



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

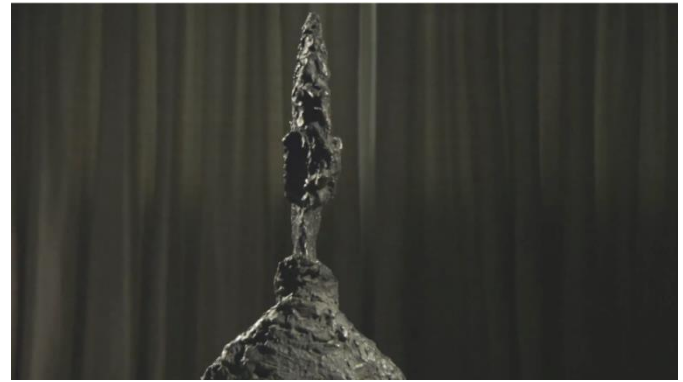


HNF1 β : de l'adulte à l'enfant ... à l'adulte

V. Guignonis - Limoges

HNF1B : une affaire de point de vue.

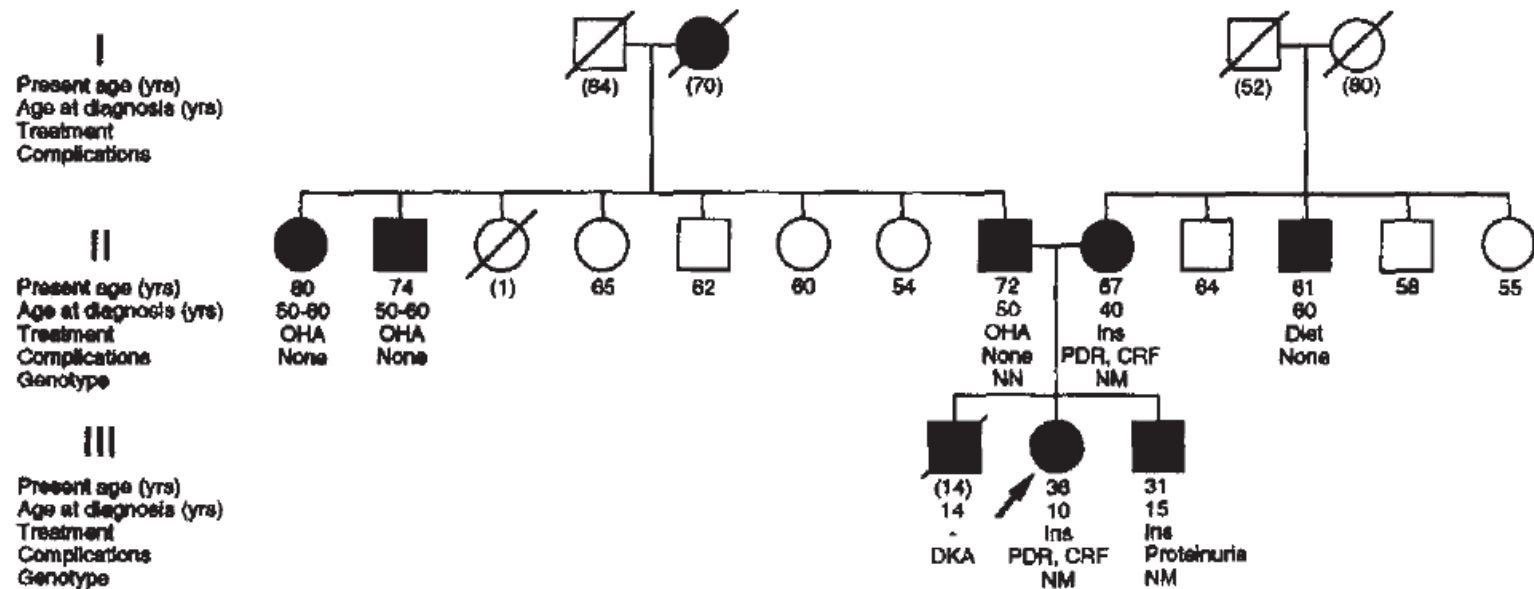




HNFB au XX^e siècle

Une affaire de diabétologues

Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 β gene (*TCF2*) associated with MODY



MODY 5 $\Rightarrow$ RCAD

#137920

ICD

RENAL CYSTS AND DIABETES SYNDROME; RCAD

Alt
MA
HY
FJH
GL
GL
CO
CA

Ph
Loc
17q

TE
A r

hepatocyte nuclear factor-1-beta (TCF2, or HNF1B; 18p907).

