

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

ALLOPIPE PROVIDES NEW INSIGHTS IN ALLOREACTIVITY AND RELATED IMMUNE PROCESSES

 **Institut
des sciences du calcul
et des données**
ALLIANCE SORBONNE UNIVERSITÉ

ROBERT KOCH INSTITUT



Adèle Dhuyser, AHU

Laboratoire d'histocompatibilité et d'immunogénétique – CHRU de Nancy



15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais



Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

22ème congrès de la SFGMTC

22ème congrès de la SFGMTC

22ème congrès de la SFGMTC

22ème congrès de la SFGMTC

22ème congrès de la SFGMTC

22ème congrès de la SFGMTC

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

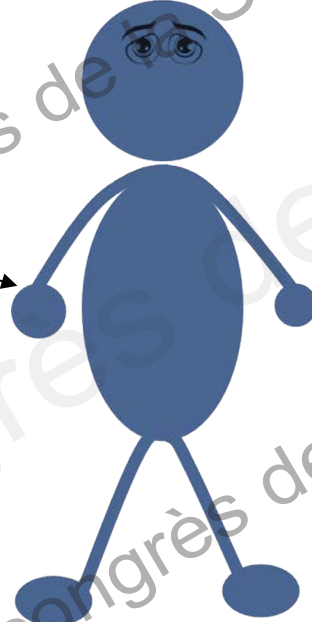
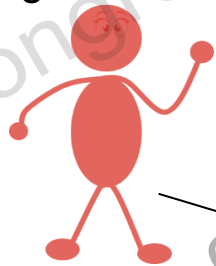
Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

Allogreffe de CSH

Receveur

Transplantation d'organe solide



(+) GVL

(-) GVHD

(-) Rejet du greffon



HLA ⇔ ALLOREACTIVITE

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

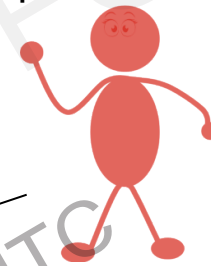
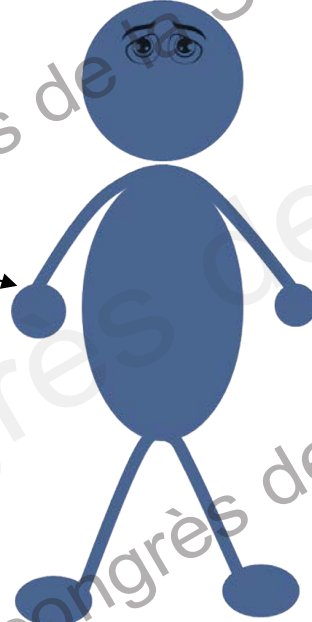
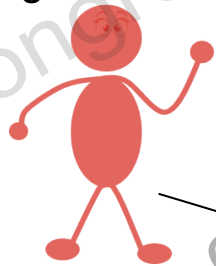
Lille
Grand Palais



