

Marqueurs protéomiques dans le contexte du Syndrome du Bébée Secoué

Dr. Tatjana Sajic

Agenda

- La protéomique: une nouvelle perspective pour le domaine médico-légal ?
- Étude exploratoire sur le dépistage du Syndrome du Bébé Secoué (SBS)
- Cohorte d'enfants (Pittsburgh, USA) présentant un traumatisme crânien non accidentel (TCNA) et cas accidentels
- Conclusion



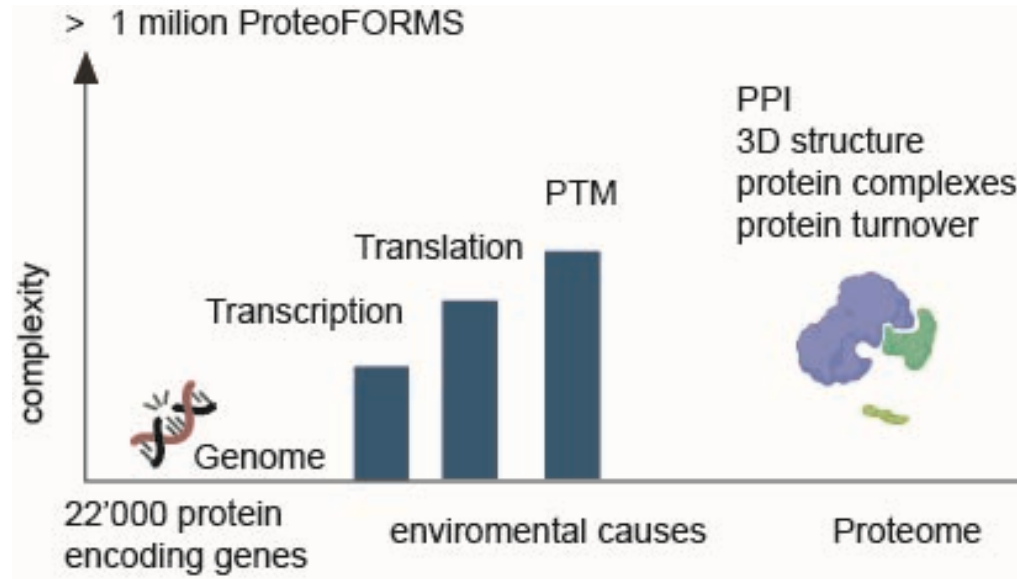
Protéomique: outil de la médecine de précision et de l'expertise médico-légale

- La génomique révèle les « codes » cellulaires (l'ADN de chaque cellule est identique)
- Le **protéome** (protéines de la cellule) s'adapte rapidement dans le temps et l'espace et **évolue au cours de la vie**.



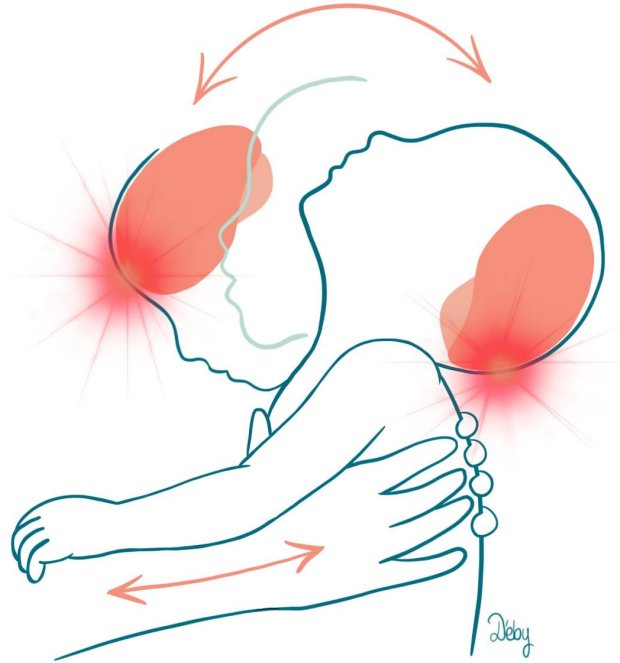
Les protéines - proteoForms – Molecular Forensics

- .peuvent révéler des tissus ou des fluides corporels spécifiques
- .possèdent un « aspect temporel »



Aebersold, R., et al., How many human proteoforms are there? Nat Chem Biol, 2018

Protéomique - une nouvelle perspective sur la science médico-légale: **Syndrome du Bébé Secoué (SBS)**



- la forme la plus grave de traumatisme crânien chez l'enfant victime de maltraitance. **Incidence** : 14 à 38,8 cas pour 100 000 naissances vivantes par an.
- **Les nourrissons** sont particulièrement vulnérables aux secousses, car leurs muscles cervicaux sont faibles et incapables de contrôler **les mouvements de leur grosse tête**.
- le taux **de diagnostic erroné**, basé sur les lignes directrices cliniques standard (- la présence d'un hématome sous-dural et d'hémorragies rétinienne), reste **d'environ 30 %**.

