

Exome et CNV

Dr Jérémie Mortreux, médecin généticien

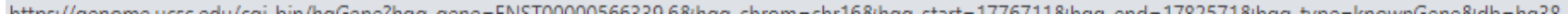
ATC 2022, Dijon, Vendredi 30 Septembre 2022

Plan

1. Contexte
2. Performance de l'exome
3. Détection des CNV
4. Indications
5. Méthode d'interprétation
6. Cas cliniques
7. Conclusion

Contexte

- 1 gène : exon par exon, si clinique très spécifique (ex: *RB1*)
- Panel de gènes : DI, microcéphalie, malformations cardiaques, maladies neuromusculaires...
- Exome : tous les exons codants de tous les gènes



Contexte

Manifest Intellectual disability

Transcripts

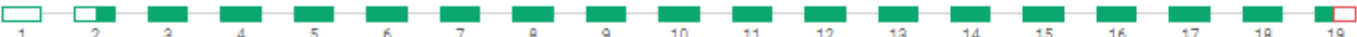
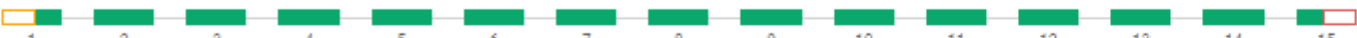
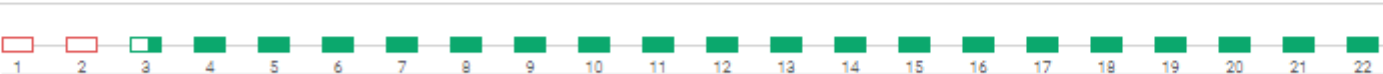
Select transcripts

Search Gene

Filter by gene name

41 to 50 of 2994

3 4 5 6 7

Gene	Transcript	Status	Exons coverage	
ADAMTSL2	NM_014694	Failed		See details
ADAR	NM_001111	Failed		See details
ADARB1	NM_001112	Failed		See details
ADAT3	NM_138422	Failed		See details
ADCY5	NM_183357	Failed		See details
ADD3	NM_001121	Failed		See details
ADD3-AS1	NR_038943	Failed		See details
ADGRB3	NM_001704	Failed		See details
ADGRF3	NM_153835	Failed		See details
ADGRG1	NM_005682	Failed		See details

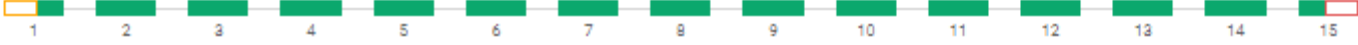
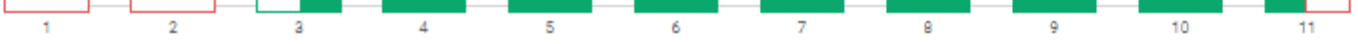
☒ Show all genes (not only failed & warnings)

☒ CDS ☐ UTR ☐ Not sequenced ☒ Properly covered ☐ Coverage warning ☐ Coverage failed

Contexte

- 1 gène
- Panel de gènes : DI, microcéphalie, malformations cardiaques, maladies neuromusculaires...
- Exome : tous les exons codants

Manifest Transcripts Search Gene 41 to 50 of 2994 ◀ 3 4 5 6 ▶

Gene	Transcript	Status	Exons coverage	
ADAMTSL2	NM_014694	❌ Failed		See details
ADAR	NM_001111	❌ Failed		See details
ADARB1	NM_001112	❌ Failed		See details

- Rq : pas les UTR ou les exons non codants
- Rq2 : analyse pangénomique (comme l'ACPA) : découverte non sollicitées possible....
- Rq3 : découverte de nouveaux gènes impliqués en pathologies...

Performance de l'exome

- environ 37 Mb de séquencé

Twist Human Core Exome (33Mb) complétées par des sondes (4Mb) pour couvrir le RefSeq

Soit 20396 gènes séquencés + détection des CNV (à l'échelle d'1 exon)

Bioinformatique: pipeline seqone (GRCh37) et pipeline maison (GRCh38)

Couverture 10X ~ 99,5%

Couverture 30X ~ 99%

Performance de l'exome

Limites générales :

- Certaines régions mal séquencées
- Présence de pseudogènes pouvant complexifier l'interprétation (ex: *PMS2*, *PRSS1*...)
- Pas de détection des remaniements de structures, type translocations ou inversions
- Mosaïque faible
- Pas les régions introniques (profondes)
- Pas le génome mitochondrial (mais une partie est capturée et travail en cours pour optimiser le pipeline)

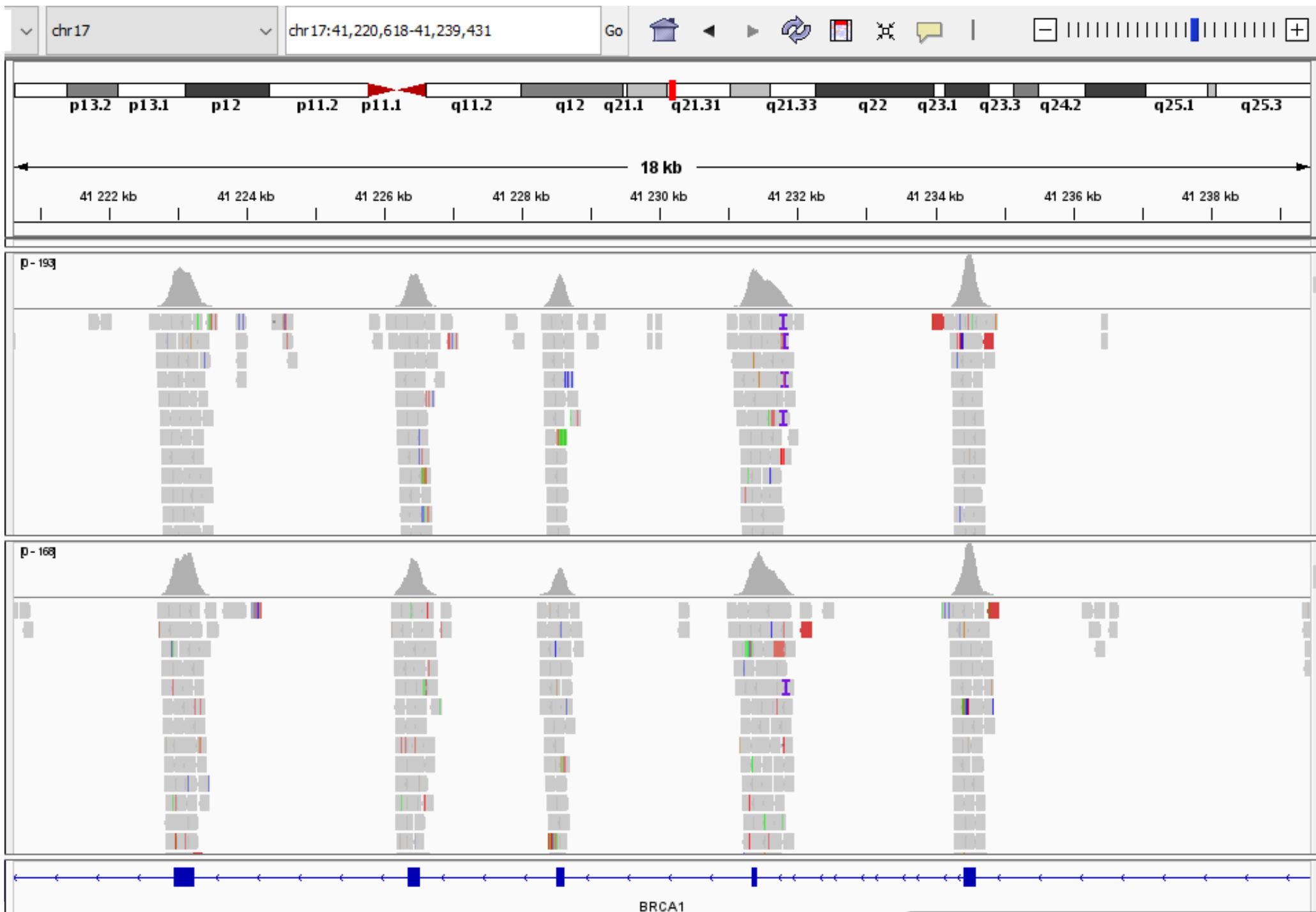
Détection des CNV

- Méthode bio-informatique pour détecter les CNV
- Basé sur le profil des profondeurs de lectures des exons : détection de gain ou perte



Détection des CNV







IGV



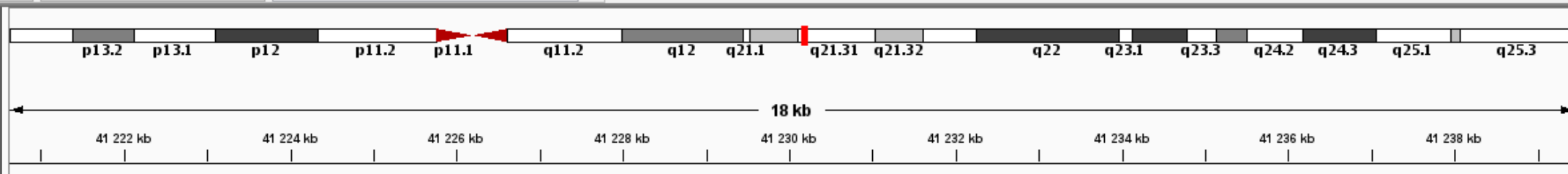
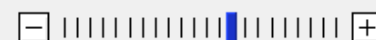
File Genomes View Tracks Regions Tools Help

Human (GRCh37/hg19)

chr17

chr17:41,220,618-41,239,431

Go

2072463355_2100392020_AAAI
NMGHV.bam Coverage

p - 173

2072463355_2100392020_AAAI
NMGHV.bam2072463333_2100392020_AAAI
NMGHV.bam Coverage

p - 193

2072463333_2100392020_AAAI
NMGHV.bam2072463316_2100392020_AAAI
NMGHV.bam Coverage

p - 168

2072463316_2100392020_AAAI
NMGHV.bam

2074640782_2878.bam Coverage

p - 182

2074640782_2878.bam

Refseq Genes

9 tracks loaded

chr17:41 231 643

210M of 312M

Détection des CNV

- Méthode bio-informatique pour détecter les CNV
- Basé sur le profil des profondeurs de lectures des exons : détection de gain ou perte : method Read-depth
- 1 exon ~ 1 sonde : CNV intragénique +++

Testard Q, Vanhoye X, Yauy K, *et al*

Exome sequencing as a first-tier test for copy number variant detection: retrospective evaluation and prospective screening in 2418 cases

Journal of Medical Genetics

Published Online First: 22 September 2022.

doi: 10.1136/jmg-2022-108439

Indications pour l'exome

Exome : tous les gènes impliqués dans des pathologies :

- *Déficiência intellectuelle isolée ou syndromique*
- *Malformations syndromiques*
- *Cardiopathies*
- *Néphrogénétique*
- *Oncogénétique*
- *Immunologie*
- ...

En postnatal et prénatal (délai de 3-4 semaines)

Méthode d'interprétation

1. Après le séquençage : génération des fichiers de données brutes
2. Pipeline bioinformatique seqone et maison (pour les CNV)
3. Interface d'interprétation seqone / accès possible aux données pour le prescripteur
4. Du côté de Eurofins Biomnis, 2 lecteurs différents
5. Staff pour discuter des résultats, préciser les éléments cliniques, discuter des découvertes fortuites éventuelles,
6. Analyses complémentaires éventuelles, retour sur la clinique, enquête familiale, avis centre expert et RCP spécialisée
7. Préparation d'un CR de résultat en accord avec le prescripteur
8. Possibilité de ré-interpréter à distance

Interface Seqone

Seqone

[Eurofins - Biomnis projects](#) > [Exome-France_Hors_Nephro](#) > [Analysis](#) > [GermlineFamily - 2070032808_401387579_AAAJFJVH](#) > Variant Viewer

GermlineFamily - 2070032808_40138...

