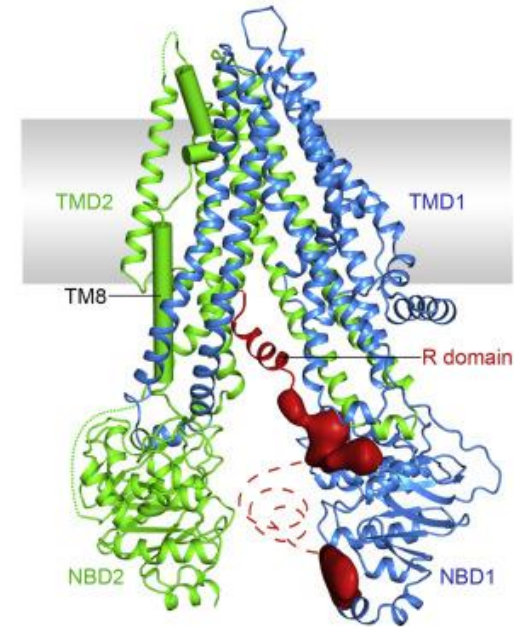
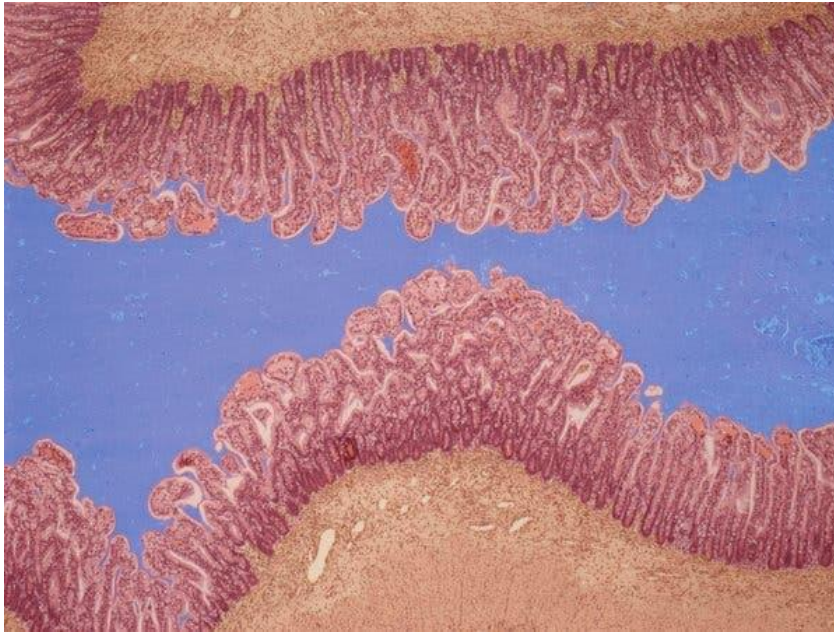


Unité « De la molécule à la cellule »
Cas de liaison mucoviscidose: Génétique



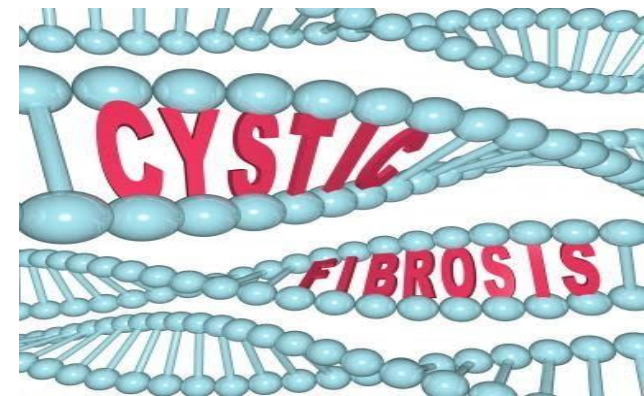
Dr Thierry Nospikel, MD, PhD
Laboratoire de Diagnostic Moléculaire et Génomique
Service de Médecine Génétique
Département Diagnostique
Hôpital Cantonal Universitaire de Genève

Plan du cours

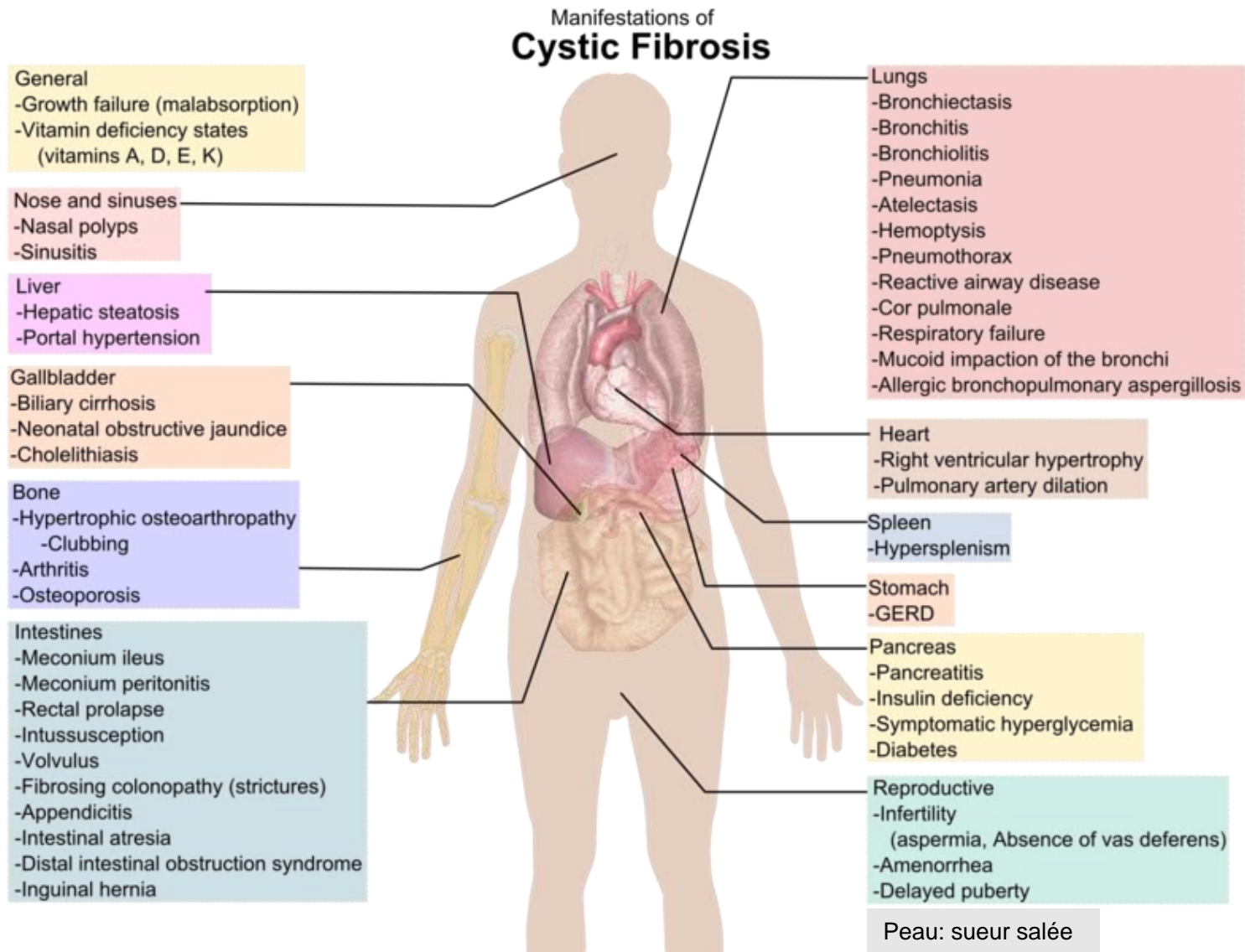
- **Génétique de la mucoviscidose:**
 - Le gène *CFTR*, la protéine
 - La maladie: récessivité, pléiotropie, expressivité variable.
 - Avantage évolutif ?
- **Les mutations de *CFTR***
 - Pathogénicité (1 à 5)
 - Classes fonctionnelles (I à VI)
 - Corrélations génotype-phénotype
 - Exemples de mutations
- **Calcul de risques**
 - Transmission récessive:
 - Risque *a priori*: parents porteurs, frères+sœurs, Hardy-Weinberg
 - Consanguinité
- **Test génétiques**
 - Méthodes, sensibilité
 - Calcul de risques
- **Sites de référence**