Allogreffe de CSH

Receveur

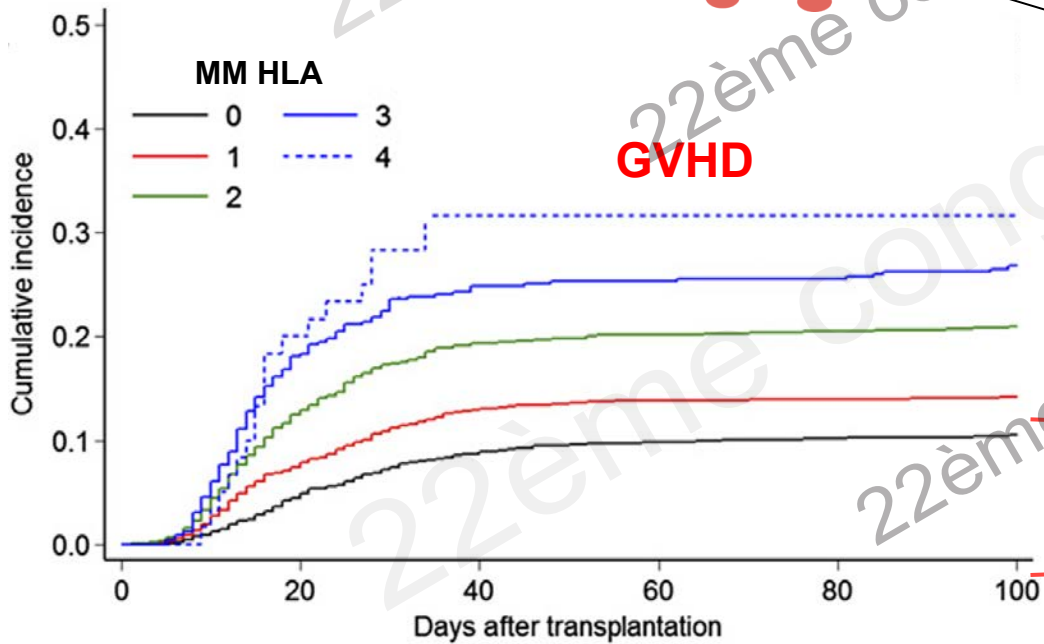
Transplantation d'organe solide



GVHD

Rejet du greffon

Effet non-HLA



Parameters (n = 68)	n (%)
Results of transplant histology	
Acute rejection proven at transplant histology	7 (39)
Acute cellular rejection	5 (72)
Acute humoral rejection	1 (14)
Acute borderline rejection	1 (14)
Chronic rejection	2 (11.1)

Cumulative incidence of grade III-IV aGVHD by the mismatch number of HLA-A, -B, -C, -DRB1_DQB1, and -DPB1 at the allele level in the GVH direction (1)

Acute and chronic rejection of HLA-identical living kidney transplantation recipients (2)

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

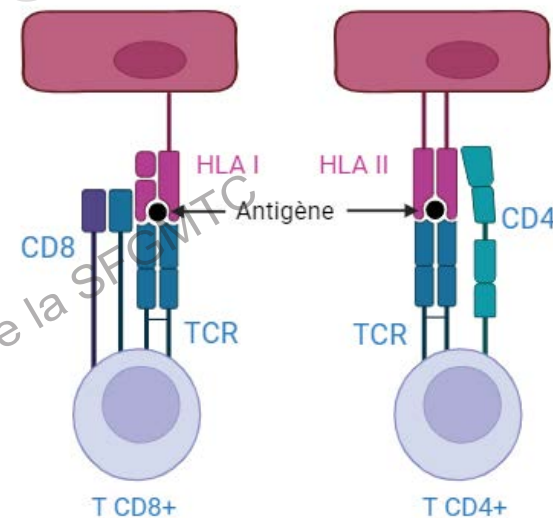
ALLOREACTIVITE : Effets non-HLA

Systemes immunologiques en dehors du HLA

- KIR
- MICA/MICB
- ...

Minor histocompatibility antigens (mHAgs)

Les lymphocytes T reconnaissent un antigène ssi il est enchâssé dans une molécule HLA



15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

ALLOREACTIVITE : Effets non-HLA

Systemes immunologiques en dehors du HLA

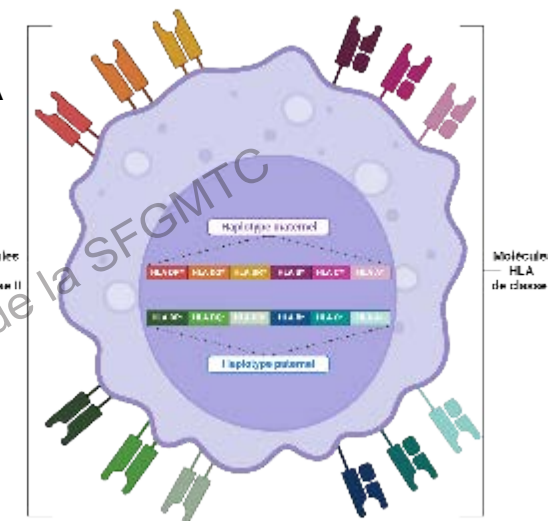
- KIR
- MICA/MICB
- ...

