modèle *Gp1ba-Cre*

Modèle murin constitutif



Nagy et al. Blood 2019

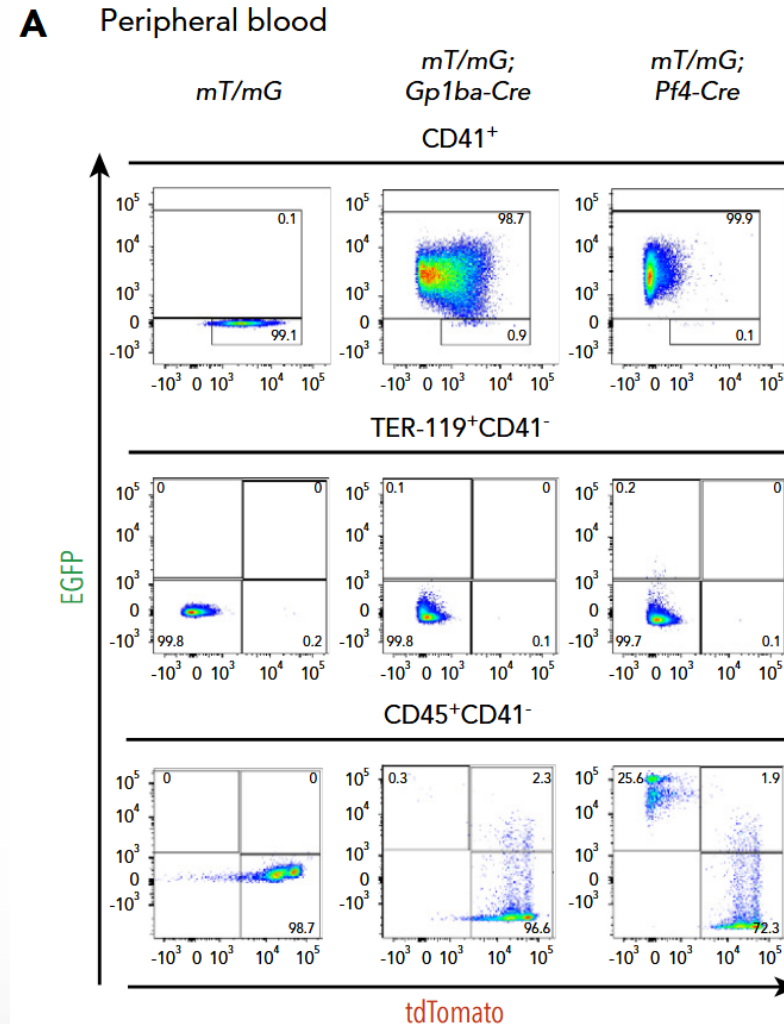


D'après Vainchenker et al.

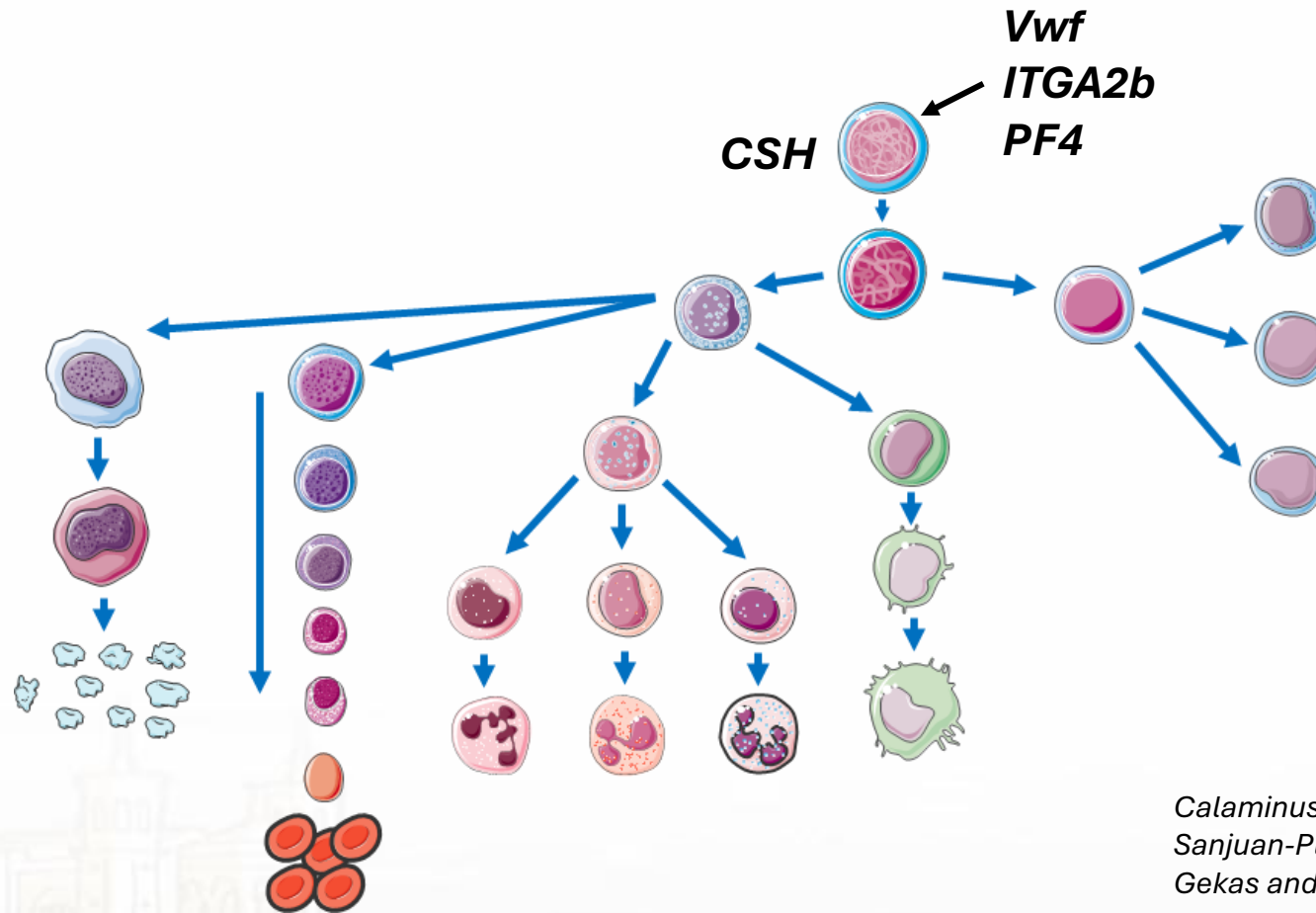
Le modèle *Gp1ba-cre* est décrit comme spécifique de la lignée plaquettaire

tdTomato = cellules non recombinaées

EGFP = cellules recombinaées



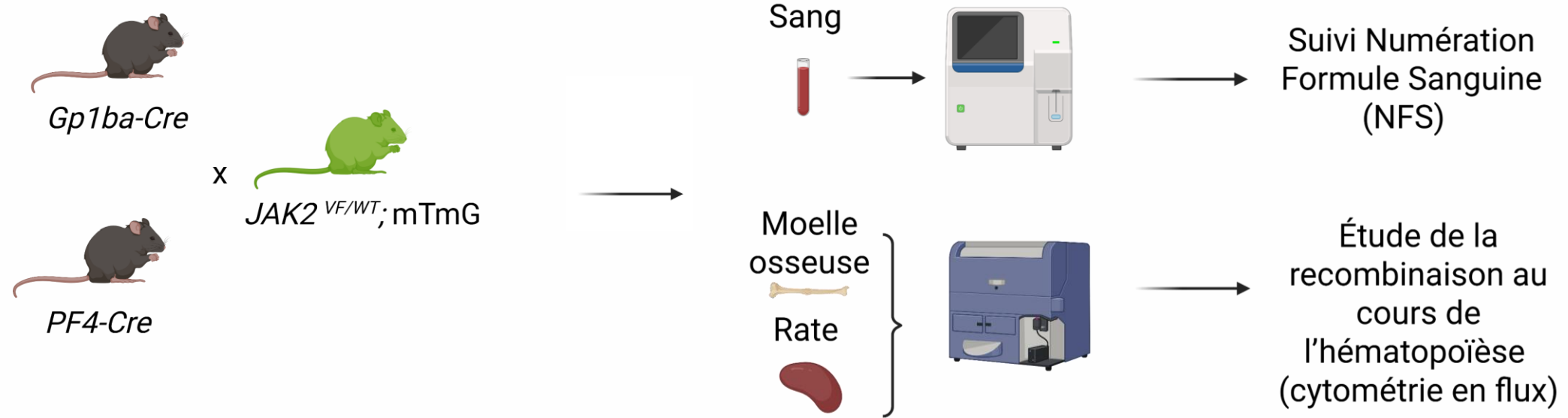
L'expression de genes plaquettaires a été observée par scRNAseq dans d'autres populations cellulaires



