

# FIBROSES PULMONAIRES FAMILIALES

C. KANNENGIESSER (Hôpital Bichat, Paris)  
H. NUNES (Hôpital Avicenne, Bobigny)

Journée SPIF du 17 novembre 2012  
**LA PNEUMOLOGIE DANS LES GENES**

# Introduction

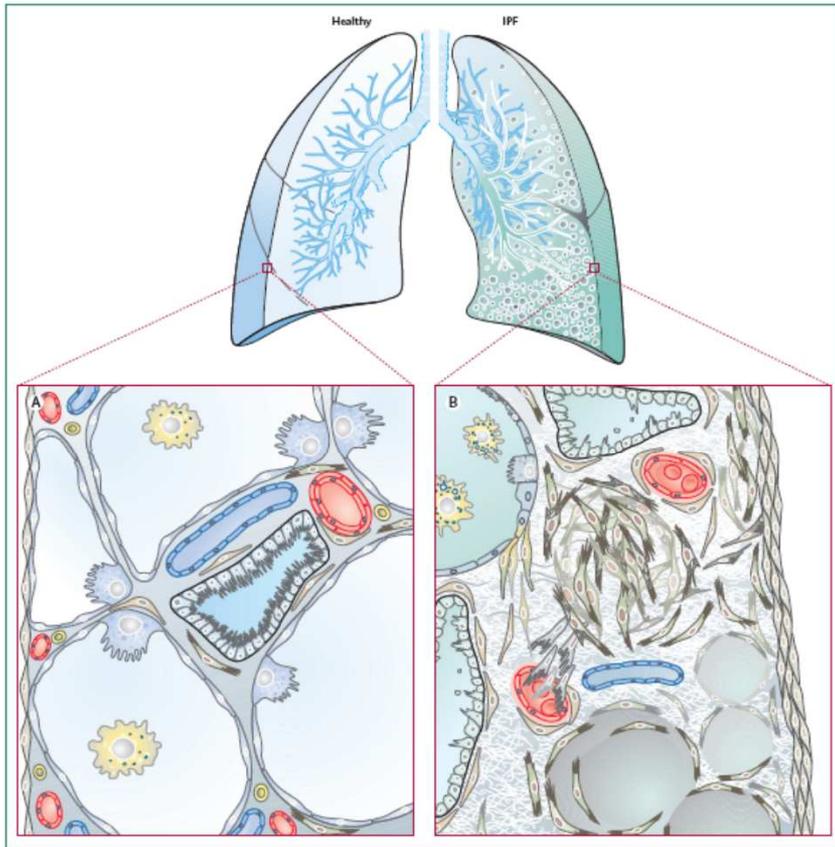
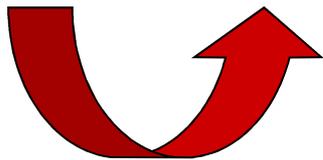


Figure 2. A healthy lung and a lung with idiopathic pulmonary fibrosis. Whereas the healthy lung shows a normal macroscopic and microscopic lung architecture, the lung with idiopathic pulmonary fibrosis shows a heterogeneous pattern, with normal and fibrotic regions alongside areas of honeycombing with subpleural thickening, mostly in the lower lobes. (A) Magnification of the alveolar structure, with conserved alveolar walls and an intact bronchial and alveolar epithelial cell layer. (B) Injured epithelium with hyperplastic and apoptotic changes and

(Fernandez, Lancet 2012)



**Facteurs génétiques ?**

La fibrose pulmonaire idiopathique FPI (*Idiopathic pulmonary fibrosis*, OMIM #138500) Forme la plus commune de pneumonie interstitielle diffuse (PID) idiopathique.

**Sous-groupe correspondant à des formes monogéniques de transmission dominante: mutations de TERT, TERC, SFTPC ou SFTPA2 dans 20% des formes familiales et plus rarement dans les cas sporadiques**

# Physiopathologie de la maladie

Secondaire à une dysfonction des **cellules épithéliales alvéolaires** entraînant une **activation** et un **recrutement de fibroblastes**, aboutissant à la **destruction du tissu pulmonaire**.

• **Formes familiales de fibrose secondaires à une mutation sur le gène *SFTPC* codant la protéine C du surfactant**, protéine dont l'expression est restreinte aux pneumocytes de type 2 dans l'épithélium alvéolaire.

Mutations → Défaut de maturation de la SP-C stress du RE → accumulation au sein des cellules épithéliales, → à leur activation, voire à leur mort par apoptose.

• **Formes sporadiques de fibrose** : lésion épithéliale induite par l'inhalation de **tabac** ou d'**agents toxiques**, voire à des **agents infectieux**, notamment **viraux**.

