COLLOQUE ATC
ASSOCIATION DES TECHNICIENS EN CYTOGÉNÉTIQUE
29 & 30 SEPTEMBRE 2022
Centre de Rencontres Internationales et de Séjour
DIJON

CNV-Hub

Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne

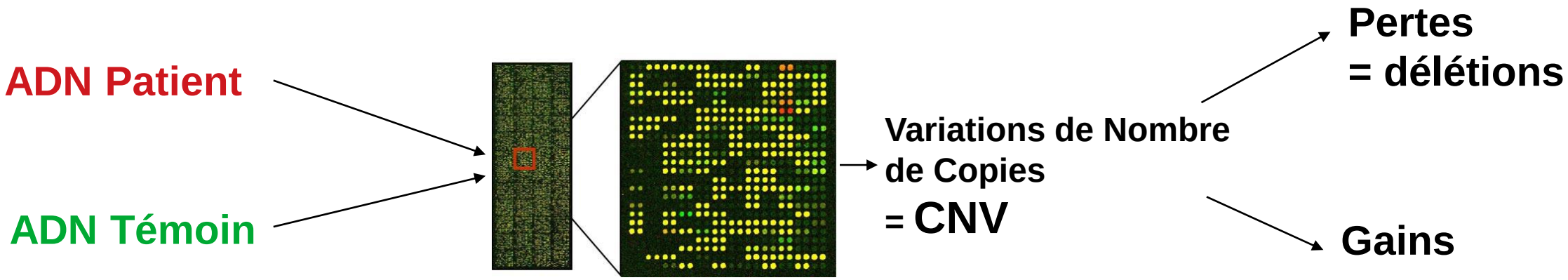
Création d'un outil de classification des variations de nombre de copie « CNV-Hub »

Mosca-Boidron Anne-Laure, Egea Grégory, Moro Tristan, Cassar Adrien, Pillay Vignesh Guru, Simonin Vincent, Lorich Simon, Vitrey Alan, Decure Hugo, Martinot Vivien, Coiffard Paul, Caillaud Alex, Mansard Racha, Maillet Dorine, Callier Patrick, Callegarin Davide

CNV-Hub

LA PROBLÉMATIQUE

Puces à ADN (ACPA/CGH-Array)



Chr	Start	Stop	Size	#Probes	#Gains	#Losses	#Genes	Gene Names
chr1	72768655	72795621	26966	3	1	0	0	
chr1	149041733	149209430	167697	13	0	1	0	
chr1	152556249	152586434	30185	3	1	0	2	LCE3C,LCE3B
chr2	50469257	50893047	423790	34	0	1	1	NRXN1

CNV-Hub

CLASSIFICATION DES CNV

Gain/ Délétion

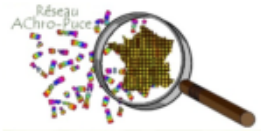
Présent dans la population générale
=
Bénin

INCONNU ???
= VOUS

Décrit pathogène dans la littérature
=
Pathogène= responsable de la maladie

CNV-Hub

CLASSIFICATION DES CNV



Réseau AChro-Puce

Classification : .....

- **PIEV : CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à Pénétrance Incomplète et/ou Expressivité Variable .....**
- **Classe 5 : CNV pathogène .....**
- **Classe 4 : CNV probablement pathogène .....**
- **Classe 3 : VOUS .....**
- **Classe 2 : CNV probablement bénin .....**
- **Classe 1 : CNV bénin .....**

CNV-Hub

LA RÉANALYSE DES VOUS

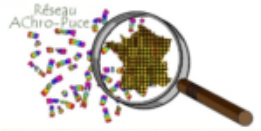
nécessité de développer un outil d'aide à l'interprétation pour augmenter la rapidité de traitement des dossiers

CNV-Hub

MÉTHODE

- Revue de la littérature et tests des outils existants : AnnotSV, Classify-CNV, Franklin et X-CNV