Minor histocompatibility antigens (mHAgs)

Les lymphocytes T reconnaissent un antigène ssi il est enchâssé dans une molécule HLA
L'ensemble des peptides présentés par l'ensemble des molécules HLA
constitue l'immunopeptidome



X



15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

ALLOREACTIVITE : Effets non-HLA

Systemes immunologiques en dehors du HLA

- KIR
- MICA/MICB
- ...

Minor histocompatibility antigens (mHAgs)

Les lymphocytes T reconnaissent un antigène ssi il est enchâssé dans une molécule HLA

L'ensemble des peptides présentés par l'ensemble des molécules HLA
constitue l'**immunopeptidome**

La **différence** entre les immunopeptidomes de deux individus ⇔ **mHAgs**

15-17 NOVEMBRE 2023

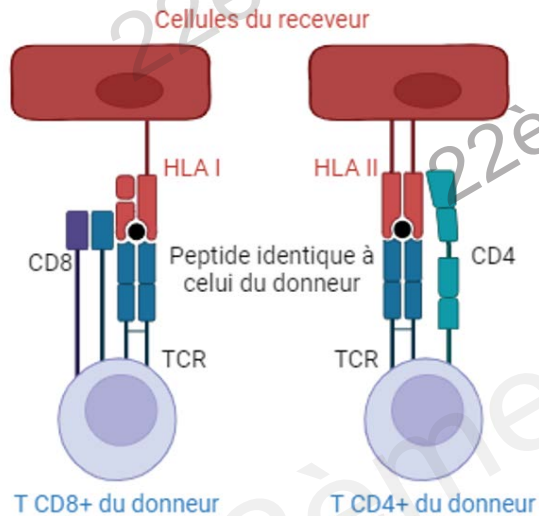
SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire
TC

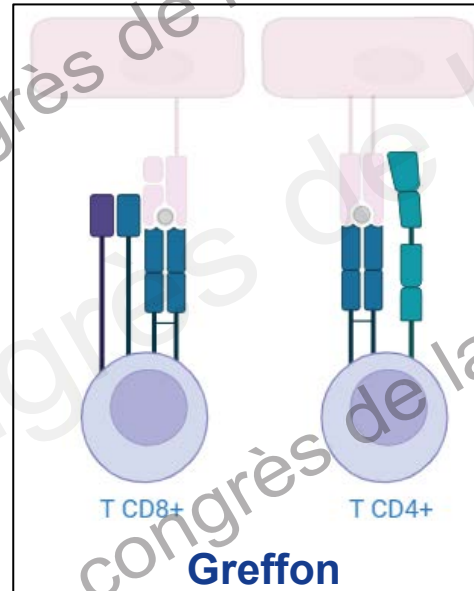
Allogreffe de CSH \leftrightarrow conflit immunologique