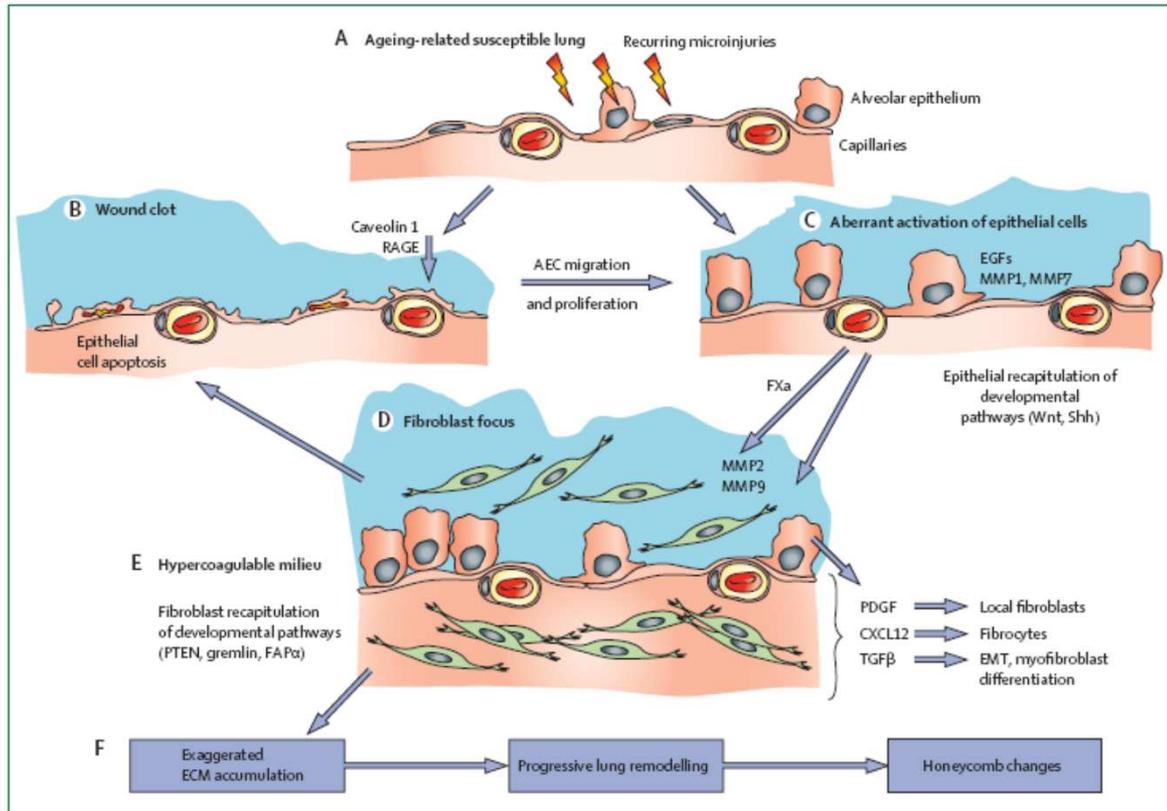


Figure 4: Proposed mechanisms involved in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis

(King TE, lancet 2011) seminar

# Formes génétiques de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

- Notion de **cas familial de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)**

Pas de définition consensuelle.

= présence d'au moins 2 cas de FPI ou d'au moins un cas de FPI et d'une pneumopathie interstitielle idiopathique, apparentés.

→ ***Définition à revoir ? (spectre clinique des téloméropathies plus large)***

- FPI familiale :

- dans 0.5% à 2.2% des cas de FPI en Grande Bretagne

- dans 3.3 à 3.7% des cas de FPI en Finlande où un effet fondateur a été mis en évidence parmi les familles de FPI (Hodgson, et al., Thorax, 2002; Marshall, et al., Thorax, 2000).

- Données françaises : COFI cohorte

- Sous-groupe de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) correspondant à des **formes monogéniques de transmission dominante** (pour revue, (Lawson, et al., 2011)

Environ 20% des formes sont « expliquées » par des **mutations** de *TERT*, *TERC*, *SFTPC* ou *SFTPA2*.

## Gènes associés à ce jour à la FPI familiale

Gène	Localisation	complexe protéique	Autres pathologies associées	Référence OMIM	Mode de transmission	Type de variation
<b><i>TERT</i></b>	5p15.33	Télomère	Dyskératose	187270	Monogénique	Mutation
<b><i>TERC</i></b>	3q26.2		Dyskératose	602322	Monogénique	Mutation
<b><i>SFTPC</i></b>	8q21	Surfactant	Défaut en protéine C	610913	Monogénique	Mutation
<b><i>SFTPA2</i></b>	10q22.3		FPI <u>et</u> cancer du poumon	178642	Monogénique	Mutation
<b><i>ELMOD2</i></b>	4q31.1	?	NON	610196	Monogénique	Absence de mutation Locus identifié par liaison
<b><i>MUC5B</i></b>	11p15.5	Mucine	NON	600770	Polygénique	Polymorphisme

## Gènes associés à ce jour à la FPI familiale

Gène	Localisation	complexe protéique	Autres pathologies associées	Référence OMIM	Mode de transmission	Type de variation
<i>TERT</i>	5p15.33	Télomère	Dyskératose	187270	Monogénique	Mutation
<i>TERC</i>	3q26.2		Dyskératose	602322	Monogénique	Mutation
<i>SFTPC</i>	8q21	Surfactant	Défaut en protéine C	610913	Monogénique	Mutation
<i>SFTPA2</i>	10q22.3		FPI <u>et</u> cancer du poumon	178642	Monogénique	Mutation
<i>ELMOD2</i>	4q31.1	?	NON	610196	Monogénique	Absence de mutation Locus identifié par liaison
<i>MUC5B</i>	11p15.5	Mucine	NON	600770	Polygénique	Polymorphisme

## Mutations dans les gènes *TERT* et *TERC*

**Des mutations du gène *TERT*** codant la télomérase ont été recherchées dans les cas familiaux de FPI après la mise en évidence d'une liaison génétique en 5p15 au sein de 2 grandes familles caucasiennes, puis dans le **gène *TERC*** codant la sous unité ribosomique de TERT (Tsakiri, et al., PNAS, 2007).