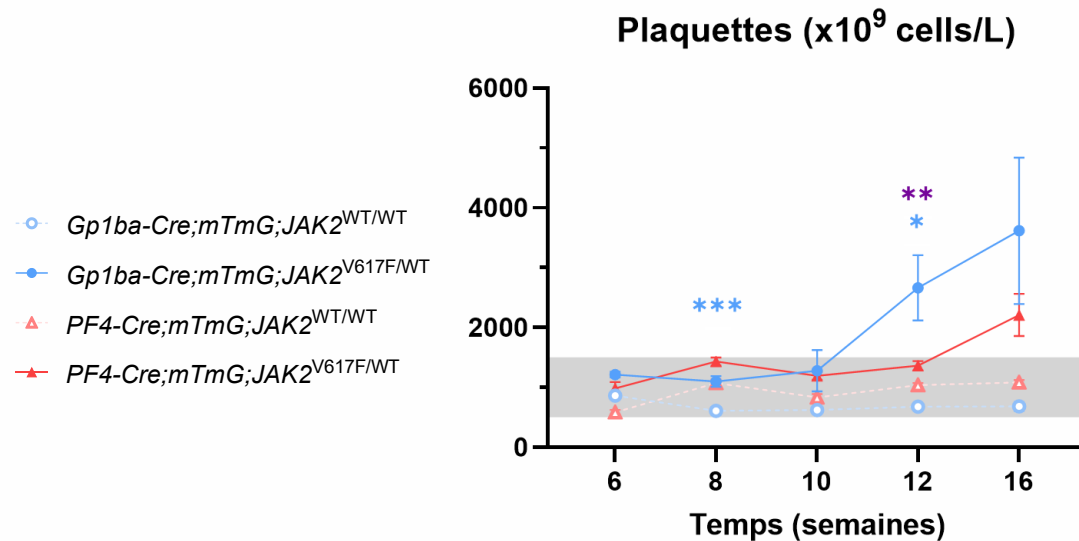
Calaminus et al. PLOS One, 2012
Sanjuan-Pla et al., Nature, 2013
Gekas and Graf, Blood, 2013

**Le modèle *Gp1ba-Cre* est-il spécifique de la lignée
mégacaryocytaire ?**

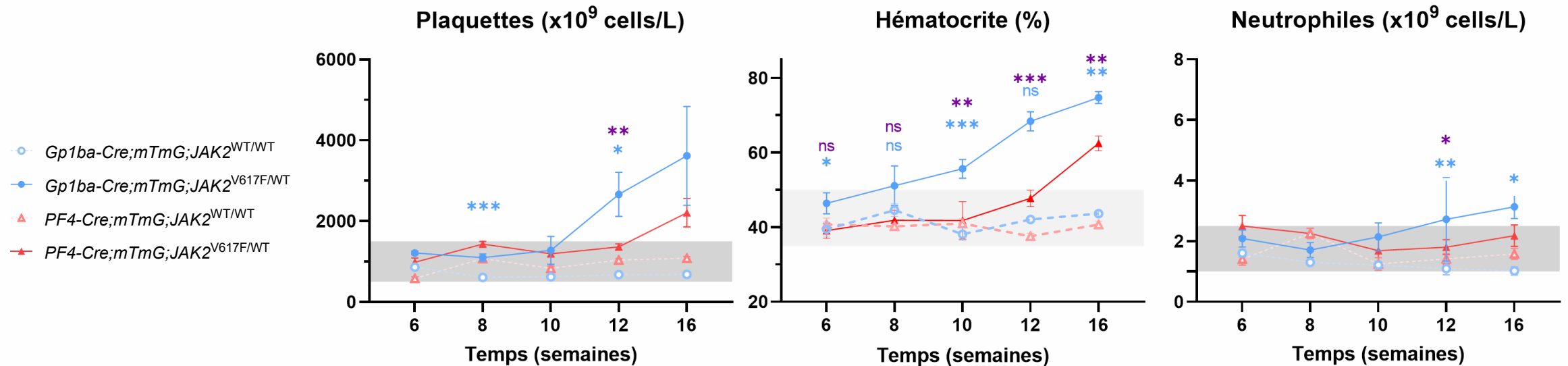
Génération du modèle de souris *Gp1ba-Cre JAK2^{VF/WT}; mTmG*



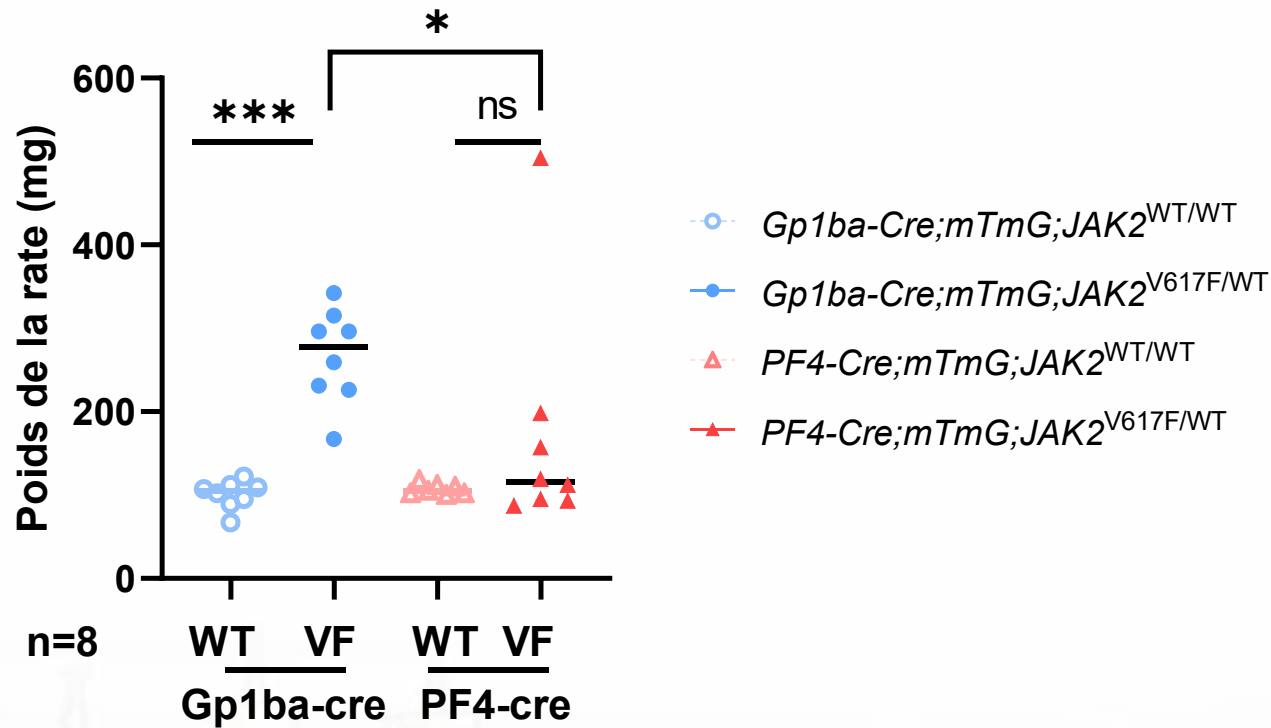
Le modèle *Gp1ba-Cre JAK2^{VF/WT}* conduit au développement d'une néoplasie myéloproliférative classique (NMP) associée à une polyglobulie précoce



Le modèle *Gp1ba-Cre JAK2^{VF/WT}* conduit au développement d'une néoplasie myéloproliférative classique (NMP) associée à une polyglobulie précoce