Le donneur et le receveur ont le même peptide

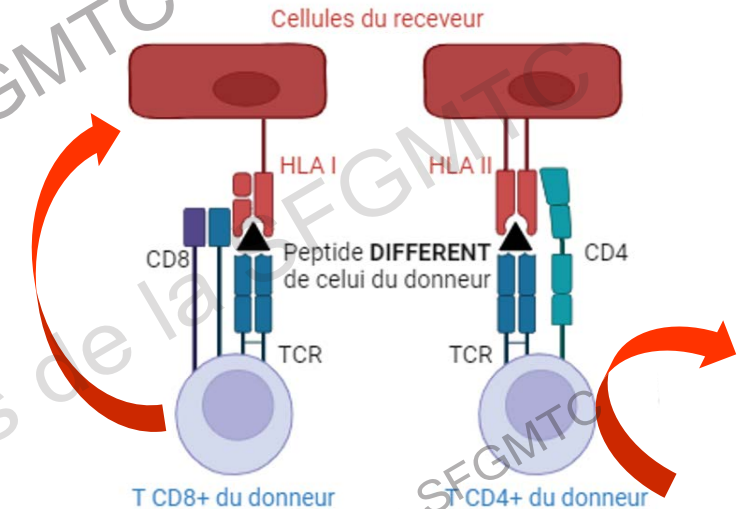


TOLERANCE (soi)

score = 0



Le donneur et le receveur ont un peptide différent



ALLOREACTIVITE POTENTIELLE (non soi)

