

# **CFTR-France : banque de données dédiée aux variants rares du gène *CFTR***

Welcome to the *CFTR*-France Database which records

**18581 variants (780 different) and 4867 individuals**

Variants are gathered from 9 laboratories from all over FRANCE with a particular focus on phenotypes. More details [here](#).



<https://cftr.iurc.montp.inserm.fr/cftr/>

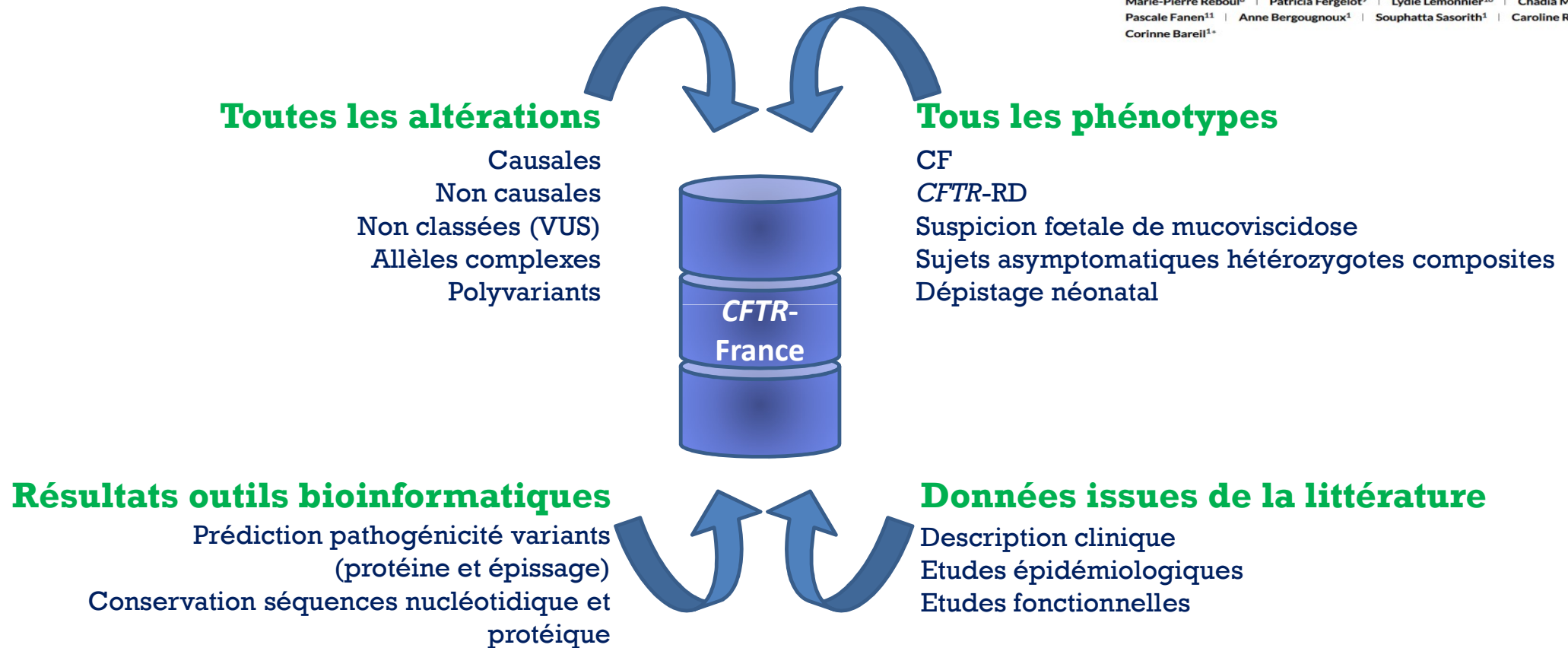


**CFTR-France, a national relational patient database for sharing genetic and phenotypic data associated with rare CFTR variants**

Mireille Claustres<sup>1\*</sup> | Corinne Thèze<sup>1\*</sup> | Marie des Georges<sup>1</sup> | David Baux<sup>1</sup> |  
Emmanuelle Girodon<sup>2</sup> | Thierry Bienvenu<sup>2</sup> | Marie-Pierre Audrezet<sup>3</sup> |  
Ingrid Dugueperoux<sup>3</sup> | Claude Férec<sup>3</sup> | Guy Lalau<sup>4</sup> | Adrien Pagin<sup>4</sup> | Alain Kitzis<sup>5</sup> |  
Vincent Thoreau<sup>5</sup> | Véronique Gaston<sup>6</sup> | Eric Bieth<sup>6</sup> | Marie-Claire Malinge<sup>7</sup> |  
Marie-Pierre Reboul<sup>8</sup> | Patricia Fergelot<sup>9</sup> | Lydie Lemonnier<sup>10</sup> | Chadia Mekki<sup>11</sup> |  
Pascale Fanen<sup>11</sup> | Anne Bergounoux<sup>1</sup> | Souphatta Sasorith<sup>1</sup> | Caroline Raynal<sup>1\*</sup> |  
Corinne Bareil<sup>1\*</sup>

## Données de 9 laboratoires de niveau 2

=> ne représente pas la fréquence chez les patients muco en France !!