Reporting - validated
by rlamri from November 4, 2021, 13:49

Results

Gene Coverage 78030 2392

Variants

CNVs

Evaluations

Files

Evaluations

Edit report

Columns

Select profile

20 columns displayed

Filters

SeqOne-diag

Sample 4

Annotation 3

Phenotype

Impact

Effects

Gonosomal Chromosomes

Relative pop frequency

Absolute pop frequency

Panel in-silico

Databases

Scores

SeqOne rank

Locus

Variants 324 / 94248

1-17

	ACMG Beta	VKB Beta	Gene	Transcript	NA Mutation	AA Mutation	Impact	Effect	Transmission	Databases	Pop freq.		Sample Freq.		
											Rel.	Abs.	Project	All	Biomn
	3	5	ALDH5A1	NM_001080.3	c.610-2A>G		High	splice acceptor variant	[AR]	dbsnp clinvar omim lovd	4.0 x10 ⁻⁶	1	2 / 139	0.11%	N/A
	1	5	CHD7	NM_017780.4	c.4533+2T>G		High	splice donor variant	[AD, IC] [AD]	omim	N/A	N/A	1 / 139	0.06%	0.11%
	1	3	HLA-DRB1	NM_002124.4	c.370+1G>A		High	splice donor variant	[AD, IC]	dbsnp omim	N/A	N/A	32 / 139	12.91%	1.68%
	1	2	FGF20	NM_019851.3	c.281T>G	p.L94R	Moderate	missense variant	[AR]	omim	N/A	N/A	73 / 139	35.15%	2.01%
	2	3	VPS11	NM_001290185.2	c.44G>C	p.W15S	Moderate	missense variant	[AR]	dbsnp omim	N/A	N/A	2 / 139	0.11%	N/A
	1	3	ADGRV1	NM_032119.4	c.5306A>C	p.D1769A	Moderate	missense variant	[AD, He]	omim	N/A	N/A	2 / 139	0.11%	N/A
	1	3	SLC17A9	NM_001302643.2	c.20G>A	p.R7H	Moderate	missense variant	[AD]	dbsnp omim	0	0	2 / 139	0.11%	N/A
	18	3	CEP63	NM_025180.5	c.6G>C	p.E2D	Moderate	missense variant	[AR]	omim	N/A	N/A	2 / 139	0.11%	N/A
	1	3	HLA-DRB1	NM_002124.4	c.370G>A	p.V124I	Moderate	missense variant splice region variant	[AD, IC]	dbsnp omim	N/A	N/A	32 / 139	12.97%	1.68%
	1	3	HLA-DRB1	NM_002124.4	c.157_164del...	p.V53_F55delinsY	Moderate	protein altering variant	[AD, IC]	omim	N/A	N/A	34 / 139	19.15%	17.66%
	2	3	ATN1	NM_001940.4	c.1479_1508del	p.Q493_Q502del	Moderate	inframe deletion	[AD, GA] [AD]	omim	N/A	N/A	2 / 139	0.11%	N/A
	1	3	MUC5B	NM_002458.3	c.2273G>T	p.G758V	Moderate	missense variant	[AD]	dbsnp omim	4.7 x10 ⁻⁶	1	2 / 139	0.11%	N/A
	1	3	KMT2C	NM_170606.3	c.2645T>C	p.I882T	Moderate	missense variant	[AD, ADgnm]	dbsnp omim cosmic	N/A	N/A	99 / 139	41.61%	64.9%
	12	3	ATXN3	NM_004993.6	c.916delinsCA...	p.G306delinsQQQQQQQR	Moderate	protein altering variant	[AD, GA]	omim	N/A	N/A	12 / 139	5%	N/A
	1	3	HLA-DRB1	NM_002124.4	c.296A>G	p.Q99R	Moderate	missense variant	[AD, IC]	dbsnp omim	N/A	N/A	55 / 139	33.07%	35.49%
	7	3	TTN	NM_003319.4	c.5540G>T	p.G1847V	Moderate	missense variant	[AD][AD][AR][AD][AR][AD]	omim	N/A	N/A	3 / 139	0.17%	N/A
	1	3	COPB2	NM_004766.3	c.1538C>A	p.A513D	Moderate	missense variant	[AR]	dbsnp omim	4.0 x10 ⁻⁶	1	2 / 139	0.11%	N/A

Cas clinique 1

- Garçon, 8 ans : retard psychomoteur, TSA, régression du langage. Pas de dysmorphie faciale, arachnodactylie.
- IRM cérébrale ras, CAA normale, CAO normale, EEG ras, PEA normaux, ACPA ras, Xfragile négatif.
- Sœur, tableau clinique similaire : retard psychomoteur, en particulier régression du langage, stéréotypies, TSA, examen clinique ras.
- ACPA : délétion 47 kb en 2p16.3 emportant les 2 premiers exons de NRXN1, héritée du papa et confirmée en qPCR.
- Parents sains non apparentés, originaires de Mauritanie et du Mali. Pas d'antécédent notable rapporté, 2 sœurs en bonne santé.

Cas 1 CNV

chr1:13053097-13199104	6	1860	NO	146007	3 2:3:6:2:4:1:4	HNRNPCL2\HNRNPCL3\HNRNPCL4\PRAMEF13\PRAMEF25\PRAMEF26\PRAMEF27\PRAMEF34P\PRAMEF36P\PRAMEF9
chr10:12068764-12121158	7	1860	NO	52394	6 2:4:17:14:66:14:36	DHTKD1
chr10:50099708-50104413	1	1860	NO	4705	0 2:5:2:2:6:1:6	WASHC2A
chr10:133536793-133625763	1	1860	NO	88970	0 2:3:17:6:108:2:29	CYP2E1\FRG2B\SPRNP1\SYCE1
chr10:133626435-133627012	4	1860	NO	577	0 2:5:1:4:4:4:4	FRG2B
chr11:61211286-61251551	15	1860	NO	40265	2 1:1:5:18:125:40:7	PGA3\PGA4\PGA5
chr12:11266923-11395799	10	1860	NO	128876	0 2:3:13:3:29:3:21	PRB1\PRB2\PRB3\PRB4
chr16:75528879-75542953	13	1860	NO	14074	23 2:3:4:13:17:9:17	CHST5\TMEM231
chr17:20893122-20896290	1	1860	NO	3168	4 1:1:2:7:9:9:7	CCDC144NL\CCDC144NL-AS1
chr18:3498915-3582518	2	1860	NO	83603	0 2:3:6:15:47:15:15	DLGAP1
chr19:39885403-39903107	13	1860	NO	17704	6 2:3:10:5:12:6:3	FCGBP
chr2:51026101-51028543	3	1860	NO	2442	2 1:1:2:42:63:58:42	NRXN1
chr2:97536030-97549884	14	1860	NO	13854	10 2:4:14:15:23:12:3	ANKRD36B
chr22:42127220-42131061	1	1860	NO	3841	0 1:1:7:15:92:3:8	CYP2D6\CYP2D7\LOC101929829
chr3:130094133-130098525	16	1860	NO	4392	9 2:3:4:5:5:5:5	ALG1L2\FAM86HP\LINC02014
chr3:195720738-195751159	3	1860	NO	30421	0 2:3:7:5:7:2:7	MUC20\MUC4
chr4:143880141-144019557	1	1860	NO	139416	0 1:1:7:18:126:21:3	GYPB\GYPE\LOC101927636
chr7:6781109-6805325	8	1860	NO	24216	26 1:0:3:6:11:5:4	CCZ1B\RSPH10B\RSPH10B2
chr9:33574650-33575711	22	1860	NO	1061	2 2:4:2:3:3:7:3	ANKRD18B



Cas 1 CNV

- Pipeline maison GRCh38 :

chr2:51026101-51028543 3 1860 NO 2442 2 1:1:2:42:63:58:42 NRXN1

3 occurrences : frère, sœur, père / 1860

- Pipeline seqone GRCh37 :

2:51,253,239 - 51,259,705 p16.3

6.47kb 0.1% ↓ -1

Cas 1 CNV

- Pipeline seqone :

- Délétion des 2 premiers exons codants de NRXN1
 - 1 SNV (htz mais apparait hom) mat classé en VSI en regard chez le patient mais pas sa soeur

2:51,253,239 - 51,259,705 p16.3
 6.47kb 0.1% ↓ -1

1 2 3 4 5 Add a manual comment about this cnv Add comment Cancel

CNV summary Evaluations New Genome browser UCSC

0 Clinical regions	1/1 Clinical genes	100% Max DGV overlap	1 Variants	0 VKB
-----------------------	-----------------------	-------------------------	---------------	----------

Clinical regions
 No clinical region found

Clinical genes Show all genes

Gene symbol	Databases	Phenotype(s)	ClinGen haploinsufficiency score	pLI (GnomAD)	Exons	Fraction overlap	Variants
NRXN1	omim	[AR] Pitt-Hopkins-like syndrome 2	3 (Sufficient evidence for dosage pathogenicity)	0.14962	3/27	0.58%	

DGV overlaps

2 Overlapping CNV	100% Max DGV overlap	0.02% Corrected frequency	4 Samples	4 Studies
----------------------	-------------------------	------------------------------	--------------	--------------

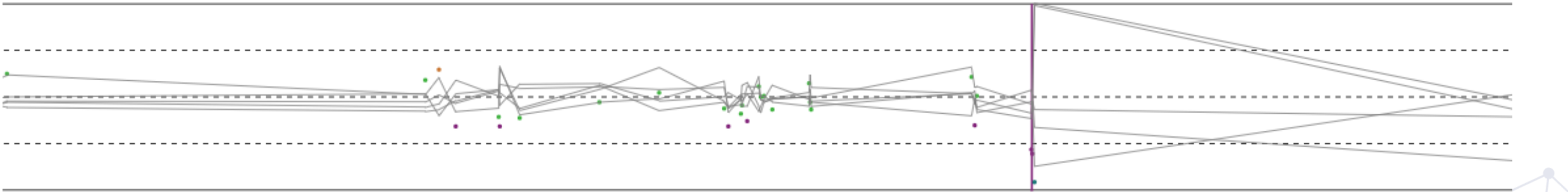
ID	Fraction overlap	CNV type	CNV size	Localisation	Frequency	# Samples	# Studies
gssvL62966	100%	↓ Loss	567.57kb	2:50,837,494-51,405,061	0.02%	2	2
gssvL62967	100%	↓ Loss	373.23kb	2:51,047,313-51,420,538	0.02%	2	2

Variants SeqOne-diag 1 / 22 Show all variants

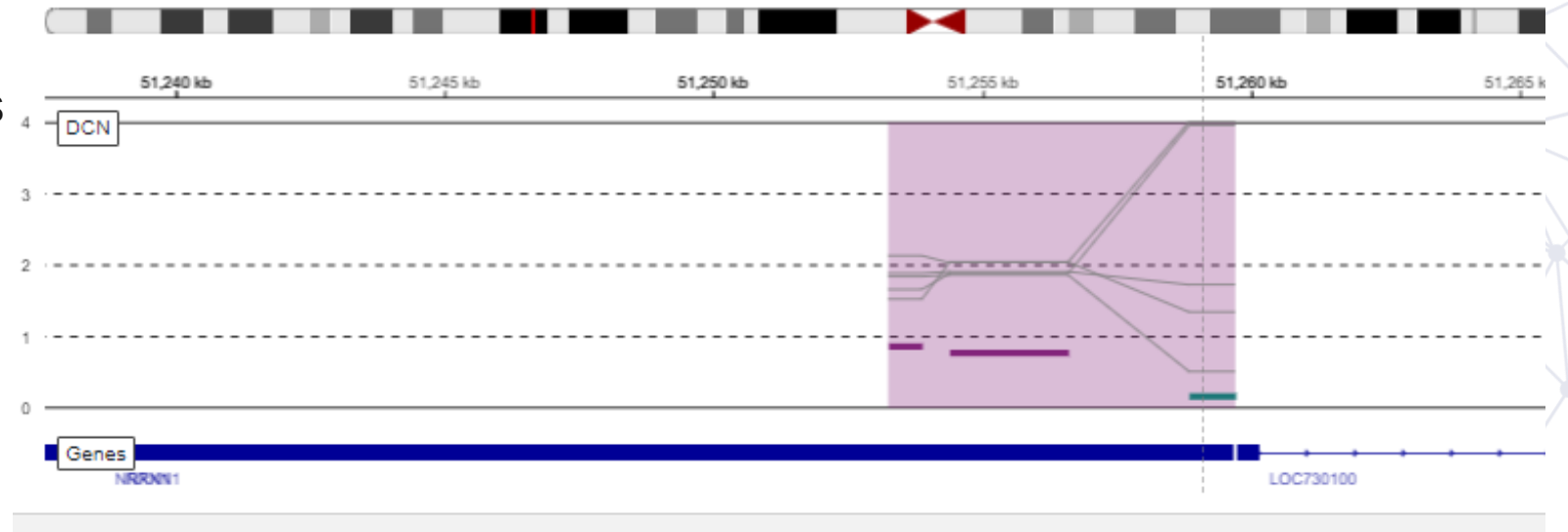
ACMG	VKB	Gene	Transcript	NA Mutation	AA Mutation	Effect	Databases	Pop freq. (relative)	Patient			Father			Mother			Sœur		
									GT	VAF	QUAL	GT	VAF	QUAL	GT	VAF	QUAL	GT	VAF	QUAL
1	2	NRXN1	NM_001135659.3	c.818A>G	p.D273G	missense variant	dbnsp clinvar omim	5.2 x 10 ⁻⁴	●	100%	32	○	N/A	N/A	●	45%	34	○	N/A	N/A