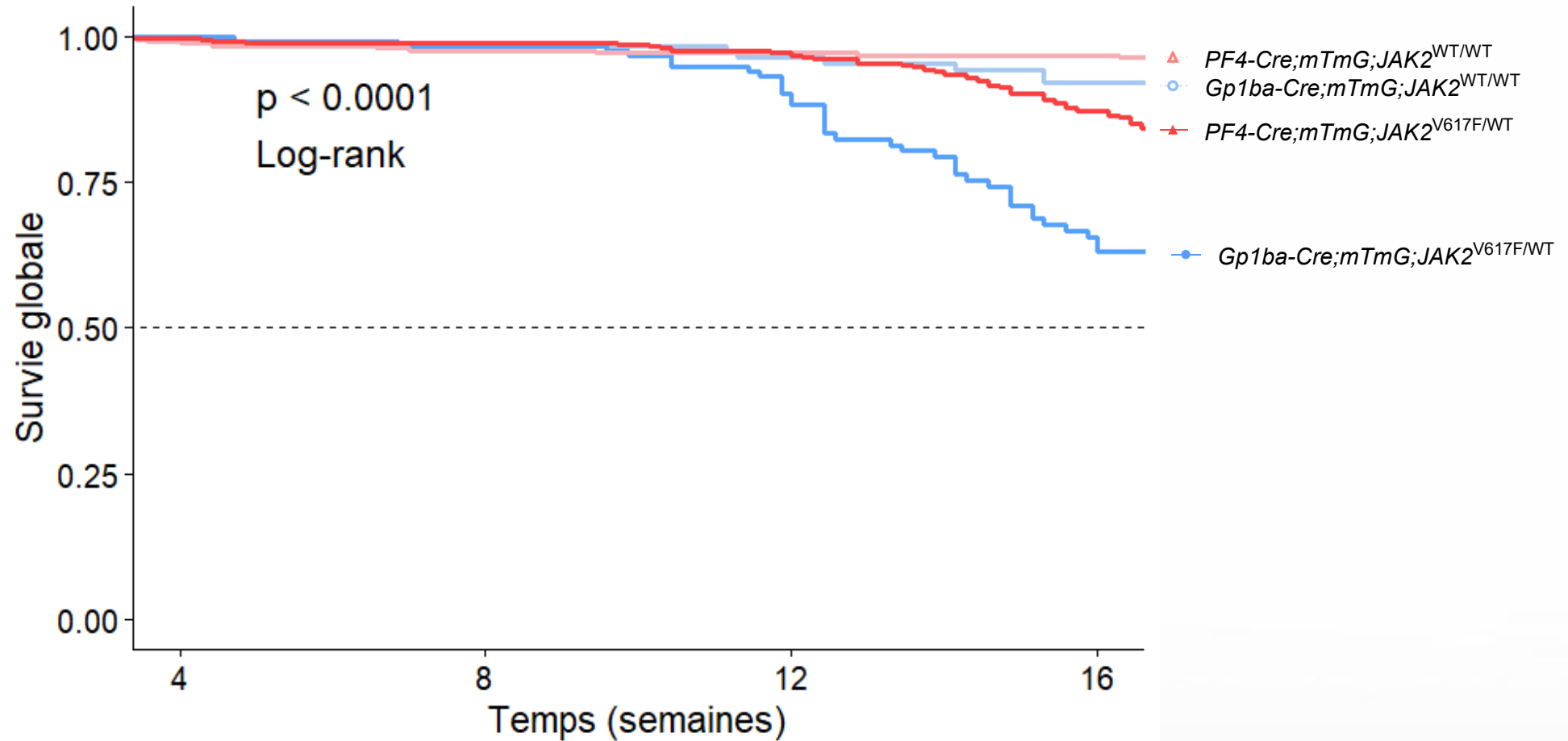


Des caractéristiques de NMP plus marquées au même âge chez les *Gp1ba-Cre/JAK2*^{V617F/WT} par rapport aux *PF4-Cre/JAK2*^{V617F/WT} ...





...ce qui conduit à une mortalité plus précoce

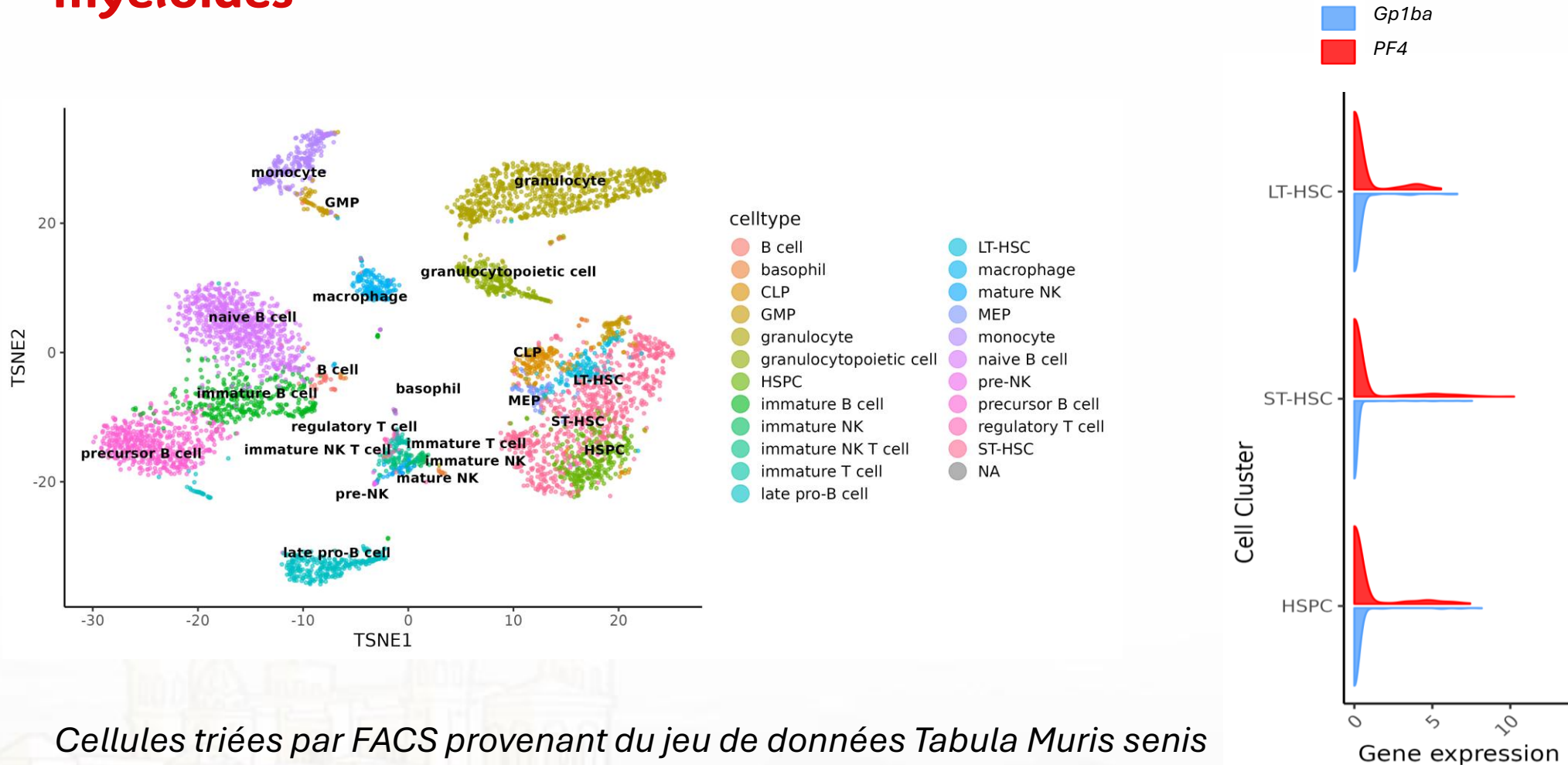


Ces résultats suggèrent une fuite du promoteur plus marquée que dans le modèle PF4-cre...

.... mais à quel stade de l'hématopoïèse?