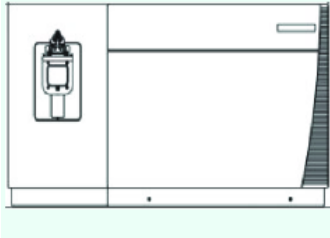


Ce que nous utilisons au sein du CURML?

2-4 μL

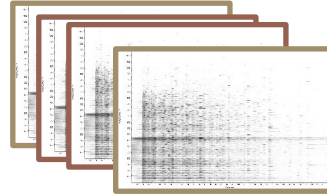


Mass Spectrometry analysis
of extracted tryptic peptides



DIA library of tryptic peptides

Peptide	Fragment	Q1	Q3	RT	Rel Int
YGFIEGHVVIPR	y8_1	693.88	906.52	22.9	100
YGFIEGHVVIPR	y7_1	693.88	777.47	22.9	91
YGFIEGHVVIPR	b3_1	693.88	368.16	22.9	77
YGFIEGHVVIPR	y4_1	693.88	484.33	22.9	53
YGFIEGHVVIPR	y3_1	693.88	385.26	22.9	42



*Yes, sure. But how many protein IDs
are there at FDR 1%?*

- **Bottom-up proteomics** - implique la digestion protéolytique des protéines en fragments peptidiques avant l'analyse par spectrométrie de masse.



Première étude exploratoire sur le dépistage du SBS

RESEARCH ARTICLE |  Open Access |  

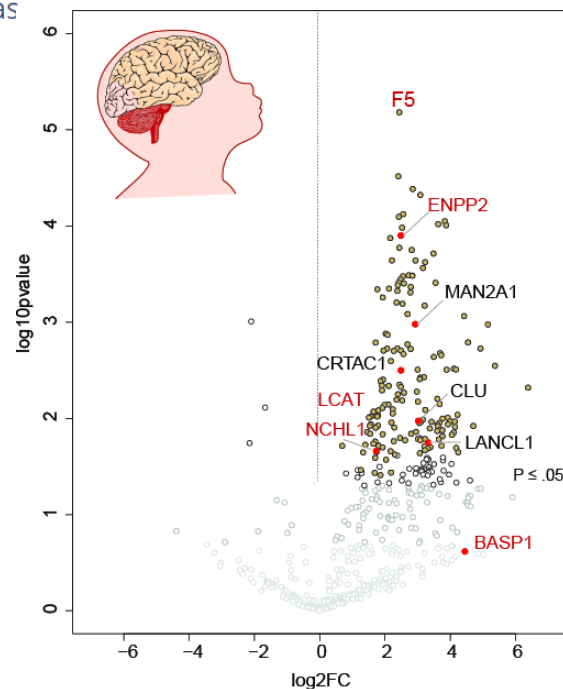
Blood proteome of acute intracranial hemorrhage in infant victims of abusive head trauma

Kim Wiskott, Federica Gilardi, Alexandre Hainard, Jean-Charles Sanchez, Aurelien Thomas
Tatjana Sajic✉, Tony Fracasso✉

- Cas de TCNA sévère [GCS: 3-4]
- Témoins atraumatiques (MSN)

Protéines associées à l'**œil**, au **tronc cérébral** et à la **moelle épinière** élevées dans le sérum des **cas graves de SBS**

