

PROTCOLE NATIONAL  
DE DIAGNOSTIC  
ET DE SOINS

---

2022

**FIBROSES PULMONAIRES GÉNÉTIQUES  
DE L'ADULTE**

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination des  
**Pr Raphaël BORIE & Pr Bruno CRESTANI**

- ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE -

Centre de Référence  
des maladies pulmonaires rares

( OrphaLung )



Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies pulmonaires rares – OrphaLung. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Fibroses pulmonaires génétiques de l'adulte ».

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence [www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr) et sur le site de la filière [www.respifil.fr](http://www.respifil.fr)

# Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	5
<b>1 Prévalence des mutations des gènes liés aux télomères : principales cohortes rapportées.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Prévalence des mutations des gènes dans la voie du surfactant : principales cohortes rapportées.....</b>	<b>8</b>
<b>3 Annexes .....</b>	<b>9</b>
3.1 Recherche documentaire et sélection des articles	9
3.1.1 Recherche documentaire	9
3.1.2 Critères de sélection des articles	9
3.2 Liste des participants	10
<b>4 Références bibliographiques .....</b>	<b>11</b>

## Liste des abréviations

BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
DKC	Dyskératose congénitale
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
FPF	Fibrose pulmonaire familiale
HAS	Haute Autorité de Santé
HPS	Syndrome d'Hermansky-Pudlak
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PIC	Pneumopathie interstitielle commune
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PR-PID	PID associée à une Polyarthrite rhumatoïde
SRG	<i>Surfactant-related genes</i> (gènes de la voie du surfactant)
TRG	<i>Telomere-related genes</i> (gènes liés aux télomères)
WGS	Séquençage Génome Complet
WES	Séquençage Exome Complet

## Préambule

Le PNDS sur la fibrose pulmonaire idiopathique a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'essentiel des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Argumentaire

# 1 Prévalence des mutations des gènes liés aux télomères : principales cohortes rapportées

Premier auteur	Année	Nombre de patients	Phénotype de la population	Genes Analysés	Technologie	Principaux résultats
Armanios [1]	2007	73	FPF	<i>TERT</i> et <i>TERC</i>	Séquençage direct	6 porteurs (15%) d'une mutation <i>TERT</i> ou <i>TERC</i>
Tsakiri [2]	2007	90	FPF (n=46) et PID sporadiques (n=44)	<i>TERT</i> et <i>TERC</i>	Séquençage direct	7 mutations <i>TERT</i> (7,7%) et 1 <i>TERC</i> (1,1%), 7 dans FPF (15,2%) et 1 dans les PID sporadiques (2,2%)
Parry [3]	2011	10	FPF ou PID et insuffisance médullaire familiale	<i>TERT</i> et <i>TERC</i>	Séquençage direct	10 porteurs de mutations <i>TERT</i> (7) ou <i>TERC</i> (3)
Cogan [4]	2015	188	FPF	<i>RTEL1</i>	WES (n=23) et Séquençage direct (n=163)	9 porteurs (4,7%) de mutations <i>RTEL1</i>
Kannengiesser*[5]	2015	35	FPF	<i>RTEL1</i>	WES	4 porteurs de mutations <i>RTEL1</i>
Stanley [6]	2015	292	BPCO	<i>TERT</i> et <i>TERC</i>	WES	3 porteurs de mutations <i>TERT</i>
Stuart [7]	2015	99	FPF	<i>PARN</i> et <i>RTEL1</i>	WES	6 porteurs de mutations <i>PARN</i> (6%) et 5 <i>RTEL1</i> (5%)
Borie [8]	2016	237	153 FPF et 84 télomère syndrome	<i>TERT</i> et <i>TERC</i>	Séquençage direct	40 porteurs (16,8%) de mutations <i>TERT</i> ou <i>TERC</i> , un âge jeune, une macrocytose, ou une thrombopénie étaient associées à la présence de mutations, PID hétérogènes, y compris PID secondaires
Newton [9]	2016	115	PID et porteurs d'une mutation d'un TRG	<i>TERT</i> , <i>TERC</i> , <i>RTEL1</i> , <i>PARN</i>	Séquençage direct	PID hétérogènes, y compris PID secondaires. Les patients avec des mutations <i>TERC</i> étaient plus jeunes (51 ans) que les patients avec mutations <i>PARN</i> (64 ans) et présentent plus de maladies hématologiques
Juge [10]	2017	101	PR-PID	<i>TERT</i> , <i>TERC</i> , <i>PARN</i> <i>RTEL1</i> , <i>SFTPC</i>	WES	12 porteurs (11,8%) de variants rares de <i>TERT</i> , <i>RTEL1</i> , <i>PARN</i> ou <i>SFTPC</i>
Petrovski [11]	2017	262	PID transplantées PF (81,3% de FPI) sporadiques (87%)	<i>TERT</i> , <i>RTEL1</i> <i>PARN</i>	WES	31 porteurs de variants rares de TRG (11,8%) : <i>TERT</i> (5%) <i>RTEL1</i> (2,3%) ou <i>PARN</i> (2,7%)
Borie*[12]	2018	256	151 FPF ou téloméropathie et 101 PR-PID sans mutation <i>TERT</i> ou <i>TERC</i>	<i>RTEL1</i>	WES	17 porteurs de mutation <i>RTEL1</i> , PID hétérogènes, moins de maladies hématologiques par rapport aux mutations <i>TERT</i> ou <i>TERC</i>
Dressen [13]	2018	1739	3 études cliniques de FPI et 2 cohortes de PID	<i>TERT</i> , <i>TERC</i> , <i>PARN</i> et <i>RTEL1</i>	WES	149 porteurs (8,5%) d'un variant rare de <i>TERT</i> , <i>PARN</i> , <i>TERC</i> ou <i>RTEL1</i> , âge moyen de la maladie plus précoce (65,1 vs 67,1 ans), par rapport aux non porteurs
Popescu [14]	2018	42	FPI transplanté	Panel TRG	Séquençage direct	4 mutations TRG pathogènes parmi 15 variants TRG rares <i>TERT</i> (1), <i>RTEL1</i> (2) et <i>PARN</i> (1)