The renal cysts and diabetes syndrome is an autosomal dominant disorder comprising :

- Non diabetic renal disease resulting from abnormal renal development
- Diabetes consistent with maturity onset diabetes of the young

ling

For a phenotypic description and a discussion of genetic heterogeneity of MODY, see [606391](#).

Description

The 'renal cysts and diabetes syndrome' is an autosomal dominant disorder comprising (1) nondiabetic renal disease resulting from abnormal renal development, and (2) diabetes, which in some cases occurs earlier than age 25 years and is thus consistent with a diagnosis of maturity-onset diabetes of the young (MODY). The renal disease is

Clinical Spectrum Associated with Hepatocyte Nuclear Factor-1 β Mutations

Christine Bellanné-Chantelot, PharmD, PhD; Dominique Chauveau, MD; Jean-François Gautier, MD, PhD; Danièle Dubois-Laforgue, MD, PhD; Séverine Clauin; Sandrine Beaufiles; Jean-Marie Wilhelm, MD; Christian Boitard, MD; Laure-Hélène Noël, MD; Gilberto Velho, MD, PhD; and José Timsit, MD

- 13 patients
 - Mutations de novo
 - Diabète : 10/13
 - Atrophie pancréatique : 5/6
 - Insuffisance pancréatique exocrine : 6/7
 - Insuffisance rénale + anomalies structurelles : 9/13
 - Elevation des enzymes hépatiques : 11/13
 - Anomalies gynécologiques : 5/7
 - Dysplasie rénale anténatale : 3/3

Clinical Spectrum Associated with Hepatocyte Nuclear Factor-1 β Mutations

Christine Bellanné-Chantelot, PharmD, PhD; Dominique Chauveau, MD; Jean-François Gautier, MD, PhD; Danièle Dubois-Laforgue, MD, PhD; Séverine Clauin; Sandrine Beaufils; Jean-Marie Wilhelm, MD; Christian Boitard, MD; Laure-Hélène Noël, MD; Gilberto Velho, MD, PhD; and José Timsit, MD

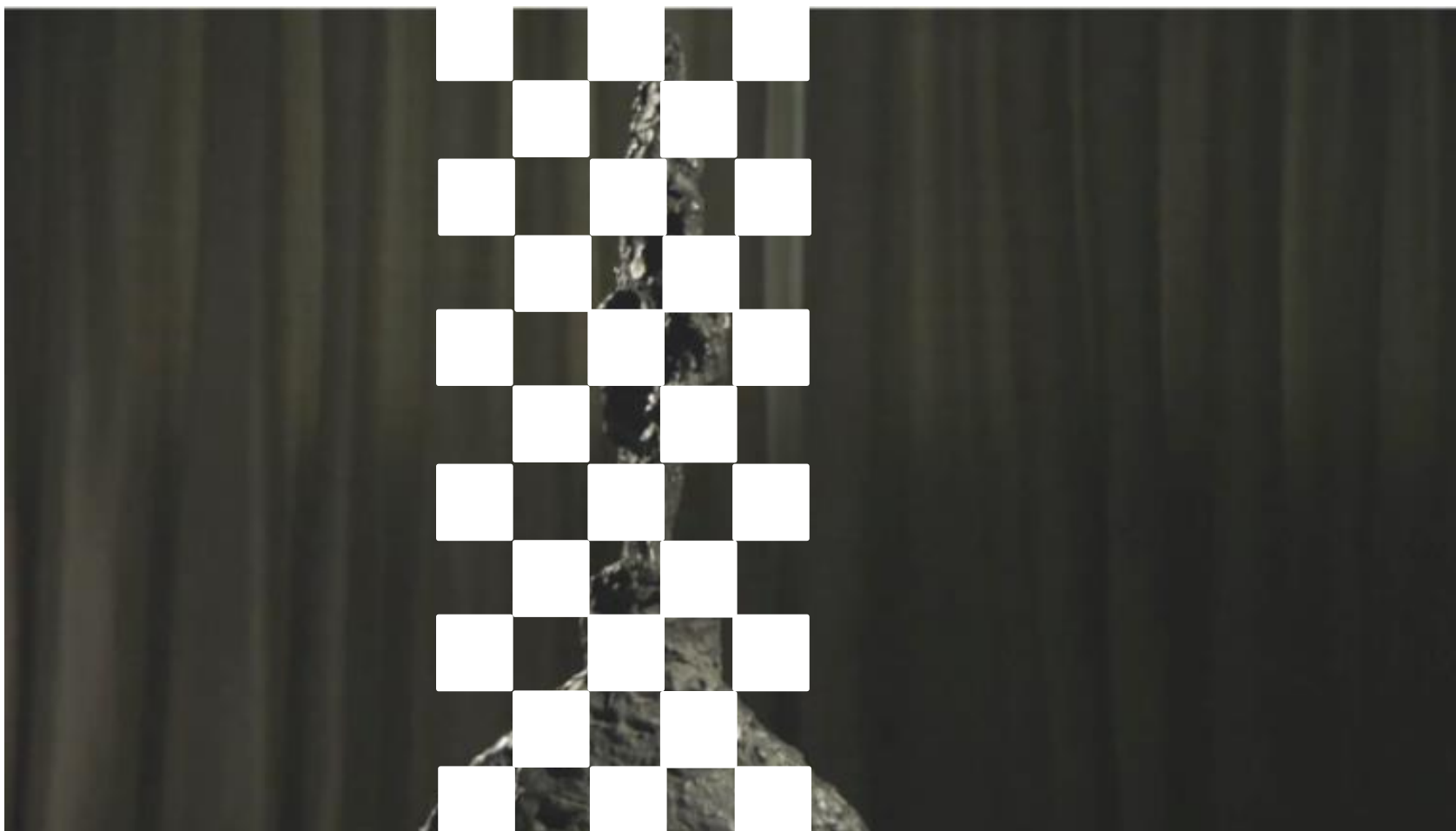
Limitations: Since the study was small and not population-based, it could not estimate the prevalence of MODY5. Other phenotypes might be associated with *HNF-1 β* mutations.