Cas 1 CNV

- Pipeline seqone :

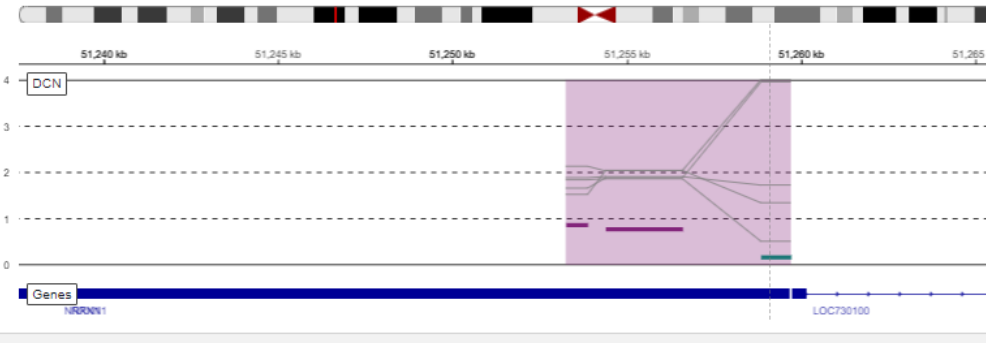


- Délétion des 2 premiers exons codants de NRXN1
- 1 SNV (htz mais apparait hom) mat classé en VSI en regard chez le patient mais pas sa soeur



Cas 1 CNV

• Pipeline seqone :



- Délétion des 2 premiers exons codants de NRXN1
- 1 SNV (htz mais apparait hom) mat classé en VSI en regard chez le patient mais pas sa soeur

2:51,253,239 - 51,259,705 p16.3
6.47kb 0.1% $\downarrow -1$

1 2 3 4 5 Add a manual comment about this cnv

CNV summary Evaluations New Genome browser

0 Clinical regions	1/1 Clinical genes	100% Max DGV overlap	1 Variants	0 VKB
-----------------------	-----------------------	-------------------------	---------------	----------

Clinical regions

No clinical region found

Clinical genes

Gene symbol	Databases	Phenotype(s)	ClinGen haploinsufficiency score	pLI (GnomAD)	Exons	Fraction overlap	Variants
NRXN1	omim	[AR] Pitt-Hopkins-like syndrome 2	3 (Sufficient evidence for dosage pathogenicity)	0.14962	3/27	0.58%	

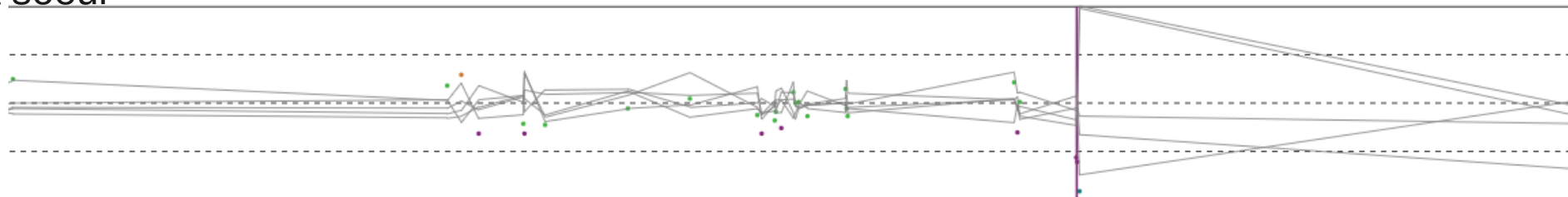
DGV overlaps

ID	Fraction overlap	CNV type	CNV size	Localisation	Frequency	# Samples	# Studies
gssvL62966	100%	Loss	567.57kb	2:50,837,494-51,405,061	0.02%	2	2
gssvL62967	100%	Loss	373.23kb	2:51,047,313-51,420,538	0.02%	2	2

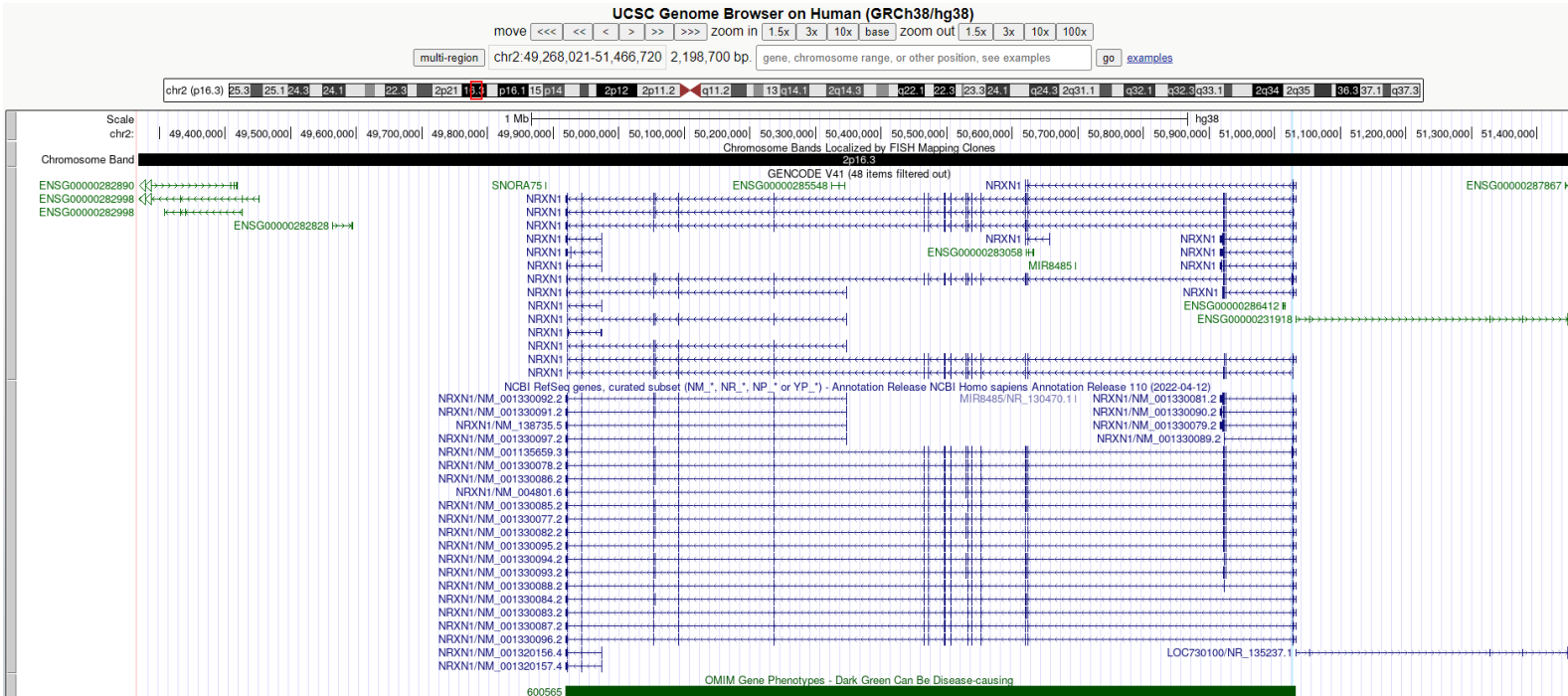
Variants

SeqOne-diag 1/22

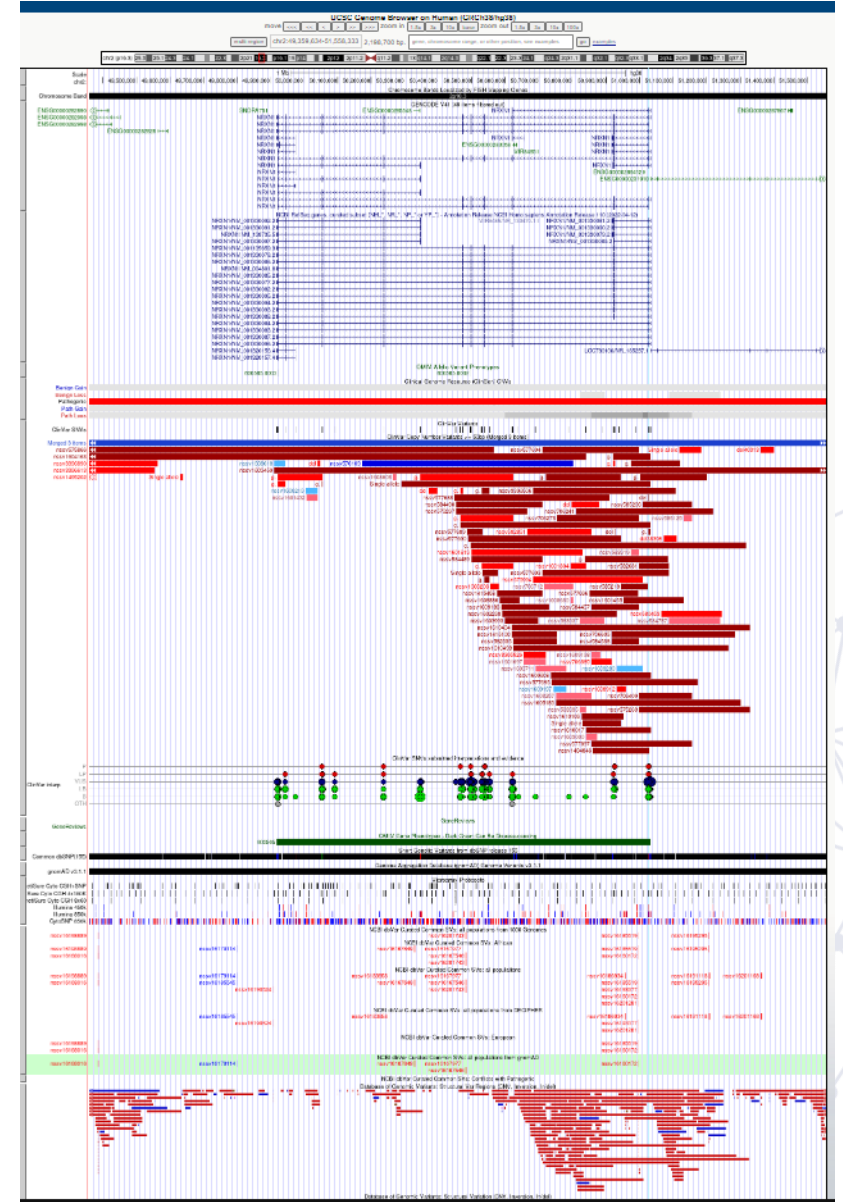
ACMG	VKB	Gene	Transcript	NA Mutation	AA Mutation	Effect	Databases	Pop freq. (relative)	Patient			Father			Mother			Sœur		
									GT	VAF	QUAL	GT	VAF	QUAL	GT	VAF	QUAL	GT	VAF	QUAL
1	2	NRXN1	NM_001135659.3	c.818A>G	p.D273G	missense variant	dbamp clinvar omim	5.2 x 10 ⁻⁴	●	100%	32	○	N/A	N/A	○	45%	34	○	N/A	N/A