<b>Ley [15]</b>	2019	353	Pneumopathie d'hypersensibilité	<i>TERT, TERC, DKC1, PARN</i> et <i>TINF2</i>	Séquençage direct	33 porteurs (9,3%) d'un variant rare d'un TRG
<b>Van Batenburg [16]</b>	2020	32	FPI avec télomères courts	<i>TERT, RTEL1, TINF2, PARN, DKC1, TERC, NAF1</i>	WES	2 porteurs (6%) de mutations de <i>RTEL1</i> et 1 porteur (3%) de mutation <i>PARN</i>
<b>Alder [17]</b>	2021	431	FPI	<i>TERT, TERC, RTEL1, PARN, TINF2, NAF1, et DKC1</i>	WGS	36/149 porteurs d'un variant rare de TRG dans le groupe transplanté pulmonaire (24,2%) contre 33/282 dans le groupe non transplanté (11,7%), 20 variants pathogènes dans le groupe transplanté pulmonaire (13,4%) contre 11 dans le groupe non transplanté (3,9%)
<b>Van der Vis* [18]</b>	2021	99	FPF	<i>ACD, DKC1, PARN, RTEL1, TERC, TERT, TINF2</i> et <i>ZCCHC8</i>	WES	8 mutations <i>RTEL1</i> (8%), 1 <i>TERC</i> (1%), 7 <i>TERT</i> (7%) et 2 <i>ZCCHC8</i> (2%)
<b>Van Moorsel* [19]</b>	2021	221	FPF	Panel TRG	WES	35,8% mutations d'un TRG : 21,8% <i>TERT</i> , 2,7% <i>TERC</i> , 6,3% <i>RTEL1</i> , 3,2% <i>PARN</i> , 0,5% <i>TINF2</i> , 1,4% <i>ACD</i>
<b>Planas-Cerezales[20]</b>	2021	20	PID avant transplantation pulmonaire	Panel TRG	WES	55% mutations d'un TRG : 25% <i>RTEL1</i> , 15% <i>TERT</i> , 10% <i>DKC1</i> , 5% <i>PARN</i>
<b>Manali [21]</b>	2022	150	153 FPF, téloméropathie et PID d'âge jeune	Panel TRG	Séquençage direct et WES	19 porteurs d'un variant TRG pathogène (8 <i>TERT</i> , 5 <i>TERC</i> , 2 <i>RTEL1</i> , 2 <i>PARN</i> , 1 <i>NOP10</i> , et 1 <i>NHP2</i> )