TCNA vs. MSN

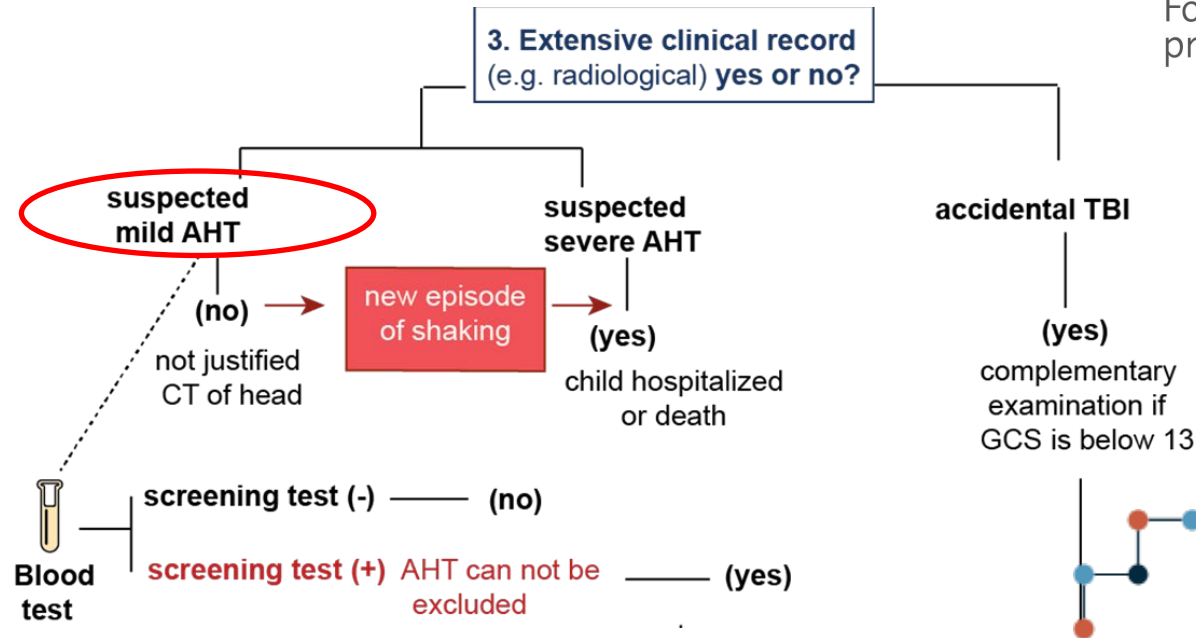


Fondation
privée des

HUG



Pathologie cible: SBS modéré avec 30% de diagnostics erronés en clinique et risque de récurrence élevée



Fondation
privée des



Swiss National
Science Foundation



L'accès à la grande cohorte mondiale d'échantillons de nourrissons, y compris les cas de TCNA

- TCNA modéré
- TCNA sévère
- Group de traumatisme crânien accidentel
- Groupe témoin

JAMA Pediatrics | [Original Investigation](#)

Derivation and Validation of a Serum Biomarker Panel to Identify Infants With Acute Intracranial Hemorrhage

Rachel Pardes Berger, MD, MPH; Brian J. Pak, PhD; Mariya D. Kolesnikova, PhD; Janet Fromkin, MD; Richard Saladino, MD; Bruce E. Herman, MD; Mary Clyde Pierce, MD; David Englert, PhD; Paul T. Smith; Patrick M. Kochanek, MD