- UCSC <https://genome.ucsc.edu/> :



Délétion de *NRXN1* : PIEV susceptibilité aux TND
CNV non récurrent
Cf achropuce

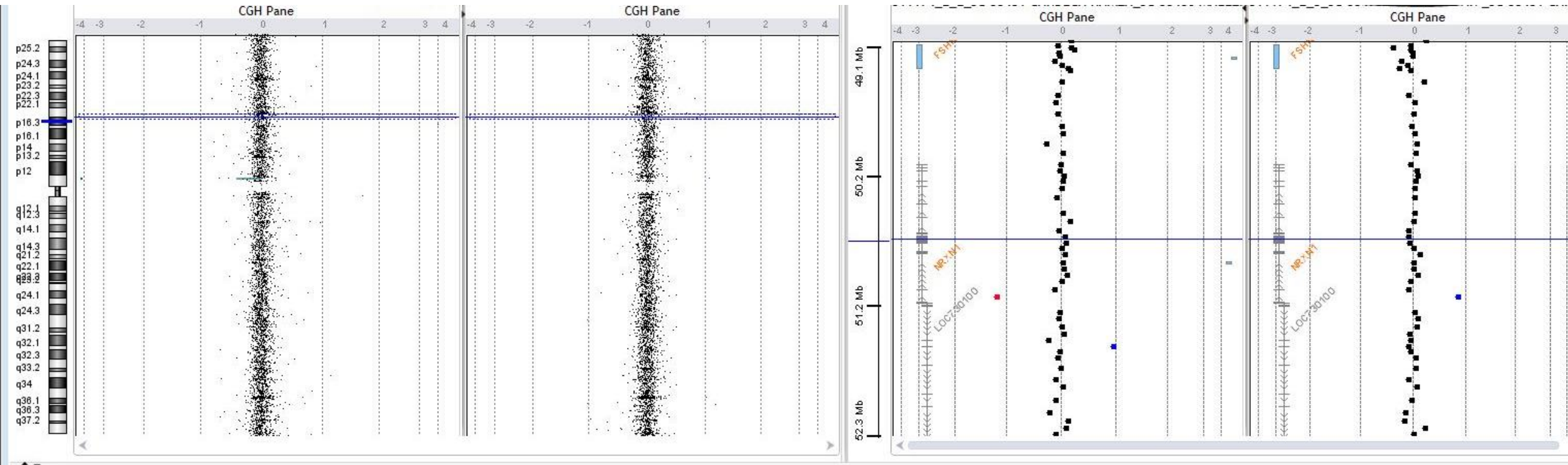


Cas clinique 1

- Garçon de 8 ans : retard psychomoteur, TSA, régression du langage. Pas de dysmorphie faciale, arachnodactylie. IRM cérébrale ras, CAA normale, CAO normale, EEG ras, PEA normaux, ACPA ras, Xfragile négatif.
 - Soeur, tableau clinique similaire : retard psychomoteur, en particulier régression du langage, stéréotypies, TSA, examen clinique ras. ACPA : délétion 47 kb en 2p16.3 emportant les 2 premiers exons de NRXN1, héritée du papa et confirmée en qPCR.
- Staff : del NRXN1 non détecté sur l'ACPA du frère : relecture : 1 seule sonde dévié, confirmation en qPCR en cours. rq : pas le même design d'ACPA Agilent 8x60K classique vs 8x60K ISCA enrichi en sondes pour ce gène chez la sœur et le père
- Pas d'autre variation pathogène en lien avec l'indication : le CNV NRXN1 est retenu comme probablement impliqué dans le phénotype du patient et de sa sœur
- A noter : découverte fortuite : gène HBB HbC htz chez mere et patient, HbS htz chez père et soeur : connu ? Bilan recommandé et conseil génétique.

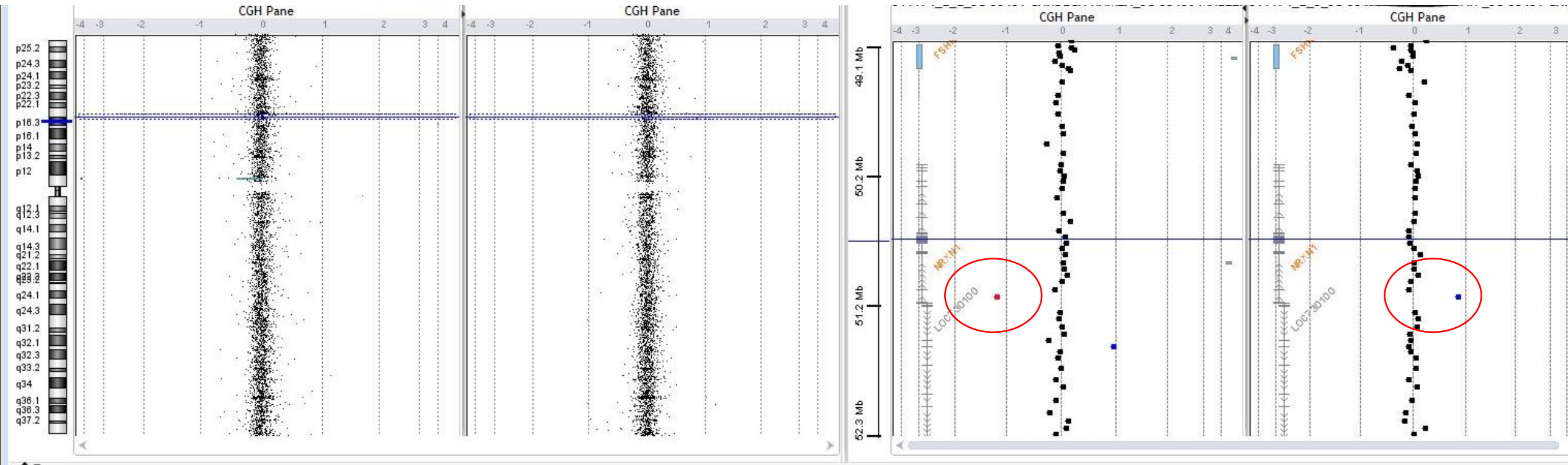
Cas clinique 1

Relecture ACPA



Cas clinique 1

Relecture ACPA



Cas clinique 2

- Fille de 7 ans présentant un retard global des acquisitions (avec THADA et TSA?) et quelques éléments dysmorphiques (visage étroit, nez fin, sourcils longs). Parents sains non apparentés originaires de Géorgie. IRM cérébrale en cours, ACPA ras.

Cas clinique 2

- Fille de 7 ans présentant un retard global des acquisitions (avec THADA et TSA?) et quelques éléments dysmorphiques (visage étroit, nez fin, sourcils longs). Parents sains non apparentés originaires de Géorgie. IRM cérébrale en cours, ACPA ras.

→ CNV :

chr2:61405438-61534167 1 2197 NO 128729 0 1:1:27:68:1323:77:29 SNORA70B\USP34\XPO1

Cas clinique 2

Sample2070025717_7294_AAAG3LTHV (patient)

CNV AnalysisCNVExome - 2070025717_7294_AAAG3LTHV (February 24, 2022)

CNVs114 / 114

Filters

OMIM morbid only

Size

min kb 0

max kb 4203,209

Sample frequency

min % 0

max % 100

11 to 20 of 114

< 1 2 3 4 5 >

VKB	Chr	Cytobands	Size	Sample freq.	Type	OMIM
New	1	q31.3	57.93kb	37.5%	↓ -1	2
New	1	q32.2	492bp	7.5%	↓ -2	1
New	2	p15	133.12kb	0.1%	↓ -1	0
New	2	q11.1	735bp	2.7%	↓ -1	0
New	2	q11.1	4.13kb	3.1%	↑ +1	0
New	2	q21.1	9.84kb	0.1%	↓ -2	0
New	2	q31.2	4.46kb	0.7%	↓ -1	1
New	2	q31.2	4.53kb	0.2%	↑ +1	1
New	4	p16.1	187.34kb	3.1%	↓ -2	0
New	5	q13.2	726bp	1.7%	↑ +3	0

2:61,632,573 - 61,765,687 p15

133.12kb 0.1% ↓ -1

1 2 3 4 5

Add a manual comment about this cnv

Add comment Cancel

CNV summary

EvaluationsNew

Genome browser

UCSC

2Clinical regions

0/3Clinical genes

0%Max DGV overlap

0Variants

0VKB

Clinical regions

Region name	Overlap	Link	Description
2p15p16.1 region (includes BCL11A)	3.97%	ClinGen	
CHROMOSOME 2p16.1-p15 DELETION SYNDROME	1.46%	OMIM	Chromosome 2p16.1-p15 deletion syndrome is a neurodevelopmental disorder characterized by delayed psychomotor development, intellectual disability, and variable but distinctive dysmorphic features, including microcephaly, bitemporal narrowing, smooth and long philtrum, hypertelorism, downsloping palpebral fissures, broad nasal root, thin upper lip, and high palate. Many patients have behavioral disorders, including autistic features, as well as structural brain abnormalities, such as pachygyria or hypoplastic corpus callosum. Those with deletions including the BCL11A gene ((606557)) also have persistence of fetal hemoglobin (HbF), which is asymptomatic and does not affected hematologic parameters or susceptibility to infection (summary by (6:Funnell et al., 2015)). Point mutation in the BCL11A gene causes intellectual developmental disorder with persistence of fetal hemoglobin ((617101)), which shows overlapping features. See also fetal hemoglobin quantitative trait locus-5 (HBFQTL5; {142335}).

Clinical genes

Show all genes

Gene symbol	Databases	Phenotype(s)	ClinGen haploinsufficiency score	pLI (GnomAD)	Exons	Fraction overlap	Variants
USP34	omim		Awaiting review	0.054952	3/79	23.15%	
SNORA70B			Awaiting review		0/0	100%	
XPO1	omim		Awaiting review	0	24/24	100%	

DGV overlaps

0Overlapping CNV

0%Max DGV overlap

0%Corrected frequency

0Samples

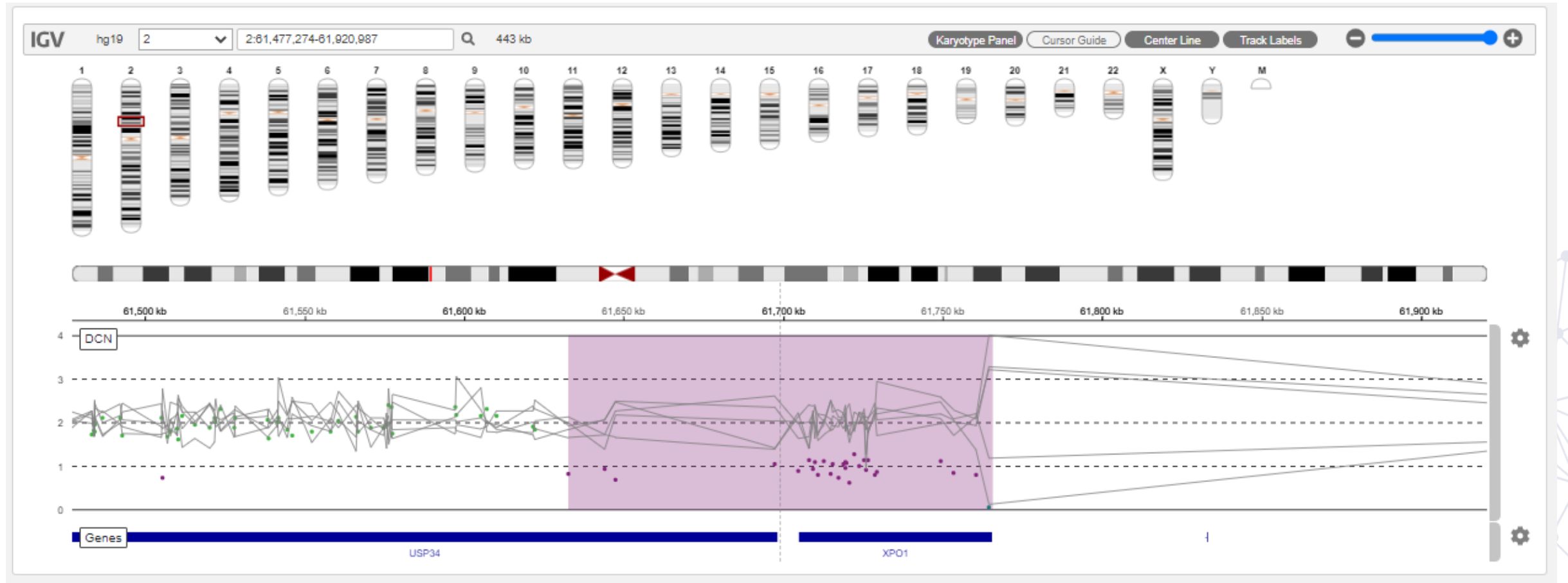
0Studies

euofins

Biomnis

29

Cas clinique 2



Cas clinique 2

- Filles de 7 ans présentant un retard global des acquisitions (avec THADA et TSA?) et quelques éléments dysmorphiques (visage étroit, nez fin, sourcils longs). Parents sains non apparentés originaires de Géorgie. IRM cérébrale en cours, ACPA ras.