- Réflexion autour d'un arbre décisionnel

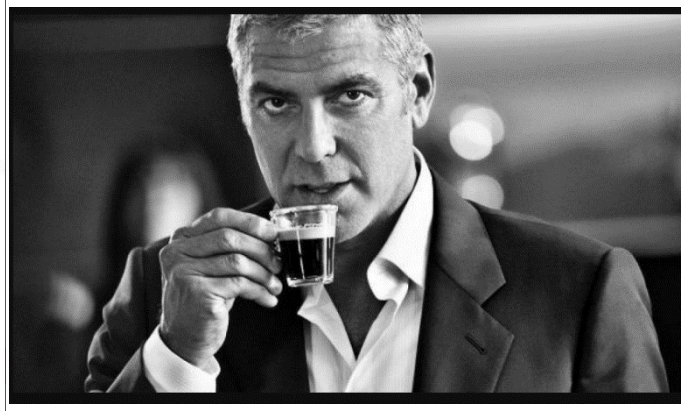


Réseau AChro-Puce

- Collection des données de CNV issues du laboratoire de génétique : 158 pathogènes/20000 bénins anonymisés et format .bed
- 6 dossiers VOUS réanalysés manuellement :
  1er test de validation

CNV-Hub

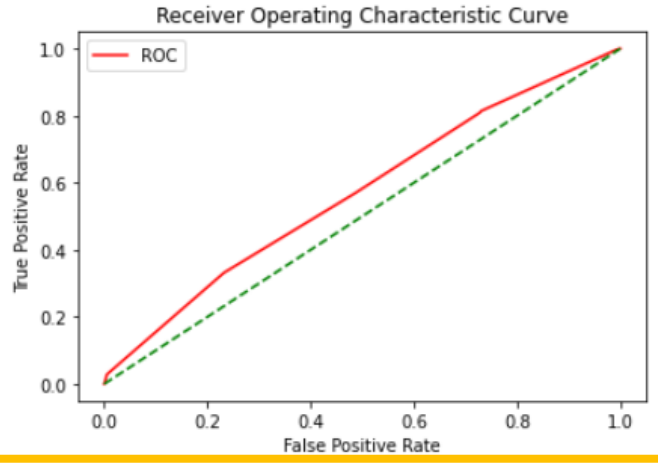
DATATHON



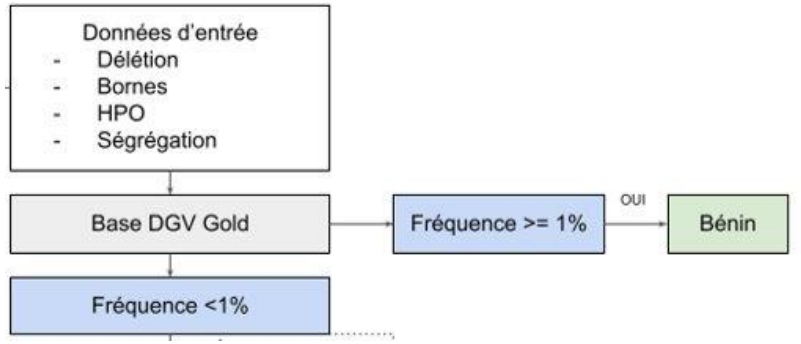
CNV-Hub

Datathon : 2 groupes

- Développement d'un modèle type random forest (sur nos données)
- Limites :
  - Déséquilibre des datas
  - Faible puissance discriminative



- Création d'un outil à partir des bases de données



CNV-Hub

Création d'un nouvel outil CNV-Hub

- Intégration d'une liste de CNV récurrents (PIEV)
- Possibilité de choisir un organe cible
- Interrogation de la base de données PubMed
- Intégration du modèle X-CNV (ML: XGBOOST)
- Codage en python et en « open source »

Warning: HG38 not Yet implemented!