➤ Mutations hétérozygotes dans les gènes *TERT* et *TERC*

**-environ 20% des formes familiales** (Armanios, et al., NEJM, 2007; Tsakiri, et al., PNAS, 2007) **-et plus rarement dans les cas sporadiques** (2.2% des cas sporadiques) (Tsakiri et al., PNAS, 2007 ).

Implication des mutations des gènes *TERT* et *TERC* dans la survenue de la **dyskératose congénitale** (DC, OMIM 127550) (la fibrose pulmonaire est une des caractéristiques de la DC).

• **dyskératose congénitale (DC)**, maladie très **polymorphe sur le plan clinique**, et dont certains symptômes cliniques apparaissent tardivement, rendant son diagnostic clinique difficile.

**Hétérogénéité génétique** : huit gènes identifiés à ce jour, dont la plupart codent des composants de la télomérase impliqués dans le **maintien de la longueur des télomères**

• **Syndromes de diminution des télomères, « télomèroopathies »** :

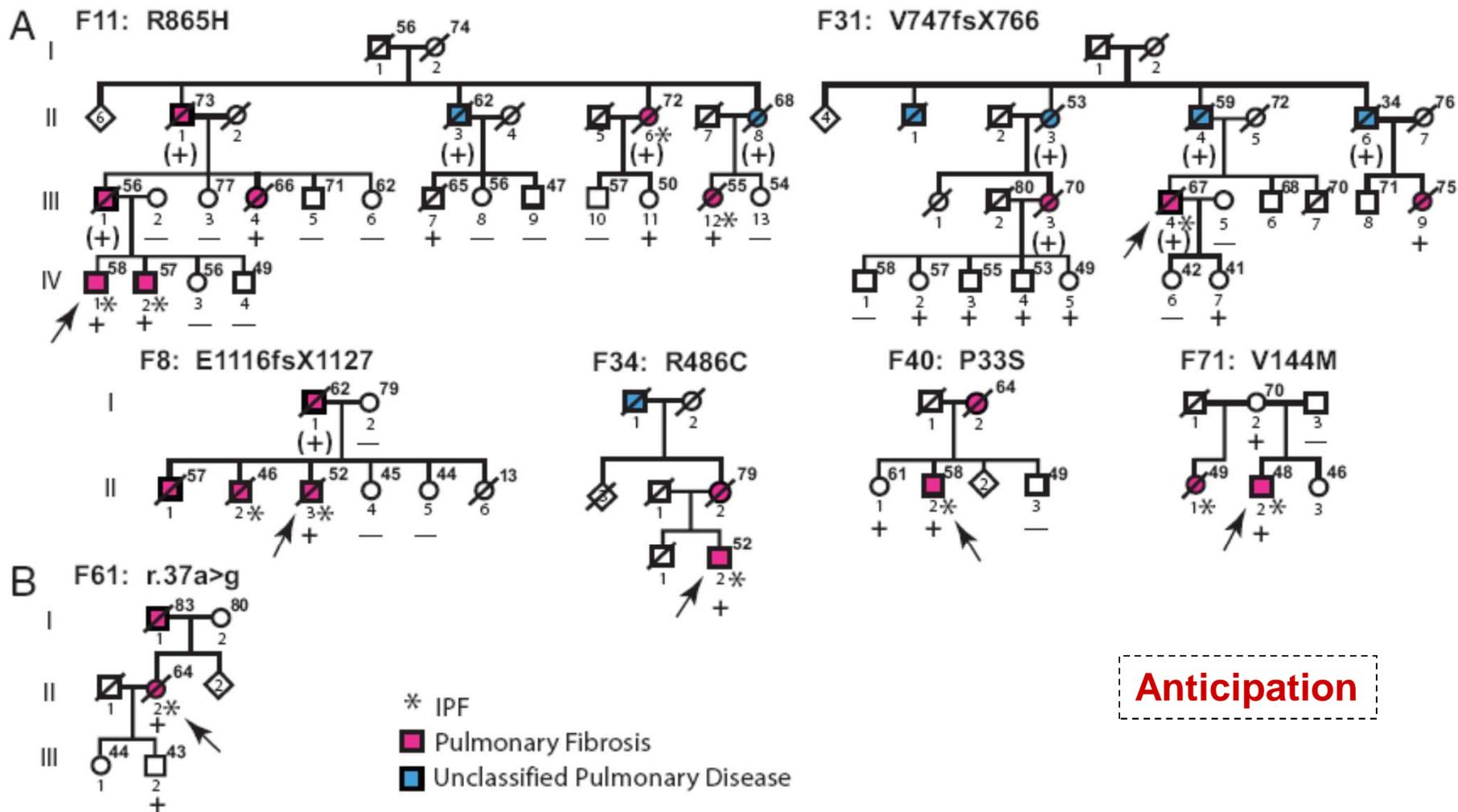
Spectres cliniques (plus large que DC et FPI) :