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse, FPF : Fibrose Pulmonaire Familiale, PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune, PR-PID : PID associée à une Polyarthrite rhumatoïde, TRG : Gènes liés aux Télomères, WGS : Séquençage Génome Complet, WES : Séquençage Exome Complet, BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive, FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique.

\*Les patients de Kannengiesser et al. [5] sont inclus dans Borie et al. [12]. Une partie des patients de Van der Vis et al. [18] sont inclus dans Van Moorsel et al. [19].

## 2 Prévalence des mutations des gènes dans la voie du surfactant : principales cohortes rapportées

Premier auteur	Année	Nombre de patients	Phénotype de la population	Genes Analysés	Technologie	Principaux résultats
Lawson [22]	2004	135	PID adultes sporadiques	<i>SFTPC</i>	Séquençage direct	10 porteurs de variants rares, un seul variant pathogène (0,7%)
Cameron [23]	2005	116	PID de l'enfant	<i>SFTPC</i> , I73T	Séquençage direct	7 mutations de <i>SFTPC</i> (6,1%)
Bullard [24]	2007	325	PID de l'enfant	<i>SFTPC</i>	Séquençage direct	55 <i>SFTPC</i> (16,9%) mutations
Guillot [25]	2009	121	PID	<i>SFTPC</i>	Séquençage direct	10 patients avec mutation I73T et 8 patients avec d'autres mutations de <i>SFTPC</i>
Wang [26]	2009	59	FPF sans mutation <i>TERT</i> ou <i>TERC</i>	<i>SFTPA2</i>	Séquençage direct	2 familles avec mutations <i>SFTPA2</i> associées avec PID et cancer
van Moorsel [27]	2010	22	FPF	<i>SFTPC</i>	Séquençage direct	5 porteurs de mutation <i>SFTPC</i>
Turcu [28]	2013	427	PID de l'enfant	<i>SFTPC</i> , <i>ABCA3</i> , <i>SFTPB</i>	Séquençage direct	25 porteurs (5,8%) de mutations <i>SFTPB</i> , <i>SFTPC</i> ou <i>ABCA3</i> (0- 10 ans)
Flamein [29]	2012	47	PID de l'enfant	<i>ABCA3</i>	Séquençage direct	2 patients porteurs de mutations homozygotes, 5 hétérozygotes composites et 3 hétérozygotes, 5 sont décédés peu après la naissance et 5 ont présenté une PID chronique
Wambach [30]	2014	632	PID de l'enfant sans mutation <i>SFTPC</i> ou <i>SFTPB</i>	<i>ABCA3</i>	Séquençage direct	185 patients porteurs de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites (29,2%), les patients avec des mutations nulles/nulles sont décédés dans les 1 <sup>ers</sup> mois de vie, ceux avec des mutations non nulles avaient une présentation et une évolution variables
Kröner [31]	2015	595	PID de l'enfant	<i>SFTPC</i>	Séquençage direct	17 patients avec mutation <i>SFTPC</i>
van Moorsel [32]	2015	157	39 FPF et 118 PID sporadiques	<i>SFTPA2</i>	Séquençage direct	3 familles porteuses de mutations <i>SFTPA2</i> (7,7%), un patient avec PID sporadique (0,8%), mutations associées avec PID et cancer bronchique
Kroner [33]	2016	242	PID de l'enfant	<i>ABCA3</i>	Séquençage direct	40 patients porteurs de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites (16,5%)
Nathan [34]	2016	12	FPF	<i>SFTPA1</i> et <i>SFTPA2</i>	Séquençage direct	1 famille avec PID et cancer porteuse d'une mutation <i>SFTPA1</i>
Legendre [35]	2020	14	FPF porteurs de mutations <i>SFTPA1</i> ou <i>SFTPA2</i>	<i>SFTPA1</i> et <i>SFTPA2</i>	Séquençage direct	28 patients âge médian 45 ans (0,56-65 ans) avec des PID hétérogènes et cancer du poumon
van Moorsel* [19]	2021	221	FPF	Panel <i>SRG</i>	WES	7,9% mutations d'un gène de la voie du surfactant : 3,6% <i>SFTPC</i> , 2,3% <i>SFTPA2</i> , 1,4% <i>ABCA3</i> , 0,5% <i>HPS1</i>