UPMC | **CHILDREN'S**
HOSPITAL OF PITTSBURGH
PITTSBURGH CHILD ADVOCACY CENTER



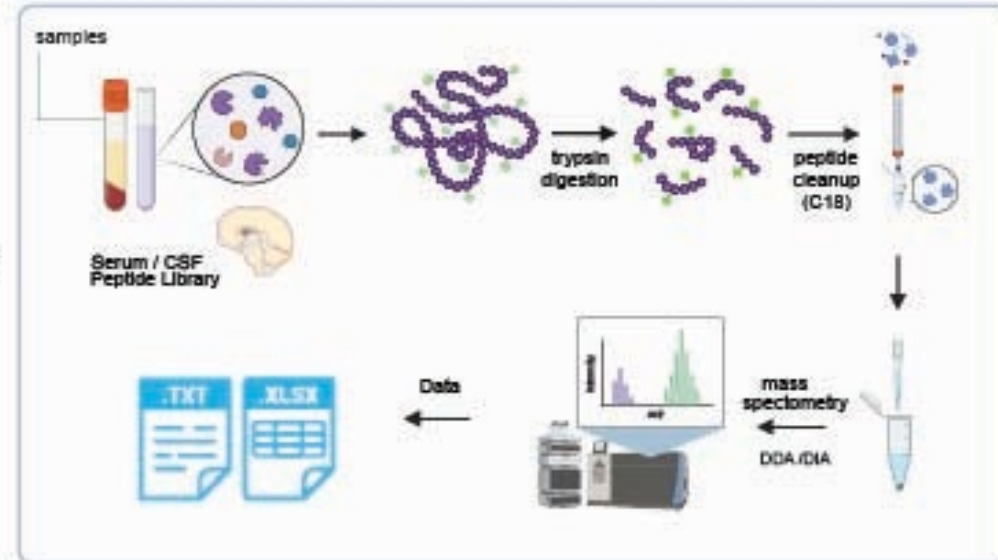
Optimisation de la méthode

MS-based Proteomics and Machine learning models

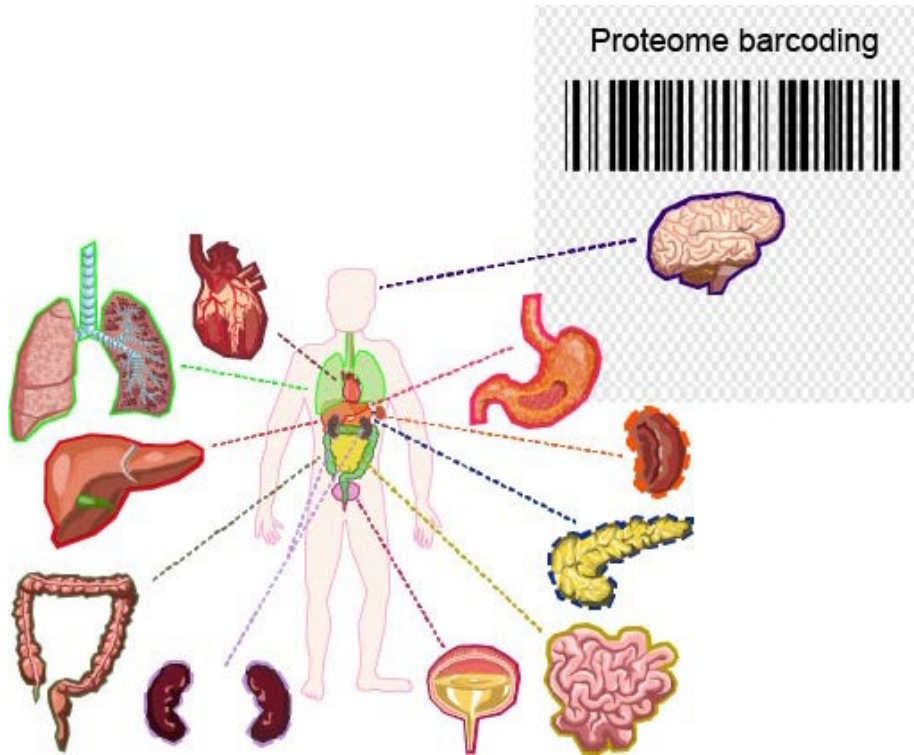
1. Sample Collection



2. Protein Digestion for Mass Spectrometry

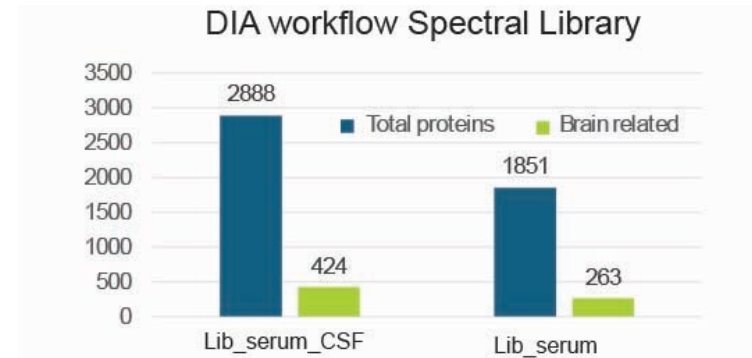


Création de bibliothèques spectrales de haute qualité avec liquide céphalo-rachidien (CSF)