pathologie hématologique (moelle osseuse) et/ou hépatique

Revue : « Syndromes of telomeres shortening » (Armanios, Annu Rev Genomics Hum Genet 2009). « the telomere syndrome » (Armanios, Nature Rev Genet 2012 )



Papiers princeps (Tsakiri et al, PNAS, 2007; Armanios et al., NEJM, 2007)



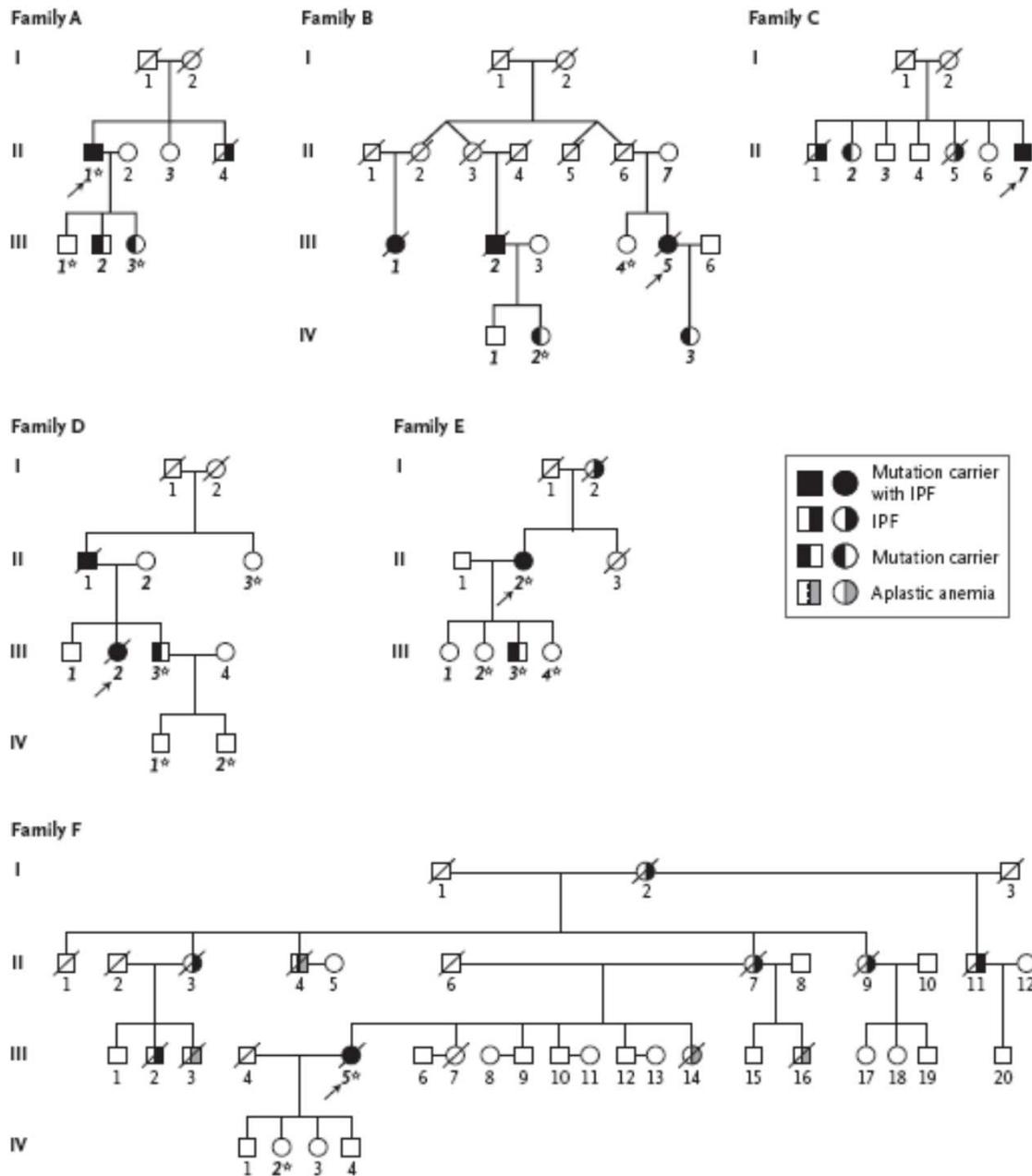


Figure 1. Pedigrees of Six Probands with Telomerase Mutations.