**Accumuler des données sur les variants rares**

## Nomenclature HGVS



CFTR-France suit nomenclature HGVS **sauf pour** :

### ▪ Position c.1408

variant M470V c.1408A>G

*Séquence de ref* : V470  
TCTAATG **G** TGATTAT

*Variant* : M470  
TCTAATG **A** TGATTAT

~~HGVS  
c.1408G>A~~

### ▪ TG[m]

c.1210-**34TG**[m]

~~HGVS  
c.1210-**33GT**[m]~~

### ▪ TG[m]T[n]

c.1210-**34\_1210-6TG**[m]T[n]

~~HGVS  
c.1210-**33\_1210-6GT**[m]T[n]~~

bornes variation

HGVS OK pour c.1210-12T[n]

## Classification des variants

Color code: non disease-causing < VUS1 < VUS2 < VUS3 < VUS4 < VUS5 < disease-causing

*CFTR variants are clustered into five groups:*

- **CF-causing**: when in *trans* with another CF-causing mutation, will result in CF.
- **CFTR-RD causing**: when in *trans* with a CF-causing mutation, will result in CFTR-related disorders (CFTR-RD) such as chronic pancreatitis, bronchiectasis, CRS-NP (chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis) or CBAVD (congenital absence of vas deferens), according to Bombieri C *et al.*, 2011.
- **Varying clinical consequence**: when in *trans* with another CF-causing mutation, can either result in CF or in a CFTR-RD.
- **Non disease-causing**: when in *trans* with a CF-causing mutation, will not cause CF, nor CFTR-RD.
- **VUS (Variant of unknown clinical significance)**: unclassified because of insufficient data.

## c.481T>A – p.Tyr161Asn - Y161N

<b>Name</b>	NM_000492.3:c.481T>A
<b>Protein name</b>	NP_000483.3:p.(Tyr161Asn)
<b>Genomic name</b>	chr7:g.117171160T>A UCSC gnomAD
<b>#Exon/intron</b>	exon 4
<b>Legacy Name</b>	Y161N
<b>Class</b>	VUS
<b>Subclass</b>	VUS5
<b>WT sequence</b>	GAGAATAGCTATGTTTAGTTTGATT T ATAAGAAGGTAATACTTCCTTGCAC
<b>Mutant sequence</b>	GAGAATAGCTATGTTTAGTTTGATT A ATAAGAAGGTAATACTTCCTTGCAC

**description des variations**

**conséquence moléculaire et protéique**

## c.481T>A – p.Tyr161Asn - Y161N

### groupe(s) phénotypique(s) associé(s)

TOTAL NUMBER OF PATIENTS	2
CFTR-RD	2 <ul style="list-style-type: none"><li>• CBAVD 1</li><li>• CRS-NP 1</li></ul>

### 'détail' des génotypes

Phenotype	Patient ID	Mutation status	Additional variants
CRS-NP	295	heterozygote	CF-causing - Trans
CBAVD	812	heterozygote	CF-causing - Trans

*CNIL : pas de génotype complet car identifiant*

## Allèle complexe c.1684G>A - p.Val562Ile - V562I

<b>Name</b>	NM_000492.3:c.1684G>A
<b>Protein name</b>	NP_000483.3:p.(Val562Ile)
<b>Genomic name</b>	chr7:g.117230411G>A <a href="#">UCSC</a> <a href="#">gnomAD</a>
<b>#Exon/intron</b>	exon 13
<b>Legacy Name</b>	V562I
<b>Class</b>	VUS
<b>Subclass</b>	VUS1

**complex allele** in 37.04% of patients associated with

- c.1210-12T[5] : 10.00%
- c.[1210-34TG[11];1210-12T[5]] : 90.00%

**Mutant  
sequence**

TAATTTCCATTTTCTTTT TAGAGCA A  
TATACAAAGATGCTGATTTGTATTT

<b>TOTAL NUMBER OF PATIENTS</b>	<b>27</b>
CF	2
CFTR-RD	24 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchiectasis 5</li> <li>• CBAVD 14</li> <li>• Other 1</li> <li>• Pancreatitis 4</li> </ul>
Pending (NBS)	1