<ref>:<chr>:<start>-<stop>:<gain|loss>

Search Reset

Options

Choose an Organ/System:

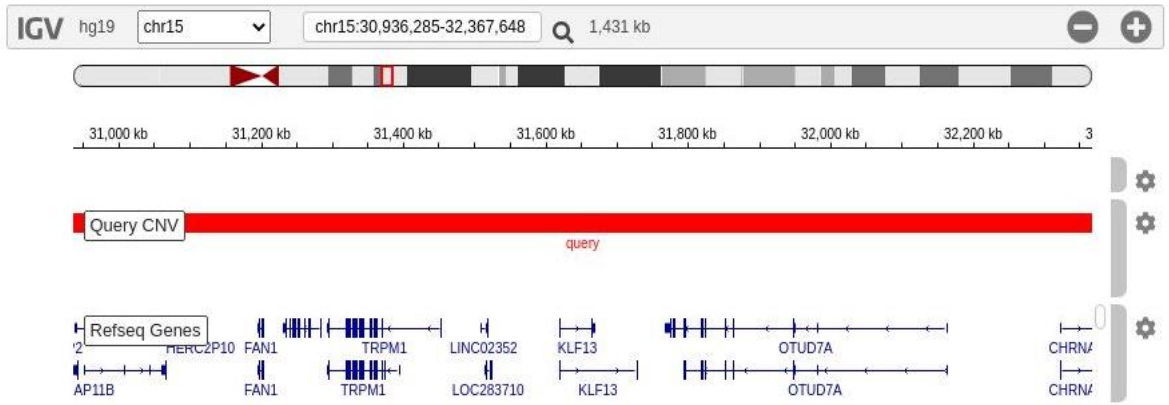
(no filter)

(no filter)
Skin
Ear
Brain/Cognition
Face
Skeleton
Endocrine
Kidney
Musculature
GI tract
Genitalia
Bone
Immune
Respiratory
Lungs