Original Article

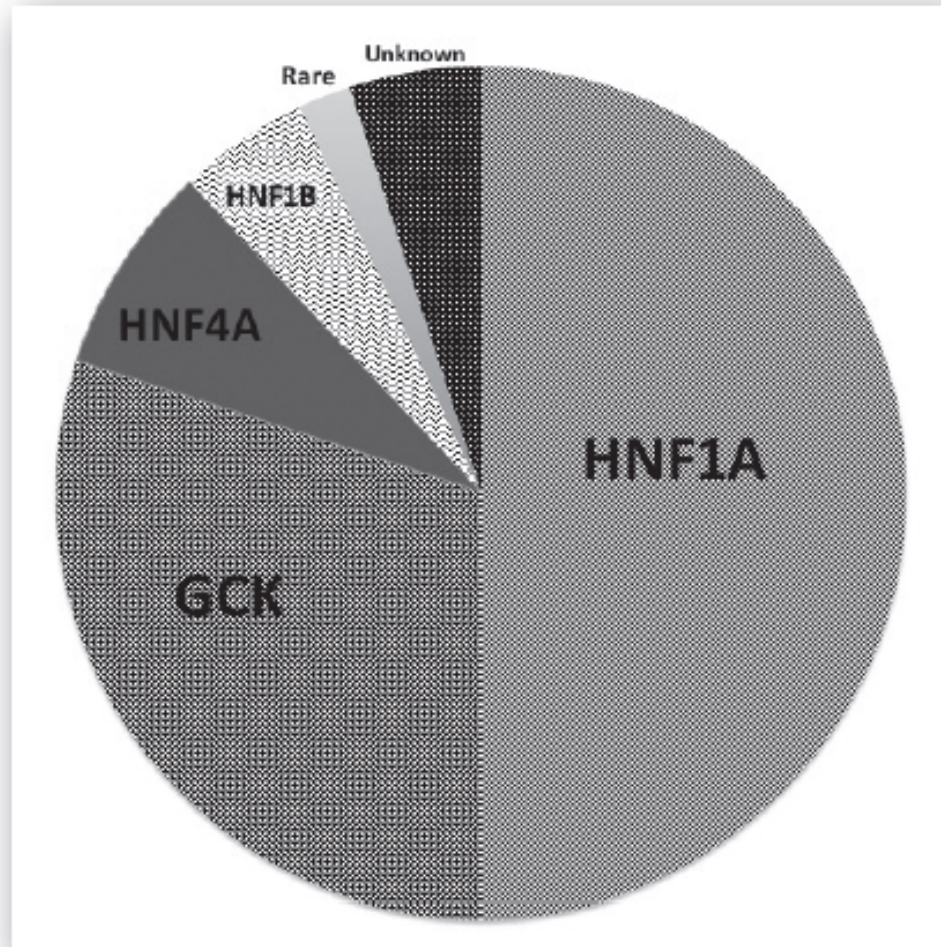
Large Genomic Rearrangements in the Hepatocyte Nuclear Factor-1 β (*TCF2*) Gene Are the Most Frequent Cause of Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 5