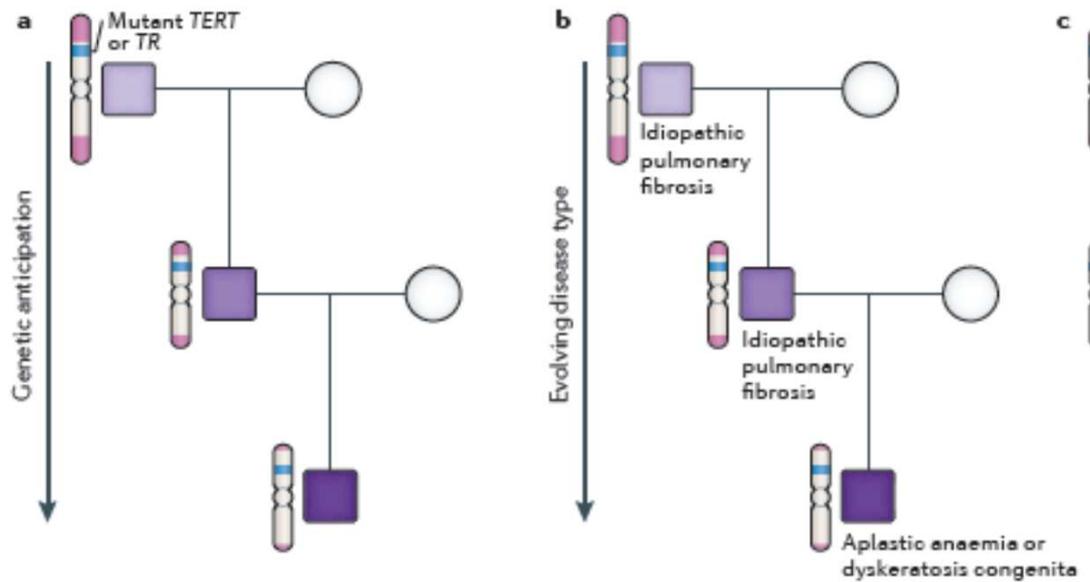


Figure 3 | Unique genetics of autosomal-dominant telomere syndrom

D'après Armanios, Nature Rev Genet 2012 (review)

***Définition à revoir ?***

Family	DNA change	AA change	Subject	Pulmonary disease				FVC, %	DLco, %	Osteoporosis or Osteopenia	Anemia	Cancer	Other
				Diagnosis	Smoker								
TERT mutations													
F8 <sup>†</sup>	c.3346_3522del	E1116fsX1127	I.1	Fibrosis	+						+	Lymphoma	
			II.1	Fibrosis	?								
			II.2	IPF	+	52							
F11	c.2594G>A	R865H	II.3	IPF	+	62	51						
			II.1	Fibrosis	+								
			II.3	Suspected TB	+								
			II.6	IPF	—	51			+	+		Basal cell	
			II.8	Chronic dyspnea	—								
			III.1	Fibrosis	+								
			III.4	Fibrosis	+	43			+	+			
			III.7	None	—							+	
F31	c.2240delT	V747fsX766	III.12	IPF	—	42	27					Breast	
			IV.1	IPF	+	106	61		+				
			IV.2	IPF	+	70	50		+				
			II.1	Respiratory failure	?								
			II.3	Suspected TB	?								
F34 <sup>†</sup>	c.1456C>T	R486C	II.4	Emphysema	+								
			II.6	Pneumonia	+								
			III.3	Fibrosis	—	39			+	+			
			III.4	IPF	+	72	31						Lymphoma
			III.9	Fibrosis	—	69*	52		+				
F40	c.97C>T	P335	I.1	Suspected TB	?								
			II.2	Fibrosis	?								
F71	c.430G>A	V144M	III.2	IPF	+	74	47			+			
			I.2	Fibrosis	+								
Sporadic	c.2593C>T	R865C	II.1	None	—					+			
			II.2	IPF	+	42	31						
F61	r.37a>g		II.1	IPF/Chronic HP	+	56	42			+			
			II.2	IPF	—	41	25		+	+			Neutropenia
TERC mutation													
F61	r.37a>g		I.1	Fibrosis	?								
			II.2	IPF	+	57	14		+				
			III.2	Dyspnea and cough	+	69	65						

Pulmonary function test measurements were obtained prior to lung transplantation. FVC, forced vital capacity; DLco, diffusing capacity for carbon monoxide;

HP, hypersensitivity pneumonitis; ?, unknown; +, yes; —, no; TB, tuberculosis.

\*TLC (total lung capacity) measurement reported.

<sup>†</sup>All families are Caucasian, except F8 and F34, who are Hispanic.

<sup>‡</sup>Diagnosis of osteoporosis/osteopenia made prior to or in the absence of treatment with steroids.