Clé Speakup: 73875



Mucoviscidose et maladies apparentées



Pléiotropie = 1 gène, différents symptômes, différents organes

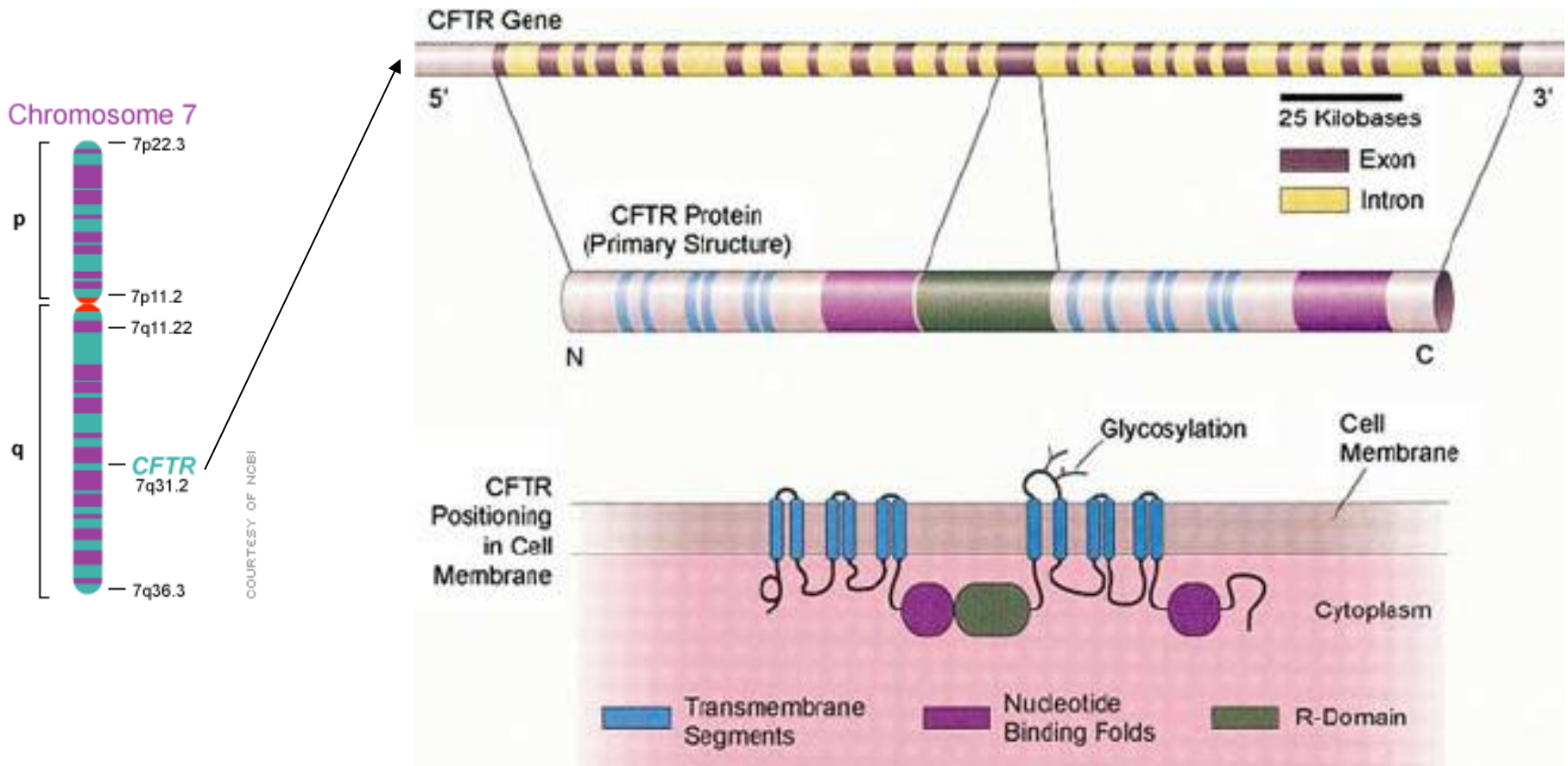
Le gène: *CFTR*

Cystic **F**ibrosis **T**ransmembrane conductance **R**egulator

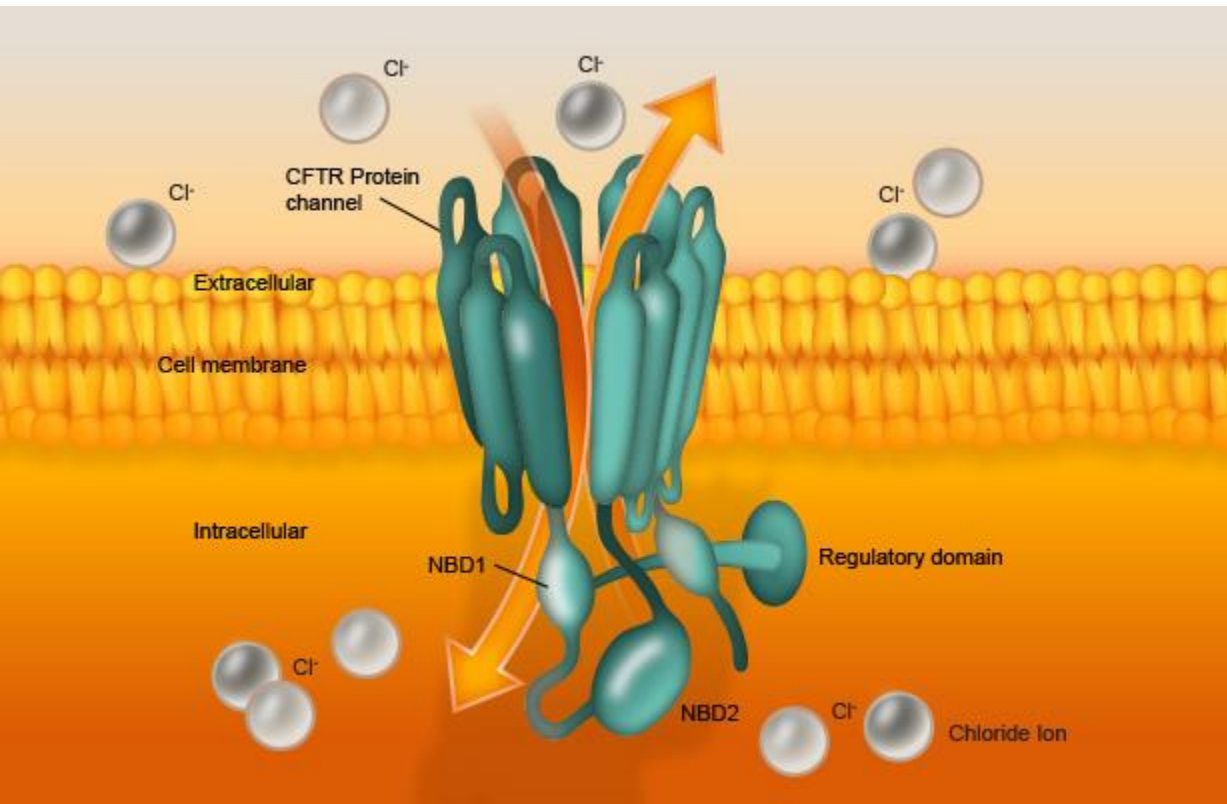
230 kilobases

27 exons

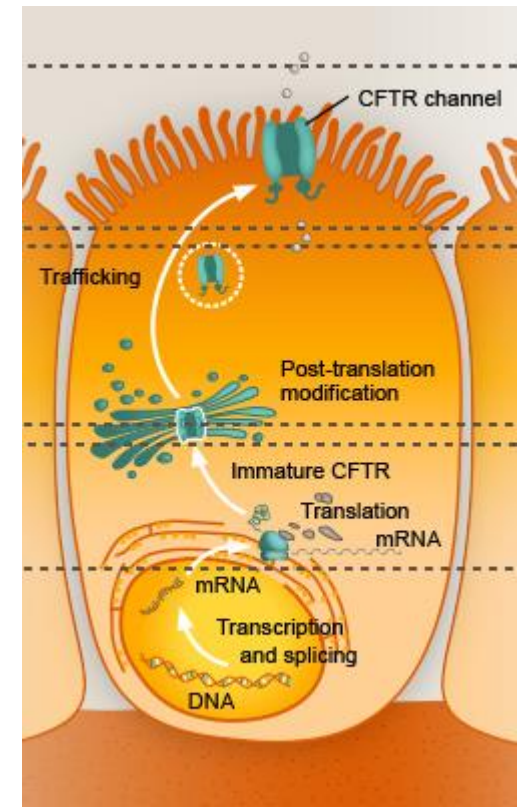
ARNm de 6.5 kilobases



La protéine CFTR



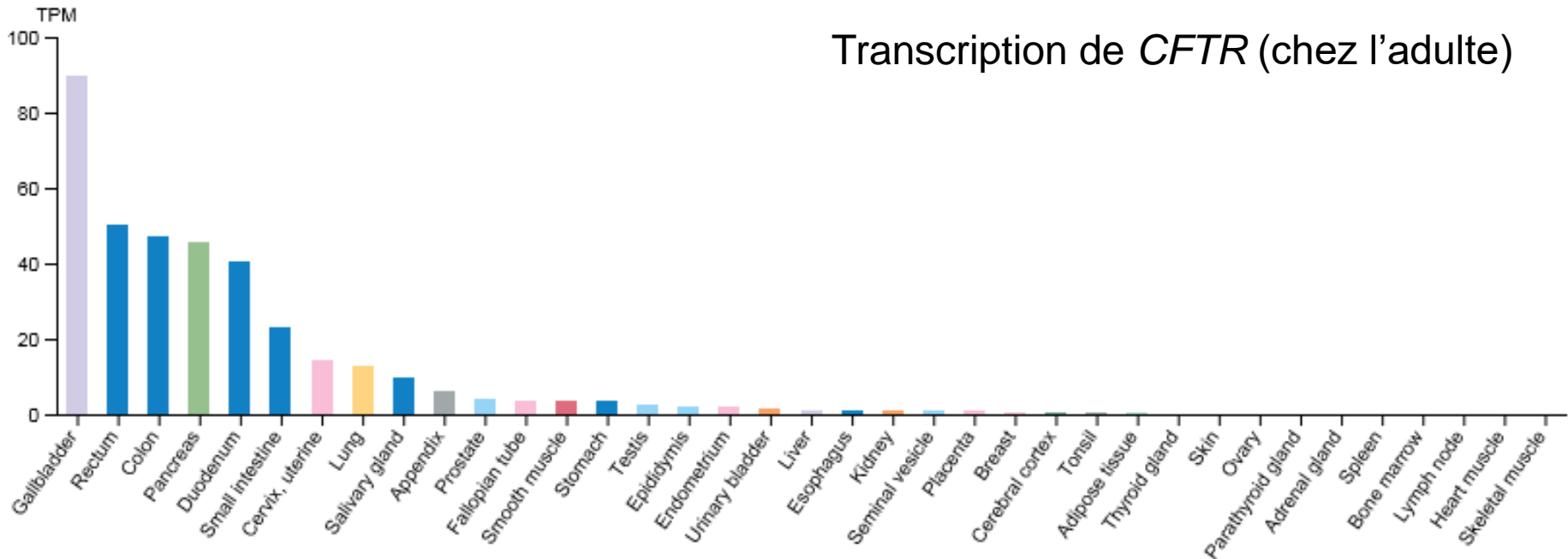
Canal chlore, régulé par phosphorylation
1480 acides aminés
168 kDa
Modifications post-traductionnelles (glycosylation,...)



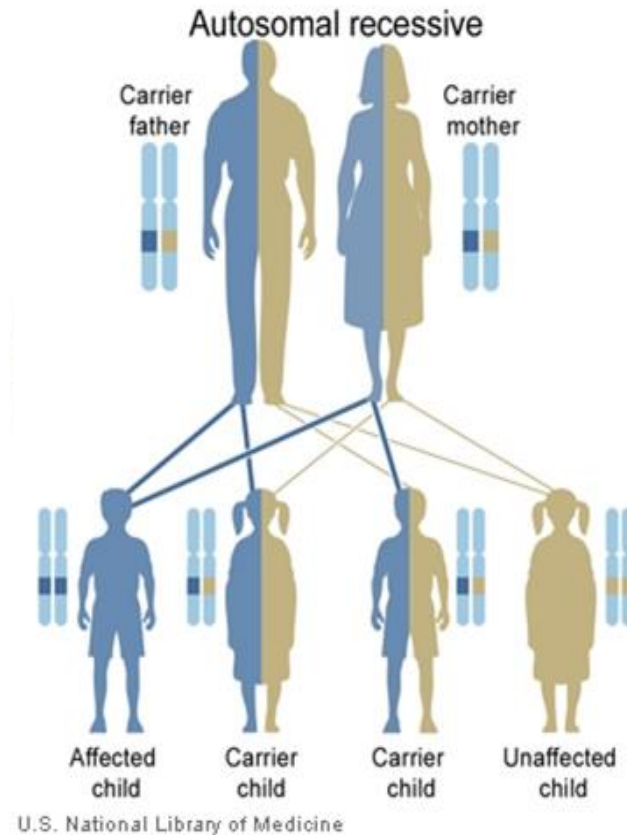
Expression tissulaire

Exprimé dans:

- Pancréas → *cystic fibrosis* = fibrose kystique du pancréas
- Côlon, iléon
- Poumon → mucoviscidose
- Vésicule biliaire
- Glandes sudoripares (réabsorption du sel)
- Rein
- Cœur
- Parotides
- etc.