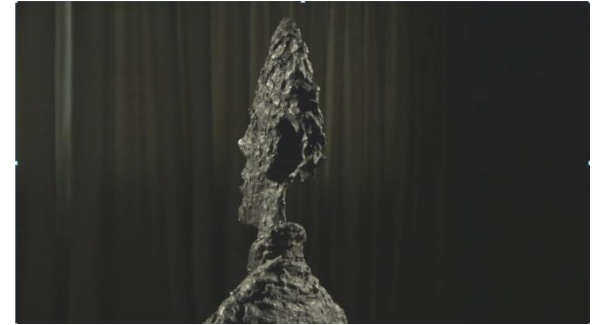
Christine Bellanné-Chantelot,¹ Séverine Clauin,¹ Dominique Chauveau,² Philippe Collin,³ Michèle Daumont,⁴ Claire Douillard,⁵ Danièle Dubois-Laforge,⁶ Laurent Dusselier,⁷ Jean-François Gautier,⁸ Michel Jadoul,⁹ Marie Laloi-Michelin,¹⁰ Laetitia Jacquesson,¹¹ Etienne Larger,¹² Jacques Louis,⁷ Marc Nicolino,¹³ Jean-François Subra,¹⁴ Jean-Marie Wilhem,¹⁵ Jacques Young,¹⁶ Gilberto Velho,¹⁷ and José Timsit⁶

- 40 patients MODY 5
 - 18 mutations ponctuelles
 - 9 délétions du gène
 - 1 délétion d'un exon