Les gènes *Gp1ba* et *PF4* sont exprimés dans les CSH et les progéniteurs myéloïdes

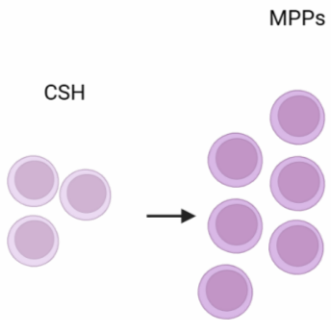


Cellules triées par FACS provenant du jeu de données Tabula Muris senis

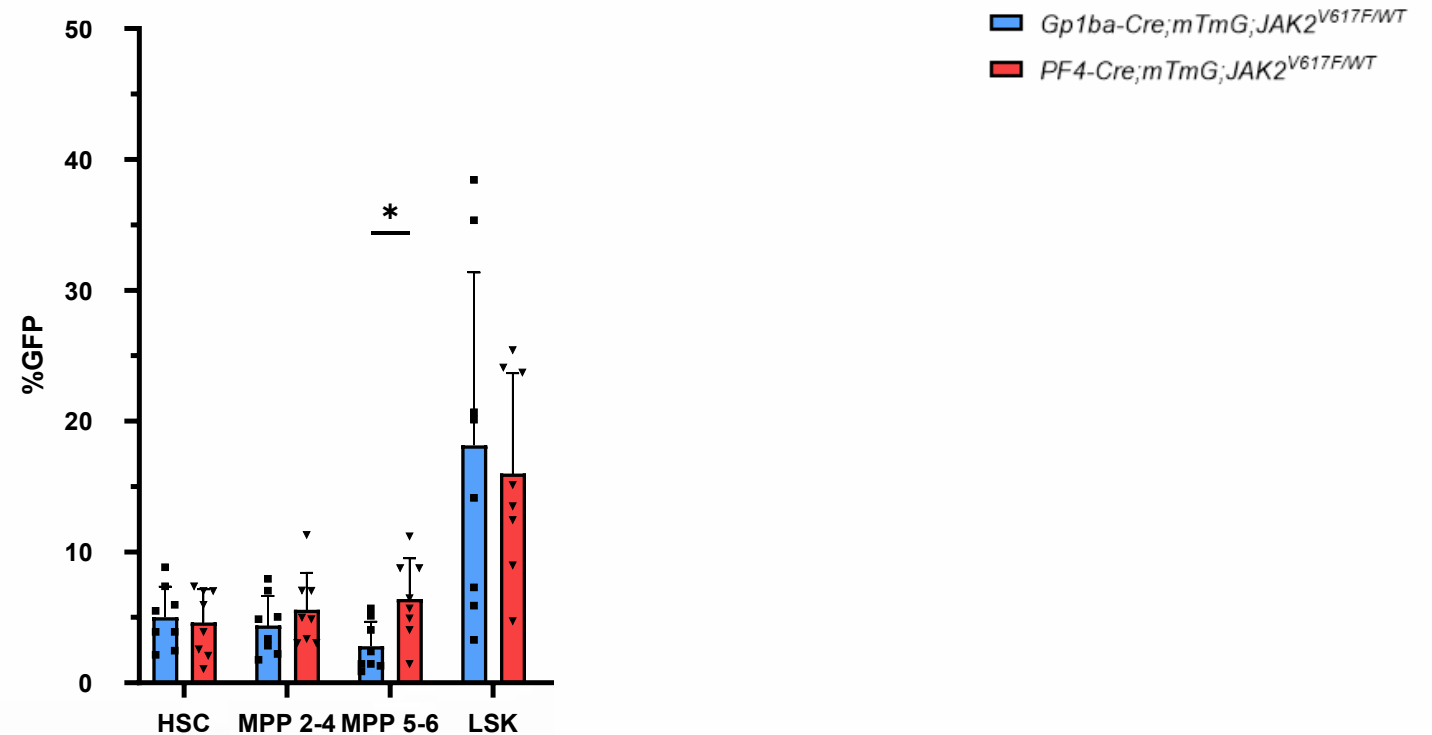


Bérénice Dugué

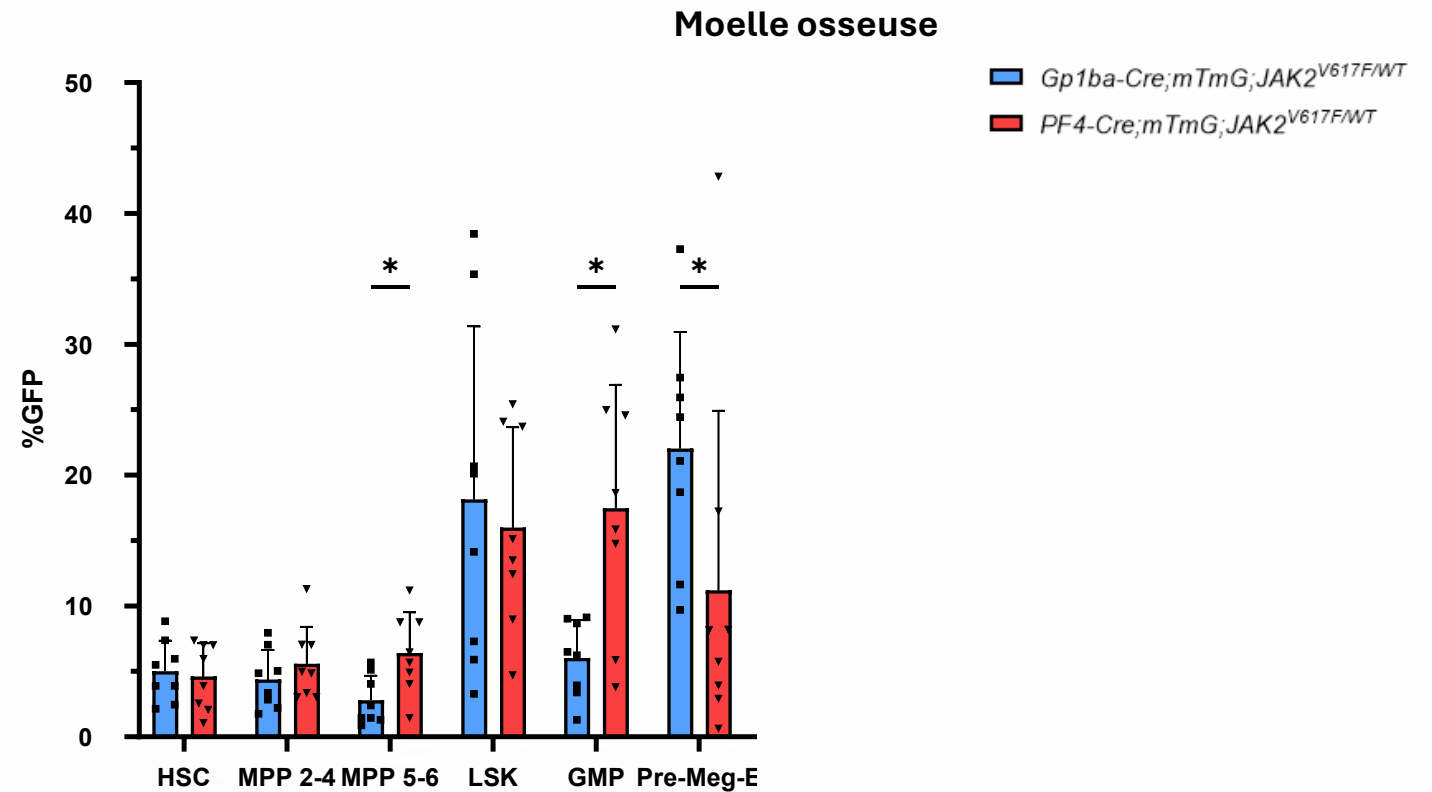
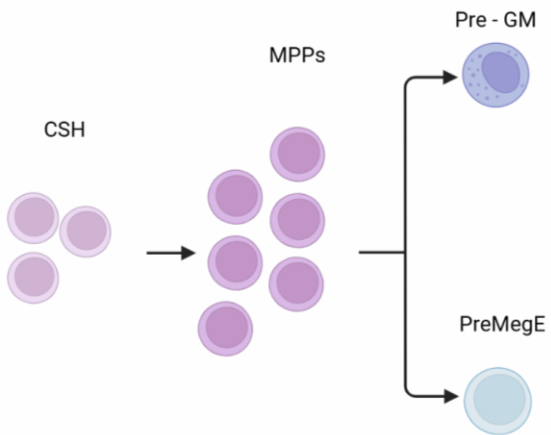
Une recombinaison élevée dans les précurseurs érythroïdes induit la polyglobulie précoce chez les souris *Gp1ba-cre**JAK2*^{V617F/WT}