→ CNV :

chr2:61405438-61534167 1 2197 NO 128729 0 1:1:27:68:1323:77:29 SNORA70B\USP34\XPO1

del 128 kb chr2:61405438-61534167 x1 de novo, region plutôt polymorphe DGV !? et gènes dans pubmed (USP34 et XPO1) PMID: 24911659 PMID: 27699255 del de la région 2p15 décrite pour DI sd, a discuter, plutôt concordant.

→ Relecture ACPA

Cas clinique 2

- Fille de 7 ans présentant un retard global des acquisitions (avec THADA et TSA?) et quelques éléments dysmorphiques (visage étroit, nez fin, sourcils longs). Parents sains non apparentés originaires de Géorgie. IRM cérébrale en cours, ACPA ras.

del 128 kb chr2:61405438-61534167 x1 de novo, region plutôt polymorphe DGV !?
et gènes dans pubmed (USP34 et XPO1) PMID: 24911659 PMID: 27699255 del
de la région 2p15 décrite pour DI sd, a discuter, plutôt concordant.

Case Reports > Eur J Med Genet. 2014 Sep;57(9):513-9. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.05.008.

Epub 2014 Jun 7.

Haploinsufficiency of XPO1 and USP34 by a de novo 230 kb deletion in 2p15, in a patient with mild intellectual disability and cranio-facial dysmorphisms

Madeleine Fannemel¹, Tuva Barøy², Asbjørn Holmgren³, Olaug K Rødningen⁴,
Trine M Haugsand⁵, Børre Hansen⁶, Eirik Frengen⁷, Dorian Misceo⁸

Affiliations + expand

PMID: 24911659 DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.05.008

> JCI Insight. 2016 Mar 17;1(3):e85461. doi: 10.1172/jci.insight.85461.

Identifying candidate genes for 2p15p16.1 microdeletion syndrome using clinical, genomic, and functional analysis

Hani Bagheri^{1 2}, Chansonette Badduke^{1 2}, Ying Qiao^{1 2}, Rita Colnaghi³, Iga Abramowicz³,
Diana Alcantara³, Christopher Dunham¹, Jiadi Wen⁴, Robert S Wildin⁵,
Malgorzata Jm Nowaczyk⁶, Jennifer Eichmeyer⁷, Anna Lehman⁸, Bruno Maranda⁹,
Sally Martell^{1 2}, Xianghong Shan¹⁰, Suzanne Me Lewis⁸, Mark O'Driscoll³,
Cheryl Y Gregory-Evans¹⁰, Evica Rajcan-Separovic^{1 2}

Affiliations + expand

PMID: 27699255 PMCID: PMC5033885 DOI: 10.1172/jci.insight.85461

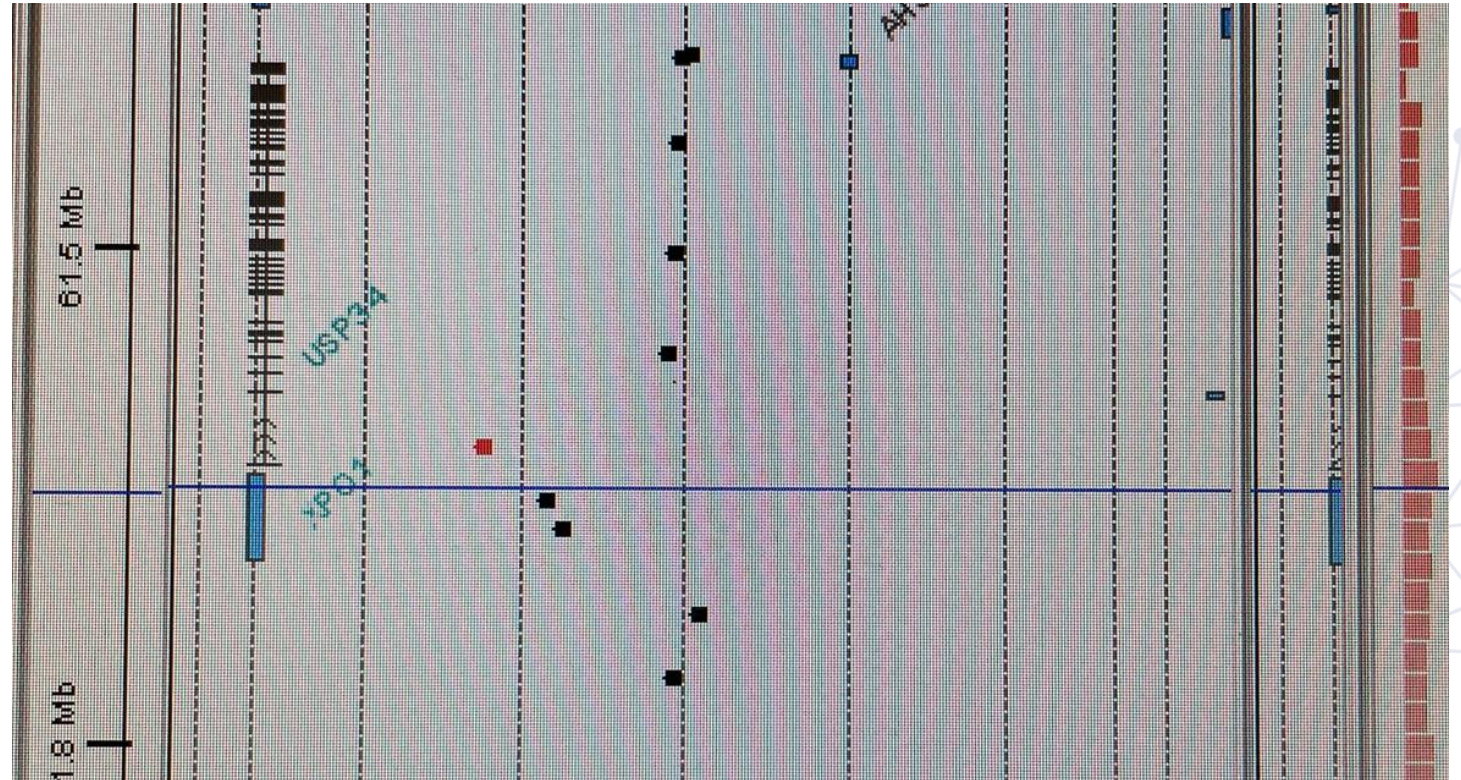
Free PMC article

Cas clinique 2

- Fille de 7 ans présentant un retard global des acquisitions (avec THADA et TSA?) et quelques éléments dysmorphiques (visage étroit, nez fin, sourcils longs). Parents sains non apparentés originaires de Géorgie. IRM cérébrale en cours, ACPA ras.

→ Relecture ACPA

staff : del 2p15 dn semble le diag, concordant, verifier en ACPA si elle est detecté, sinon faire qPCR de confirmation avec les parents. BRCA1 htz P chez le pere : avis oncogeneticien. JM: ACPA avec 3 sondes déviées confirme le CNV. CR positif.



Cas clinique 3

- Garçon de 13 ans présentant un tableau de paraparésie spastique très lentement progressive associée à une déficience intellectuelle avec langage pauvre, retard d'acquisitions global, marche à 2 ans, trouble de l'équilibre, macrocéphalie relative, traits grossiers, quelques éléments dystoniques aux membres supérieures.
- Parents sains non apparentés, pas d'antécédent familial particulier hormis un frère avec T21.
- IRM cérébrale ras, ACPA ras, recherche de maladie de surcharge : ras.

Cas clinique 3

- Garçon de 13 ans présentant un tableau de paraparésie spastique très lentement progressive associée à une déficience intellectuelle avec langage pauvre, retard d'acquisitions global, marche à 2 ans, trouble de l'équilibre, macrocéphalie relative, traits grossiers, quelques éléments dystoniques aux membres supérieures. Parents sains non apparentés, pas d'antécédent familial particulier hormis un frère avec T21. IRM cérébrale ras, ACPA ras, recherche de maladie de surcharge : ras.

→ CNV :

chrX:11768303-11768952 1 801 NO 649 0 1:0:1:220:220:220:220 MSL3

Cas clinique 3

Sample: 2066319544_1031337598_AAAF5J5HV (patient)

CNV Analysis: CNVExome - 2066319544_1031337598_AAAF5J5HV (February 24, 2022)

CNVs **388** / **809**

Filters

OMIM morbid only ☒

Size: min kb 0 - max kb 488,855

Sample frequency: min % 0 - max % 1

371 to 380 of 388 < 35 36 37 **38** 39 >

VKB	Chr	Cytobands	Size	Sample freq.	Type	OMIM
New	22	q13.1	9.82kb	0.7%	↑ +3	1
New	22	q13.2	1.13kb	0.9%	↑ +3	1
New	X	p22.2	649bp	0.1%	↓ 0	1
New	X	p11.4	1.69kb	0.7%	↑ 2	1
New	X	p11.3	1.35kb	0.1%	↑ 2	1
New	X	p11.3	1.77kb	0.7%	↑ 4	1
New	X	p11.23	1.09kb	0.3%	↑ 3	1
New	X	p11.23	2.41kb	0.6%	↑ 2	1
New	X	p11.22	2.33kb	0.7%	↑ 2	1
New	X	p11.22	1.22kb	0.8%	↑ 3	1

X:11,786,422 - 11,787,070 p22.2

649bp 0.1% ↓ 0

1 2 3 4 5 Add a manual comment about this cnv

CNV summary Evaluations Genome browser

0 Clinical regions	1/1 Clinical genes	0% Max DGV overlap	0 Variants	0 VKB
-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------	----------

Clinical regions

No clinical region found

Clinical genes ☐ Show all genes

Gene symbol	Databases	Phenotype(s)	ClinGen haploinsufficiency score	pLI (GnomAD)	Exons	Fraction overlap	Variants
MSL3	omim	[XLD] Basilicata-Akhtar syndrome	Awaiting review	0	1/14	3.68%	