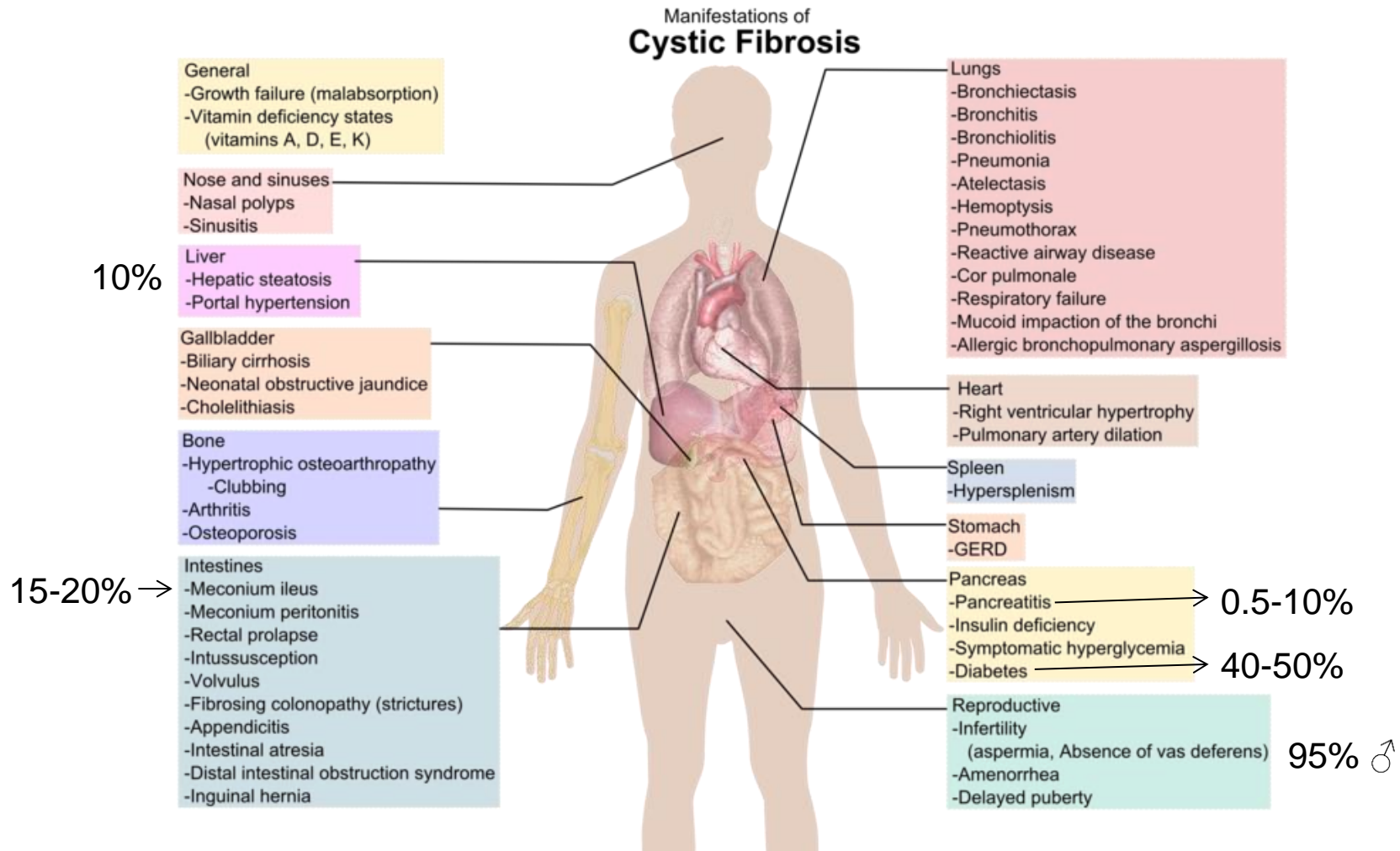


Transmission: autosomique récessive



- Atteint si les 2 copies de *CFTR* sont touchées
- 2 mutations en *trans* (hétérozygote composé)
 - Homozygote (2x la même mutation)
 - 1 mutation + une délétion

Pénétrance ~complète, expressivité variable

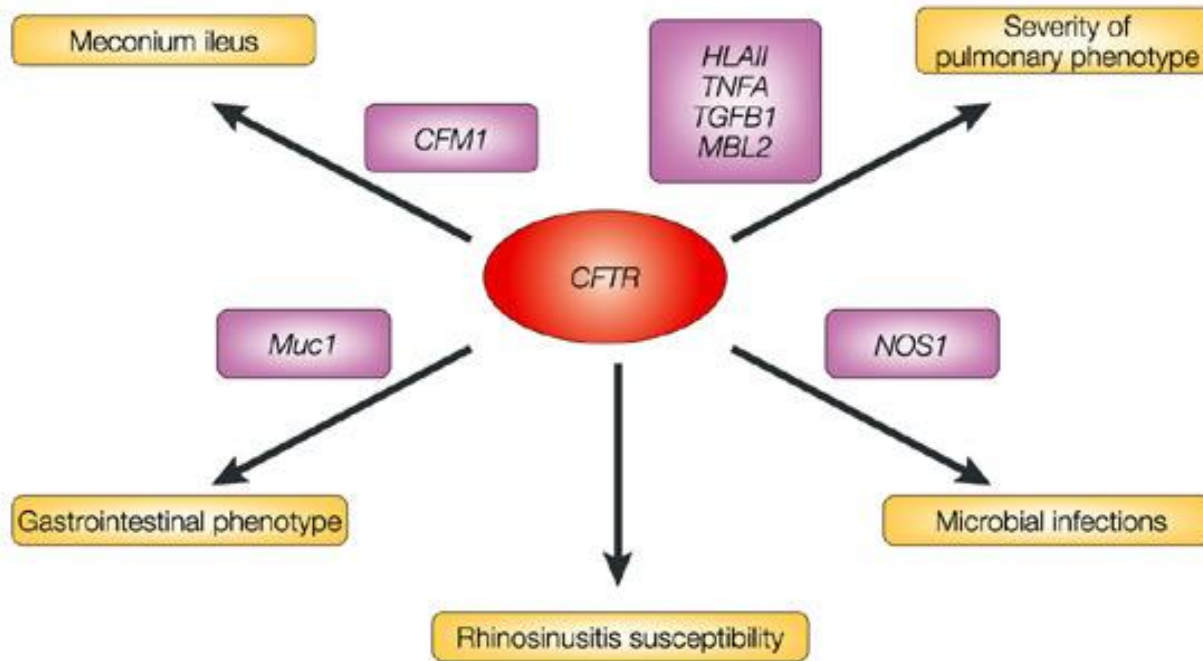


Pénétrance incomplète = Mutations présentes sans symptômes

Expressivité variable = différents symptômes chez différentes personnes (ou variation dans l'âge d'apparition des symptômes)

Pléiotropie, expressivité variable ?

- 1) Différentes mutations → effets variables, sur différents organes
Mais parfois: même mutation, différents effets (=polyphénie)
- 2) Background génétique (polymorphismes fonctionnels)



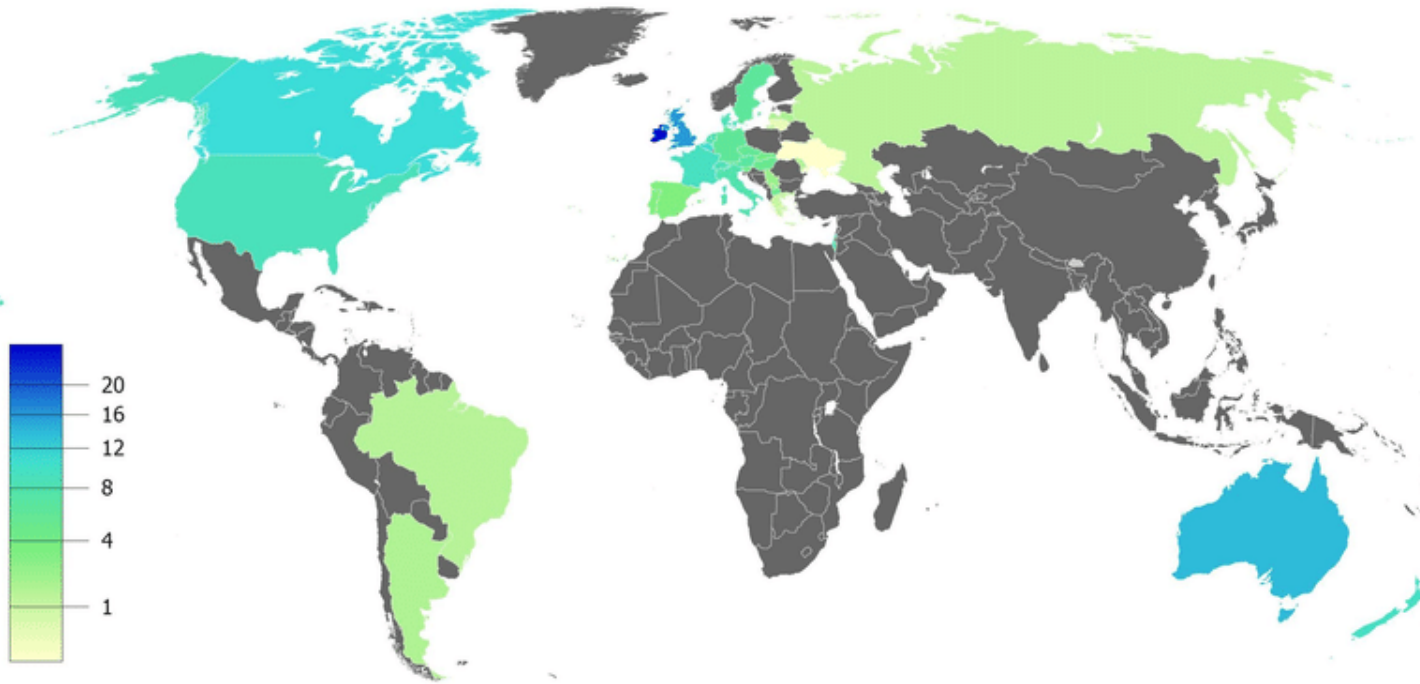
Gènes modificateurs

Nature Reviews | **Genetics**

- 3) Effet de l'environnement (tabac, alcool,...)

Incidence variable selon les populations

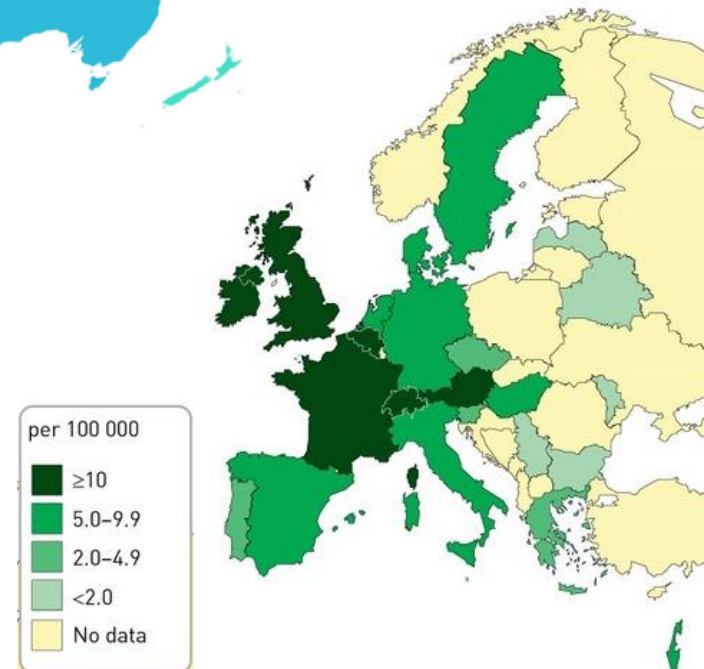
Depuis l'âge du bronze...



Donc la fréquence de porteur aussi est variable !

Suisse: 1/23

Pourquoi si fréquent ?

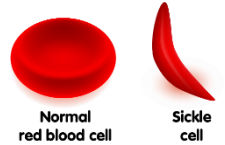


Avantage évolutif ?

(pour les hétérozygotes)

Exemple classique:

Drépanocytose → Résistance à la malaria chez les hétérozygotes
Explique la haute fréquence de porteurs (30%) dans les zones tropicales



Mucoviscidose

Mutation *CFTR* donnerait résistance au choléra chez les hétérozygotes
V. cholera → exotoxine → épithélium intestinal → diarrhées → déshydratation
(Rodman & Zamudio, 1991)



Modèle murin (Gabriel *et al.* 1994)

- Souris *CFTR*^{-/-} pas de diarrhées en réponse à exotoxine
- Souris *CFTR*^{+/-} moins de diarrhées (~50%) que les souris *CFTR*^{+/+}



Modèle humain (Högenauer *et al.* 2000)

Sécrétion intestinale induite par analogue des prostaglandines.

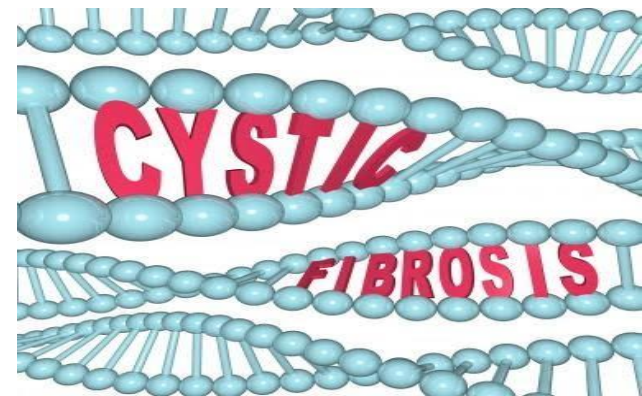
- Patients homozygotes pas de sécrétion
- Hétérozygotes autant de sécrétion que les contrôles normaux



Autres théories: résistance à la fièvre typhoïde, à la tuberculose, à l'asthme, etc.