ALLOPIPE APPRECIE CETTE DIFFERENCE

score = +1

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais

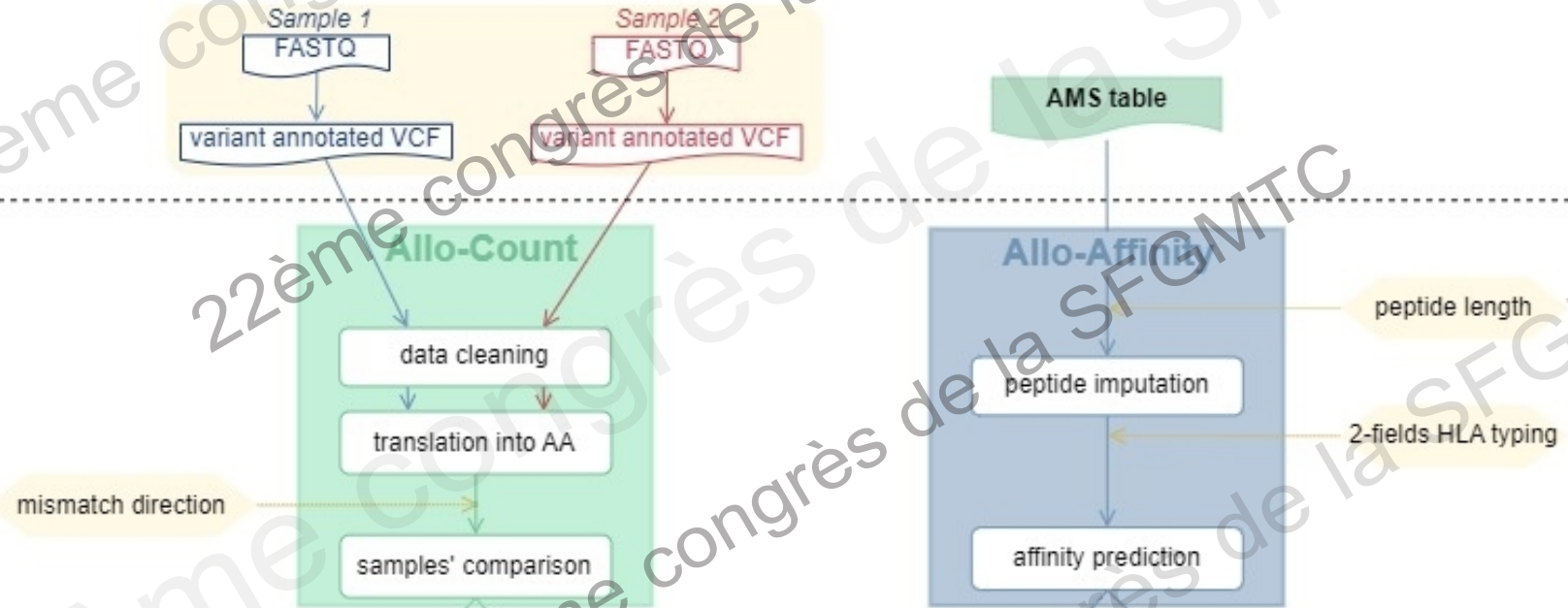


AlloPipe

INPUTS



PROCESSES



OUTPUTS



GitLab

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais



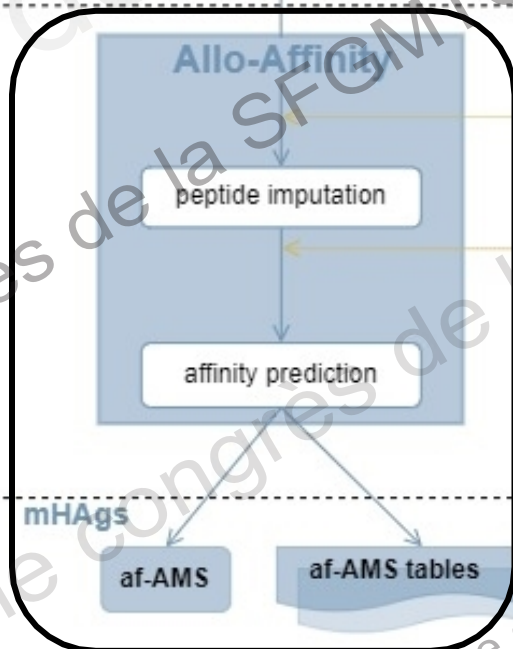
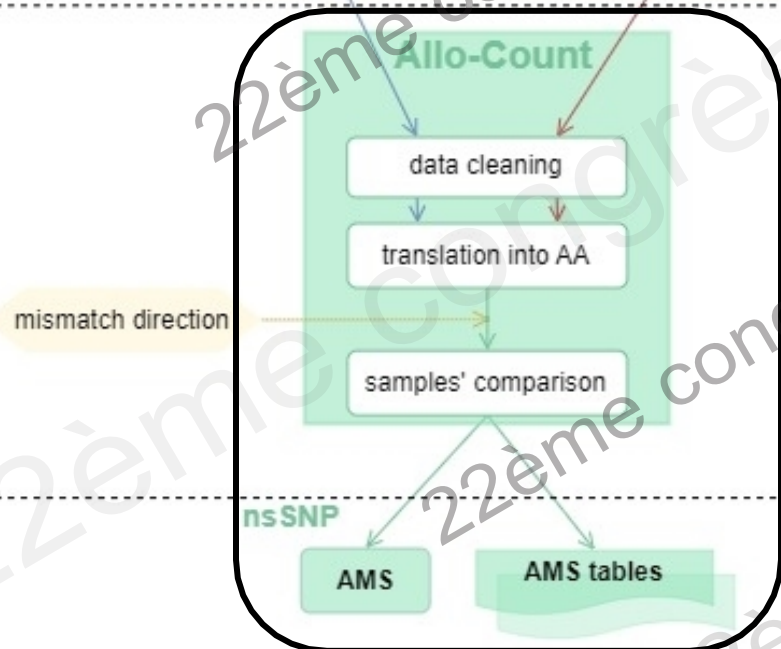
AlloPipe