hg19:chr15:30936285-32515849:loss

Search Reset

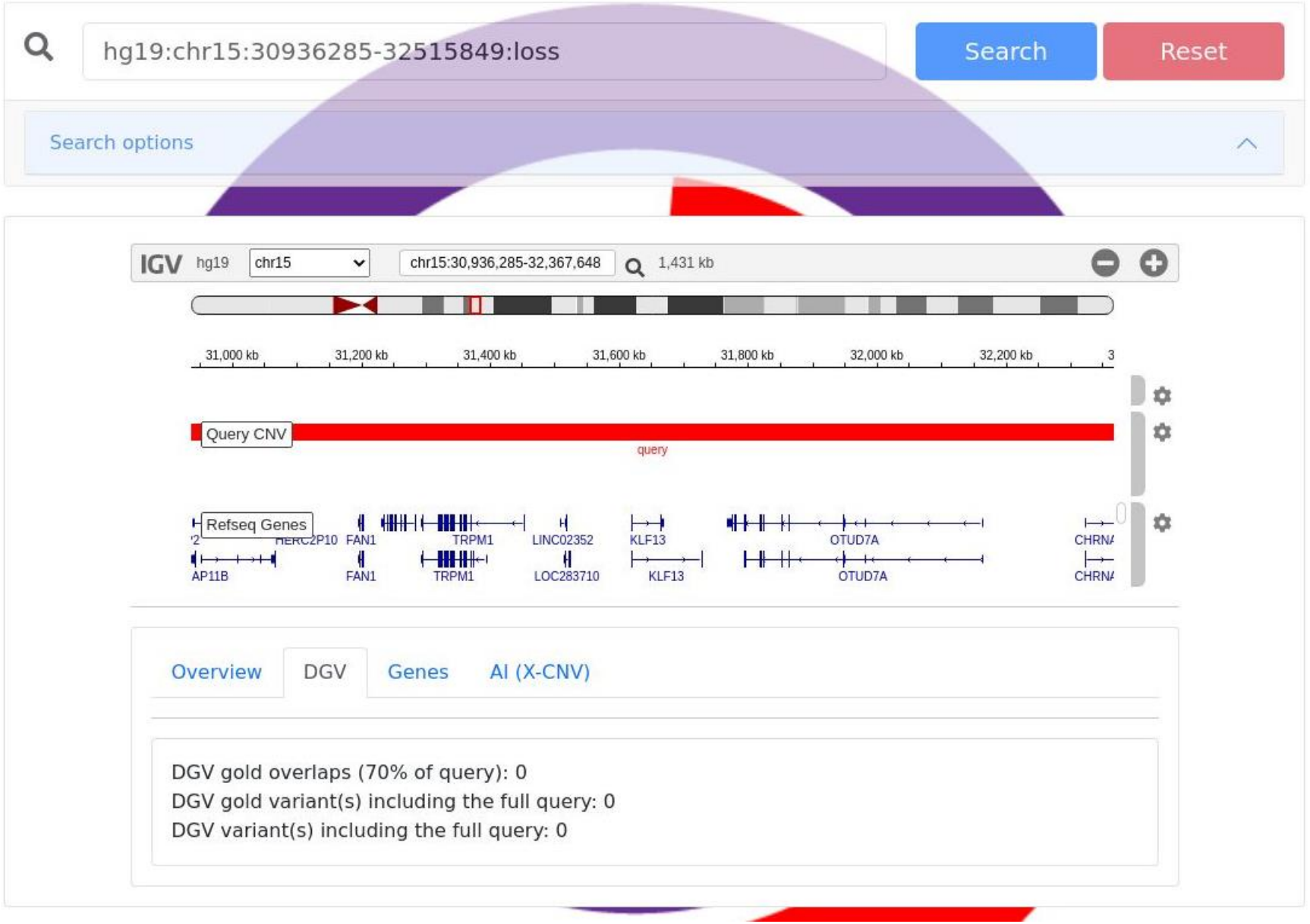
Search options



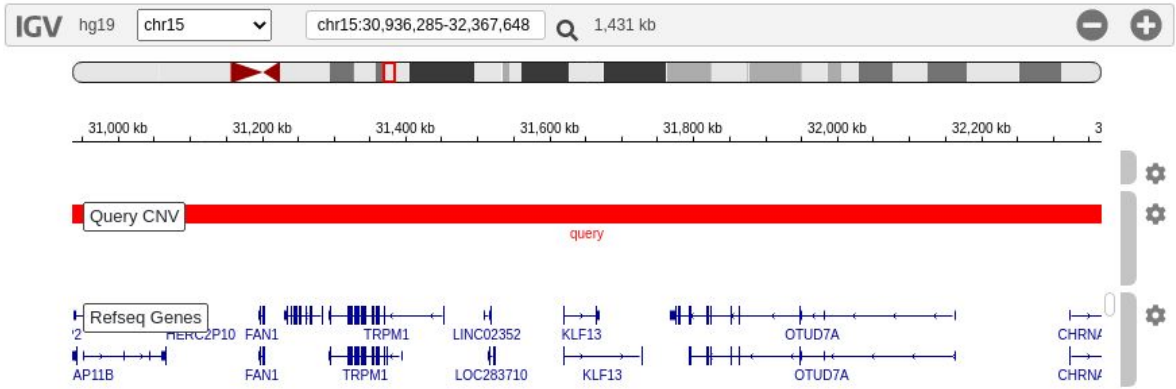
Overview DGV Genes AI (X-CNV)

View on UCSC Browser
CNV Length: 1,579,564bases
CNV Type: LOSS
Overlaps with excluded regions: false
Interpretation: Interpretation suggestion(s): incomplete penetrance ***

PIEV hg19:chr15:30936285-32515849:loss



PIEV hg19:chr15:30936285-32515849:loss



Overview | DGV | Genes | AI (X-CNV)

RefGene overlaps (any overlap): 24
Morbid genes overlaps (any overlap): 6
Morbid genes overlaps (any overlap) corresponding to organ: 6

OMIM Genes:

MIR211
MIR211|sa-mir-21
microRNA 211

OTUD7A
OTUD7A|EZANNE
OTU deubiquitinase 7A

Do another search...

Search

You have to be registered to perform analysis over search queries.