DGV overlaps

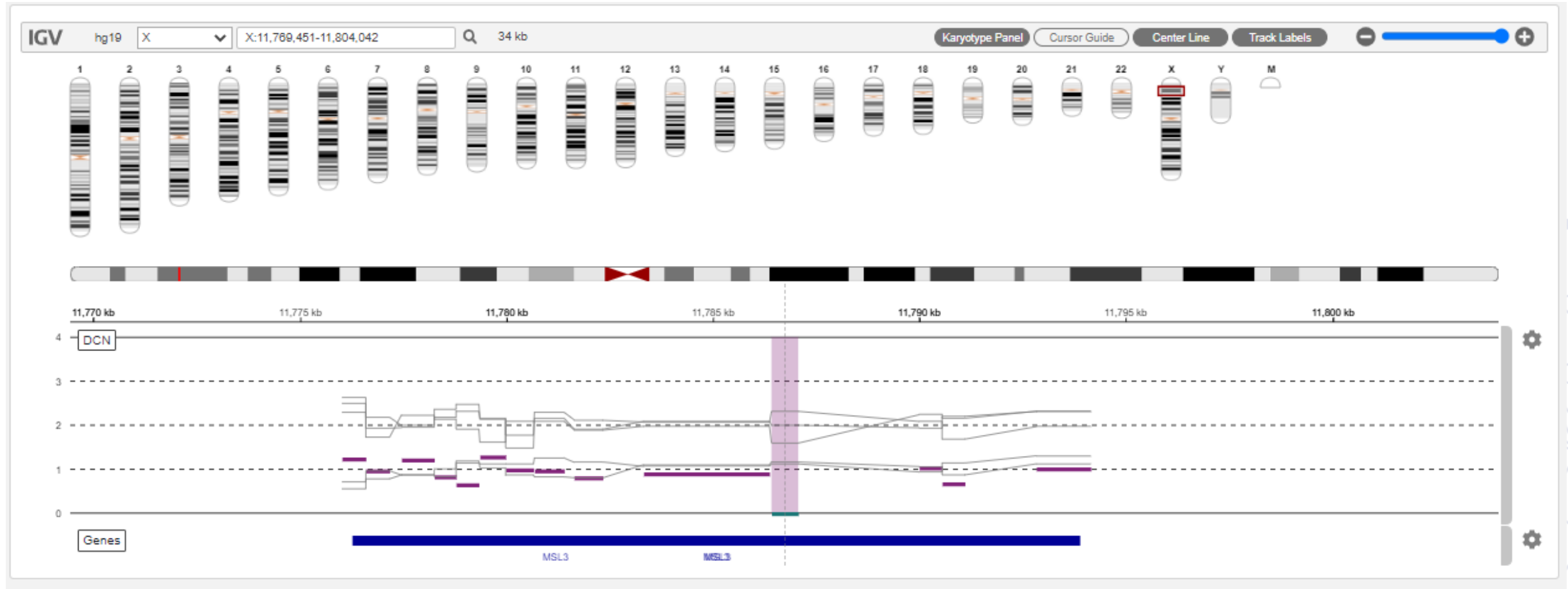
0 Overlapping CNV	0% Max DGV overlap	0% Corrected frequency	0 Samples	0 Studies
----------------------	-----------------------	---------------------------	--------------	--------------

No DGV overlap found

Variants ☐ Show all variants

No variant found

Cas clinique 3



Cas clinique 3

- Garçon de 13 ans présentant un tableau de paraparésie spastique très lentement progressive associée à une déficience intellectuelle avec langage pauvre, retard d'acquisitions global, marche à 2 ans, trouble de l'équilibre, macrocéphalie relative, traits grossiers, quelques éléments dystoniques aux membres supérieures. Parents sains non apparentés, pas d'antécédent familial particulier hormis un frère avec T21. IRM cérébrale ras, ACPA ras, recherche de maladie de surcharge : ras.

→ CNV :

del hémizygote intragénique d'1 exon (9 ou 10 selon le NM_, pas en phase...) MSL3 semble de novo, gène récemment décrit PMID: 30224647, liée à l'X dominant ! , LoF patho, clinique : BASILICATA-AKHTAR SYNDROME, progressive spasticity, DI, macrocephalie... concordant, a discuter avec clinicien +++

Cas clinique 3 2066319544

► Nat Genet. 2018 Oct;50(10):1442-1451. doi: 10.1038/s41588-018-0220-y. Epub 2018 Sep 17.

De novo mutations in MSL3 cause an X-linked syndrome marked by impaired histone H4 lysine 16 acetylation

M Felicia Basilicata¹, Ange-Line Bruel², Giuseppe Semplicio¹, Claudia Isabelle Keller Valsecchi¹, Tuğçe Aktaş¹, Yannis Duffourd², Tobias Rumpf¹, Jenny Morton³, Iben Bache^{4 5}, Witold G Szymanski¹, Christian Gilissen⁶, Olivier Vanakker⁷, Katrin Öunap⁸, Gerhard Mittler¹, Ineke van der Burgt⁶, Salima El Chehadeh^{2 9}, Megan T Cho¹⁰, Rolph Pfundt⁶, Tiong Yang Tan¹¹, Maria Kirchhoff⁴, Björn Menten⁷, Sarah Vergult⁷, Kristin Lindstrom¹², André Reis¹³, Diana S Johnson¹⁴, Alan Fryer¹⁵, Victoria McKay¹⁵, DDD Study; Richard B Fisher¹⁶, Christel Thauvin-Robinet², David Francis¹⁷, Tony Roscioli^{18 19 20}, Sander Pajusalu⁸, Kelly Radtke²¹, Jaya Ganesh²², Han G Brunner^{6 23}, Meredith Wilson²⁴, Laurence Faivre², Vera M Kalscheuer²⁵, Julien Thevenon^{26 27}, Asifa Akhtar²⁸

Affiliations + expand

PMID: 30224647 PMCID: PMC7398719 DOI: 10.1038/s41588-018-0220-y

[Free PMC article](#)

These variants cause an X-linked syndrome affecting both sexes. Clinical features of the syndrome include global developmental delay, progressive gait disturbance, and recognizable facial dysmorphism.

Cas clinique 3 2066319544

- Garçon de 13 ans présentant un tableau de paraparésie spastique très lentement progressive associée à une déficience intellectuelle avec langage pauvre, retard d'acquisitions global, marche à 2 ans, trouble de l'équilibre, macrocéphalie relative, traits grossiers, quelques éléments dystoniques aux membres supérieures. Parents sains non apparentés, pas d'antécédent familial particulier hormis un frère avec T21. IRM cérébrale ras, ACPA ras, recherche de maladie de surcharge : ras.

→ CNV :

del hemizygote intragénique d'1 exon (9 ou 10 selon le NM_, pas en phase...) MSL3 semble de novo, gène récemment décrit PMID: 30224647, liée à l'X dominant ! , LoF patho, clinique : BASILICATA-AKHTAR SYNDROME, progressive spasticity, DI, macrocephalie... concordant, à discuter avec clinicien +++

Staff : del MSL3 hemiz phenotype concordant, à confirmer en qPCR (ou PCR car 0 copie). JM : Ok confirmé par qPCR et de novo. CR positif

Cas clinique 4

- garçon de 2 ans présentant une encéphalopathie dégénérative avec régression psychomotrice, spasticité et atrophie optique.
- Parents a priori sains et non apparentés (pas d'arbre fourni).
- Panel gènes associés aux anomalies de substance blanche : ras.

Cas clinique 4

- garçon de 2 ans présentant une encéphalopathie dégénérative avec régression psychomotrice, spasticité et atrophie optique. Parents a priori sains et non apparentés (pas d'arbre fourni). Panel gènes associés aux anomalies de substance blanche : ras.

→ CNV

Cas index chr1:40092286-40092777 2 2197 NO 491 3 1:0:1:246:246:246:246 PPT1

Père chr1:40092286-40092777 2 2197 NO 491 3 1:1:1:39:39:39:39 PPT1

0 copie chez le patient, del htz chez le père, ras chez la mère

Cas clinique 4

Sample: 2072463316_2100392020_AAANKMGHV (patient)

CNV Analysis: CNVExome - 2072463316_2100392020_AAANKMGHV (March 21, 2022)

CNVs **13** / **148**

Filters

OMIM morbid only ☒

Size: min kb 0 - max kb 681,822

Sample frequency: min % 0 - max % 100

1 to 10 of 13

VKB	Chr	Cytobands	Size	Sample freq.	Type	OMIM
☒ 5	1	p34.2	491bp	0.1%	↓ -2	1
New	1	q31.3	57.93kb	37.5%	↓ -1	2
New	2	q23.3	2.61kb	16.1%	↓ -2	1
New	2	q31.2	389bp	7.2%	↓ -2	1
New	4	q13.2	31.88kb	43.6%	↓ -1	1
New	6	p21.33	36.66kb	2%	↑ +2	2
New	6	p21.33	2.58kb	0.3%	↑ +2	2
New	10	q22.3	10.07kb	11%	↑ +2	1
New	16	q12.2	16.32kb	5.9%	↑ +1	1
New	19	q13.2	31.35kb	1.7%	↓ -1	1

1:40,557,958 - 40,558,448 p34.2

491bp 0.1% ↓ -2

Pathogenicity class: **Pathogenic** (checked)

Date: March 21, 2022

Comment: JM : del hom ?! de 1 exon (le 2/9 ou 3/10 selon le NM) de PPT1 (sur pipeline in house GRCh38 : chr1:40092286-40092777 x0), pere htz, hgmd: LoF patho dont del exonique x2, omim : CLN1 recessif, Pt concordant ++, pubmed PMID:

CNV summary Evaluations **5** Genome browser

IGV hg19 1 1:40,528,031-40,580,318 52 kb

Karyotype Panel Cursor Guide Center Line Track Labels

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y M

40,530 kb 40,535 kb 40,540 kb 40,545 kb 40,550 kb 40,555 kb 40,560 kb 40,565 kb 40,570 kb 40,575 kb 40,580 kb