The Human Protein Brain Atlas

<https://www.proteinatlas.org>

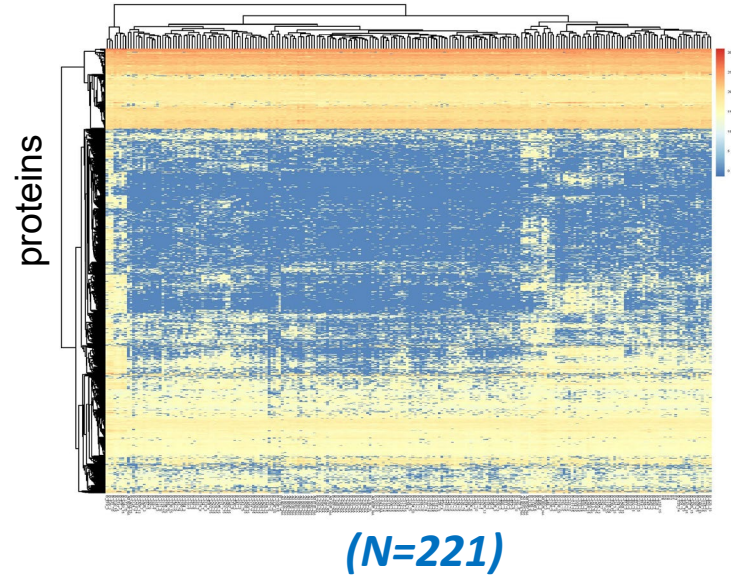
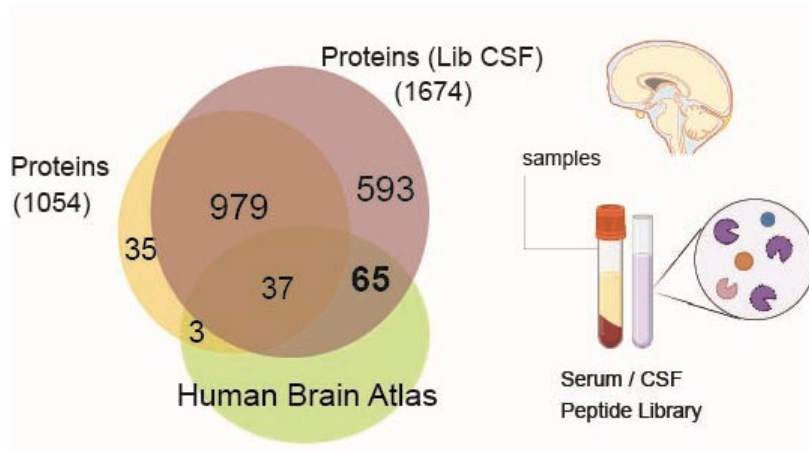