INPUTS



AMS table

PROCESSES



OUTPUTS

AMS
AMS tables

af-AMS
af-AMS tables

Comparaison génomique

Comparaison immunopeptidomique



GitLab

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais

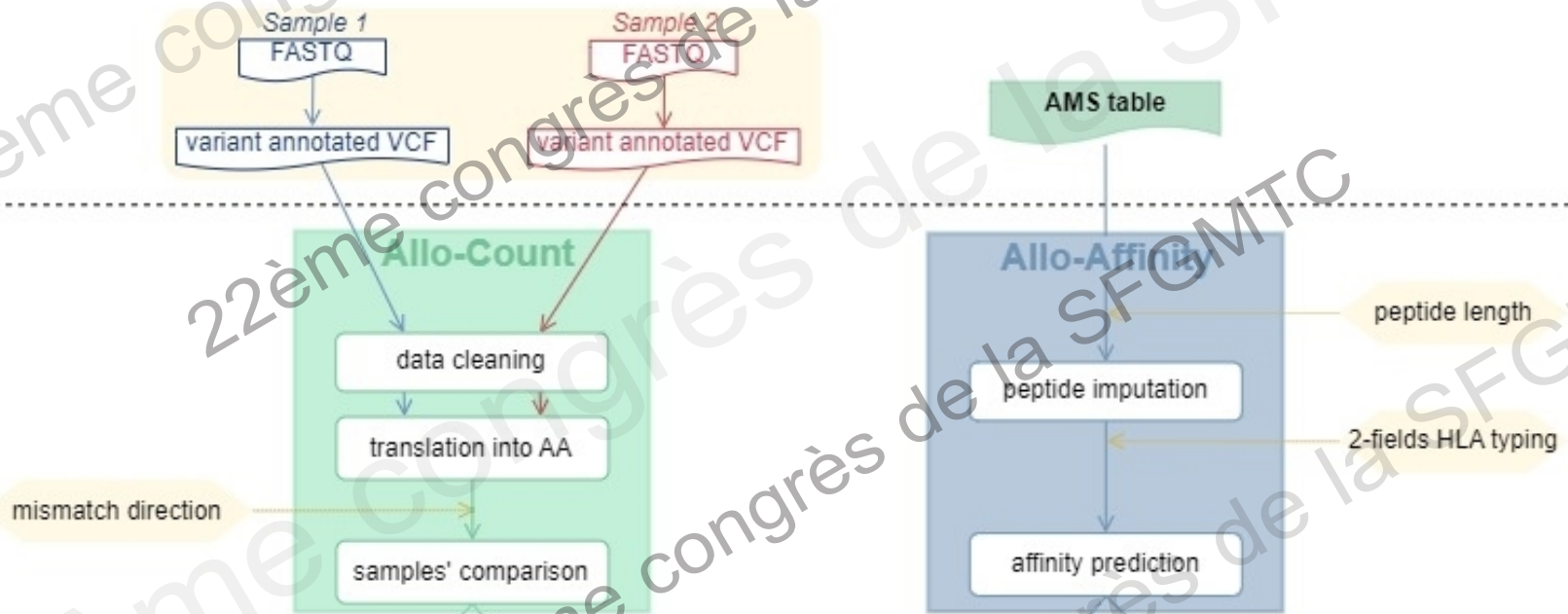


AlloPipe

INPUTS



PROCESSES



OUTPUTS



Output quantitatif

Output qualitatif



GitLab

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

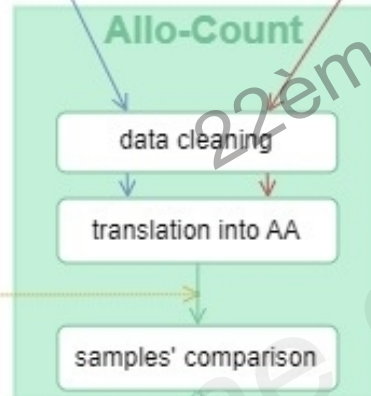
Lille
Grand Palais



INPUTS



PROCESSES



OUTPUTS



Data cleaning

```
TCAGGTACATTAGACCAAGGGCA
ATCCTTTGCGTAATTTTCGTTTGCAT
TGGACTATTACGGGGCCTAACTTCT
CCTAAAGGATCTTCTAAGTCCACAA
AGGGATATTACTCCTAAGTCCCTTAC
```