Plan du cours

- Génétique de la mucoviscidose:
 - Le gène *CFTR*, la protéine
 - La maladie: récessivité, pléiotropie, expressivité variable
 - Avantage évolutif ?
- **Les mutations de *CFTR***
 - Pathogénicité (1 à 5)
 - Classes fonctionnelles (I à VI)
 - Corrélations génotype-phénotype
 - Exemples de mutations
- **Calcul de risques**
 - Transmission récessive:
 - Risque *a priori*: parents porteurs, frères+sœurs, Hardy-Weinberg
 - Consanguinité
- **Test génétiques**
 - Méthodes, sensibilité
 - Calcul de risques
- **Sites de référence**



Variants *CFTR* connus

Plus de 1000 mutations pathogènes connues. Cf. <https://cftr2.org>

The screenshot shows the CFTR2.org website interface. At the top, there are logos for the CFTR Clinical and Functional Translation of CFTR, Cystic Fibrosis Foundation, Johns Hopkins Medicine, and Sequenom Laboratories. A search bar contains the variant '1717-1G->A' and a 'Submit' button. Below the search bar, there are navigation links: 'Site Use Tips', 'Resources', 'Variant List History', and 'CF Genetics Q&A'. A red warning box contains text for patients and family members. Below that, a section titled 'Results for 1717-1G->A' provides information about the variant and offers tabs for 'Summary Information', 'Clinical Information', 'Functional Testing', 'Population Analysis', and 'Additional Information'. The 'Functional Testing' tab is selected, showing a prediction that the variant affects CFTR quantity and a list of findings.

CFTR Clinical and Functional Translation of CFTR

In collaboration with:
CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION ADDING TOMORROWS
JOHNS HOPKINS MEDICINE
sequenom Laboratories

1717-1G->A

[Click here to switch to general view](#)

FOR PATIENTS AND FAMILY MEMBERS: This detailed medical and genetics information is complicated and potentially confusing. We encourage you to discuss this information with your doctor, a genetic counselor, or a CF specialist. The information shown is for educational purposes only and it's not intended for diagnostic use. You should not make any medical or reproductive decisions or change your health behaviour based on this information without talking to your doctor. To find a genetic counselor near you, [click here](#). To find a CF care center near you, [click here](#).

Results for 1717-1G->A
Variant 1717-1G->A can be referred to as 1717-1G->A, , or c.1585-1G>A

The information shown below is for a single variant. To search for a variant combination, enter your first variant in the search box above and then start typing in the "Second variant (optional)" search box. If you do not find your second variant listed or don't know what it is, you can select a group of variants to search.

Summary Information | Clinical Information | **Functional Testing** | Population Analysis | Additional Information

Variants were not functionally tested in specific combinations. The functional testing information below is shown for each variant individually. For more information, please see the Additional Information tab.

Functional Testing for 1717-1G->A

This **variant to the splice donor/acceptor sites** is predicted to affect **CFTR quantity**.

- The variant 1717-1G->A was not experimentally tested, as nearly all variants of this type are predicted to significantly disrupt protein production and result in little to no functional CFTR protein.

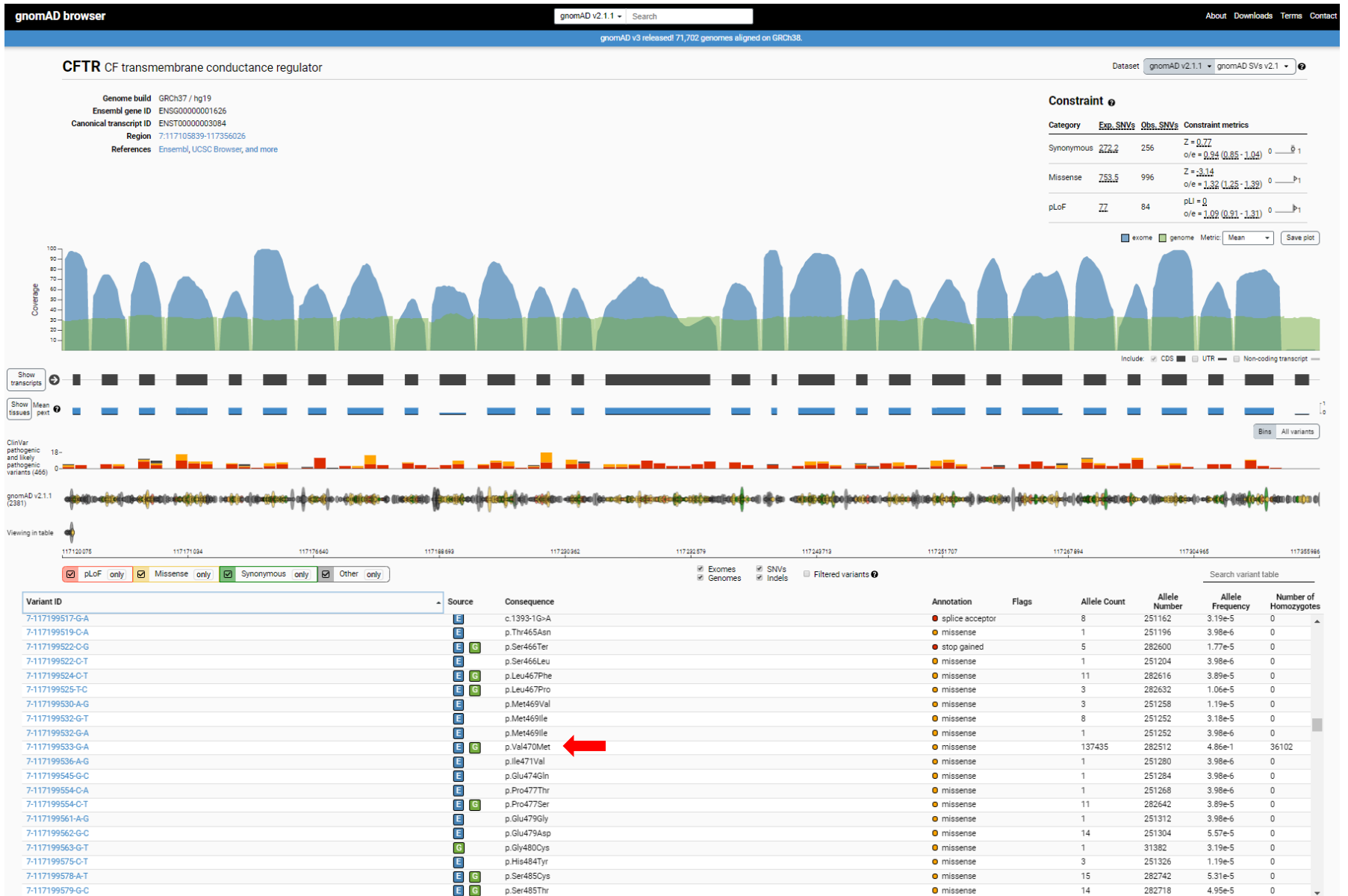
These findings are consistent with a **CF-causing variant**.

For help interpreting this information, we recommend you watch the video overview: Functional evaluation of CFTR variants [▶](#)

A interpréter avec prudence (cf. background génétique...).

Polymorphismes bénins

<http://gnomad.broadinstitute.org> (Marche pour n'importe quel gène)



Polymorphismes bénins

p.Val470Met

Single nucleotide variant: 7-117199533-G-A(GRCh37) Copy variant ID Dataset: gnomAD v2.1.1

	Exomes	Genomes	Total
Filter	Pass	Pass	
Allele Count	119239	18196	137435
Allele Number	251166	31346	282512
Allele Frequency	0.4747	0.5805	0.4865
Popmax Filtering AF (95% confidence)	0.8586	0.8511	
Number of homozygotes	30261	5841	36102

External Resources

- dbSNP (rs213950)
- UCSC
- ClinVar (7130)

Feedback

[Report an issue with this variant](#)

Population Frequencies

Population	Allele Count	Allele Number	Number of Homozygotes	Allele Frequency
African/African-American	21696	24952	9426	0.8695
European (Finnish)	13738	24994	3782	0.5497
Latino/Admixed American	18724	35428	4982	0.5285
South Asian	14703	30608	3626	0.4804
Other	3341	7212	797	0.4633
East Asian	8401	19940	1786	0.4213
European (non-Finnish)	53887	129012	11276	0.4177
Ashkenazi Jewish	2945	10366	427	0.2841
XX	64317	129300	17368	0.4974
XY	73118	153212	18734	0.4772
Total	137435	282512	36102	0.4865

* Allele frequencies for some sub-continental populations were not computed for genome samples.

ClinVar

ClinVar Variation ID 7130

Conditions not specified, Cystic fibrosis, Inborn genetic diseases, CFTR-related disorders, none provided

Clinical significance Benign/Likely benign

Review status criteria provided, multiple submitters, no conflicts (2 stars)

Last evaluated 1 juillet 2021

See all 15 submissions or find more information on the ClinVar website. Data displayed here is from ClinVar's 2 octobre 2021 release.

Age Distribution

Très fréquent → bénin

Prédiction de l'effet sur la protéine

Variant Effect Predictor

This variant falls on 3 transcripts in 1 gene.

Note The gene symbols shown below are provided by VEP

missense

1. CFTR

1. ENST0000003084.6

Ensembl canonical transcript for CFTR
 HGVS: p.Val470Met
 Domains: PF00005 (Pfam), and 7 more
 Polyphen: ● benign
 SIFT: ● tolerated

2. ENST00000426809.1


HGVS: p.Val440Met
 Domains: PF00005 (Pfam), and 7 more
 Polyphen: ● benign
 SIFT: ● tolerated

3. ENST00000454343.1

HGVS: p.Val409Met
 Domains: PF00005 (Pfam), and 6 more
 Polyphen: ● benign
 SIFT: ● tolerated

Fréquence allélique dans les diverses populations

Classes de pathogénicité des mutations

- 
1. Bénin (>99.9% de certitude)
 2. Probablement bénin (~90%)
 - ? 3. Signification inconnue (VUS *variant of unknown significance*)
 4. Probablement pathogène (~90%)
 5. Pathogène (>99%)

Critères de décision

- Fréquence dans la population générale (<2%)
- *De novo* ou hérité ?
- Connu comme pathogène
- Effet sur la protéine: tronquant ou faux-sens ?
- Tests fonctionnels

Classes de mutations *CFTR*

Absent

Défectueux

Diminué

Normal	I	II	III	IV	V	VI
<p>Mature functional CFTR</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Golgi</p>	<p>Absent functional CFTR</p> <p>Absent nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Unstable truncated RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Golgi</p>	<p>Absent functional CFTR</p> <p>Protease destruction of misfolded CFTR</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Golgi</p>	<p>Defective channel regulation</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Golgi</p>	<p>Defective CFTR channel</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Golgi</p>	<p>Scarce functional CFTR</p> <p>Scarce nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Correct RNA</p> <p>Incorrect RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Golgi</p>	<p>Decreased CFTR membrane stability</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>Nucleus</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Golgi</p>
CFTR defect	No functional CFTR protein	CFTR trafficking defect	Defective channel regulation	Decreased channel conductance	Reduced synthesis of CFTR	Decreased CFTR stability
Type of mutations	Nonsense; frameshift; canonical splice	Missense; aminoacid deletion	Missense; aminoacid change	Missense; aminoacid change	Splicing defect; missense	Missense; aminoacid change
Specific mutation examples ¹¹	Gly542X Trp1282X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

Correcteurs
Lumacaftor

Potentiateurs *Ivacaftor*

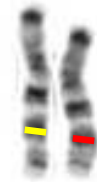
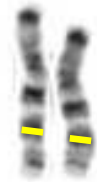
Stabilisateurs ?

Corrélations génotype-phénotype

Mutations « classiques » → Mucoviscidose (si 2 mutations en *trans*)



Mutations « douces » → Forme fruste (si 2 douces ou 1 douce + 1 classique)
CFTR-related disorder



Exemple:

Absence congénitale du canal déférent: Souvent 1 douce + 1 classique
→ Pas de mucoviscidose, mais stérilité (azoospermie)

! Corrélations limitées. Prudence dans le pronostic...