Fondation
privée des

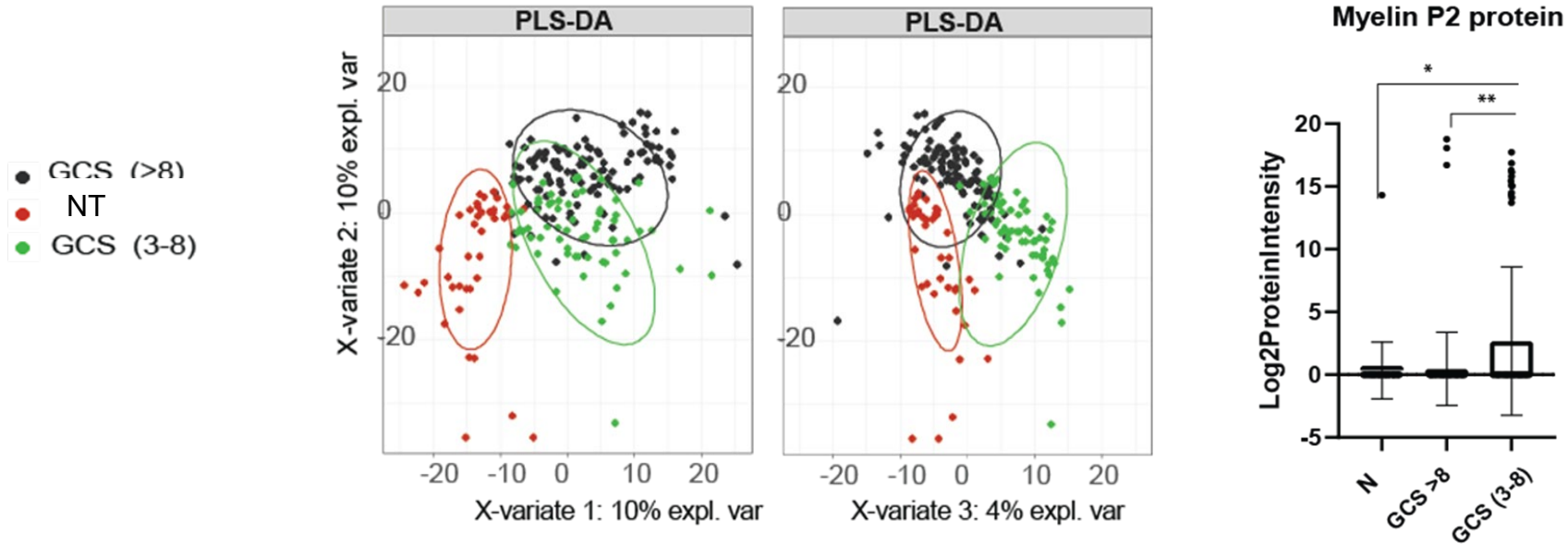
HUG

Caractéristiques du protéome sérique mesuré

-Construire des bibliothèques spectrales de haute qualité avec CSF



L'analyse supervisée a permis de séparer le groupe contrôle



Le protéome sérique diffère entre les formes sévères et modérées du TBI



L'analyse aveugle

Certaines protéines cérébrales élevées ne présentent pas de concentrations physiologiques détectables dans le sérum humain