Quality filtering

```
TCAGGTACATTAGACCAAGGGCA
ATCCTTTGCGTAATTTTCGTTTGCAT
TGGACTATTACGGGGCCTAACTTCT
```

BED file sorting

```
TCAGGTACATTAGACCAAGGGCA
ATCCTTTGCGTAATTTTCGTTTGCAT
```

Genomic quality filtering
(depth, allelic ratio, ...)
Variant related quality filtering
(variant frequency)

Genome In A Bottle by default
(but works with any BED file)

Samples' comparison

<i>Donor > Recipient</i>	0	0	1	1	0	0	0	0
<i>Donor</i>	A	L	L	∅	P	I	P	E
<i>Recipient</i>	A	L	M	G	P	∅	P	E
<i>Recipient > Donor</i>	0	0	1	0	0	1	0	0

aHSCT

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais



INPUTS

AMS table

PROCESSES

peptide length

Allo-Affinity

peptide imputation

2-fields HLA typing

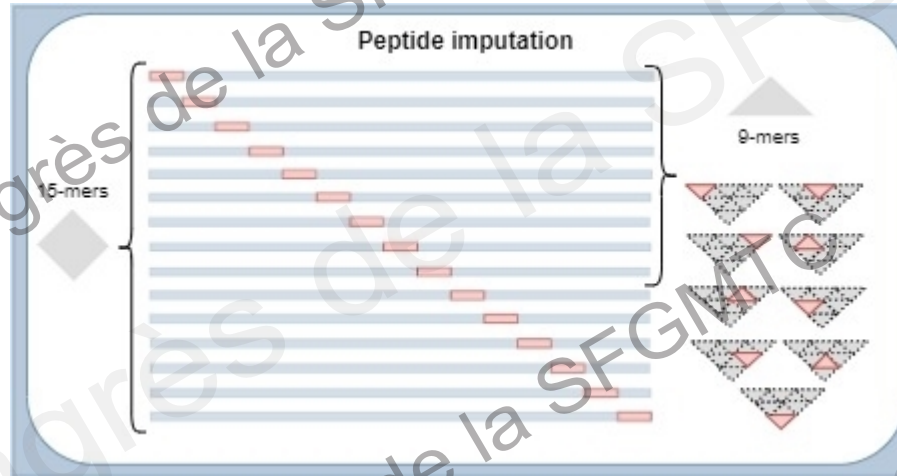
affinity prediction

OUTPUTS

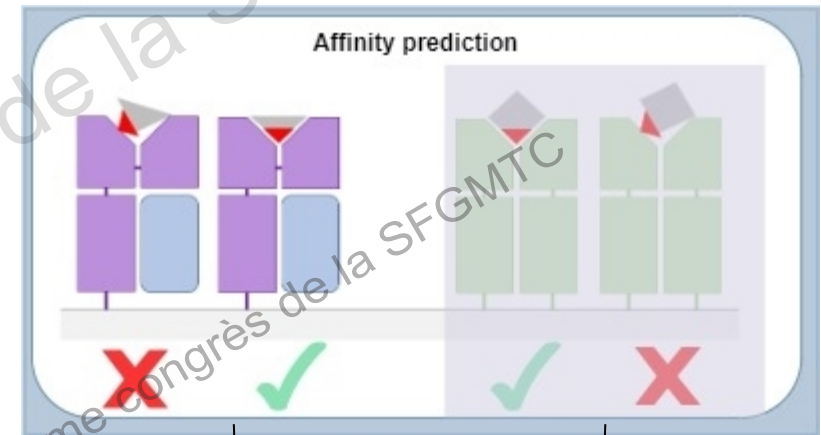
mHAGs

af-AMS

af-AMS tables



NetMHCpan



15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC

2023

Lille
Grand Palais



VCF informations

CHROM	string	Chromosome of the variant
POS	int	Position on the chromosome
ID_{x, y}	string	Reference SNP cluster ID for the donor (x) or recipient (y)
REF, ALT	string	REF and ALT alleles at the given position
QUAL_{x, y}	float	Phred-scaled quality score for the assertion made in ALT
FILTER_{x, y}	string	PASS if this position has passed all filters
FORMAT_{x, y}	list	Format of the sample column post AlloPipe processing
Sample_{x, y}	string	Sample information regarding the position. Note that the column name is the one provided in the original VCF