**Allèle complexe si ségrégation  
=> 37% ségrégation (10 /27)**

# Allèle complexe V562I;TG11T5

Phenotype	Patient ID	Mutation status	Additional variants
CBAVD	389	heterozygote	→ VUS3- Undef
CBAVD	2211	heterozygote	→ VUS3- Undef
CBAVD	3318	heterozygote	VUS3 - Cis ← CFTR-RD-causing - Trans
CBAVD	4333	heterozygote	→ varying clinical consequence- Undef VUS1- Undef
CBAVD	1664	heterozygote	→ varying clinical consequence- Undef
CBAVD	1491	heterozygote	VUS3 - Cis ← CF-causing - Trans
CBAVD	400	heterozygote	→ varying clinical consequence- Undef CF-causing- Undef
CBAVD	475	heterozygote	→ CF-causing- Undef VUS3- Undef
CBAVD	725	heterozygote	→ CF-causing- Undef VUS3- Undef
CBAVD	919	heterozygote	→ CF-causing- Undef VUS3- Undef
CBAVD	1353	heterozygote	VUS3 - Cis ←
CBAVD	1453	heterozygote	VUS3 - Cis ← varying clinical consequence - Trans
CBAVD	1464	heterozygote	VUS3 - Cis ← CFTR-RD-causing - Trans

Name	NM_000492.3:c.[1210-34TG[11];1210-12T[5]]
#Exon/intron	intron 9
Class	VUS
Subclass	VUS3

**complex allele** in 6.62% of patients associated with  
 • c.1684G>A - p.(Val562Ile) : 100.00%

*T5*      *varying clinical consequence*  
*TG11T5*    *VUS3*



# Données Patient

collaboration  
Registre



<b>Patient ID</b>	<b>1285</b>
<b>Phenotype</b>	CF
<b>Proband</b>	Yes

<b>Age at diagnosis</b>	<b>Death</b>	<b>Symptoms</b>	<b>Pancreatic status</b>	<b>ST value(s)</b>	<b>Meconium ileus</b>	<b>NBS</b>
3 d	N	Pulmonary symptoms - Nasal polyposis	Unknown	98 - 99 (positive)	N	Y

*CNIL : pas de genre, ni d'âge actuel car identifiant*

## c.1210-34\_1210-6TG[13]T[5] TG[13]T[5]

<b>TOTAL NUMBER OF PATIENTS</b>	<b>73</b>
Asymptomatic compound heterozygote	4
CF	5
CFTR-RD	61 <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBAVD 57</li> <li>• CRS-NP 1</li> <li>• Other 2</li> <li>• Pancreatitis 1</li> </ul>
Pending	1
Pending (NBS)	2

Affichage par défaut 25 par page  
 ⇒ **augmentation nb / page**

Show <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">25</span> entries		Search: <input type="text"/>	
Detailed genotypes:			
Ph	Patient ID	Mutation status	Additional variants
CBAVD	4599	heterozygote	<b>CFTR-RD-causing - Cis</b> <b>CFTR-RD-causing - Trans</b>
CBAVD	2232	heterozygote	<b>CF-causing - Trans</b>
CBAVD	2114	heterozygote	<b>CF-causing - Trans</b>
CBAVD	2060	heterozygote	<b>CF-causing - Trans</b>
CBAVD	2040	heterozygote	VUS2- Undef

# Tri par phénotype TG[13]T[5]

Search:

Phenotype ▲	Patient ID ◆	Mutation status ◆	Additional variants
Pending	1097	heterozygote	VUS4 - Trans
Pending (NBS)	646	heterozygote	CF-causing - Trans
Pending (NBS)	1255	heterozygote	CF-causing - Trans

Showing 1 to 3 of 3 entries (filtered from 73 total entries)

# Tri par statut du variant TG[13]T[5]

Search:

Phenotype ▲	Patient ID ◆	Mutation status ◆	Additional variants ◆
CBAVD	3357	homozygote	c.[1210-34TG[13];1210-12T[5]] - <b>Trans</b>
CBAVD	2238	homozygote	c.[1210-34TG[13];1210-12T[5]] - <b>Trans</b>
CBAVD	1281	homozygote	c.[1210-34TG[13];1210-12T[5]] - <b>Trans</b>

Showing 1 to 3 of 3 entries (filtered from 73 total entries)