(Tsakiri et al., PNAS, 2007)

## Syndromes de diminution des télomères, « téloméropathies »

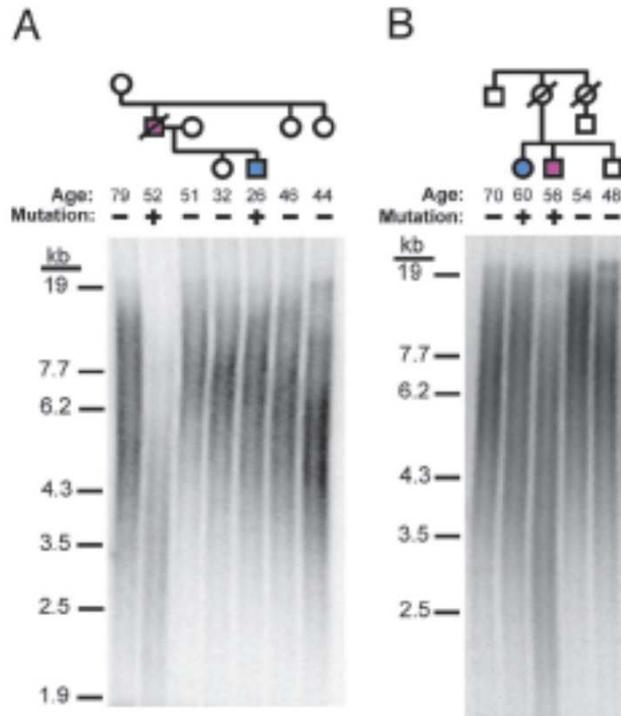
Type de cellules ou tissus	Manifestations cliniques chez l'homme présentant une téloméropathie
<i>Cellules à capacité proliférative élevée (High-turnover tissues)</i>	
<b>Peau</b>	<b>Cheveux gris précoce = canitie</b>
<b>Moelle osseuse</b>	<b>Anémie aplastique</b>
Systeme immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infections opportunistes</li> <li>• immunodéficience des cellules B, T et NK</li> </ul>
Intestin	Entérocolite
<i>Cellules à capacité proliférative lente (Slow-turnover tissues)</i>	
Poumon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• emphysème d'apparition précoce</li> <li>• FPI</li> </ul>
<b>Foie</b>	<b>Cirrhose, fibrose hépatique cryptogénique (Calado, Plos One, 2009)</b>
Os	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostéoporose</li> <li>• Nécrose non vasculaire</li> </ul>
<i>Cancer</i>	
Différents tissus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancers épithéliaux (peau et autres)</li> <li>• <b>Cancers hématologiques (SMD et LMA)</b></li> </ul>

D'après Armanios,, Nature Rev Genet 2012 (review)

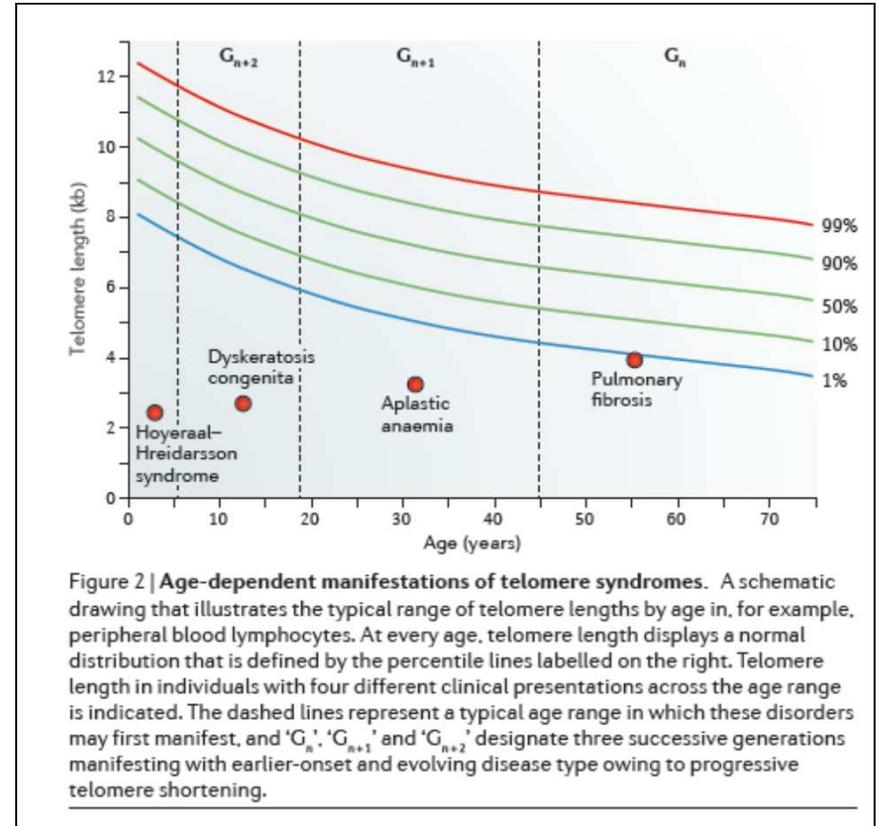
# TERT, mutations et variant

## • Mutations rares de *TERT* perte de fonction

### Diminution de la taille des télomères



Tsakiri et al., PNAS, 2007



Armanios,, Nature Rev Genet 2012 (review)

## • Variant fréquent de *TERT*

Un variant fréquent de *TERT* associé à la FPI dans une étude d'association (Mushiroda, J Med Genet. 2008)