Une maladie confidentielle

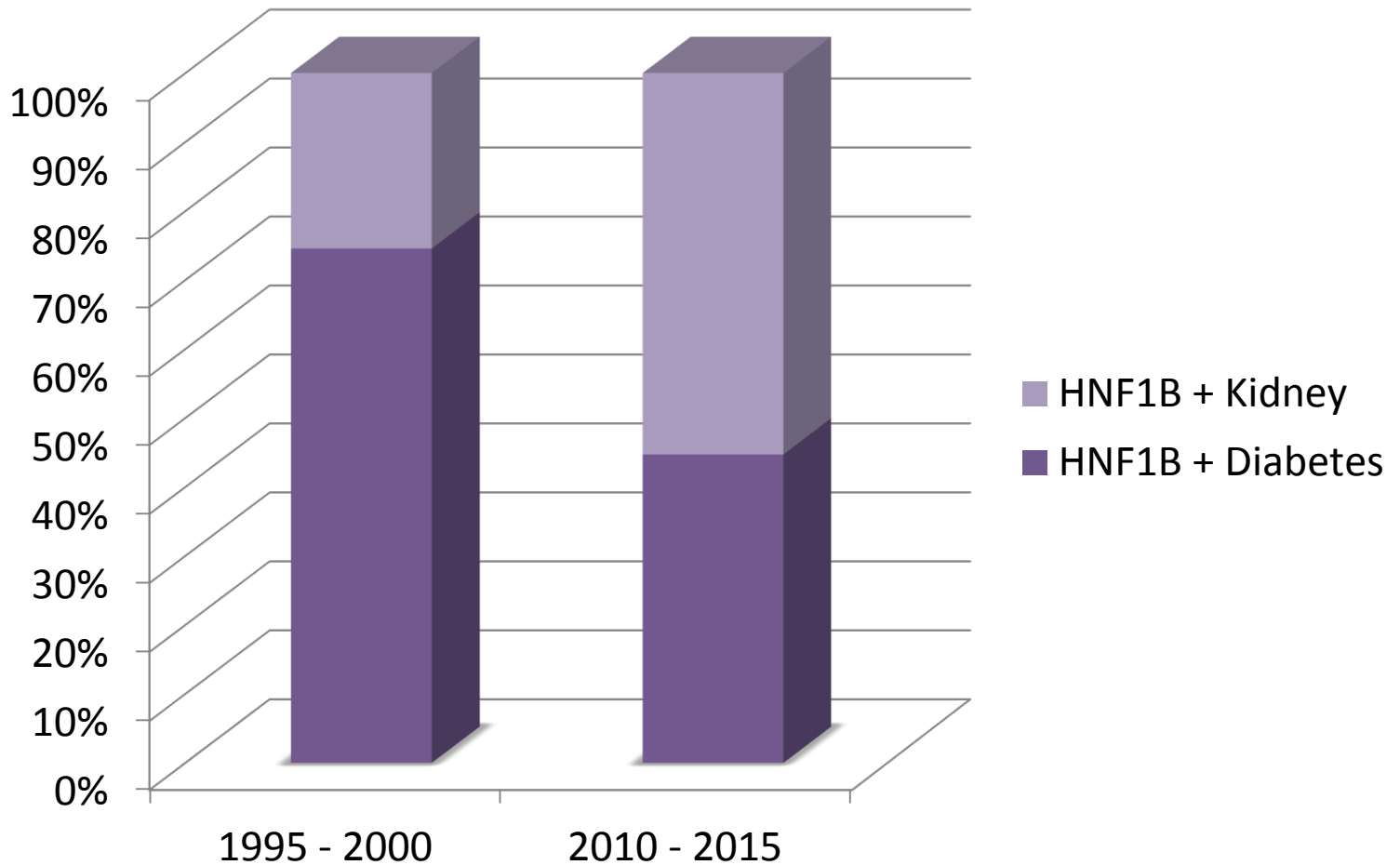


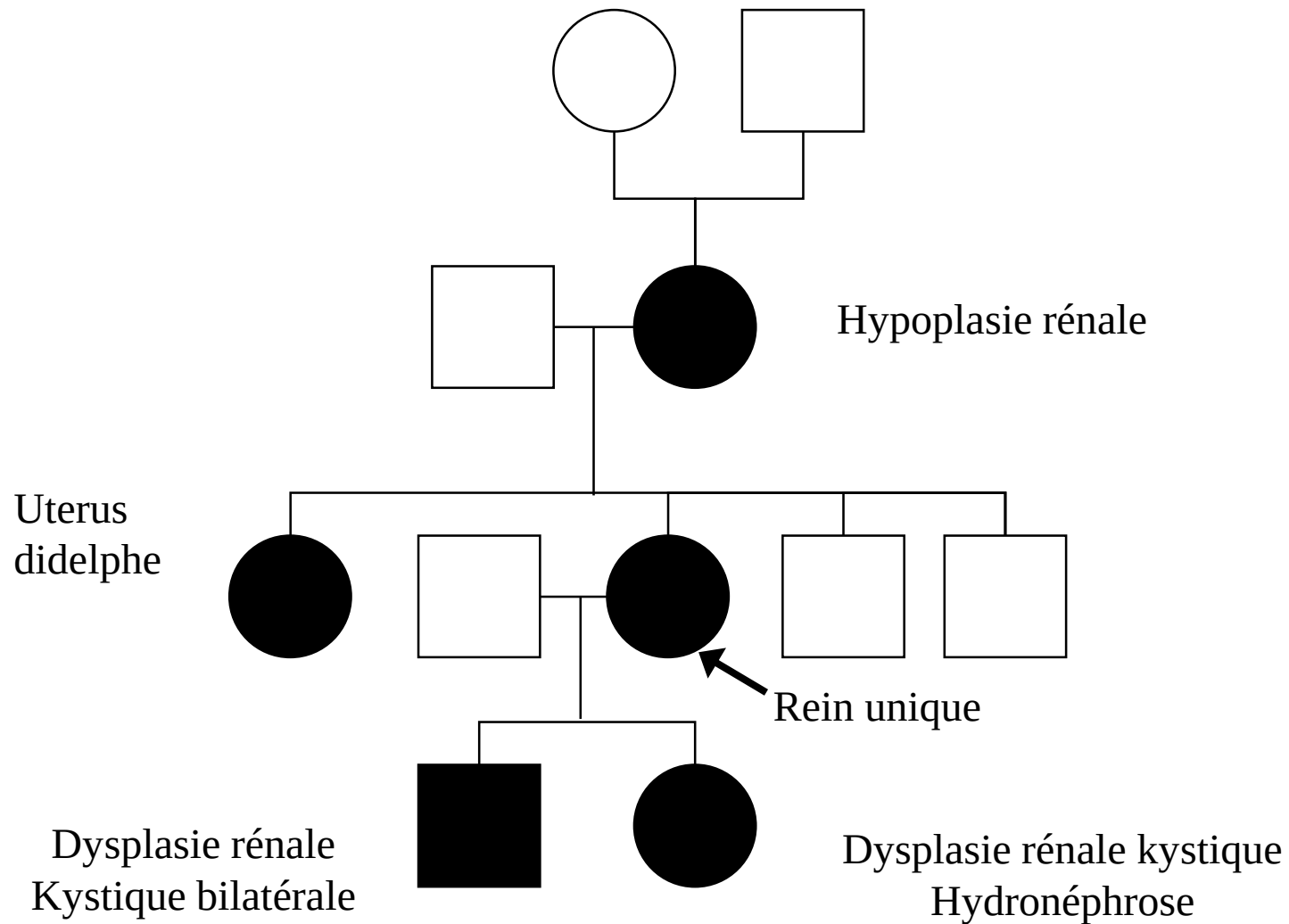


XXI^e siècle

Les néphrologues s'en mêlent

Pubmed et HNF1B





Mutations in hepatocyte nuclear factor-1 β and their related phenotypes

E L Edghill, C Bingham, S Ellard, A T Hattersley



J Med Genet 2006;**43**:84–90. doi: 10.1136/jmg.2005.032854

- 160 patients avec anomalie rénale
 - Mutation HNF1B : 24/160
 - De novo : 30 %
 - Maladie kystique rénale : 83 %
 - Diabète : 48 %