\* Les patients de van Moorsel et al. 2010 et 2015 ont été inclus dans van Moorsel et al. 2021.



## 3 Annexes

### 3.1 Recherche documentaire et sélection des articles

#### 3.1.1 Recherche documentaire

<i>Sources consultées</i>	PubMed : <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a> Embase <a href="https://www.embase.com/">https://www.embase.com/</a>
<i>Période de recherche</i>	1945-2022
<i>Langues retenues</i>	Français / Anglais
<i>Mots clés utilisés</i>	Pulmonary fibrosis ; Genes
<i>Nombre d'études recensées</i>	Bibliographie totale = 5050
<i>Nombre d'études retenues</i>	PNDS : 174 Argumentaire : 35

#### 3.1.2 Critères de sélection des articles

Une recherche bibliographique ("Pulmonary Fibrosis"[Mesh] AND "Genes"[Mesh]) et la revue des études pertinentes entre 1945 et 2021 ont été réalisées à l'aide des bases de données MEDLINE et EMBASE avec les termes. La recherche a été limitée aux articles disponibles en anglais et français, rapportant des études humaines. Une recherche secondaire a passé en revue la liste de référence des articles pertinents.

### 3.2 Liste des participants

Ce travail a été coordonné par les Prs Raphaël Borie et Bruno Crestani, Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares (OrphaLung), hôpital Bichat – Claude-Bernard (Assistance publique - Hôpitaux de Paris, AP-HP).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

- Pr Benoit ARVEILER, biologiste, CHU Bordeaux
- Dr Emmanuelle BOURRAT, dermatologue, hôpital Robert-Debré (AP-HP)
- Pr Philippe BONNIAUD, pneumologue, CHU Dijon
- Dr Diane BOUVRY, pneumologue, hôpital Avicenne (AP-HP)
- Dr Vincent BUNEL, pneumologue, hôpital Bichat - Claude-Bernard (AP-HP)
- Pr Jacques CADRANEL, pneumologue, hôpital Tenon (AP-HP)
- Pr Vincent COTTIN, pneumologue, hôpital Louis Pradel, Lyon
- Pr Caroline KANNENGIESSER, biologiste, généticien moléculaire, hôpital Bichat - Claude-Bernard (AP-HP)
- Mme Cécile GUERIN, conseillère en génétique, hôpital Bichat - Claude-Bernard (AP-HP)
- Pr Pascale FANEN, biologiste, hôpital Henri Mondor (AP-HP)
- Dr Marie Louise FREMOND, pédiatre, hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP)
- M. Jean-Michel FOURRIER, président de l'Association Fibroses Pulmonaires France (AFPF)
- Pr Stéphane JOUNEAU, pneumologue, CHU Rennes
- Pr Ralph EPAUD, pédiatre, hôpital intercommunal de Créteil
- Pr Alice HADCHOUEL, pédiatre, hôpital Necker-Enfants Malades (AP-HP)
- Mme Albane LASSUS, psychologue, hôpital Bichat - Claude-Bernard (AP-HP)
- Dr Marie LEGENDRE, biologiste, hôpital Armand Trousseau (AP-HP)
- Dr Aurélie PLESSIER, gastro-entérologue et hépatologue, hôpital Beaujon (AP-HP)
- Pr David MONTANI, pneumologue, hôpital Bicêtre (AP-HP)
- Dr Nadia NATHAN, pédiatre, hôpital Armand Trousseau (AP-HP)
- Pr Hilario NUNES, pneumologue, hôpital Avicenne (AP-HP)
- Dr Flore SICRE DE FONTBRUNE, hématologue, hôpital Saint-Louis (AP-HP)
- Dr Lidwine WEMEAU-STERVINO, pneumologue, CHU Lille

### Remerciements

Nous remercions Céline LUSTREMAN et Meryem SARI HASSOUN (RespiFIL) pour leur aide à la réalisation de ce PNDS.