Sample information

GT_{x, y}	string	Predicted genotype of the sample
GQ_{x, y}	float	Score of quality of the predicted genotype
AD_{x, y}	string	Allelic depth
FT_{x, y}	string	Sample genotype filter indicating if this genotype was "called"
phased_{x, y}	string	Predicted genotype containing phased information (if provided in the sample column)
DP_{x, y}	int	Sequencing Depth at position
TYPE_{x, y}	string	Type of genotype (homozygous, heterozygous)

VEP information

consequences_{x,y}	int	All the columns with a consequence with the number of times it is recorded in transcripts for the variant
transcripts_{x, y}	string	Transcripts recorded for the variant
genes_{x, y}	string	Genes recorded for the variant
aa_REF, aa_ALT	string	Amino-acid for REF and ALT alleles for the variant
gnomADe_AF_{x, y}	float	Frequency of existing variant in gnomAD exomes combined population
aa_ref_indiv_{x, y}, aa_alt_indiv_{x, y}	string	REF and ALT amino-acids recorded for the sample (x and y)
aa_indiv_{x, y}	string	REF and ALT amino-acids combined in one column

AlloPipe informations

Diff	string	Difference between the amino-acids of both samples
Mismatch	int	Number of mismatches in the diff field
Mismatch_type	String	Type of mismatch (homozygous, heterozygous)

AMS table

NetMHCpan information

hla_peptides	String	Potential ligand peptide built from VEP information and Ensembl information
Gene_id	String	Ensembl Gene ID
NB	Int	Number of Weak Binding/Strong Binding peptides accross given HLA
EL-score	Float	Raw prediction score
EL_Rank	float	Rank of the predicted EL-score compared to a set of random natural peptides
BA-score	Float	Binding-Affinity score
BA_Rank	Float	Rank of the predicted BA-score
HLA	String	Specified MHC molecule / Allele name
Transcript_id	string	Ensembl Transcript ID
Peptide_id	string	Ensembl Peptide ID

af-AMS table

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais



AU TOTAL, L'OUTIL ALLOPIPE:

- Est une ressource open-source
 - Langage python3: lisibilité et flexibilité
 - Disponible sur GitLab: faciliter la collaboration et les feedbacks
- Permet la comparaison de deux exomes sur le plan génomique et immunopeptidomique
 - Avec des outputs quantitatifs (scores) et qualitatifs (détails des composants du score)
- Applications potentielles
 - En transplantation (d'organes solides ou de CSH)
 - En immuno-oncologie

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC
2023

Lille
Grand Palais

SFGM^{TC}
Société Francophone
de GREFFE DE MOELLE
et de Thérapie Cellulaire

Equipe « AlloGenomics »

Pr Laurent Mesnard

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

 **Institut
des sciences du calcul
et des données**
ALLIANCE SORBONNE UNIVERSITÉ

Dr Alice Aarnink

 UNIVERSITÉ
DE LORRAINE

 CHRU
NANCY

 LORRAINE
Université d'Excellence

Pr Hugues Richard & Pierre Delaugère

ROBERT KOCH INSTITUT

 **SUMMIT**
SORBONNE UNIVERSITÉ
MAISON DES MODÉLISATIONS
INGÉNIERIES ET TECHNOLOGIES

Références

1. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation, Morishima et al, Blood 2015
2. HLA-identical living related kidney transplantation: Outcomes of a national multicenter study, Bentata et al, International Journal of Urology 2022
3. Exome sequencing and prediction of long term kidney allograft function, Mesnard et al, PLOS Computational Biology 2016

Illustrations créées avec BioRender.com