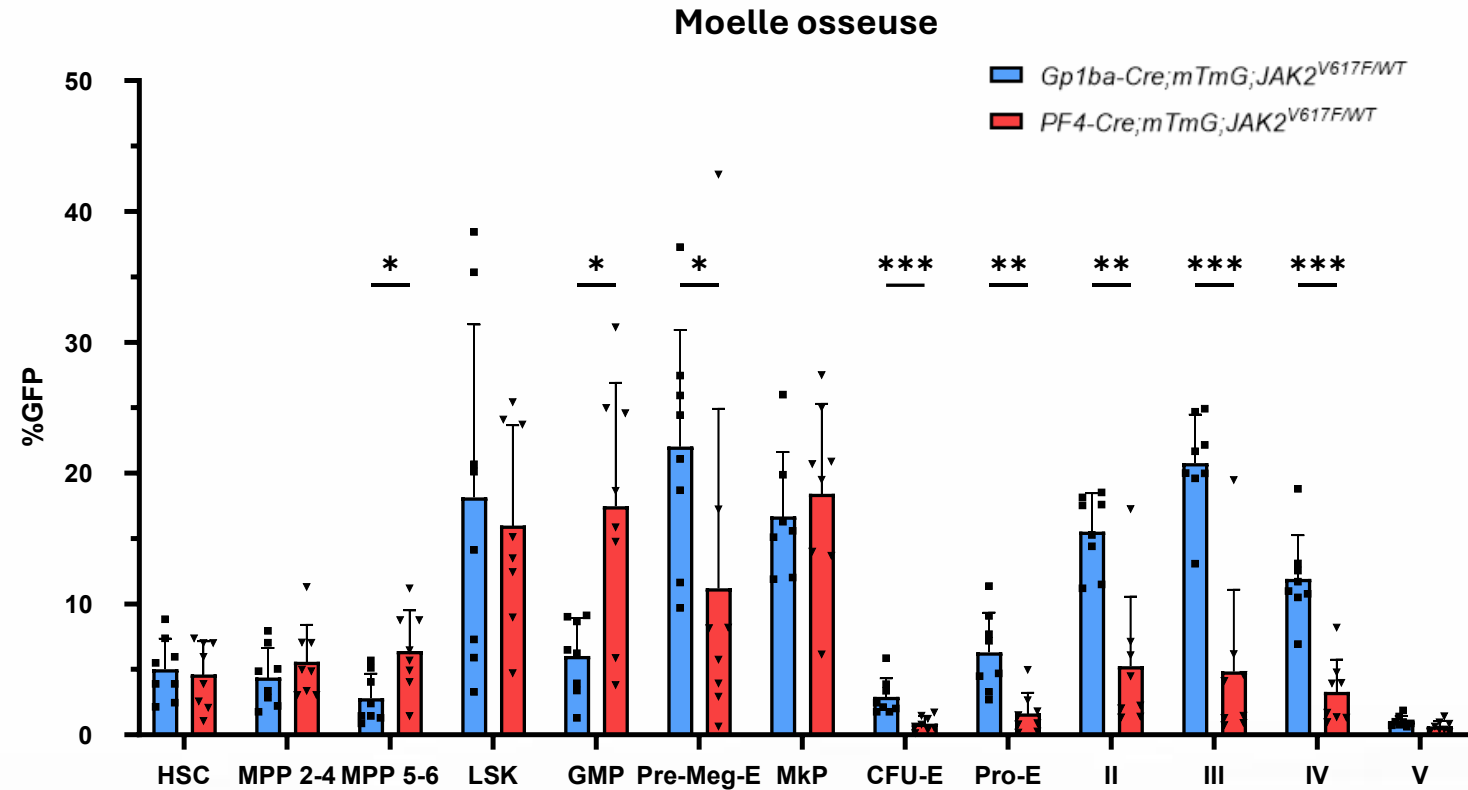
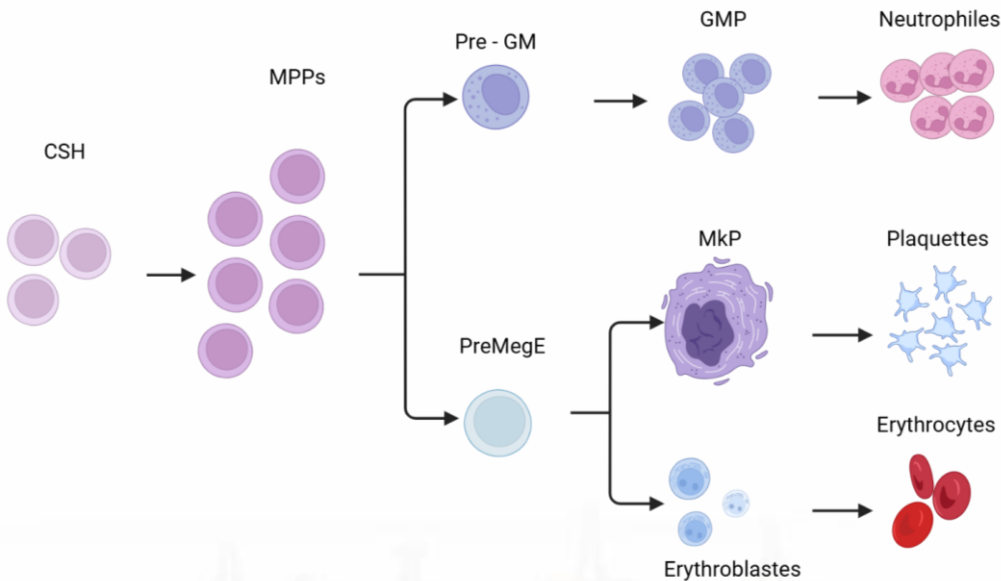
Moelle osseuse



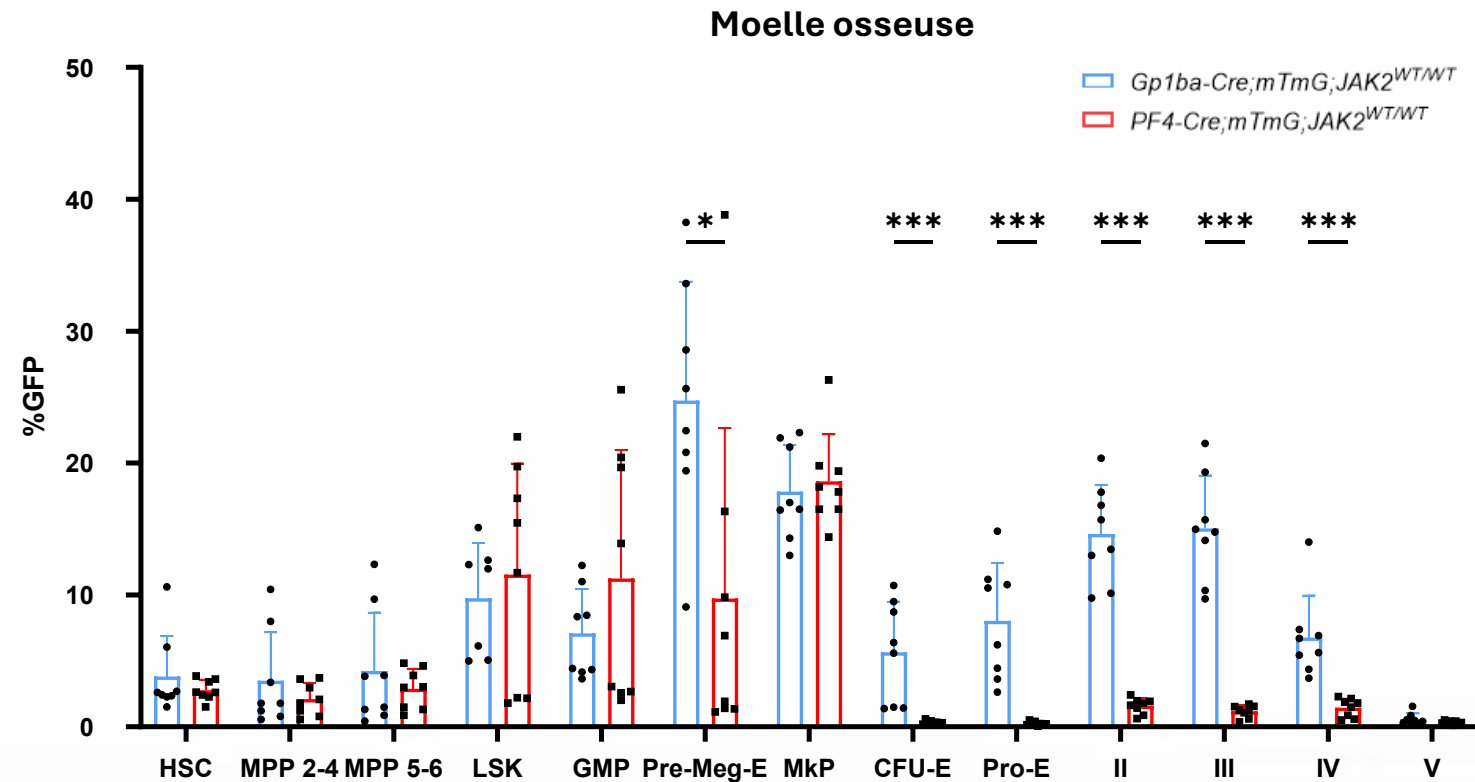
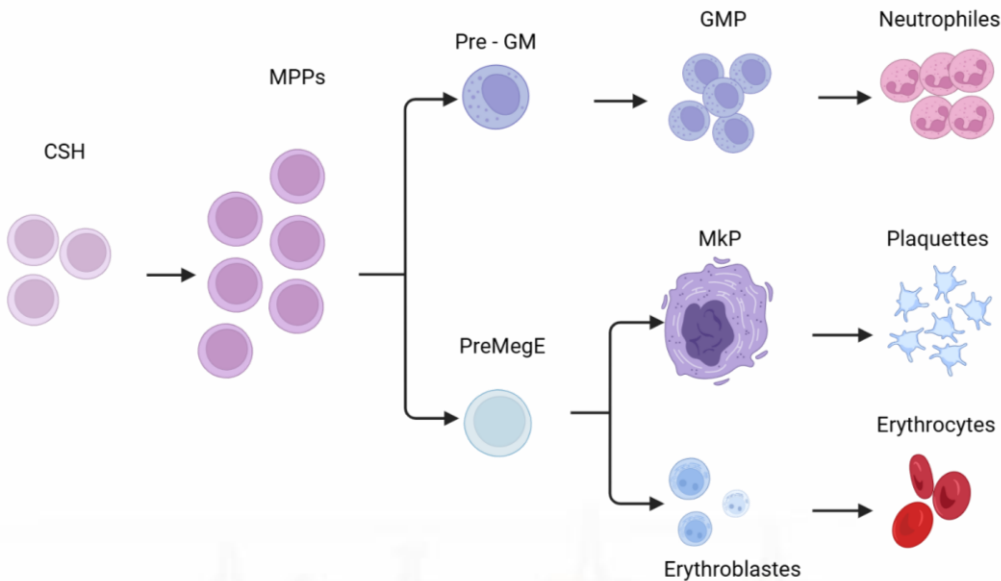
Une recombinaison élevée dans les précurseurs érythroïdes induit la polyglobulie précoce chez les souris *Gp1ba-cre/JAK2^{V617F/WT}*