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de l'HAS.

## 4 Références bibliographiques

1. Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, Lawson WE, Xie M, Vulto I, Phillips JA, Lansdorp PM, Greider CW, Loyd JE. Telomerase Mutations in Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1317–1326.
2. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, Rosenblatt RL, Shay JW, Garcia CK. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007; 104: 7552–7557.
3. Parry EM, Alder JK, Qi X, Chen JJ, Armanios M. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood* 2011; 117: 5607–5611.
4. Cogan JD, Kropski JA, Zhao M, Mitchell DB, Rives L, Markin C, Garnett ET, Montgomery KH, Mason WR, McKean DF, Powers J, Murphy E, Olson LM, Choi L, Cheng D-S, Blue EM, Young LR, Lancaster LH, Steele MP, Brown KK, Schwarz MI, Fingerlin TE, Schwartz DA, Lawson WE, Loyd JE, Zhao Z, Phillips JA, Blackwell TS. Rare Variants in RTEL1 Are Associated with Familial Interstitial Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191: 646–655.
5. Kannengiesser C, Borie R, Ménard C, Réocreux M, Nitschké P, Gazal S, Mal H, Taillé C, Cadranel J, Nunes H, Valeyre D, Cordier JF, Callebaut I, Boileau C, Cottin V, Grandchamp B, Revy P, Crestani B. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 474–485.
6. Stanley SE, Chen JJ, Podlevsky JD, Alder JK, Hansel NN, Mathias RA, Qi X, Rafaels NM, Wise RA, Silverman EK, Barnes KC, Armanios M. Telomerase mutations in smokers with severe emphysema. *J Clin Invest* 2015; 125: 563–570.
7. Stuart BD, Choi J, Zaidi S, Xing C, Holohan B, Chen R, Choi M, Dharwadkar P, Torres F, Girod CE, Weissler J, Fitzgerald J, Kershaw C, Klesney-Tait J, Mageto Y, Shay JW, Ji W, Bilguvar K, Mane S, Lifton RP, Garcia CK. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat. Genet.* 2015; 47: 512–517.
8. Borie R, Tabèze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, Prevot G, Tazi A, Cadranel J, Mal H, Wemeau-Stervinou L, Bergeron Lafaurie A, Israel-Biet D, Picard C, Reynaud Gaubert M, Jouneau S, Naccache J-M, Mankikian J, Ménard C, Cordier J-F, Valeyre D, Reocreux M, Grandchamp B, Revy P, Kannengiesser C, Crestani B. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2016; 48: 1721–1731.
9. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, Meyer K, Raghu G, Collard HR, Garcia CK. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur. Respir. J.* 2016; 48: 1710–1720.
10. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, Debray MP, Ottaviani S, Marchand-Adam S, Nathan N, Thabut G, Richez C, Nunes H, Callebaut I, Justet A, Leulliot N, Bonnefond A, Salgado D, Richette P, Desvignes JP, Liote H, Froguel P, Allanore Y, Sand O, Dromer C, Flipo RM, Clement A, Beroud C, Sibilia J, Coustet B, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602314.
11. Petrovski S, Todd JL, Durham MT, Wang Q, Chien JW, Kelly FL, Frankel C, Mebane CM, Ren Z, Bridgers J, Urban TJ, Malone CD, Finlen Copeland A, Brinkley C, Allen AS, O'Riordan T, McHutchison JG, Palmer SM, Goldstein DB. An Exome Sequencing Study to Assess the Role of Rare Genetic Variation in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 82–93.
12. Borie R, Bouvry D, Cottin V, Gauvain C, Cazes A, Debray M-P, Cadranel J, Dieude P, Degot T, Dominique S, Gamez AS, Jaillet M, Juge P-A, Londono-Vallejo A, Mailleux A, Mal H, Boileau C, Menard C, Nunes H, Prevot G, Quetant S, Revy P, Traclet J, Wemeau-Stervinou L, Wislez M, Kannengiesser C, Crestani B. Regulator of telomere length 1 (RTEL1) mutations are associated with heterogeneous pulmonary and extra-pulmonary phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2018; 53: 1800508.
13. Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, Bhangale TR, Brauer MJ, Hunkapiller J, Reeder J, Mukhyala K, Cuenco K, Tom J, Cowgill A, Vogel J, Forrest WF, Collard HR, Wolters PJ, Kropski JA, Lancaster LH, Blackwell TS, Arron JR, Yaspan BL. Analysis of

protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6: 603–614.

14. Popescu I, Mannem H, Winters SA, Hoji A, Silveira F, McNally E, Pipeling MR, Lendermon EA, Morrell MR, Pilewski JM, Hanumanthu VS, Zhang Y, Gulati S, Shah PD, Iasella CJ, Ensor CR, Armanios M, McDyer JF. Impaired CMV Immunity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Transplant Recipients with Short Telomeres. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 199: 362–376.

15. Ley B, Torgerson DG, Oldham JM, Adegunsoye A, Liu S, Li J, Elicker BM, Henry TS, Golden JA, Jones KD, Dressen A, Yaspan BL, Arron JR, Noth I, Hoffmann TJ, Wolters PJ. Rare Protein-altering Telomere-related Gene Variants in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019.

16. van Batenburg AA, Kazemier KM, van Oosterhout MFM, van der Vis JJ, van Es HW, Grutters JC, Goldschmeding R, van Moorsel CHM. From organ to cell: Multi-level telomere length assessment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2020; 15: e0226785.

17. Alder JK, Sutton RM, Iasella CJ, Nouriaie M, Koshy R, Hannan SJ, Chan EG, Chen X, Zhang Y, Brown M, Popescu I, Veatch M, Saul M, Berndt A, Methé BA, Morris A, Pilewski JM, Sanchez PG, Morrell MR, Shapiro SD, Lindell KO, Gibson KF, Kass DJ, McDyer JF. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis enriches for individuals with telomere-mediated disease. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2021; S1053-2498(21)02584-5.

18. van der Vis JJ, van der Smagt JJ, van Batenburg AA, Goldschmeding R, van Es HW, Grutters JC, van Moorsel CHM. Pulmonary fibrosis in non-mutation carriers of families with short telomere syndrome gene mutations. *Respirology* 2021; 26: 1160–1170.

19. van Moorsel CHM, van der Vis JJ, Grutters JC. Genetic disorders of the surfactant system: focus on adult disease. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30: 200085.

20. Planas-Cerezales L, Arias-Salgado EG, Berastegui C, Montes-Worboys A, González-Montelongo R, Lorenzo-Salazar JM, Vicens-Zygmunt V, Garcia-Moyano M, Dorca J, Flores C, Perona R, Román A, Molina-Molina M. Lung Transplant Improves Survival and Quality of Life Regardless of Telomere Dysfunction. *Front. Med.* 2021; 8: 695919.

21. Manali ED, Kannengiesser C, Borie R, Ba I, Bouros D, Markopoulou A, Antoniou K, Kollekas L, Papaioannou AI, Tzilas V, Tzouveleakis A, Daniil Z, Fouka E, Papakosta D, Xyfteri A, Karakatsani A, Loukides S, Korbila I, Tomos IP, Konstantinidis AK, Gogali A, Steiropoulos P, Papanikolaou IC, Bazaka C, Haritou A, Vassilakopoulos T, Maniati M, Kagouridis K, Markozannes E, Bouros E, et al. Genotype-Phenotype Relationships in Inheritable Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Greek National Cohort Study. *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.* 2022; 1–13.

22. Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V, Womble KE, Dawson EP, Lane KB, Markin C, Renzoni E, Lympany P, Thomas AQ, Roldan J, Scott TA, Blackwell TS, Phillips JA 3rd, Loyd JE, du Bois RM. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorax* 2004; 59: 977–980.

23. Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, Hamvas A, Whitsett JA, Wert SE, Deutsch G, Nogee LM. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease. *J Pediatr* 2005; 146: 370–375.