## Gènes associés à ce jour à la FPI familiale

Gène	Localisation	complexe protéique	Autres pathologies associées	Référence OMIM	Mode de transmission	Type de variation
<b><i>TERT</i></b>	5p15.33	Télomère	Dyskératose	187270	Monogénique	Mutation
<b><i>TERC</i></b>	3q26.2		Dyskératose	602322	Monogénique	Mutation
<b><i>SFTPC</i></b>	8q21	Surfactant	Défaut en protéine C	610913	Monogénique	Mutation
<b><i>SFTPA2</i></b>	10q22.3		FPI <u>et</u> cancer du poumon	178642	Monogénique	Mutation
<b><i>ELMOD2</i></b>	4q31.1	?	NON	610196	Monogénique	Absence de mutation Locus identifié par liaison
<b><i>MUC5B</i></b>	11p15.5	Mucine	NON	600770	Polygénique	Polymorphisme

# Gènes du surfactant et Stress du réticulum endoplasmique

*SFTPC* et *SFTPA2* impliqués plus rarement dans la survenue des FPI familiales.

- **Mutations de *SFTPC*** (à l'état hétérozygote) entraînant un défaut en protéine C du surfactant -identifiées chez **des enfants** présentant une insuffisance respiratoire ou une pathologie pulmonaire interstitielle chronique de cause inconnue (Guillot, et al., J med Genet, 2009; Nogee, et al., Chest, 2002; Nogee, et al., NEJM, 2001); revue d' (Ono, et al., Eur Respir J, 2011).

- Soit **52 cas ou familles** rapportés à ce jour dont 14 grandes familles (revue d' (Ono, et al., Eur Respir J, 2011).

- A l'âge **adulte**, manifestation des signes de fibroses pulmonaires.

- Mutations de *SFTPC* retrouvées chez 25% de cas d'une cohorte hollandaise de **20 sujets adultes** présentant une FPI familiale (van Moorsel, et al., AJRCCM, 2010).

- Une mutation de *SFTPC* rapportée chez **une femme adulte** présentant un syndrome combinant une fibrose pulmonaire et un emphysème (Cottin, et al., Thorax, 2011).

- **Mutations de *SFTPA2*** codant la protéine A2 du surfactant (à l'état hétérozygote) dans 2 familles présentant des FPI et des carcinomes bronchoalvéolaires (Wang, et al., Am J Hum Genet, 2009).

- Et aussi des **mutations de *ABCA3*** (ATP-BINDING CASSETTE 3 ) transporteur des phospholipides du surfactant

- Détresse respiratoire néonatale, mode AR)

- UIP (1 adolescent Young, Chest 2008)

- Gène modificateur des porteurs de mutations *SFTPC* (Bullard, Ped Res, 2007)

## Gènes associés à ce jour à la FPI familiale

Gène	Localisation	complexe protéique	Autres pathologies associées	Référence OMIM	Mode de transmission	Type de variation
<b><i>TERT</i></b>	5p15.33	Télomère	Dyskératose	187270	Monogénique	Mutation
<b><i>TERC</i></b>	3q26.2		Dyskératose	602322	Monogénique	Mutation
<b><i>SFTPC</i></b>	8q21	Surfactant	Défaut en protéine C	610913	Monogénique	Mutation
<b><i>SFTPA2</i></b>	10q22.3		FPI <u>et</u> cancer du poumon	178642	Monogénique	Mutation
<b><i>ELMOD2</i></b>	4q31.1	?	NON	610196	Monogénique	Absence de mutation Locus identifié par liaison
<b><i>MUC5B</i></b>	11p15.5	Mucine	NON	600770	Polygénique	Polymorphisme

## Gène *ELMOD2*

- Mise en évidence d' un locus comportant **2 gènes candidats** de fonction inconnue dont seul le gène ***ELMOD2*** est exprimé dans le poumon par une étude de liaison sur **17 familles finlandaises de FPI** (Hodgson, et al., AJHG, 2006).
- Expression d'*ELMOD2* dans les biopsies de poumon de patients atteint de FPI diminuée par rapport aux contrôles.
- Aucune mutation dans ce gène chez les familles en séquençage direct (Hodgson, et al., AJHG, 2006).
- Implication d'*ELMOD2* dans la réponse antivirale médiée par TLR3 (Toll-like receptor 3) (Pulkkinen, et al., FASEB, 2010).
- Pubmed 11/11/12 : rien de nouveau

## Gènes associés à ce jour à la FPI familiale

Gène	Localisation	complexe protéique	Autres pathologies associées	Référence OMIM	Mode de transmission	Type de variation
<b><i>TERT</i></b>	5p15.33	Télomère	Dyskératose	187270	Monogénique	Mutation
<b><i>TERC</i></b>	3q26.2		Dyskératose	602322	Monogénique	Mutation
<b><i>SFTPC</i></b>	8q21	Surfactant	Défaut en protéine C	610913	Monogénique	Mutation
<b><i>SFTPA2</i></b>	10q22.3		FPI <u>et</u> cancer du poumon	178642	Monogénique	Mutation
<b><i>ELMOD2</i></b>	4q31.1	?	NON	610196	Monogénique	Absence de mutation Locus identifié par liaison
<b><i>MUC5B</i></b>	11p15.5	Mucine	NON	600770	Polygénique	Polymorphisme

## MUC5B

**RAPPEL** : *MUC5B* code un membre de la famille protéique des mucines entrant dans la composition des sécrétions de type mucus, entre autre, pulmonaire.