Une recombinaison élevée dans les précurseurs érythroïdes induit la polyglobulie précoce chez les souris *Gp1ba-cre/JAK2^{V617F/WT}*



Même en l'absence d'amplification par $JAK2^{V617F}$, les *Gp1ba-cre* présentent une recombinaison médullaire plus importante dans les précurseurs érythroïdes que les *PF4-Cre*



Points clés

- Mise en évidence inattendue de l'expression de *Gp1ba* **en dehors de la lignée MK/plaquettaire**
 - Notamment dans les **PreMegE** et la lignée érythroïde
 - Peu de différence sur les lignées granuleuses
- **Perspectives** : à la recherche de nouvelles cibles pour aboutir à un modèle plus spécifique des plaquettes ?

Merci pour votre attention

Inserm 1034 unit :

Chloé James (PU-PH)
Sylvie Colomer (MCU-PH)
Olivier Mansier (MCU-PH)
Alexandre Guy (MCU-PH)
Bérénice Dugué (PhD)
Philippe Alzieu (AI)
Carolane Leboeuf (AI)
Annabel Reynaud (AI)
Juliette Maurin (M2)

Collaborations :

Amélie Guitart (CR)
Loïc Garçon (PU-PH)
Yotis Senis (DR)
William Vainchenker (PU-PH)
Isabelle Plo (DR)

Financement





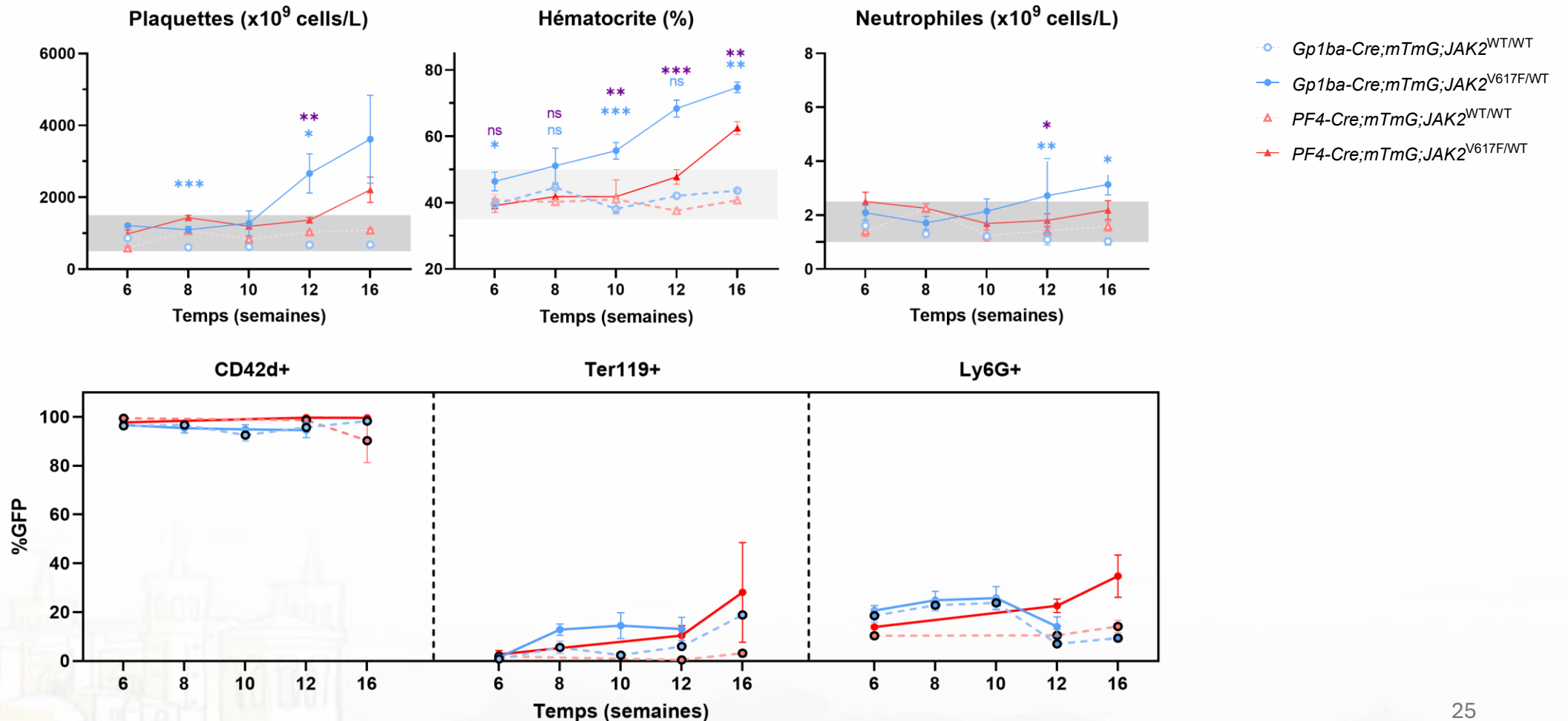
SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