PLoS Genet. 2017 Aug 31; 13(8):e1006957

PLoS GenetPLoS GenetplosplosgenPLoS Genetics1553-73901553-7404Public Library of Science San Francisco CA USA 2885910310.1371journal.pgen.1006957PGENETICS-D-17-00951Research ArticleBiology and Life SciencesPhysiologyPhysiological ParametersBody WeightObesityMedicine and Health SciencesPhysiologyPhysiological ParametersBody WeightObesityBiology and Life SciencesGeneticsGene ExpressionResearch and Analysis MethodsExperimental Organism SystemsModel OrganismsZebrafishResearch and Analysis MethodsModel OrganismsZ...

pmc

PLoS One. 2010 Oct 27; 5(10):e13662

PLoS OnePLoS ONEplosplosonePLoS ONE1932-6203Public Library of Science San Francisco USA 2104897110-PONE-RA-15248R310.1371journal.pone.0013662Research ArticleGenetics and GenomicsMedical GeneticsGenetics and GenomicsPopulation GeneticsMental HealthMood DisordersMental HealthSchizophrenia and Other PsychosesCommon SNPs in Myelin Transcription Factor 1-Like MYT1L: Association with Major Depressive Disorder in the Chinese Han Population MYT1L Is Associated with MDDWang Ti 1 2 Zeng Zhen 1 Li Tao ...