Renal Phenotypes Related to Hepatocyte Nuclear Factor-1 β (TCF2) Mutations in a Pediatric Cohort

Tim Ulinski,^{*} Sandra Lescure,[†] Sandrine Beaufiles,[‡] Vincent Guigonis,[†] Stéphane Decramer,[§] Denis Morin,^{||} Séverine Clauin,[‡] Georges Deschênes,^{*} François Bouissou,[§] Albert Bensman,^{*} and Christine Bellanné-Chantelot[¶]

- 80 enfants – développement rénal anormal
 - anomalies HNF1B : 25/80
 - Délétion : 16/25
 - Anomalie de novo : 9/17 (délétions)
 - Pas de diabète

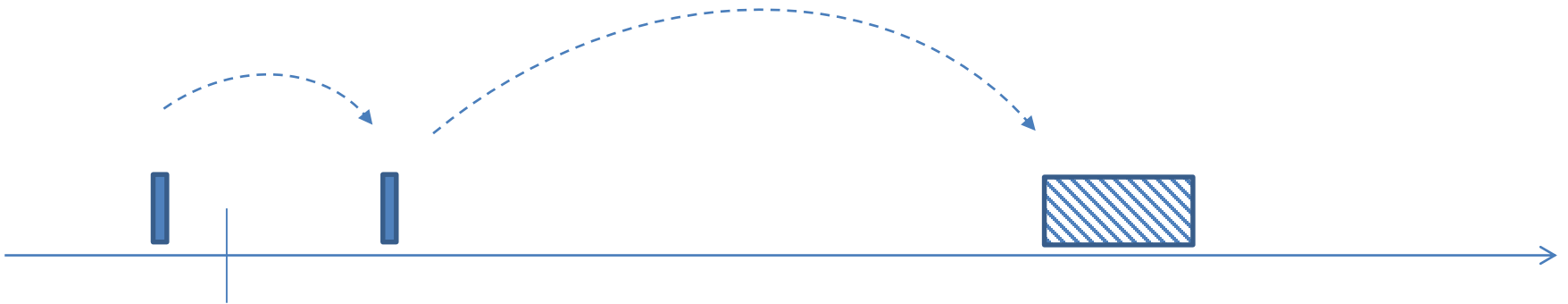
Anomalies of the *TCF2* (HNF-1 β) gene are the main cause of foetal bilateral hyperechogenic kidneys

Stéphane Decramer, Olivier Parant, Sandrine Beaufils, Séverine Clauin, Cécile Guillou, Sylvie Kessler, Jacqueline Aziza, Flavio Bandin, Joost P. Schanstra, Christine Bellanné-Chantelot

- 62 foetus avec reins hyperéchogènes
 - Anomalie HNF1B : 18/62
 - Délétion : 15/18
 - De novo : 50%

Characteristics	Item	Value
Family history		+ 2
Antenatal renal abnormalities	Uni/bilateral abnormality by renal echography	+ 2
<i>Kidneys and urinary tract</i>		
Left kidney	Hyperechogenicity	+ 4
	Renal cysts	+ 4
	Hypoplasia	+ 2
	Multicystic and dysplastic kidney	+ 2
	Urinary tract malformation	+ 1
	Solitary kidney	+ 1
Right kidney	Hyperechogenicity	+ 4
	Renal cysts	+ 4
	Hypoplasia	+ 2
	Multicystic and dysplastic kidney	+ 2
	Urinary tract malformation	+ 1
	Solitary kidney	+ 1
Electrolyte or uric acid disorders	Low serum Mg^{2+} (<0.7 mmol/l)	+ 2
	Low serum K^{+} (<3.5 mmol/l)	+ 1
	Early-onset gout (> 30 years of age)	+ 2
Pathological findings	Oligomeganephronia or glomerular cysts	+ 1
Pancreas ^a	MODY or hypoplasia of tail and neck of the pancreas or pancreatic exocrine insufficiency	+ 4
Genital tract	Genital tract abnormality ^b	+ 4
Liver	Live test abnormalities of unknown origin ^c	+ 2

Quels phénotypes possibles? Quelle évolution ?