Mutations perte-de-fonction

1. Séquence codante (exons)

2. Sites d'épissage (donneur / accepteur)

Souvent: décalage du cadre de lecture → Stop

3. Promoteurs, enhancers

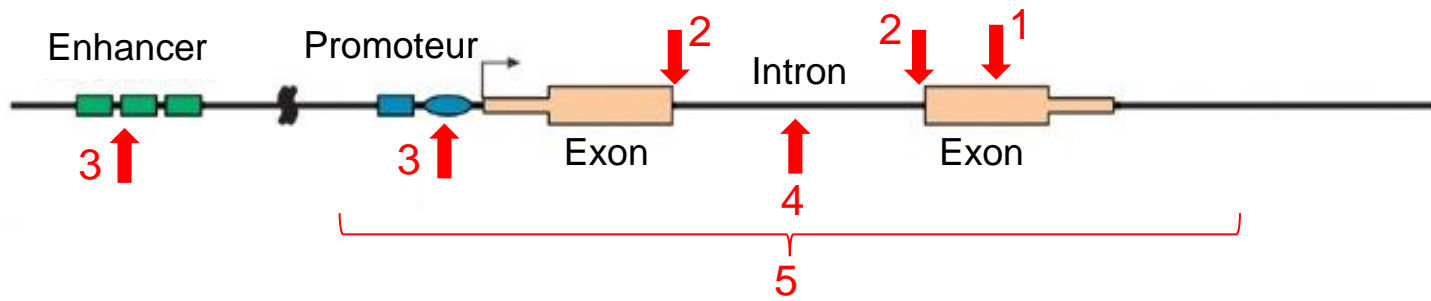
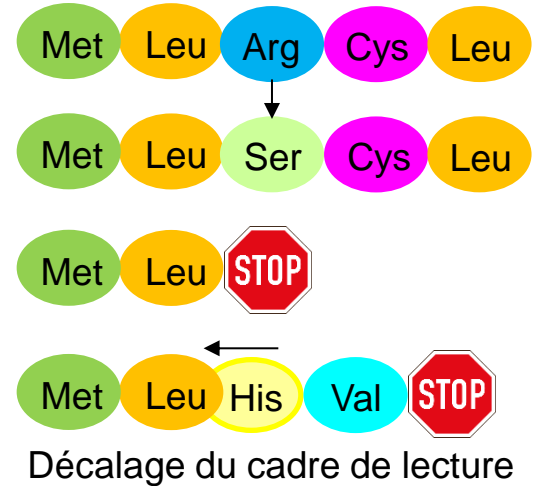
↓ expression

4. Introns

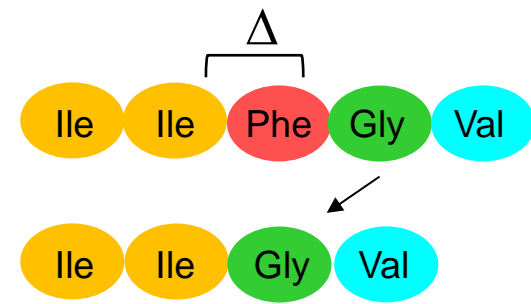
Enhancer → ↓ expression

Exon cryptique → perturbe épissage

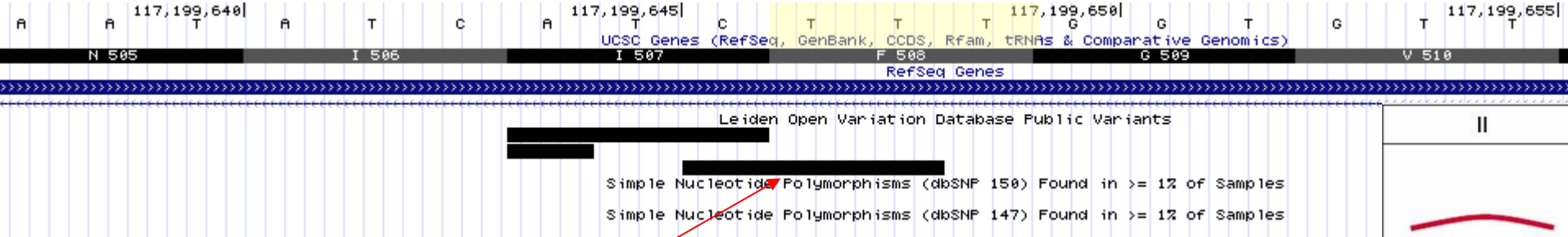
5. Grande délétion



p.Phe508del

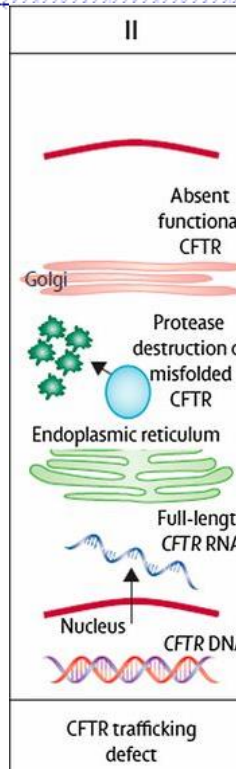


Mutation « classique » par excellence: fréquence de porteurs = 2%

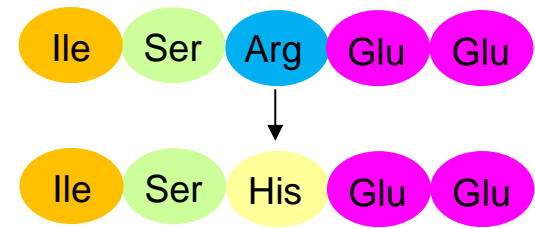


Délétion de 3 nucléotides

Classe II: défaut de repliement → 0 migration vers la membrane



p.Arg117His



Classe IV: canal défectueux

Pas d'insuffisance pancréatique.

Phénotype pulmonaire:

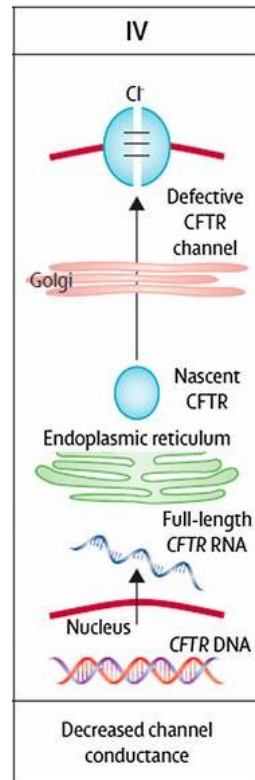
moins sévère chez les hétérozygotes p.[Arg117His];[Phe508del]
que chez les homozygotes p.[Phe508del];[Phe508del]

Allèles entre [] séparés par ;

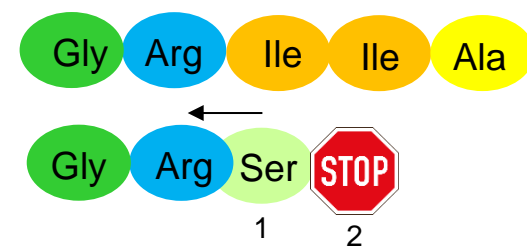
Notation HGVS (*Human Genome Variation Society*):

c.350G>A c. = séquence codante, correspondant à l'ARN messenger)
G>A = G en position 350 changé en A (pos 1 = ATG)

p.Arg117His p. = protéine (Arginine 117 changée en Histidine)



c.313delA et c.3773dupT



Mutations tronquantes: changement du cadre de lecture → codon stop

c.313delA → p.Ile105Serfs*2

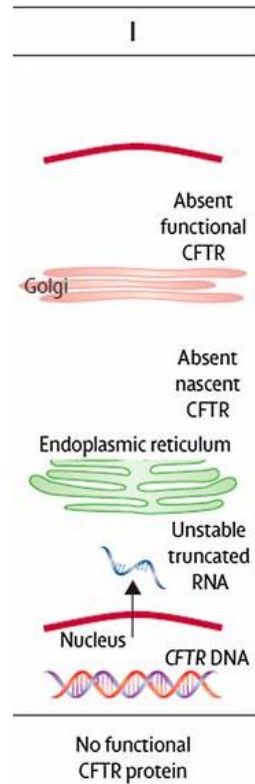
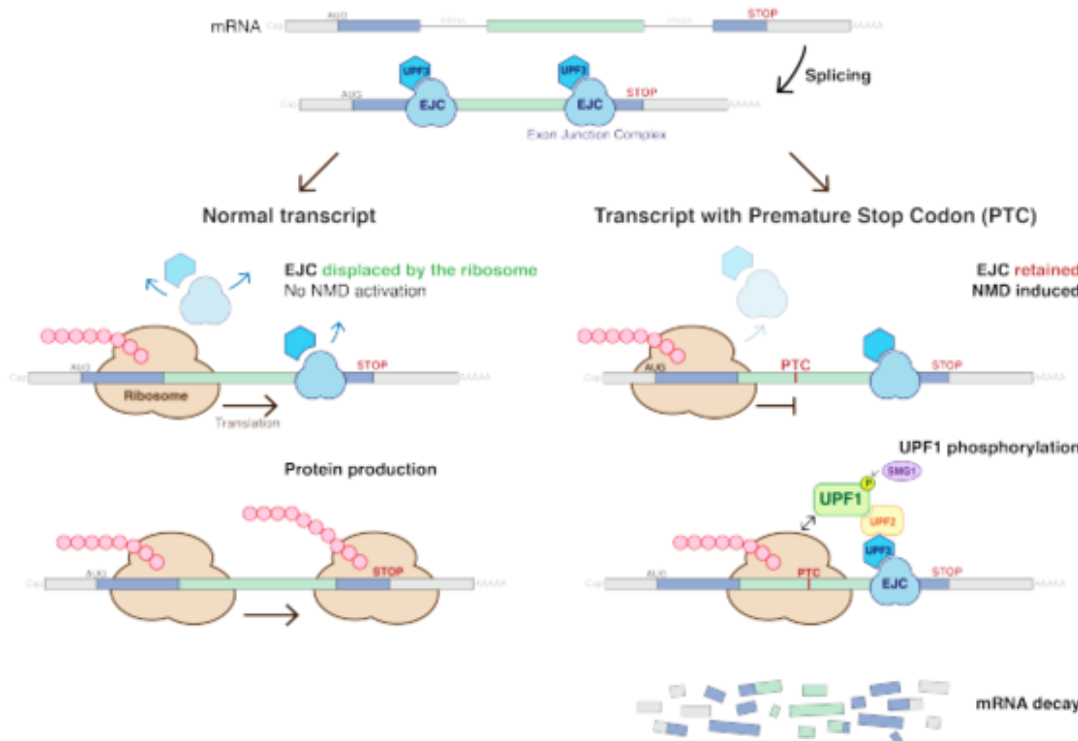
c.3773dupT → p.Leu1258Phefs*7

fs = frameshift

* = stop après x codons (parfois Ter ou X)

del = délétion ins = insertion dup = duplication

Non-sense mediated decay: destruction de l'ARN → pas de protéine (classe I)