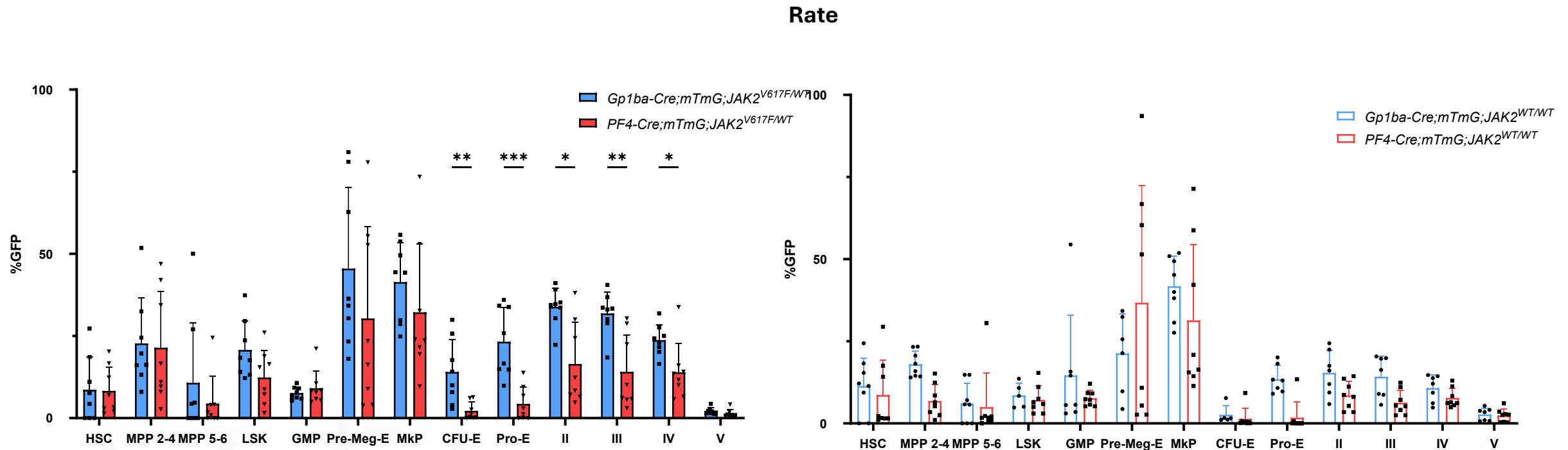
CONGRÈS de LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE de THROMBOSE ET d'HÉMOSTASE

1^{ER}-3 OCTOBRE 2025

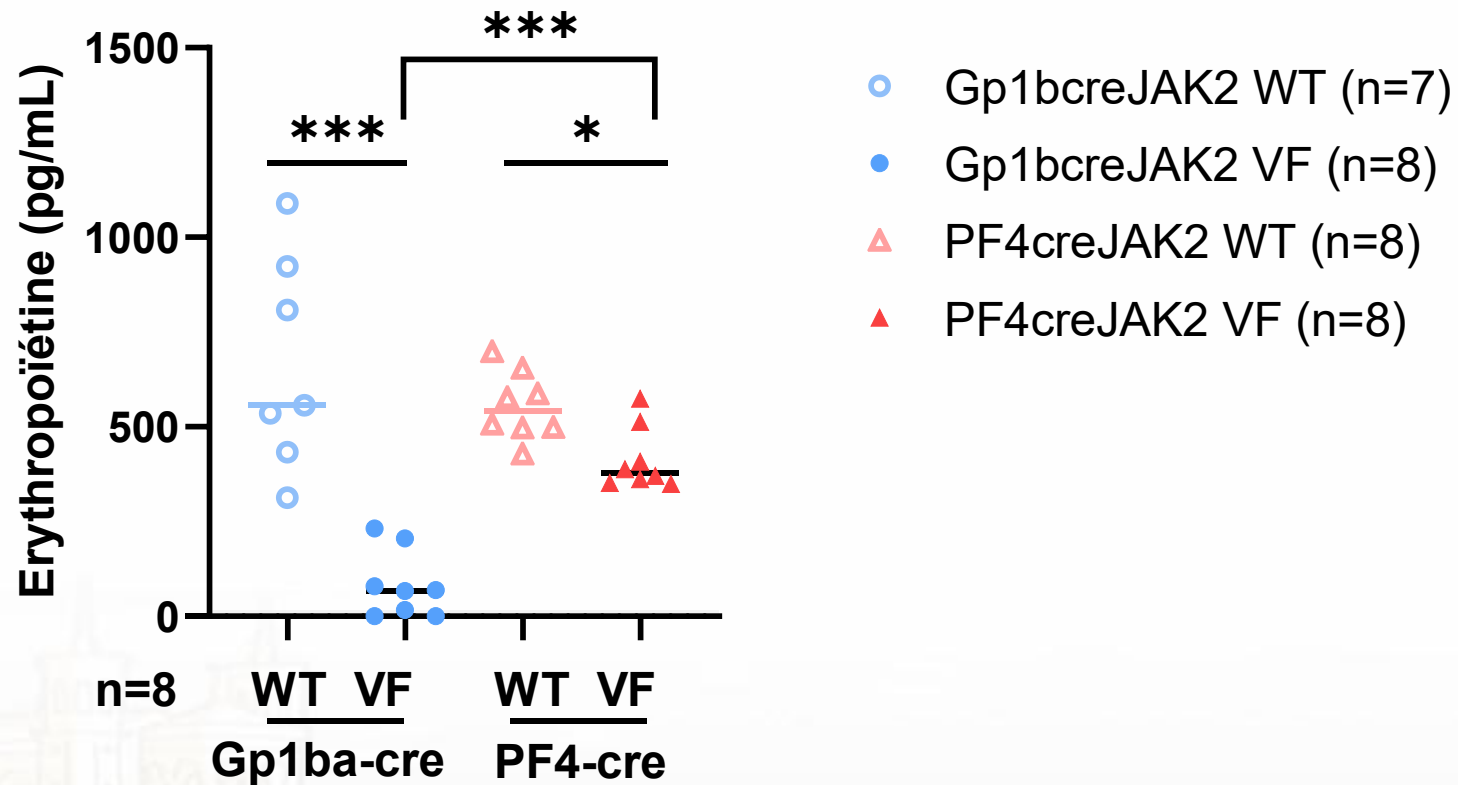


L'expression de la eGFP comme témoin de la recombinaison, est particulièrement élevée dans les plaquettes