Limites des connaissances actuelles

- **Séries historiques**

- Diabètes (adultes)

n = 13

Bellanné , *Ann Int Med*, 2004

n = 28

Bellanné, *Diabetes*, 2005

- Rein (adultes + enfants)

n = 23

Edghill, *J Med Genet*, 2006

- Rein (enfants)

n = 25

Ulinski, *JASN*, 2006

- Rein (fœtus)

n = 18

Decramer, *JASN* 2007

- **Séries « éclairage ponctuel »**

- HNF1-β et gynéco

n = 8

Oram, *Am J Obstet Gynecol*, 2010

- HNF1-β et pancréas

n = 5

Haldorsen, *Diabet Med*, 2008

- HNF1-β et magnésium

n = 21

Adalat, *JASN*, 2009

- **Séries diagnostiques**

- Rein (adultes et enfants)

n = 75

Heidet, *CJASN*, 2010

- Rein (adultes et enfants)

n = 56

Faguer, *Kidney Int*, 2014

- Rein (adultes et enfants)

n = 20

Raaijsmaker, 2015

- **Revue de la littérature**

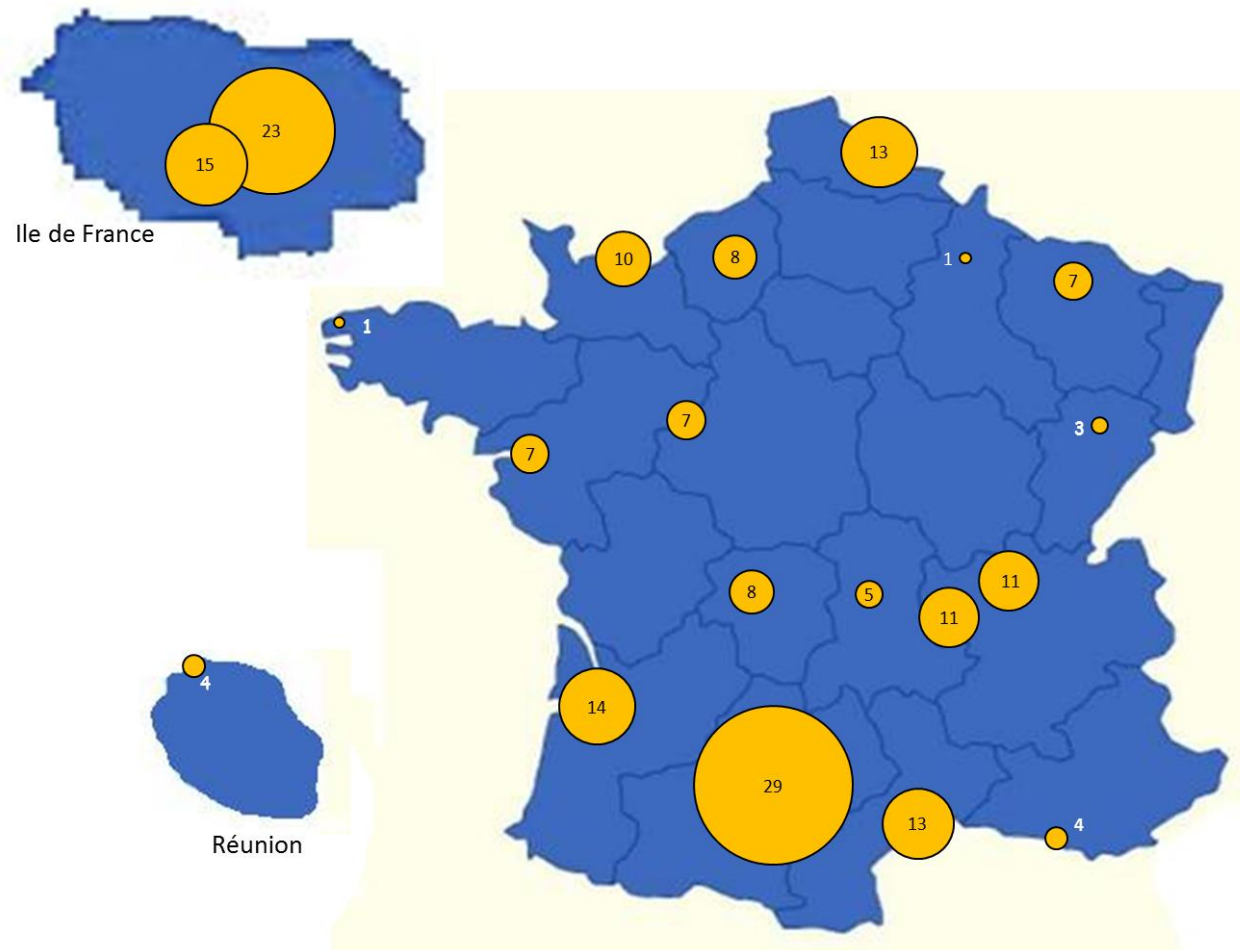
n = 255

Chen, *Chin Med J*, 2010

La cohorte « SNP » : méthode

- Inclusion si :
 - Age < 18 ans
 - Anomalie gène HNF1- β confirmée
 - Accord médecins / parents
- Principe: suivi harmonisé
 - Biologique et échographique annuel
 - Bilan endocrinien et gynécologique fin de puberté