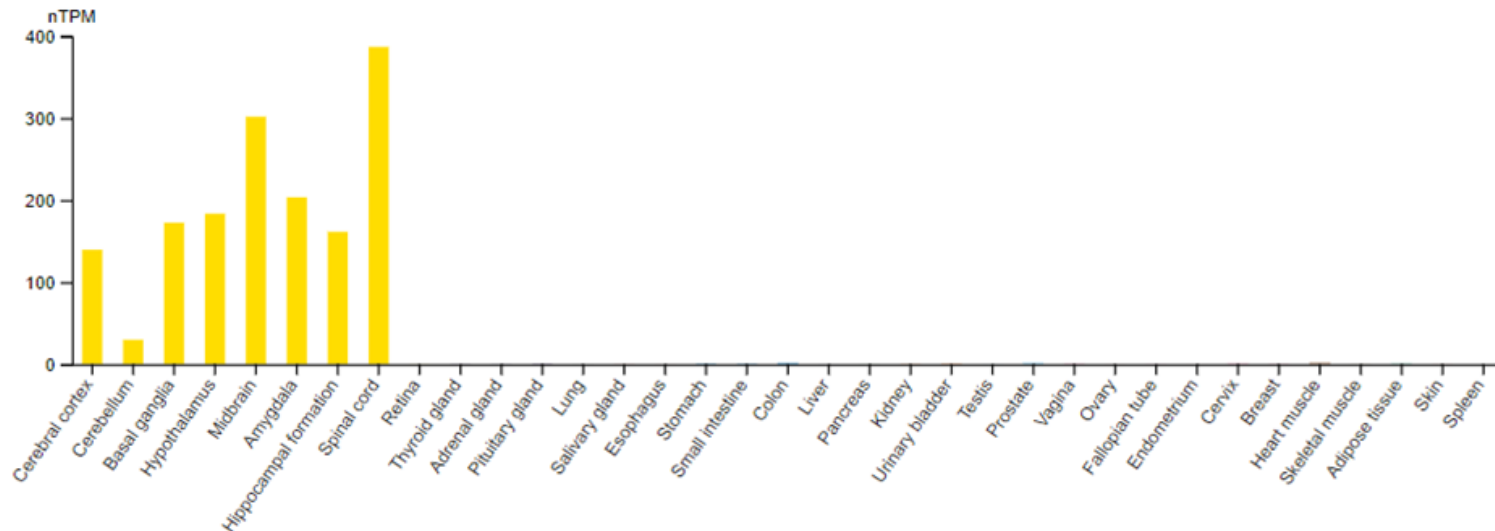
La protéine de myéline périphérique P2

GTEx dataset¹

Organ

Expression

Alphabetical



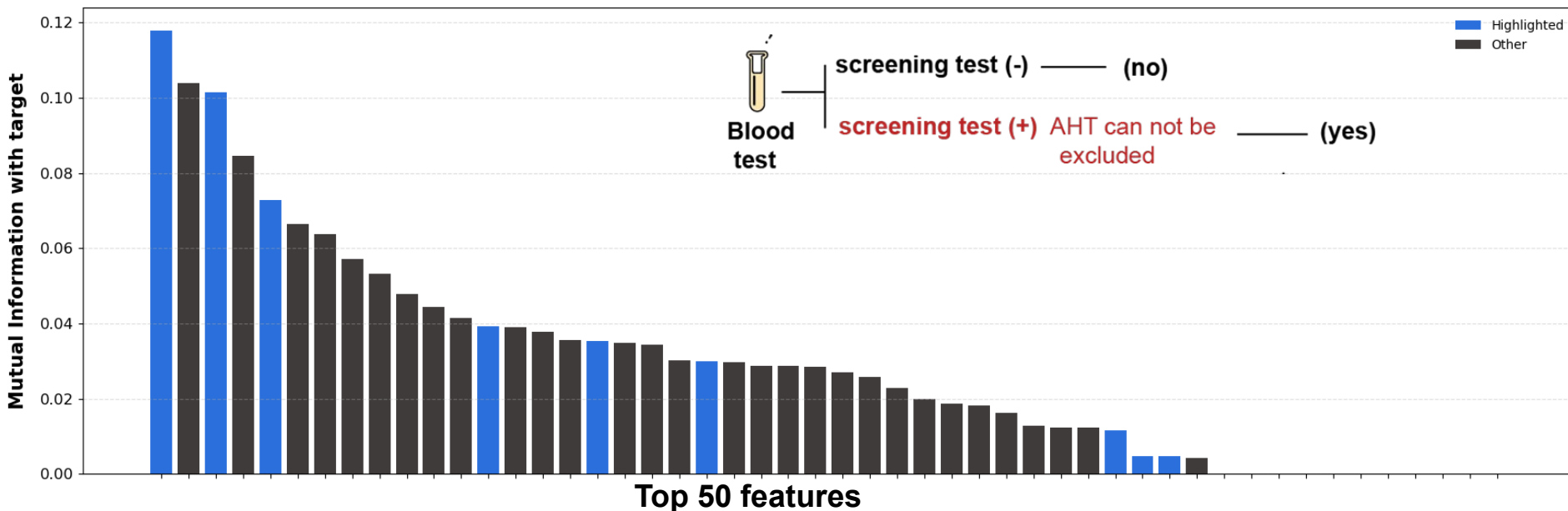
L'analyse personnalisée pour une médecine personnalisée ?

- **Développement de pipelines automatiques basés sur des données protéomiques** obtenues par spectrométrie de masse :- **classification les groupes** (bibliothèques spectrales, filtrage des données, imputation des données, sélection des caractéristiques, apprentissage automatique ML) ;- création de **bases de données**.
(doctorante Thi Ngan Ta)
- Détection améliorée des protéines tissulaires sécrétées dans la circulation sanguine grâce à **l'enrichissement des protéines sériques glycosylées** (doctorant Sébastien Loc Nguyen)





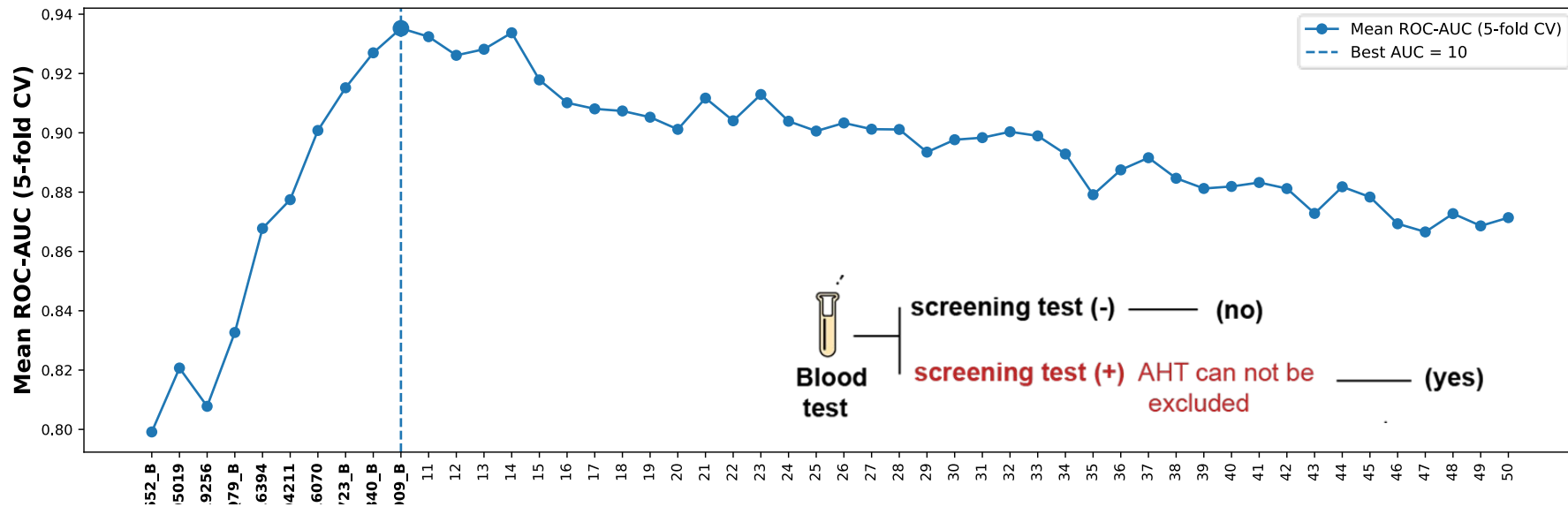
Relevance of mRMR-selected features (n=50)