• **Association d'un polymorphisme dans le promoteur de *MUC5B*, rs 35705950 à la pneumonie interstitielle familiale et à la FPI** (Seibold, et al., NEJM, 2011; Zhang, et al., NEJM, 2011).

= Association de l'allèle minoritaire (retrouvé en excès chez les malades par rapport aux contrôles) à une augmentation de l'expression de *MUC5B* codant un membre de la famille protéique des mucines entrant dans la composition des sécrétions de type mucus, entre autre, pulmonaire.

**Table 1.** Additive Genotypic Associations of *MUC2*, *MUC5AC*, and *MUC5B* Single-Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Subjects with Familial Interstitial Pneumonia or Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Controls.\*

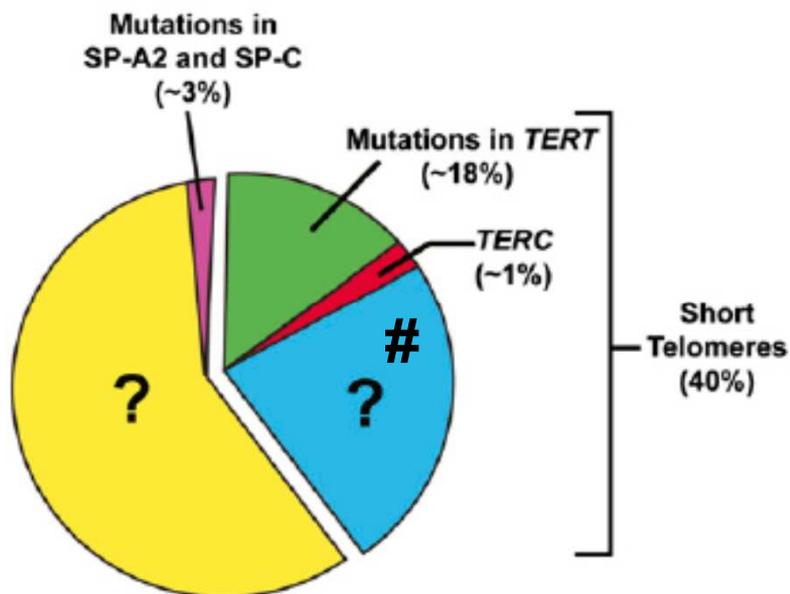
SNP	Nucleotide and Amino Acid Change	Mucin Region	Nucleotide Position†	Minor-Allele Frequency			Genotypic Association Test			
				FIP (N=83)	IPF (N=492)	Controls (N=322)	Odds Ratio for FIP (95% CI)	P Value	Odds Ratio for IPF (95% CI)	P Value
rs35705950	G→T	<i>MUC5B</i> promoter	1241221	33.8	37.5	9.1	6.2 (3.7–10.4)	3.7×10 <sup>-12</sup>	8.3 (5.8–11.9)	4.6×10 <sup>-31</sup>

Seibold, et al., NEJM, 2011

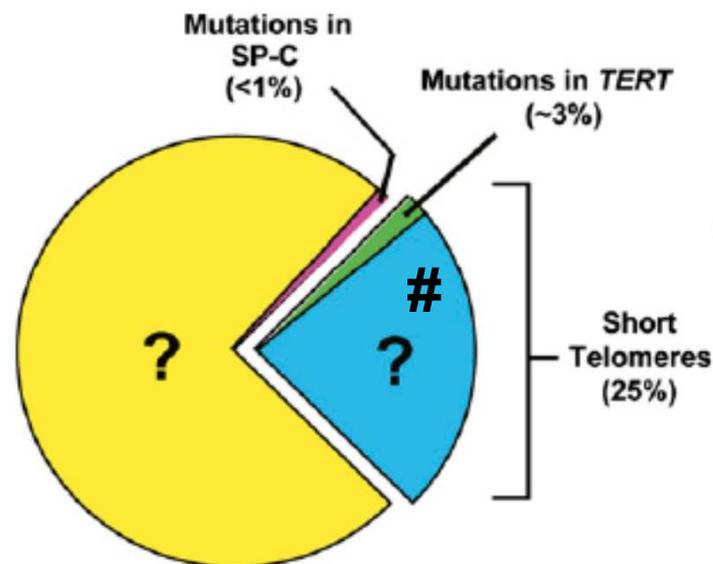
# Perspectives

80% des formes familiales restent inexplicées

## Familial Pulmonary Fibrosis



## Sporadic Pulmonary Fibrosis



(Garcia 2011)

# **diminution de la taille des télomères** dans les formes familiales de FPI inexplicée (24%), et dans les cas sporadiques (10 à 26%) (Alder, et al., 2008; Cronkhite, et al., 2008).

? **Mode d'hérédité dominant avec hétérogénéité de locus génétique et pénétrance incomplète**