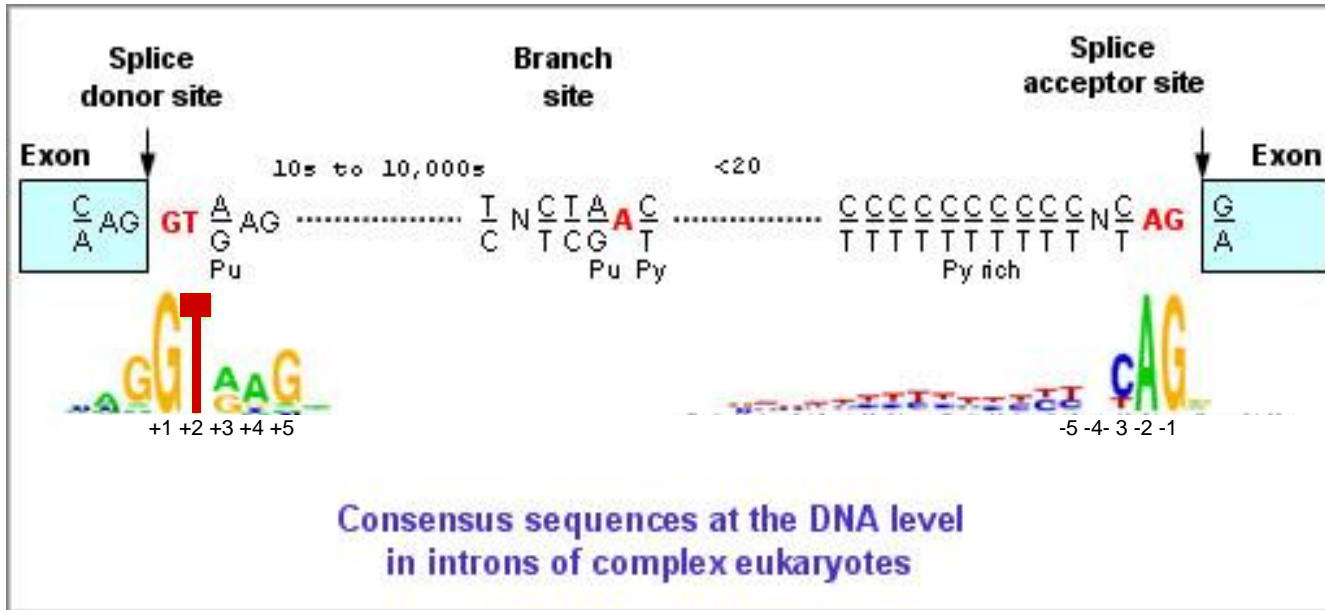
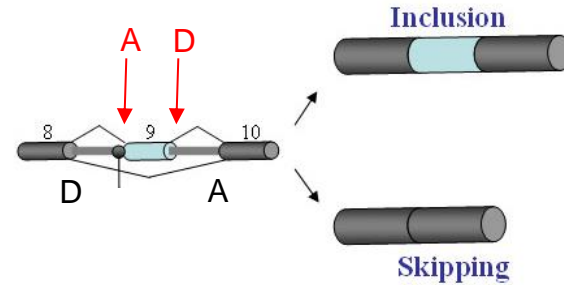


c. 1717-1G>A et c.3120+1G>A

Site accepteur

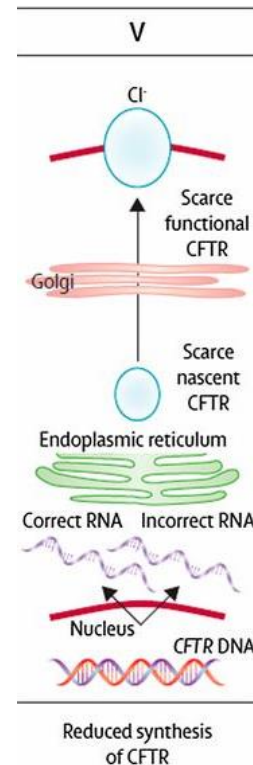
Site donneur

Mutation des sites d'épissage
→ saut d'exon



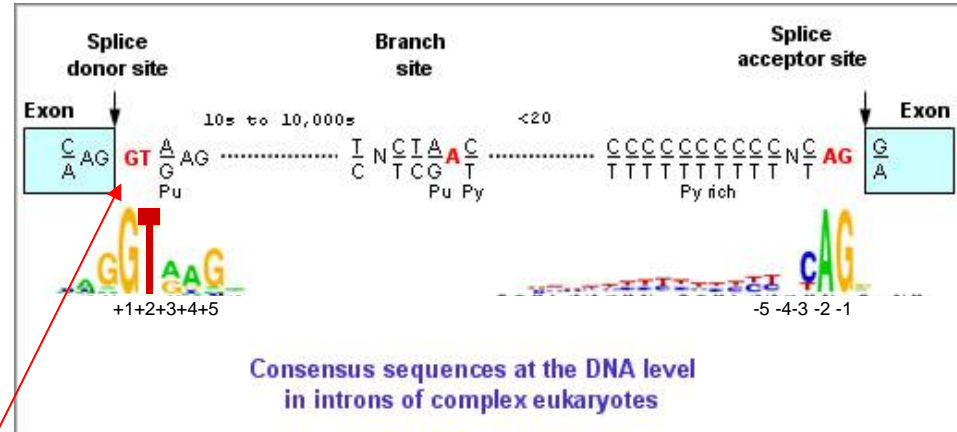
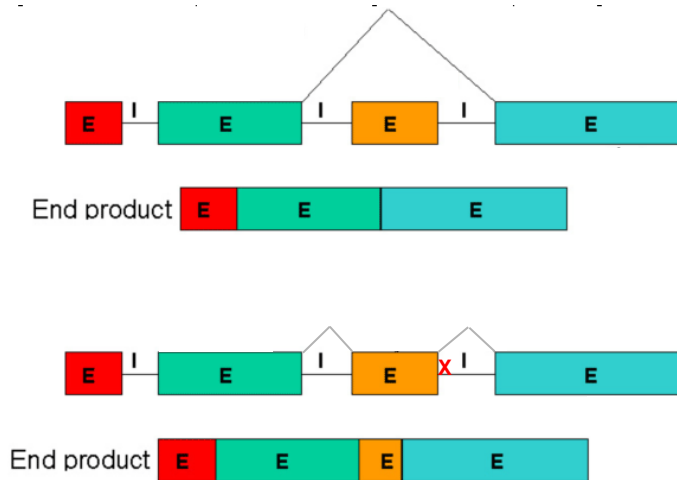
Si nombre de bases dans l'exon n'est pas multiple de 3 →
changement de cadre de lecture → codon stop →
dégradation ARNm → pas de protéine

Classe 5 si activité d'épissage résiduelle, sinon classe 1



c.1811+1.6kbA>G

Mutation enfouie loin dans un intron (1.6 kilobases). Effet sur la protéine ?

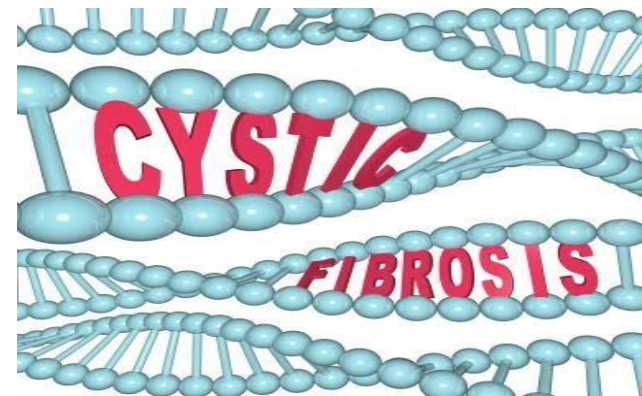


```
tgaatacaatttttctttattacagAAGTACCAACAATTACATGTATAAAC  
STOP  
AGAGAATCCTATGTACTTGAGATgataaggttactatcaatcacacc
```

Intègre exon cryptique → codon stop → dégradation ARN → pas de protéine

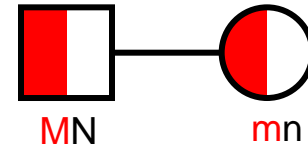
Plan du cours

- **Génétique de la mucoviscidose:**
 - Le gène *CFTR*, la protéine
 - La maladie: récessivité, pléiotropie, expressivité variable
 - Avantage évolutif ?
- **Les mutations de *CFTR***
 - Pathogénicité (1 à 5)
 - Classes fonctionnelles (I à VI)
 - Corrélations génotype-phénotype
 - Exemples de mutations
- **Calcul de risques**
 - Transmission récessive:
 - Risque *a priori*: parents porteurs, frères+sœurs, Hardy-Weinberg
 - Consanguinité
- **Test génétiques**
 - Méthodes, sensibilité
 - Calcul de risques
- **Sites de référence**



Calcul de risque, maladie récessive

Couple de porteurs



Risque d'avoir un enfant atteint ?

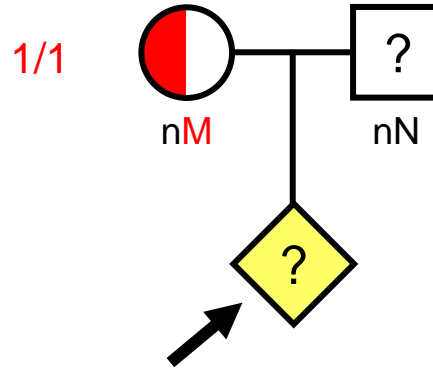
- a) 1/4
- b) 1/2
- c) 2/3
- d) 3/4



Speakup 73875

Calcul de risque, maladie récessive

Un parent porteur, un non testé



- Parent porteur: risque de 1 sur 2 de transmettre la mutation
- Parent non testé: Risque *a priori* d'être porteur (?) * risque de transmettre (1/2)
- Risque *a priori*: Fréquence de porteurs dans la population de laquelle ce parent est originaire

Equation de Hardy-Weinberg

Valable pour une population qui est :

- De grande taille
- Stable (sans immigration)
- Sans mutation *de novo*
- Sans sélection naturelle

Pour un gène avec deux allèles dans la population (e.g. N et M):

p = fréquence (probabilité) de l'allèle principal N

q = fréquence (probabilité) de l'allèle mineur M

Par définition: $p + q = 1$



$$1/6 \times 1/6 = 1/36$$

Pour deux chromosomes: $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$

NN NM+MN MM

Mucoviscidose
1/2'500

Génotype

Phénotype

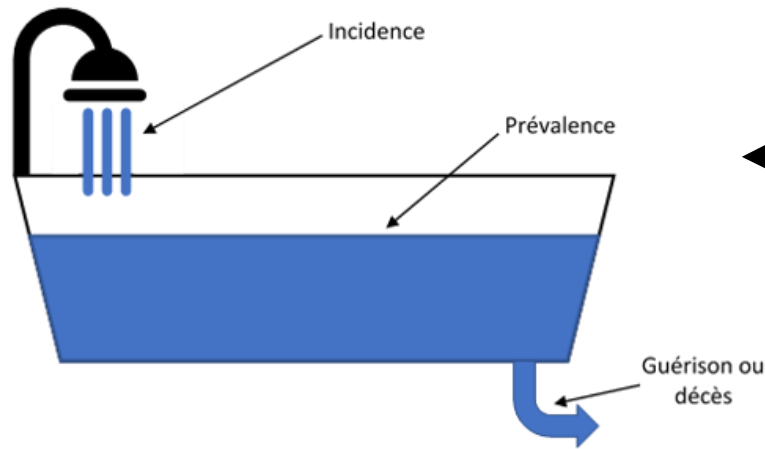
Incidence Prévalence

$q^2 = 1/2'500 \rightarrow q = 1/50 \rightarrow p = 49/50$ **Fréquences alléliques**

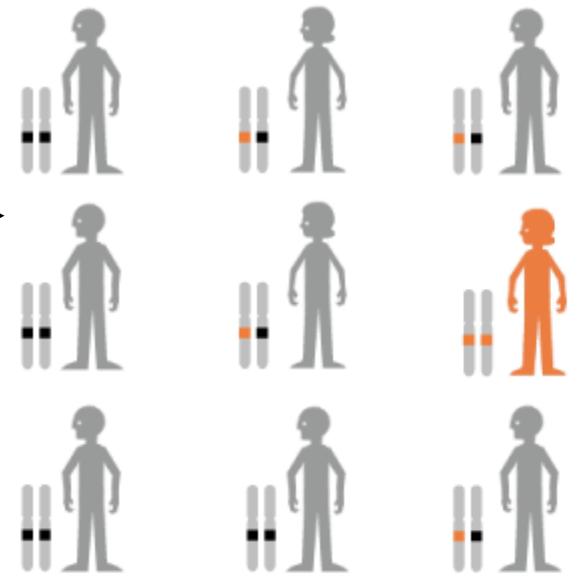
Fréquence de porteurs: $2pq = 2 \times 49/50 \times 1/50 = 98/2'500 \approx 1/25$

Définitions

- **Incidence** Nombre de nouveaux cas (par an, par 100'000 naissances, etc.)
- **Prévalence** Nombre actuel de cas (par 100'000 personnes)
- **Fréquence de porteurs** Personnes avec 1 allèle muté
- **Fréquence allélique** Nombre d'allèles mutés dans la population



Hardy-Weinberg



Speakup 73875

Fréq allélique ?