DCN

7_1220082591

Genes CAP1 PPT1

Cas clinique 4

Père

Mère

Patient

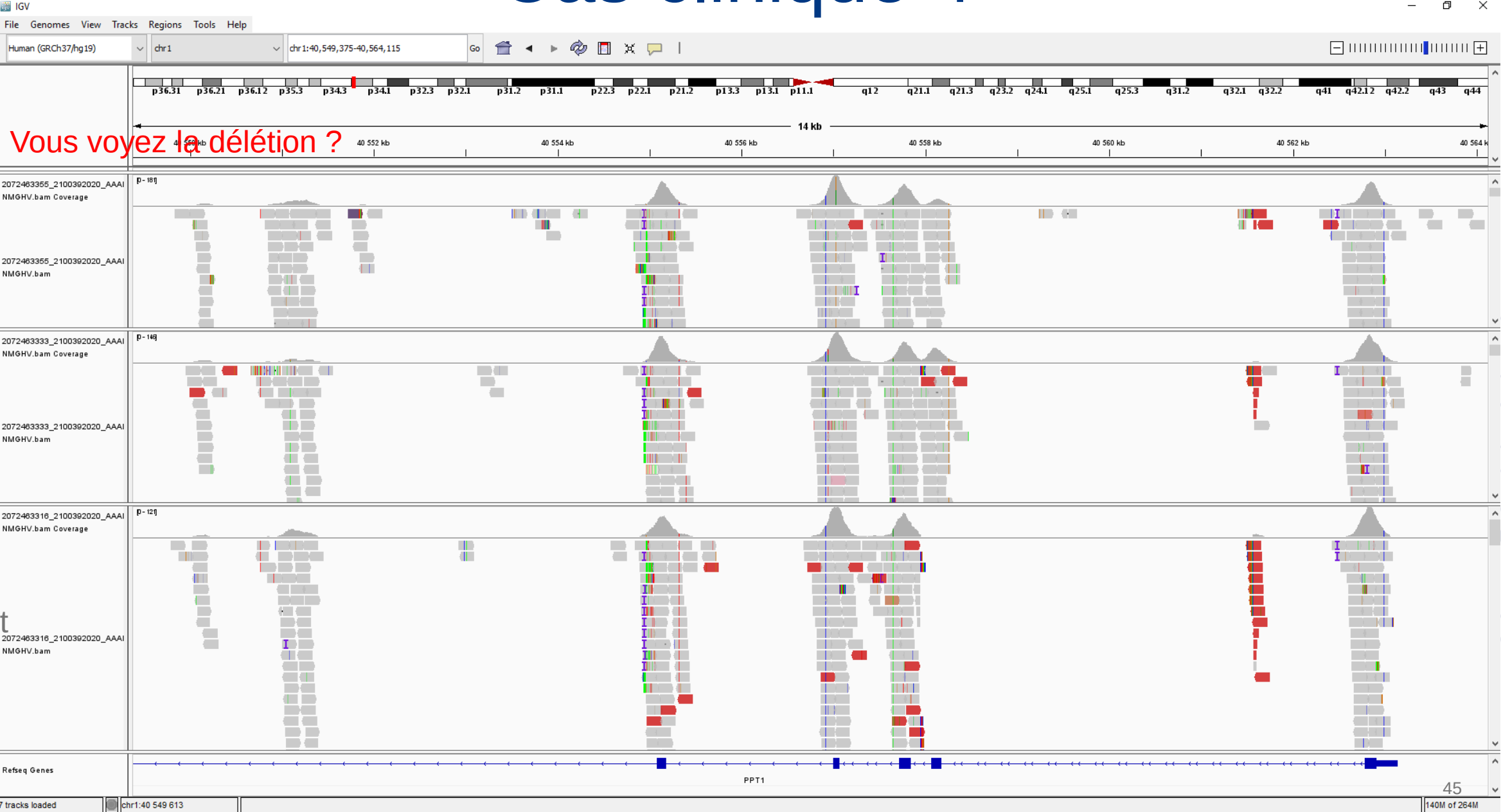


Cas clinique 4

Père

Mère

Patient

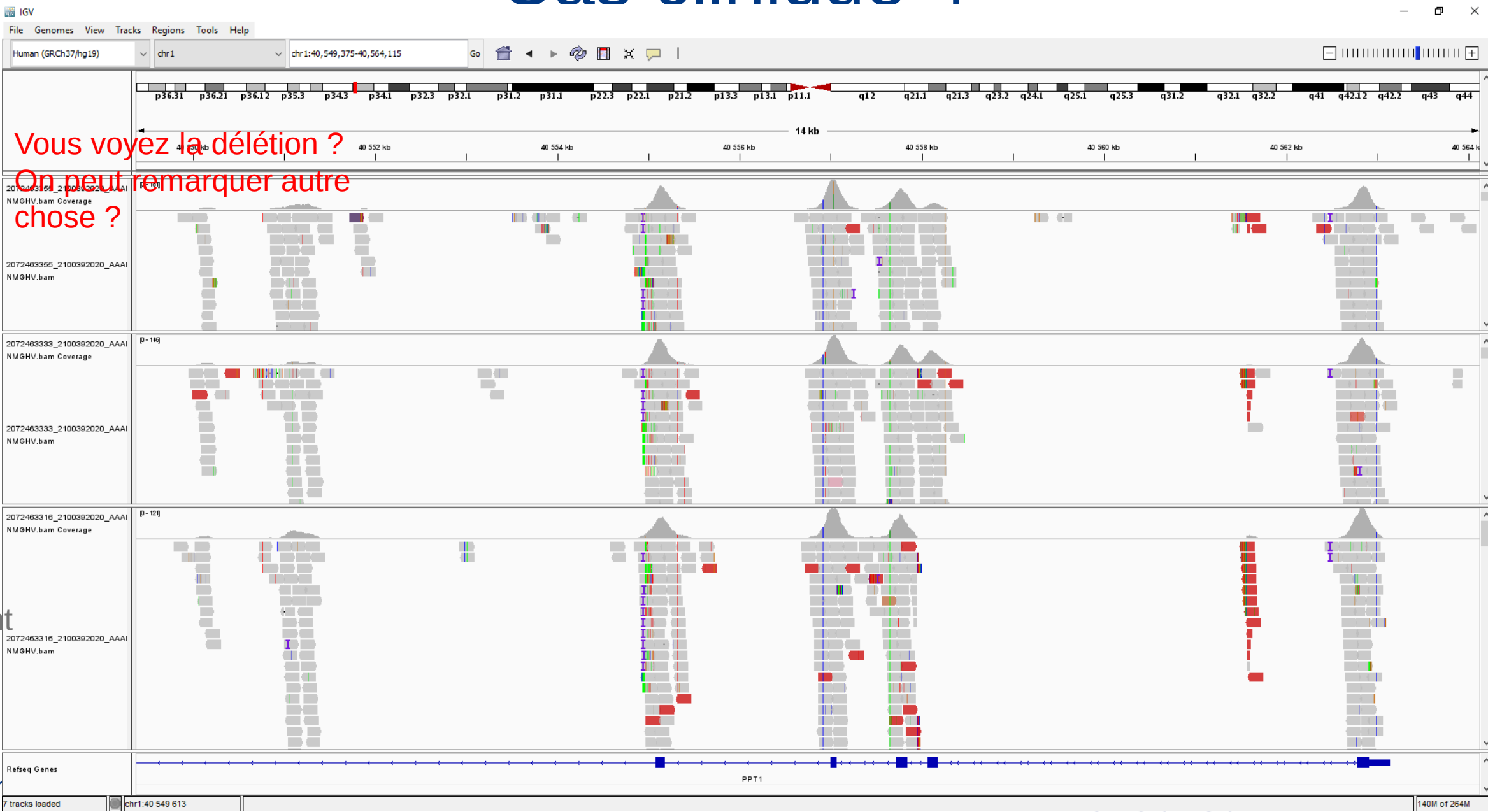


Cas clinique 4

Père

Mère

Patient



Cas clinique 4

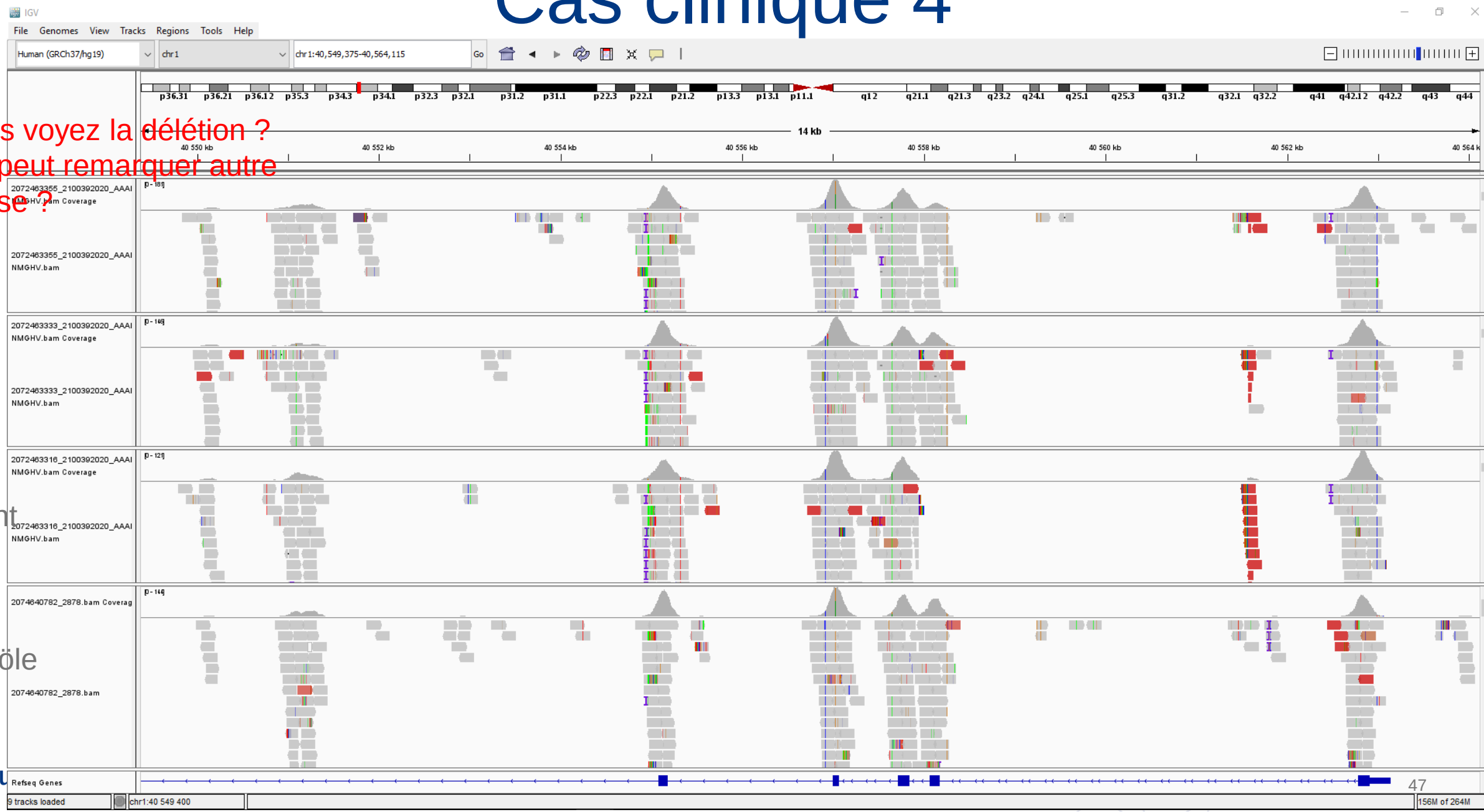
Vous voyez la déletion ?
On peut remarquer autre chose ?

Père

Mère

Patient

Contrôle

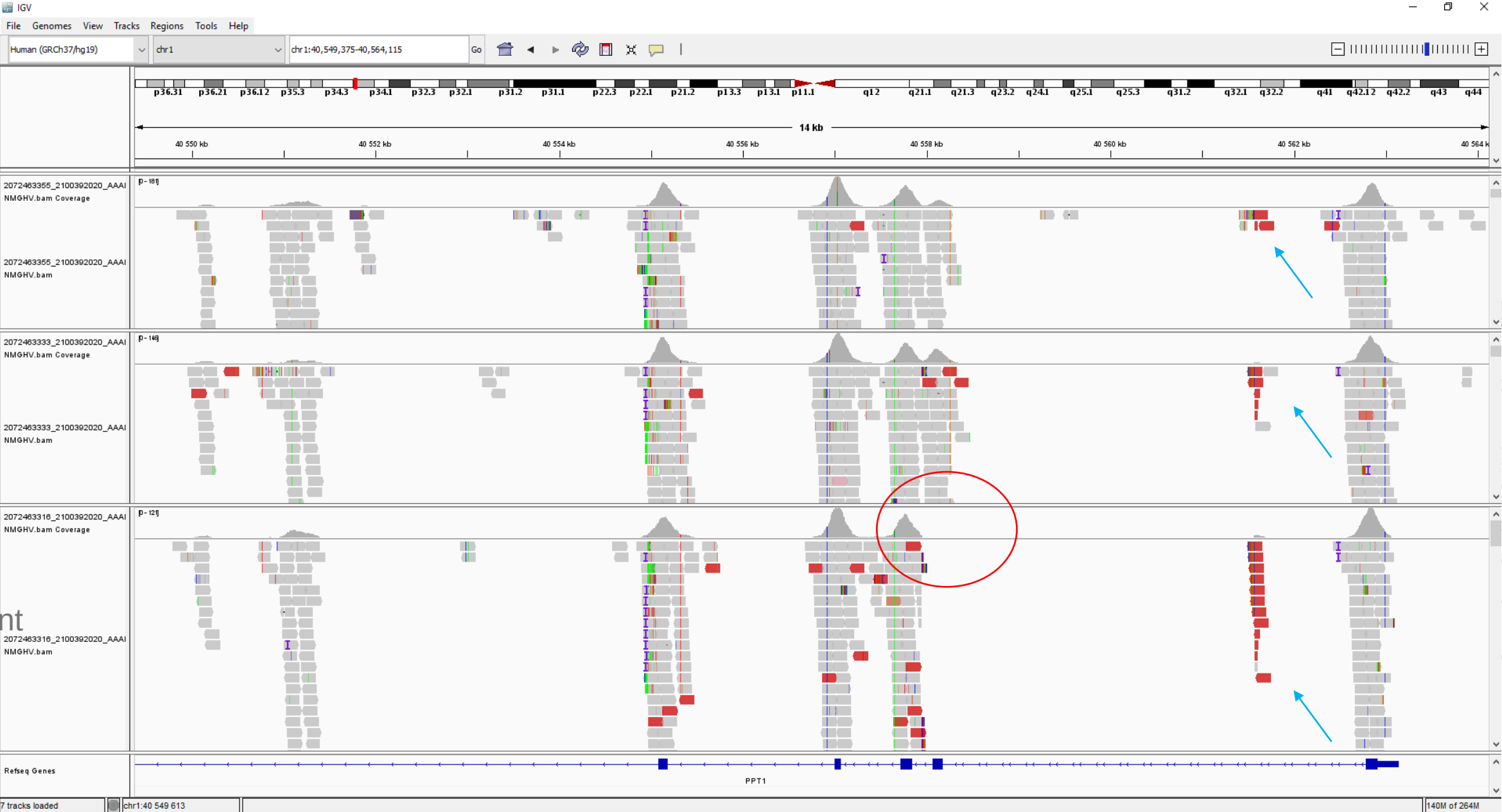


Cas clinique 4

Père

Mère

Patient



Cas clinique 4

- garçon de 2 ans présentant une encéphalopathie dégénérative avec régression psychomotrice, spasticité et atrophie optique. Parents a priori sains et non apparentés (pas d'arbre fourni). Panel gènes associés aux anomalies de substance blanche : ras.
-
- JM: délétion homozygote *PPT1* confirmée en séquençage sanger des points de cassures, parents htz.
 - Impliqué dans Ceroid lipofuscinosis, neuronal, 1 CLN1, concordant
 - Suite à ce résultat : étude de *PPT1* montre que la protéine est effondrée
 - CR positif

Cas clinique 5

- fille de 3 ans présentant une DI légère syndromique avec dysmorphie : épicanthus, ptosis, hypertélorisme, synophris, columelle courte, agénésie d'une incisive. Suspicion de Baraitser Winter, dysmorphie compatible.
- Parents non apparentés originaires de France/Asie.
- Agénésie d'une molaire chez la mère et quelques difficultés et 1 FCS, pas d'autres antécédent notable.
- ACPA normale.
- Grossesse en cours vers 22SA.