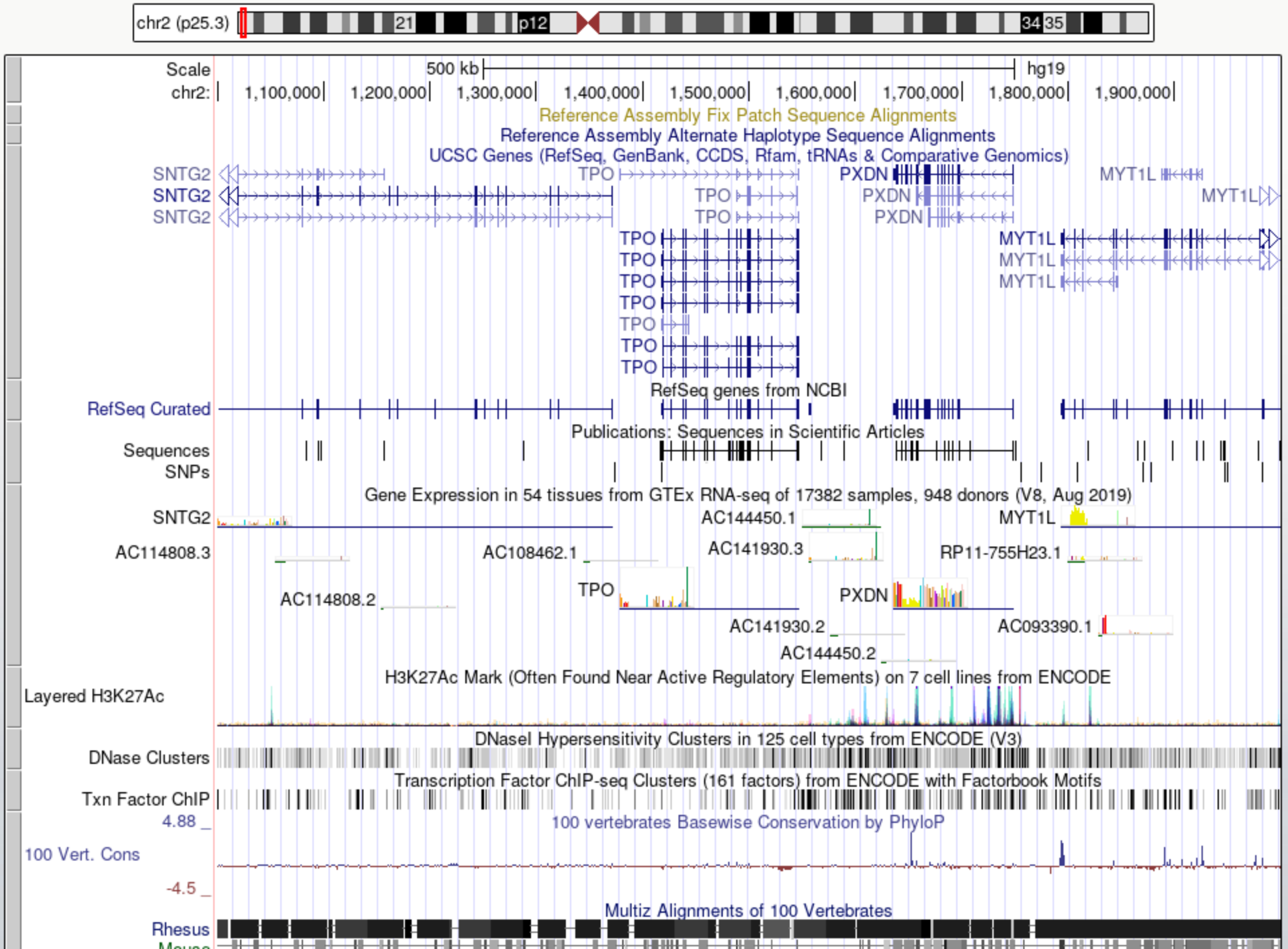
pmc

Mol Cytogenet. 2014 Aug 5; 7:53

Mol CytogenetMol CytogenetMolecular Cytogenetics1755-8166BioMed Central 1755-8166-7-532512611410.11861755-8166-7-53Case ReportA new patient with a terminal de novo 2p25.3 deletion of 1.9 Mb associated with early-onset of obesity intellectual disabilities and hyperkinetic disorder Bonaglia Maria Clara 1clara.bonaglia@bp.lnf.itGiorda Roberto 2roberto.giorda@bp.lnf.itZanini Sergio 3sergiozanini@pp.lnf.it1 Cytogenetics Laboratory Scientific Institute IRCCS Eugenio Medea Via Don Luigi Monza 20 23842 Bosisio Pari...

pmc

PIEV hg19:chr15:30936285-32515849:loss


chr2 (p25.3)
21
p12
34
35
Scale
500 kb
hg19
chr2:
1,100,000
1,200,000
1,300,000
1,400,000
1,500,000
1,600,000
1,700,000
1,800,000
1,900,000
Reference Assembly Fix Patch Sequence Alignments
Reference Assembly Alternate Haplotype Sequence Alignments
UCSC Genes (RefSeq, GenBank, CCDS, Rfam, tRNAs & Comparative Genomics)
SNTG2
TPO
PXDN
MYT1L
RefSeq genes from NCBI
RefSeq Curated
Publications: Sequences in Scientific Articles
Sequences
SNPs
Gene Expression in 54 tissues from GTEx RNA-seq of 17382 samples, 948 donors (V8, Aug 2019)
AC144450.1
AC114808.3
AC108462.1
AC141930.3
RP11-755H23.1
AC114808.2
AC141930.2
AC093390.1
AC144450.2
H3K27Ac Mark (Often Found Near Active Regulatory Elements) on 7 cell lines from ENCODE
Layered H3K27Ac
DNaseI Hypersensitivity Clusters in 125 cell types from ENCODE (V3)
DNase Clusters
Transcription Factor ChIP-seq Clusters (161 factors) from ENCODE with Factorbook Motifs
Txn Factor ChIP
4.88
100 vertebrates Basewise Conservation by PhyloP
100 Vert. Cons
-4.5
Multiz Alignments of 100 Vertebrates
Rhesus

CNV-Hub

RÉSULTATS

- Le test de nos données:
  - Sur les 150 bénins testés : 0 discordance contre 1 pour X-CNV (SMN1/SMN2)
  - Sur les 158 patho testés : 1 discordance (KBG) contre 0 pour X-CNV et 6 classements issus de notre liste nationale (6 erreurs pour X-CNV)
- Test de validation sur 6 VOUS réanalysés :
  - 0 erreurs contre 0 pour X-CNV

CNV-Hub

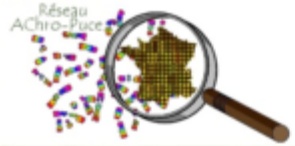
CONCLUSION

- Création d’un outil de classification :
  - incorporant un modèle d'IA préexistant
  - permettant de choisir un organe cible
  - interrogation des bases de données
  - un lien PubMed sur chaque gène OMIM
  - suivi des recommandations nationales

CNV-Hub

PERSPECTIVES

- Etablir un score en fonction des critères Achropuce.