Previous  Next

# Recherche de variant(s) en *cis* / *trans*

## TG[13]T[5]

Phenotype ▼	Patient ID ⚡	Mutation status ⚡	Additional variants	Search: <input type="text" value="cis"/>
CBAVD	3332	heterozygote	VUS1 - Cis varying clinical consequence - Trans	
CBAVD	3334	heterozygote	VUS1 - Cis CFTR-RD-causing - Trans	
CBAVD	1908	heterozygote	VUS1 - Cis CF-causing - Trans	
CBAVD	3369	heterozygote	VUS1 - Cis CF-causing - Trans	
CBAVD	474	heterozygote	VUS1 - Cis CF-causing - Trans	
CBAVD	470	heterozygote	VUS1 - Cis CF-causing - Trans	
CBAVD	4599	heterozygote	CFTR-RD-causing - Cis CFTR-RD-causing - Trans	
Asymptomatic compound heterozygote	3333	heterozygote	VUS1 - Cis varying clinical consequence - Trans	
Asymptomatic compound heterozygote	3020	heterozygote	VUS1 - Cis CF-causing - Trans	

Showing 1 to 9 of 9 entries (filtered from 73 total entries)      Previous  Next

VUS1 en cis  
= p.Ser1235Arg

# Données extérieures

**Variant NM\_000492.3:c.617T>G**

Variant details:

<b>Name</b>	NM_000492.3:c.617T>G
<b>Protein name</b>	NP_000483.3:p.(Leu206Trp)
<b>Genomic name</b>	chr7:g.117175339T>G <a href="#">UCSC</a> <a href="#">gnomAD</a>
<b>#Exon/intron</b>	exon 6
<b>Legacy Name</b>	L206W
<b>Class</b>	disease-causing
<b>Subclass</b>	varying clinical consequence
<b>WT sequence</b>	GCACATTTTCGTGTGGATCGCTCCTT T GCAAGTGGCACTCCTCATGGGGCTA
<b>Mutant sequence</b>	GCACATTTTCGTGTGGATCGCTCCTT G GCAAGTGGCACTCCTCATGGGGCTA

**Lien vers les sites**

**UCSC**

**gnomAD pour faux sens**

données de séquençage haut débit (exome, génome)

lien vers ClinVar

# Données biblio

## c.617T>G – p.Leu206Trp – L206W

External sources:



dbSNP  
rs121908752

Functional studies:

Reference	PMID	Splicing	mRNA	Maturation	Localization	Channel	Bicarbonate
Clain et al, 2005	<a href="#">15776432</a>			✓	✓	✓	
Van Goor et al, 2014	<a href="#">23891399</a>		✓	✓		✓	
Sosnay et al, 2013	<a href="#">23974870</a>			✓		✓	

« ✓ » indicates the type of analysis performed and not the results

**Lien vers publication études fonctionnelles**  
**Types d'analyses effectuées**

# Prédictions bioinformatiques faux sens

## c.617T>G – p.Leu206Trp – L206W

Pathogenicity predictions:			
AGVGD	MAPP	SIFT	PPH2
C0	0.35630	0.18	1.000
VUS1	VUS1	VUS2	VUS5
<i>Color code:</i> non disease-causing < VUS1 < VUS2 < VUS3 < VUS4 < VUS5 < disease-causing			

**issues de dbNSFP**

<https://sites.google.com/site/jpopgen/dbNSFP>

**mise à jour tous les 6 mois**

dbNSFP v3.5a – January 11, 2018



Concernant la base de données CFTR-France, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? 1 point

- Elle est principalement dédiée aux variants rares du gène CFTR
- Elle répertorie l'ensemble des patients français atteints de mucoviscidose
- Elle permet de déterminer la fréquence des variants du gène CFTR dans la population de patients français
- Elle répertorie toutes les variations de séquence du gène CFTR identifiées chez des patients atteints de mucoviscidose et CFTR-RD
- Elle est en accès libre depuis 2018

Parmi les variants du gène CFTR ci-dessous, quel(s) est (sont) celui (ceux) à rapporter dans un compte-rendu de résultat comme impliqué(s) dans les formes de mucoviscidose classique ?

1 point

- c.1408A>G, p.Met470Val (M470V) **Non disease-causing**
- c.1521\_1523del, p.Phe508del (F508del)
- c.3718-2477C>T (3849+10kbC>T)
- c.1680-886A>G (1811+1,6kbA>G)
- c.[1210-34\_1210-6TG[12]T[5]] (TG12T5) **CFTR-RD-causing**