24. Bullard JE, Nogee LM. Heterozygosity for ABCA3 mutations modifies the severity of lung disease associated with a surfactant protein C gene (SFTPC) mutation. *Pediatr Res* 2007; 62: 176–179.

25. Guillot L, Epaud R, Thouvenin G, Jonard L, Mohsni A, Couderc R, Counil F, de Blic J, Taam RA, Le Bourgeois M, Reix P, Flamein F, Clement A, Feldmann D. New surfactant protein C gene mutations associated with diffuse lung disease. *J Med Genet* 2009; 46: 490–494.

26. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, DiMaio JM, Kinch LN, Grishin NV, Garcia CK. Genetic Defects in Surfactant Protein A2 Are Associated with Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 84: 52–59.

27. van Moorsel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, de Jong PA, van der Vis JJ, Ruven HJ, van Es HW, van den Bosch JM, Grutters JC. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1419–1425.

28. Turcu S, Ashton E, Jenkins L, Gupta A, Mok Q. Genetic testing in children with surfactant dysfunction. *Arch. Dis. Child.* 2013; 98: 490–496.
29. Flamein F, Riffault L, Muselet-Charlier C, Pernelle J, Feldmann D, Jonard L, Durand-Schneider AM, Coulomb A, Maurice M, Nogee LM, Inagaki N, Amselem S, Dubus JC, Rigourd V, Bremont F, Marguet C, Brouard J, de Blic J, Clement A, Epaud R, Guillot L. Molecular and cellular characteristics of ABCA3 mutations associated with diffuse parenchymal lung diseases in children. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 765–775.
30. Wambach JA, Casey AM, Fishman MP, Wegner DJ, Wert SE, Cole FS, Hamvas A, Nogee LM. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: 1538–1543.
31. Kroner C, Reu S, Teusch V, Schams A, Grimmelt AC, Barker M, Brand J, Gappa M, Kitz R, Kramer BW, Lange L, Lau S, Pfannenstiel C, Proesmans M, Seidenberg J, Sismanlar T, Aslan AT, Werner C, Zielen S, Zarbock R, Brasch F, Lohse P, Griese M. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients. *Eur Respir J* 2015; 46: 197–206.
32. van Moorsel CH, Ten Klooster L, van Oosterhout MF, de Jong PA, Adams H, Wouter van Es H, Ruven HJ, van der Vis JJ, Grutters JC. SFTPA2 Mutations in Familial and Sporadic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1249–1252.
33. Kroner C, Wittmann T, Reu S, Teusch V, Klemme M, Rauch D, Hengst M, Kappler M, Cobanoglu N, Sismanlar T, Aslan AT, Campo I, Proesmans M, Schaible T, Terheggen-Lagro S, Regamey N, Eber E, Seidenberg J, Schwerk N, Aslanidis C, Lohse P, Brasch F, Zarbock R, Griese M. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax* 2016; 72: 213–220.
34. Nathan N, Giraud V, Picard C, Nunes H, Dastot-Le Moal F, Copin B, Galeron L, De Ligniville A, Kuziner N, Reynaud-Gaubert M, Valeyre D, Couderc L-J, Chinet T, Borie R, Crestani B, Simansour M, Nau V, Tissier S, Duquesnoy P, Mansour-Hendili L, Legendre M, Kannengiesser C, Coulomb-L'Hermine A, Gouya L, Amselem S, Clement A. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum. Mol. Genet.* 2016; 25: 1457–1467.
35. Legendre M, Butt A, Borie R, Debray M-P, Bouvry D, Filhol-Blin E, Desroziers T, Nau V, Copin B, Dastot-Le Moal F, Héry M, Duquesnoy P, Allou N, Bergeron A, Bermudez J, Cazes A, Chene A-L, Cottin V, Crestani B, Dalphin J-C, Dombret C, Doray B, Dupin C, Giraud V, Gondouin A, Gouya L, Israël-Biet D, Kannengiesser C, Le Borgne A, Leroy S, et al. Functional assessment and phenotypic heterogeneity of SFTPA1 and SFTPA2 mutations in interstitial lung diseases and lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2020; 56.