Réseau AChro-Puce

- Réanalyse des 180 VOUS en attente et comparaison avec les autres outils.

CNV-Hub

You can use the text bar below to do another search (example : hg19:chr2:1000000-2000000:gain). You can also do multiple search in one by adding the character '&' after a query (example : hg19:chr2:1000000-2000000:gain&hg19:chr2:1000000-2000000:loss).

xcnvhg19:chr2:146472777-147813514:gain

(no filter)

XCNV

Search

hg19:chr2:146472777-147813514:gain UCSC View

Classification | Genes | IGV | All Decipher | DGV-Gold

Length : 1340737 bases

PIEV Detected

Criteria :

Class 1 : 0 | Class 2 Major: 1 | Class 2 Minor : 0 | Class 4 Minor : 1 | Class 4 Major : 0 | Class 5 : 0

0 | Uncertain

- PIEV -

XCNV

Benign : 0.12

Decipher

Benign — Uncertain — Pathogenic

Clinvar

Benign — Uncertain — Pathogenic

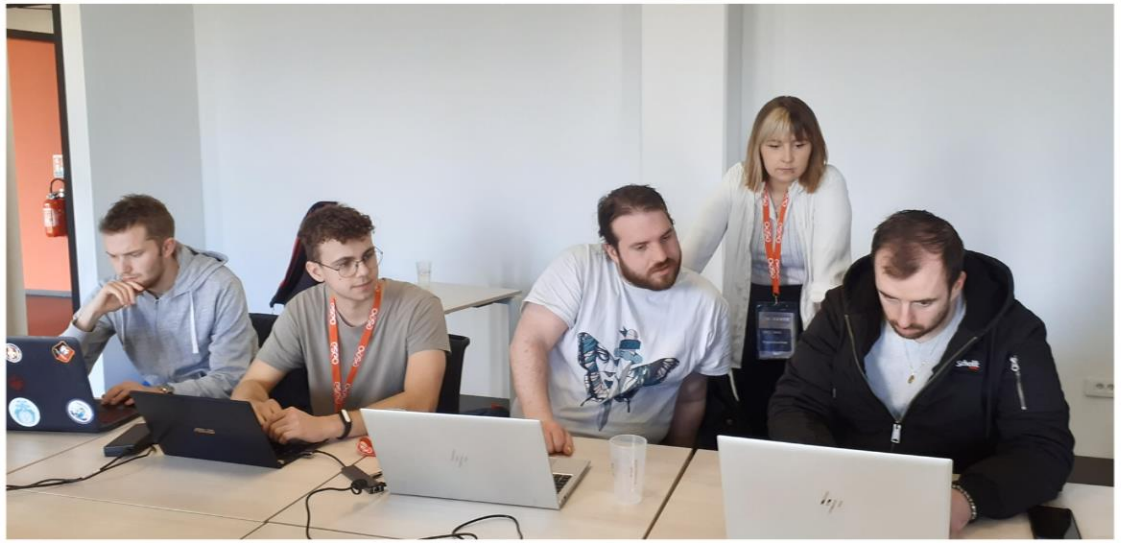
© 2022 - SARS Engine - CHU Dijon

REMERCIEMENTS

Davide CALLEGARIN

Tristan MORO

Patrick CALLIER



Vincent SIMONIN

Simon LORICH

Alain VITREY

Paul COIFFARD

Alex CAILLAUD

Toute l'équipe du Datathon !

Ainsi que Hugo DECURE, Gregory EGEA, Victor PILLAY, Vivien MARTINOT, Nafiz ABDOUL CARIME