- a) 4/9
- b) 5/9
- c) 6/10
- d) 6/18

Fréquence de porteurs:
Fréquence allélique:

Hardy-Weinberg: utilisation

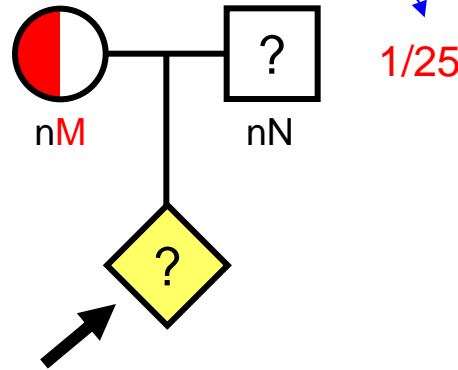
En génétique médicale, elle sert à:

- Calculer les fréquences des trois génotypes possibles, à partir d'un seul
- Calculer la fréquence des porteurs ($2pq$) à partir de l'incidence (q^2)
- Ou le contraire: l'incidence à partir de la fréquence des porteurs

1 parent porteur



1/1



1/25

nM

nN

?

Risque d'avoir un enfant atteint ?

$$1 \times 1/25 \times 1/4 = 1/100$$

Cas particulier: frères et sœurs

Si mon frère est atteint de mucoviscidose, quel est le risque que je sois porteur sain d'une mutation causative?

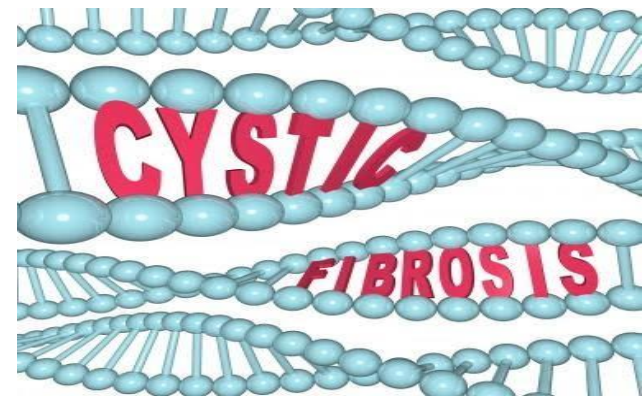
- a) 1 sur 4
- b) 1 sur 3
- c) 1 sur 2
- d) 2 sur 3
- e) 3 sur 4



Speakup 73875

Plan du cours

- **Génétique de la mucoviscidose:**
 - Le gène *CFTR*, la protéine
 - La maladie: récessivité, pléiotropie, expressivité variable
 - Avantage évolutif ?
- **Les mutations de *CFTR***
 - Pathogénicité (1 à 5)
 - Classes fonctionnelles (I à VI)
 - Corrélations génotype-phénotype
 - Exemples de mutations
- **Calcul de risques**
 - Transmission récessive:
 - Risque *a priori*: parents porteurs, frères+sœurs, Hardy-Weinberg
 - Consanguinité
- **Test génétiques**
 - Méthodes, sensibilité
 - Calcul de risques
- **Sites de référence**



Tests génétiques de *CFTR*

Séquençage complet des exons (+sites d'épissage + 2-3 mutations introniques).
Haute sensibilité, mais coûteux (1638 CHF)
Ne détecte pas les grandes délétions (rares)

Recherche de délétions par MLPA
Rapide et bon marché (405 CHF)
Ne détecte pas les mutations ponctuelles

Recherche des mutations les plus fréquentes

Selon les kits: 23, 32, 50 mutations
Rapide et bon marché (423 CHF)

Test adapté à une population donnée → pas toujours sensible pour une autre

Test de Guthrie

Recherche à la naissance des mutations les plus fréquentes
Illégal sans conseil génétique → résultats détaillés non communiqués !

Mucoviscidose (*CFTR*)

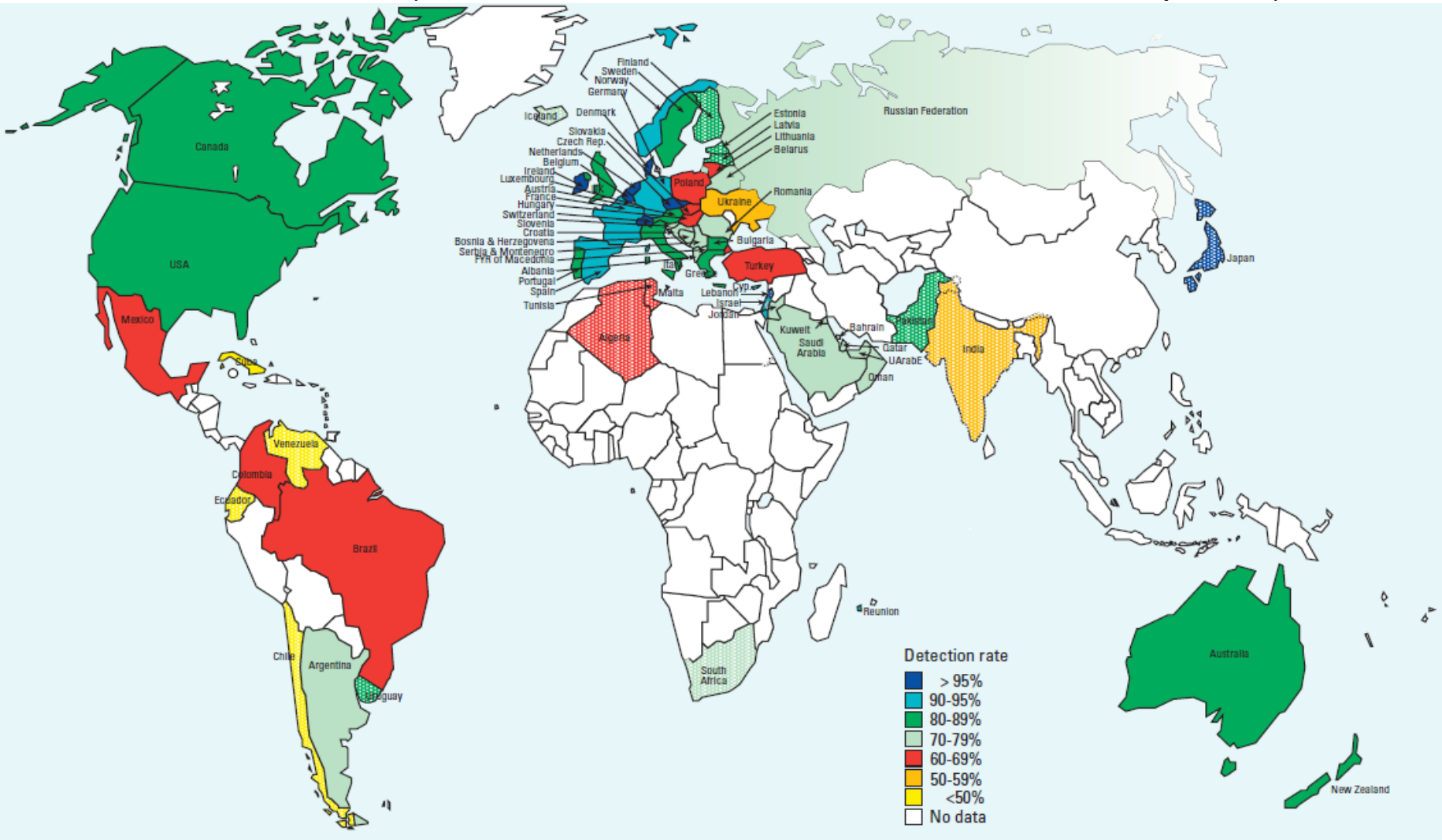
CFTR : Préciser les origines ethniques du patient en page 1

- Screening mutations fréquentes
(5T compris, *CFTR*-related disorders) 470 CHF
- Analyse complète *CFTR*
(séquençage+ MLPA pour del/dup) § 1820-2170 CHF
- Hyperéchogénéicité intestinale (mutations *CFTR*
fréquentes chez père/mère) 470 CHF
- Hyperéchogénéicité intestinale (mutations
CFTR fréquentes + MLPA pour del/dup chez
père/mère) 820 CHF



Test de 32 mutations fréquentes

Sensibilité du test (% de mutations détectées, en termes de fréquence).



Effets de fondateur: spectre de mutations différentes selon la population

Risque résiduel

Risque d'être porteur malgré un test négatif (e.g. mutation rare, pas recherchée)

Risque *a priori* d'être porteur = fréquence de porteur dans la population d'origine
Suisse: 1/23

Risque d'avoir une mutation non détectable = dépend du test et de la population
Suisse, kit 32 mutations: 12%

Calcul rapide

Risque résiduel= risque *a priori* * probabilité de non-détection

Exemple: kit 32 mutation, patient suisse.

Calcul rapide: $1/23 * 12/100 = 1/192$

Calcul Bayésien

Tient compte des 2 possibilités (porteur mutation rare / pas porteur)

Indispensable si le risque *a priori* est élevé

Calcul Bayésien



Thomas Bayes
1702 - 1761

	<u>Porteur</u>	<u>Pas porteur</u>	
Risque <i>a priori</i> :	1/23	22/23	
Prob. test négatif:	12/100	100/100	
Probabilité jointe:	1/192	22/23	Total: $1/192 + 22/23 = 0.962$
Risque <i>a posteriori</i> :	$1/192 / 0.962 = 1/186$		

	<u>Porteur</u>	<u>Pas porteur</u>	
Risque <i>a priori</i> :	2/3	1/3	
Prob. test négatif:	12/100	100/100	
Probabilité jointe:	1/12.5	1/3	Total: $1/12.5 + 1/3 = 0.413$
Risque <i>a posteriori</i> :	$1/12.5 / 0.413 = 1/5.2$		

Si risque *a priori* élevé → calcul de Bayes

RAPPORT D'ANALYSES MOLECULAIRES

Genève, le 15.08.2017

Indications : Grossesse en cours (23SA), DPN : calcification hépatique
Précision du risque de porter une mutation de la mucoviscidose
Origines ethniques : France

Infos transmises par le médecin

Demandes : Recherche de mutations fréquentes du gène *CFTR* (kit 50 mutations) + MLPA

Analyse demandée

Analyses :
-Extraction d'ADN. L'ADN restant sera stocké en banque au Laboratoire.
-Recherche directe de 50 des mutations les plus fréquentes du gène *CFTR* par ARMS-PCR (Kit Elucigene CF-EU2v1). Les mutations recherchées sont: R347H, R347P, 2789+5G>A, 3120+1G>A, 711+1G>T, R334W, I507del, F508del, 3849+10kbC>T, 1677delTA, 1078delIT, V520F, L206W, W1282X, R560T, 2347delG, Q890X, R553X, G551D, S549R(T>G), S549N, M1101K, G542X, 3905insT, Y1092X(C>A), S1251N, 444delA, 1811+1.6kbA>G, 1717-1G>A, R117H, R117C, N1303K, Y122X, 394delT, G85E, R1066C, 1898+1G>A, W846X, 2184delA, D1152H, CFTRdele2,3, P67L, 2143delIT, E60X, 3659delC, 3272:26A>G, 821+1G>T, A405E, R1162X, R1158X et IVS8-5T (inc. TGN). Séquences de référence NM_000492.3, NG_016465.
-MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) pour la recherche de délétions et/ou duplications d'un ou de plusieurs exons du gène *CFTR* (kit MRC-Holland «Salsa MLPA P091-D1».

Détails: Liste de Mutations détectables
Version du kit, etc.

Matériel analysé : Sang veineux DM-17.1170-01

Résultat :
Résultats normaux : aucune évidence d'anomalie fréquente dans le gène *CFTR*
-ARMS-PCR: aucune mutation *CFTR* parmi les plus fréquentes
-MLPA: aucune délétion ni duplication étendue *CFTR*
Génotype selon la nomenclature HGVS : *CFTR*: c.[=]:[=]

Résultat Notation HGVS

Interprétation : Le risque résiduel pour la patiente d'être porteuse d'une mutation plus rare (non détectable par les techniques employées) est inférieur à 1 sur 180.