Cas clinique 5

- fille de 3 ans présentant une DI légère syndromique avec dysmorphie : épicanthus, ptosis, hypertélorisme, synophris, columelle courte, agénésie d'une incisive. Suspicion de Baraitser Winter, dysmorphie compatible. Parents non apparentés originaires de France/Asie. Agénésie d'une molaire chez la mère et quelques difficultés et 1 FCS, pas d'autres antécédent notable. ACPA normale. Grossesse en cours vers 22SA.

→ CNV

Patiente chr11:118519348-118520334 2 1860 NO 986 0 1:1:2:67:76:51:67 KMT2A\LOC101929089

Mère chr11:118519348-118520334 2 1860 NO 986 0 1:1:2:31:31:31:31 KMT2A\LOC101929089

Cas clinique 5

Sample: 2074415970_MG23877 (patient) ▼

CNV Analysis: CNVExome - 2074415970_MG23877 (May 25, 2022) ▼

CNVs 16 / 130

Filters

OMIM morbid only ☒

Size: min kb 0 - max kb 2492,743

Sample frequency: min % 0 - max % 100

1 to 10 of 16 < 1 2 >

VKB	Chr	Cytobands	Size	Sample freq.	Type	OMIM
New	1	q31.1	56.76kb	0.1%	↓ -1	1
New	1	q31.3	57.93kb	37.5%	↓ -2	2
New	1	q32.2	8.08kb	11%	↓ -2	1
New	2	q23.3	4.66kb	3.8%	↓ -2	1
New	4	q13.2	31.88kb	43.6%	↓ -1	1
New	4	q22.3	1.21kb	1.3%	↓ -2	1
3	5	p15.2	12.9kb	0.1%	↑ +1	1
New	6	p21.32	60.25kb	0.9%	↓ -1	1
New	10	q22.3	1.3kb	18.3%	↓ -2	1
3	11	q23.3	1.22kb	0.1%	↓ -1	1



Cas clinique 5

- fille de 3 ans présentant une DI légère syndromique avec dysmorphie : épicanthus, ptosis, hypertélorisme, synophris, columelle courte, agénésie d'une incisive. Suspicion de Baraitser Winter, dysmorphie compatible. Parents non apparentés originaires de France/Asie. Agénésie d'une molaire chez la mère et quelques difficultés et 1 FCS, pas d'autres antécédent notable. ACPA normale. Grossesse en cours vers 22SA.
- JM: del exon 32 et 33 de KMT2A seq[GRCh38] chr11:118519348-118520334x1 mat, pas polymorphe DGV, omim : AD sd wiedeman steinert avec des elements compatibles (hypertelorisme, epicanthus, synophris, anomalie dentaire...) mais mère DI ? ou mosaïque ?, hgmd : stop/fs/splice et missense patho dont qq del exoniques exons 2-10, revoir le Pt de la mère et de la patiente cf PMID: 33783954, selon a verifier en qPCR avant de rendre eventuellement

Cas clinique 5

- fille de 3 ans présentant une DI légère syndromique avec dysmorphie : épicanthus, ptosis, hypertélorisme, synophris, columelle courte, agénésie d'une incisive. Suspicion de Baraitser Winter, dysmorphie compatible. Parents non apparentés originaires de France/Asie. Agénésie d'une molaire chez la mère et quelques difficultés et 1 FCS, pas d'autres antécédent notable. ACPA normale. Grossesse en cours vers 22SA.
-
- del exon 32 et 33 de KMT2A seq[GRCh38] chr11:118519348-118520334x1 mat
 - Staff : Le prescripteur avait aussi évoqué un syndrome de Wiedemann-Steinert en fait
 - Rétro-phénotypage chez la mère et avis centre expert : phénotypes pourraient être concordants

Cas clinique 5

- fille de 3 ans présentant une DI légère syndromique avec dysmorphie : épicanthus, ptosis, hypertélorisme, synophris, columelle courte, agénésie d'une incisive. Suspicion de Baraitser Winter, dysmorphie compatible. Parents non apparentés originaires de France/Asie. Agénésie d'une molaire chez la mère et quelques difficultés et 1 FCS, pas d'autres antécédent notable. ACPA normale. Grossesse en cours vers 22SA.

- del exon 32 et 33 de KMT2A seq[GRCh38] chr11:118519348-118520334x1 mat
- Staff : Le prescripteur avait évoqué un syndrome de Wiedemann-Steinert en fait
- Rétro-phénotypage chez la mère et avis centre expert : phénotypes pourraient être concordants

Qu'auriez vous rendu ?

Cas clinique 5

- fille de 3 ans présentant une DI légère syndromique avec dysmorphie : épicanthus, ptosis, hypertélorisme, synophris, columelle courte, agénésie d'une incisive. Suspicion de Baraitser Winter, dysmorphie compatible. Parents non apparentés originaires de France/Asie. Agénésie d'une molaire chez la mère et quelques difficultés et 1 FCS, pas d'autres antécédent notable. ACPA normale. Grossesse en cours vers 22SA.

- del exon 32 et 33 de KMT2A seq[GRCh38] chr11:118519348-118520334x1 mat
- Rétro-phénotypage chez la mère et avis centre expert : phénotypes pourraient être concordants
- Vu le terme avancé de la grossesse, rendu CR négatif en signalant ce VSI.

Explorations complémentaires ?

Cas clinique 5

- KMT2A
 - LYSINE-SPECIFIC METHYLTRANSFERASE 2A; KMT2A
 - The KMT2A gene, or MLL, encodes a DNA-binding protein that methylates histone H3 (see [602810](#)) lys4 (H3K4)
- impliqué dans la méthylation des histones
- EPISIGNATURE

Cas clinique 5

- fille de 3 ans présentant une DI légère syndromique avec dysmorphie : épicanthus, ptosis, hypertélorisme, synophris, columelle courte, agénésie d'une incisive. Suspicion de Baraitser Winter, dysmorphie compatible. Parents non apparentés originaires de France/Asie. Agénésie d'une molaire chez la mère et quelques difficultés et 1 FCS, pas d'autres antécédent notable. ACPA normale. Grossesse en cours vers 22SA.
-
- del exon 32 et 33 de KMT2A seq[GRCh38] chr11:118519348-118520334x1 mat
 - Retro-phenotyping chez la mère et avis centre expert : phénotypes pourraient être concordants
 - Vu le terme avancé de la grossesse, rendu CR négatif en signalant ce VSI.
 - Enquête familiale : de novo chez la mère
 - Episignature : confirme le diagnostic chez la patiente et sa mère
 - Réinterprétation : CR positif classe 5

Cas clinique 6

- Foetus à 24SA+1J (DDG 22/02/2022)
- syndrome polymalformatif : agénésie du corps calleux, colpocéphalie minime, petite ouverture postérieure du V4, vésicule biliaire non vu.
- Mère avec Syndrome de Morsier (dysplasie septo-optique avec atrophie optique gauche, agénésie septum inter ventriculaire et une schizencéphalie operculaire gauche), pas de bilan génétique fait.
- ACPA en cours.

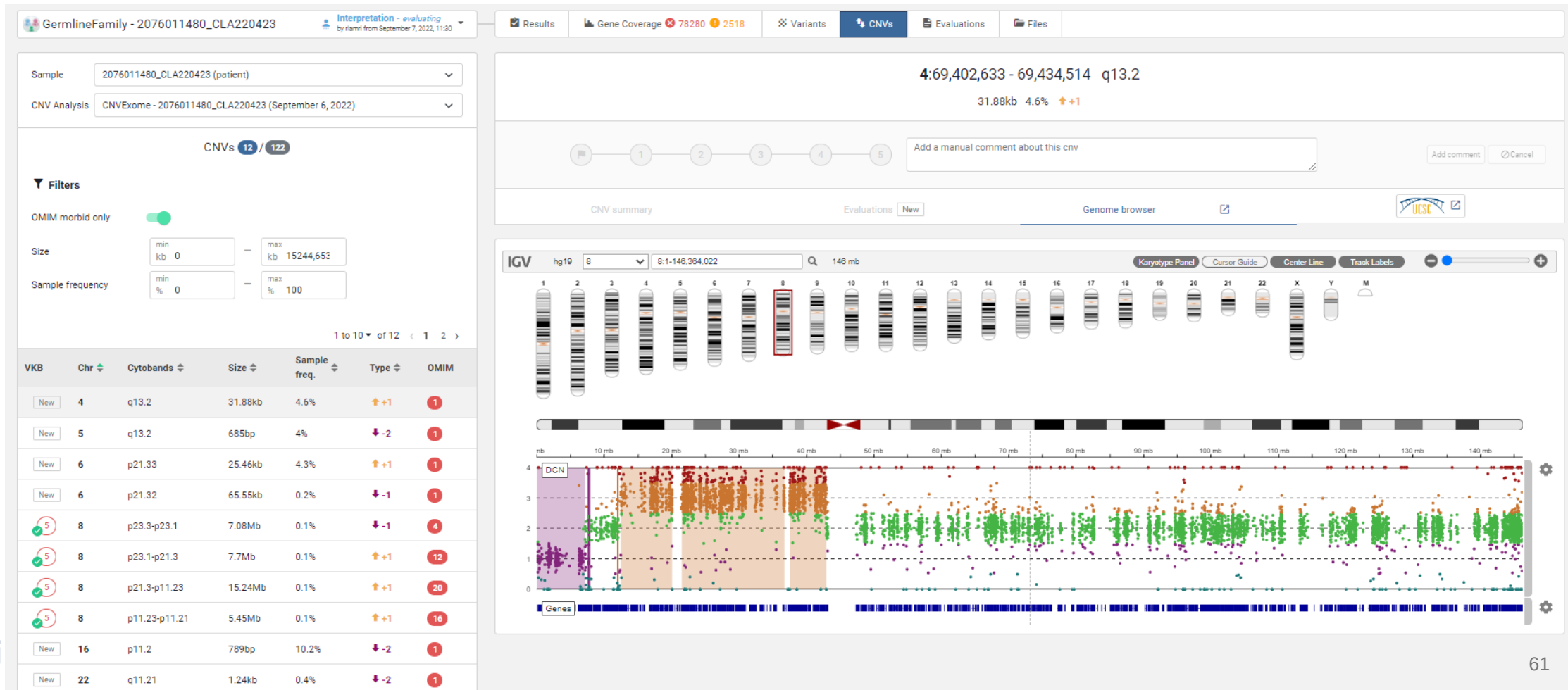
Cas clinique

→ ACPA et exome lancés en parallèle car terme avancé de la grossesse

Cas clinique

→ ACPA et exome lancés en parallèle car terme avancé de la grossesse

Inv dup del(8p) détecté en ACPA, exome annulé



Conclusion

- Méthode bio-informatique pour détecter les CNV

Basé sur le profil des profondeurs de lectures des exons : détection de gain ou perte

- Apport diagnostique ++
- Permet de revenir sur des données d'ACPA avec les connaissances actualisées
- Perspective: Génome : plusieurs méthodes possibles pour les CNV mais aussi les SV





Biomnis



MERCI DE VOTRE ATTENTION



Remerciements :

- équipe de la BU génétique exome
- tous les prescripteurs qui ont contribué à ces résultats

Contact : jeremiemortreux@eurofins-biomnis.com