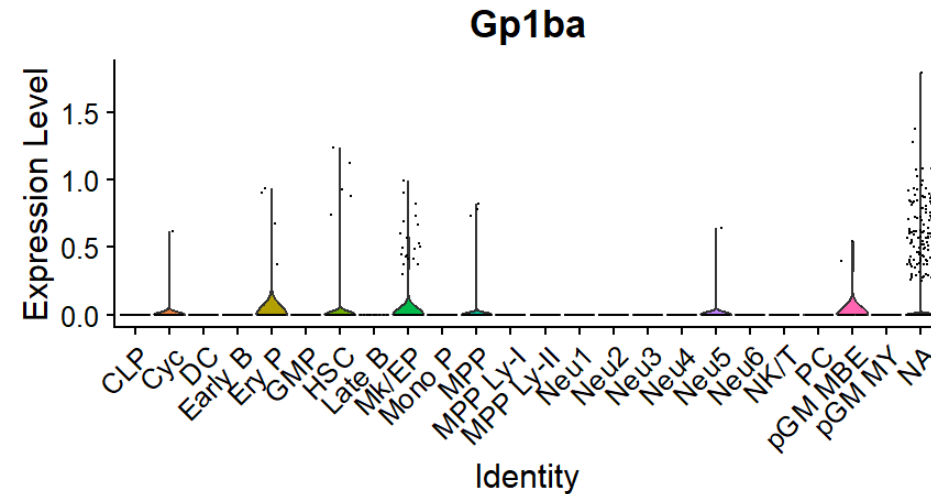
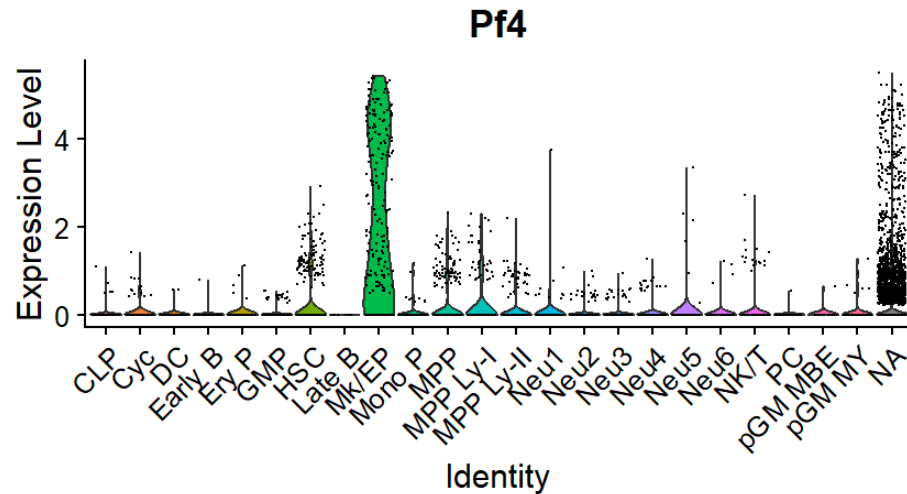
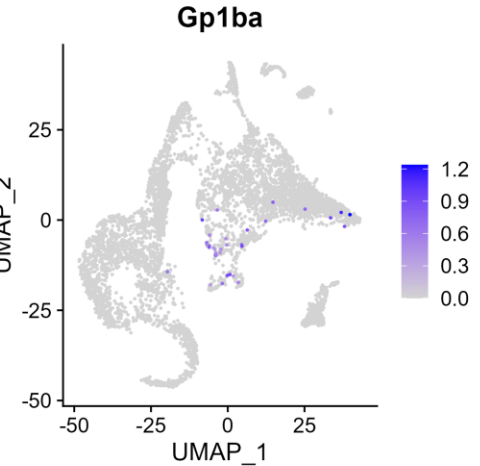
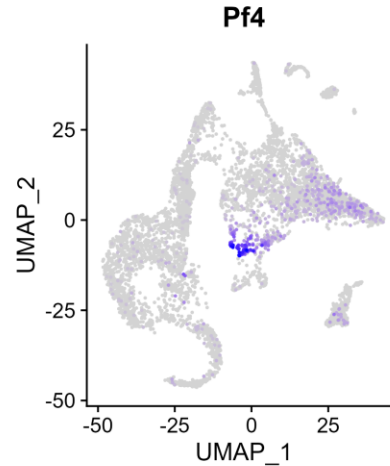
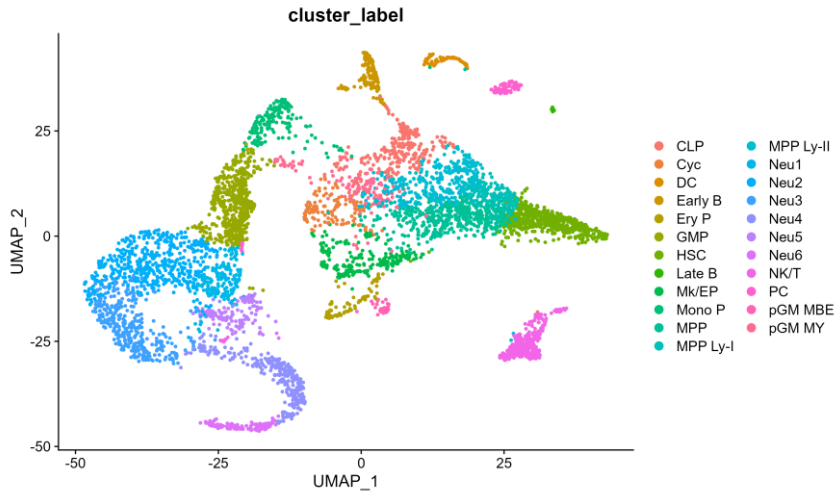


Les taux d'EPO sériques sont effondrés chez les souris *Gp1ba-CreJAK2* V617F/WT



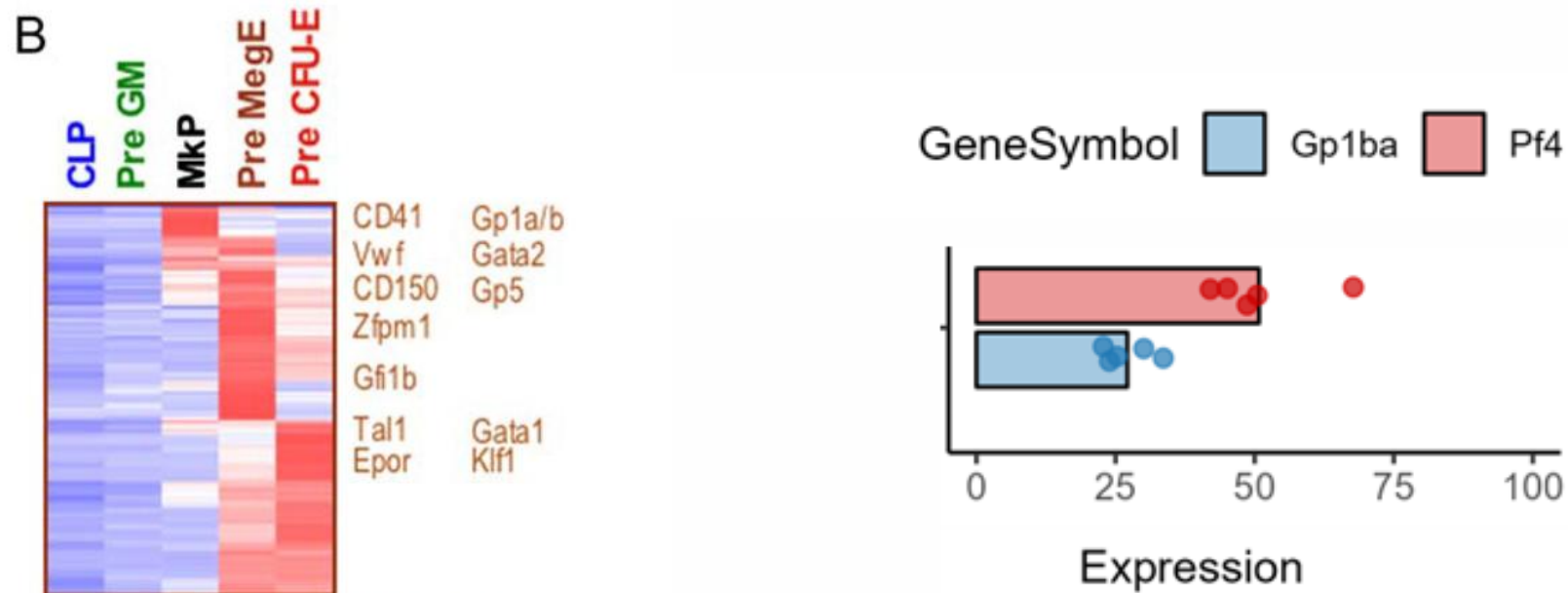


Des données de scRNA-seq confirment l'expression de *Gp1ba* dans les précurseurs Mk/E



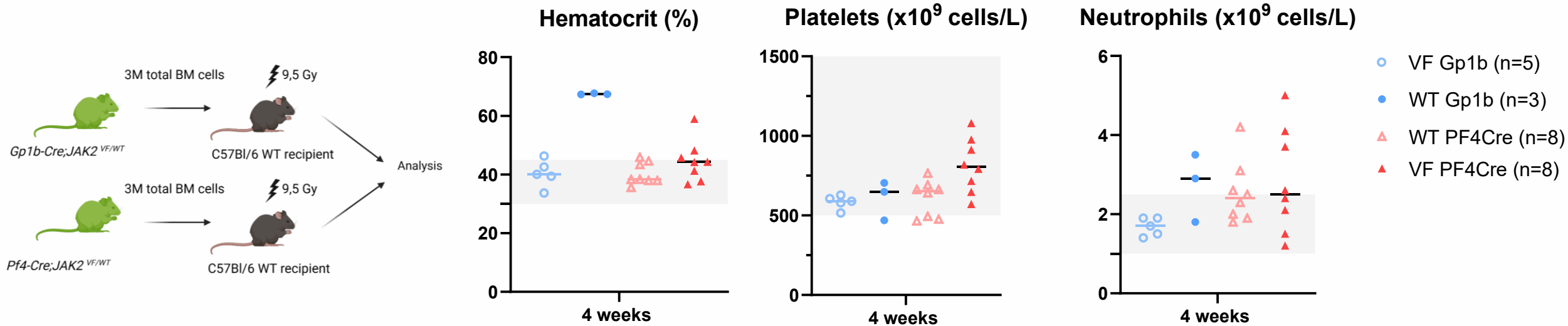
Des données de micro-array confirment l'expression de *Gp1ba* dans les Pre-Meg-E

Micro array of FACS sorted cells (triplicate ou n=5 for PreMegE)





4 semaines après greffe de moelle totale, les souris *Gp1ba-cre/JAK2* *V617F/WT* présentent déjà une polyglobulie



L'article princeps suggérait déjà une possible fuite du promoteur.