Interprétation: Risque résiduel

Les analyses effectuées ne permettent pas de mettre en évidence toutes les mutations de la mucoviscidose mais elles dépistent la grande majorité d'entre elles en termes de fréquence: chez une personne d'origine française, la sensibilité est en moyenne de 82% et la fréquence de porteur d'environ 1 sur 34.

Détails: Fréq. de porteurs
Sensibilité du kit

Ce résultat devrait être communiqué avec un conseil génétique.

Dr François LE GAL
Biologiste

Dr Thierry NOUSPIKEL
Biologiste responsable FAMILI génétique médicale

Deux signatures

Prescripteur : Dr Siv FOKSTUEN
Copie à : Dr Maria Teresa CARMINHO AMARO RODRIGUES

Conseil génétique obligatoire

Ce rapport est signé électroniquement ou de façon manuscrite. A cause de leurs complexité et signification auprès des apparentés du patient, tous les tests génétiques doivent être accompagnés d'un conseil génétique (Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine 2004). Ce rapport ne peut être reproduit qu'en totalité. Les résultats figurant dans ce rapport ne se réfèrent qu'aux échantillons reçus et testés dans le laboratoire. L'indication § réfère à des analyses non-accréditées. Ce laboratoire a été accrédité depuis le 25.07.2003.

Sites internet utiles

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) www.omim.org

- Tous les gènes impliqués dans des maladies (4000 gènes, 6000 maladies)
- Annotations de la littérature scientifique

GeneReviews NCBI www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/

- Articles de revue sur des maladies choisies (700 articles)
- Rédigés et approuvés par des experts
- Structure commune pour tous les articles

Genetics Home Reference NIH ghr.nlm.nih.gov

- Site orienté « patients »
- 1400 gènes, 1200 maladies
- Structure commune pour toutes les pages Web

*602421

Table of Contents

Title

Gene-Phenotype Relationships

Text

Description

Cloning and Expression

Gene Structure

Mapping

Gene Function

Biochemical Features

Molecular Genetics

Animal Model

History

Allelic Variants

Table View

See Also

References

Contributors

Creation Date

Edit History

* 602421

CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR; CFTR

Alternative titles; symbols

ATP-BINDING CASSETTE, SUBFAMILY C, MEMBER 7; ABCC7

HGNC Approved Gene Symbol: **CFTR**

Cytogenetic location: **7q31.2** *Genomic coordinates (GRCh38):* **7:117,000,000-117,000,000**

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM
7q31.2	Congenital bilateral absence of vas deferens	277100
	Cystic fibrosis	219700
	Sweat chloride elevation without CF	
	{Bronchiectasis with or without elevated sweat chloride 1, modifier of}	211400
	{Hypertrypsinemia, neonatal}	
	{Pancreatitis, idiopathic}	167800

TEXT

▼ Description

The **CFTR** gene encodes an ATP-binding cassette (ABC) transporter that functions as a chloride ion conductance Cl(-)-selective channel gated by cycles of ATP binding and hydrolysis. The channel is distinguished by multiple consensus phosphorylation sites termed the R domain. The channel is regulated by multiple phosphorylation sites termed the R domain by Wang et al., 2014). [+](#)

▼ Cloning and Expression

External Links

Genome

Donate ▾

Help ▾

?

Q

Options ▾

.0025 CFTR POLYMORPHISM

CFTR, PHE508CYS [dbSNP:rs74571530](#) [ExAC:rs74571530](#) [RCV000007546...](#)

This mutation was found by Kobayashi et al. (1990) in a compound heterozygote with the delta-F508 mutation (602421.0001). Clinical and epithelial physiologic studies yielded normal results. The F508C mutation is benign. [+](#)

.0026 CYSTIC FIBROSIS

CFTR, TRP846TER [dbSNP:rs267606722](#) [RCV000007547](#)

In a French patient with cystic fibrosis (219700), Vidaud et al. (1990) found a replacement of tryptophan-846 by a stop codon on one chromosome; the nature of the mutation on the other chromosome was unidentified. [+](#)

.0027 CYSTIC FIBROSIS

CFTR, TYR913CYS [dbSNP:rs121909008](#) [ExAC:rs121909008](#) [RCV000007548](#)

In a French patient with cystic fibrosis (219700), Vidaud et al. (1990) identified a substitution of tyrosine-913 by cysteine. The other chromosome carried the delta-F508 mutation. The substitution at position 2870 was responsible for the tyr913-to-cys change. [+](#)

.0028 CYSTIC FIBROSIS

CFTR, GLY458VAL [dbSNP:rs121909009](#) [RCV000007552](#)

In a patient with cystic fibrosis (219700), Cuppens et al. (1990) described compound heterozygosity for the G542X mutation (602421.0009) and a change of glycine-458 to valine (G458V). The patient died at the age of 12 years of respiratory insufficiency and right heart failure. [+](#)

.0029 CYSTIC FIBROSIS

CFTR, TRP1316TER [dbSNP:rs121909010](#) [RCV000007553](#)

In a 21-year-old black woman with cystic fibrosis (219700) with substantial pancreatic involvement and only mild pulmonary involvement, Cutting et al. (1990) found an A-to-G substitution at position 4079 in exon 21, leading to replacement of tryptophan at codon 1316 by a termination codon. [+](#)

cystic fibrosis

Printable PDF

Open All

Close All

▶ Description

▶ Frequency

▶ Genetic Changes

▶ Inheritance Pattern

▶ Diagnosis & Management

▶ Other Names for This Condition

▶ Additional Information

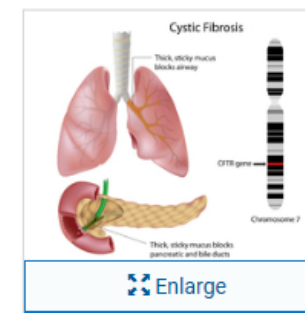
▶ Sources for This Page

▼ Description

Cystic fibrosis is an inherited disease characterized by the buildup of thick, sticky mucus that can damage many of the body's organs. The disorder's most common signs and symptoms include progressive damage to the respiratory system and chronic digestive system problems. The features of the disorder and their severity varies among affected individuals.

Mucus is a slippery substance that lubricates and protects the linings of the airways, digestive system, reproductive system, and other organs and tissues. In people with cystic fibrosis, the body produces mucus that is abnormally thick and sticky. This abnormal mucus can [clog the airways](#), leading to severe problems with breathing and bacterial infections in the lungs. These infections cause chronic coughing, wheezing, and inflammation. Over time, mucus buildup and infections result in permanent lung damage, including the formation of scar tissue (fibrosis) and cysts in the lungs.

Most people with cystic fibrosis also have digestive problems. Some affected babies have meconium ileus, a blockage of the intestine that occurs shortly after birth. Other digestive problems result from a buildup of thick, sticky mucus in the pancreas. The pancreas is an organ that produces insulin (a hormone that helps control blood sugar levels). It also makes enzymes that help digest food. In people with cystic fibrosis, mucus blocks the ducts of the pancreas, reducing the production of insulin and preventing digestive enzymes from reaching the intestines to aid digestion. People with digestive problems may have difficulty absorbing the nutrients in their



[Show details](#)GeneReviews by Title

Search GeneReviews

[GeneReviews Advanced Search](#) [Help](#)

Views

PubReader

Print View

Cite this Page

Cystic Fibrosis and Congenital Absence of the Vas D

Thida Ong, MD, Susan G Marshall, MD, Barbara A Karczeski, MS, CGC, Darci L Sterne Garry R Cutting, MD.

[Author Information](#)

Initial Posting: March 26, 2001; Last Update: February 2, 2017.

Summary

Clinical characteristics. Cystic fibrosis (CF) is a multisystem disease affecting exocrine pancreas, intestine, hepatobiliary system, and exocrine sweat glands. obstructive lung disease with bronchiectasis, frequent hospitalizations for pulmonary and malnutrition, recurrent sinusitis and bronchitis, and male infertility. Pulmonary morbidity and mortality in CF. Meconium ileus occurs at birth in 15%-20% of males with CF are infertile.

Congenital absence of the vas deferens (CAVD) is generally identified during incidental finding at the time of a surgical procedure. Hypoplasia or aplasia of may occur either bilaterally or unilaterally. Testicular development and function normal.

Diagnosis/testing. The diagnosis of CF is established in a [proband](#) with one or more features and evidence of an abnormality in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (e.g., 2 elevated sweat chloride values, [biallelic CFTR](#) pathogenic variants, or measurement characteristic of CF). The diagnosis of CF is established in an individual with [newborn screening](#) and identification of biallelic [CFTR](#) pathogenic variants or

The diagnosis of CAVD is established in a male with azoospermia and absence of identification of [biallelic](#) CAVD-causing [CFTR](#) pathogenic variants.

Management. *Treatment of manifestations:* Treatment of respiratory complications includes inhaled hypertonic saline, antibiotics, anti-inflammatory agents, ivacaftor, ivac lung or heart/lung transplant; topical steroids, antibiotics and/or surgical intervention; treatment of exocrine pancreatic insufficiency using oral pancreatic enzyme replacement

Molecular Genetics

Go to:

Information in the Molecular Genetics and OMIM tables may differ from that elsewhere in the GeneReview: tables may contain more recent information. —ED.

Table A.

Cystic Fibrosis and Congenital Absence of the Vas Deferens: Genes and Databases

Gene	Chromosome Locus	Protein	Locus Specific	HGMD
CFTR	7q31.2	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	Locus Specific Mutation Database Directory CFTR2 Cystic Fibrosis Mutation Database	CFTR

Data are compiled from the following standard references: gene from [HGNC](#); chromosome locus, locus name, critical region, complementation group from [OMIM](#); protein from [UniProt](#). For a description of databases (Locus Specific, HGMD) to which links are provided, click [here](#).

Table B.

OMIM Entries for Cystic Fibrosis and Congenital Absence of the Vas Deferens ([View All in OMIM](#))

219700	CYSTIC FIBROSIS; CF
277180	VAS DEFERENS, CONGENITAL BILATERAL APLASIA OF; CBAVD
602421	CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR; CFTR

Gene structure. [CFTR](#) is 230 kb long and contains 27 coding exons. It produces a 6.5-kb [mRNA](#) product.

Pathogenic variants. More than 1000 [CFTR](#) variants have been reported. Almost all are [missense](#) variants or small (1-84 bp) deletions. The most common [pathogenic variant](#) is p.Phe508del, accounting for an estimated 30%-80% (depending on the ethnic group) of pathogenic variants. [Table 6](#) lists the panel of 23 alleles recommended by the American College of Medical Genetics for routine diagnostic and [carrier testing](#) [[Watson et al 2004](#)]. [Table 7](#) lists ten of the most common [CFTR](#) pathogenic variants. The Clinical and Functional Translation of [CFTR](#) (CFTR2) website provides information about whether a pathogenic variant causes CF when combined with another CF-causing pathogenic variant and about the sweat chloride, lung function, pancreatic status, and pseudomonas infection rates in individuals in the CFTR2 database with specific pathogenic variants. Information on the CFTR2 website is updated as further analysis is completed ([www.cftr2.org](#)).

Not all reported [CFTR](#) pathogenic variants are proven by population or functional studies to be pathogenic or CF-causing. The disease liability of [missense](#) variants is particularly difficult to determine from case reports [[Sosnay et al](#)

Objectifs d'apprentissage

- L'origine génétique de la mucoviscidose, mode de transmission (récessif)
- Les classes de mutations de *CFTR* et leurs conséquences
- Calculs de risque:
 - à partir d'un arbre généalogique
 - équilibre de Hardy-Weinberg
 - consanguinité
- L'épidémiologie de la mucoviscidose:
 - incidence variable selon les populations
 - effet de fondateur
 - avantage pour les hétérozygotes.
- Relation génotype-phénotype illustrée par la mucoviscidose:
 - pléiotropie
 - variabilité d'expression (polyphénie)
 - facteurs modificateurs : effet de l'environnement, gènes modificateurs.
- Diagnostic de la mucoviscidose:
 - tests génétiques
 - calcul du risque résiduel