Nous avons testé quatre modèles : **régression logistique, Random Forest, SVC (SVM) et XGBoost**. Modèle final avec N variables (■)



AUC vs. Number of Features



Number of features (Proteins shown up to best AUC size)



Conclusions

- **>1500 protéines** UniProt annotées quantifiées dans le sérum
- **101 protéines « spécifiques au cerveau »** ont été détectées dans le sérum lors de l'admission du nourrisson à l'hôpital.
- Certaines **protéines spécifiques du cerveau** corrélient avec la sévérité du Trauma (GCS)
- Un **ensemble de données de haute qualité** a été important pour la prochaine étape, une analyse computationnelle basée sur l'apprentissage automatique. Dix marqueurs ont démontré une précision supérieure à 90 % (AUC%) pour la classification du traumatisme crânien pédiatrique.



CURML HUG/CHUV: SBS group UTCF, UFT

UPMC | CHILDREN'S
HOSPITAL OF PITTSBURGH
PITTSBURGH CHILD ADVOCACY CENTER

Centre
Universitaire
Romand

Médecine
Légale

Prof. Tony Fracasso
Prof. Sergio Manzano
Prof. Aurelien Thomas
Dr. Kim Wiskott
Dr. Federica Gilardi
Estelle Maret
Thi Ngan Ta
Sébastien Loc Nguyen

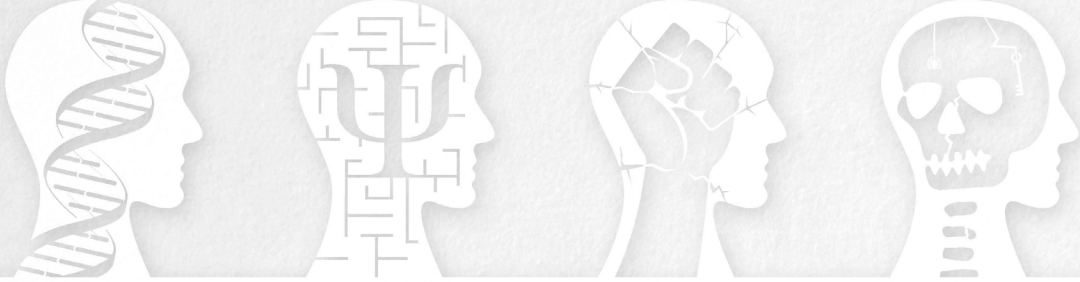
Prof. Rachel P. Berger
Prof. Patrick M. Kochanek
Dr. Caitlin Mcnamara



Dr. Marc Augsburger
Prof. Silke Grabherr

**Proteome Core
Facility UniGE**
Alexandre Hainard & team

ThinkSwiss
Divya Tadanaki



Centre
Universitaire
Romand

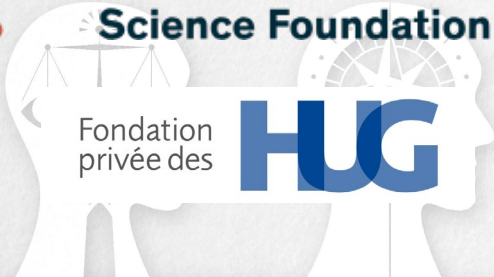
Médecine
Légale



Merci pour votre attention!



Swiss National
Science Foundation



Fondation
privée des

HUG

Hôpitaux
Universitaires
Genève

Unil
UNIL | Université de Lausanne

 UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Dr Tatjana Sajic

Tatjana.Sajic@chuv.ch

+41 (0) 22 379 56 19

www.curml.ch