Novembre 2015 : 234 patients

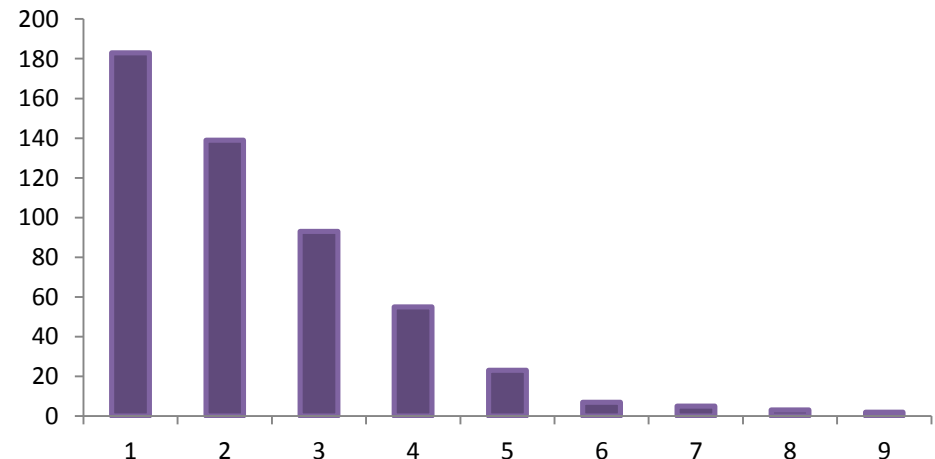


⇒ Résultats sur les 196 premiers patients

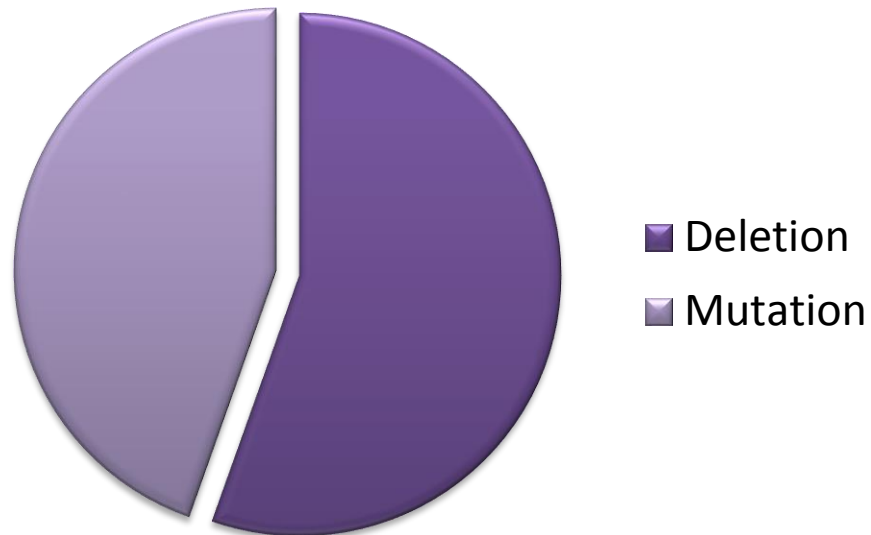
La cohorte - population

- 196 enfants inclus
- 110 Garçons / 86 Filles
- Age au premier bilan :
6,6 ans (1mois – 18 ans)

Nombre de bilans par enfants

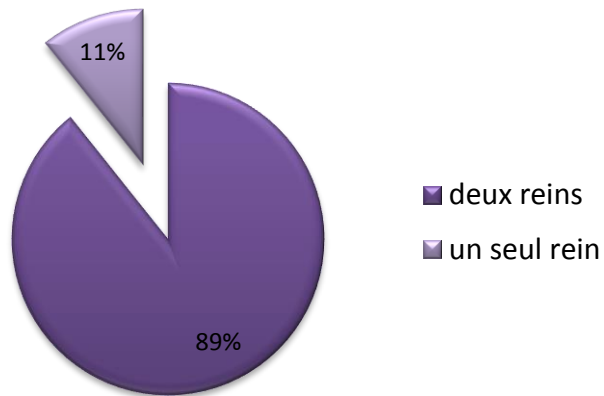


Génotype

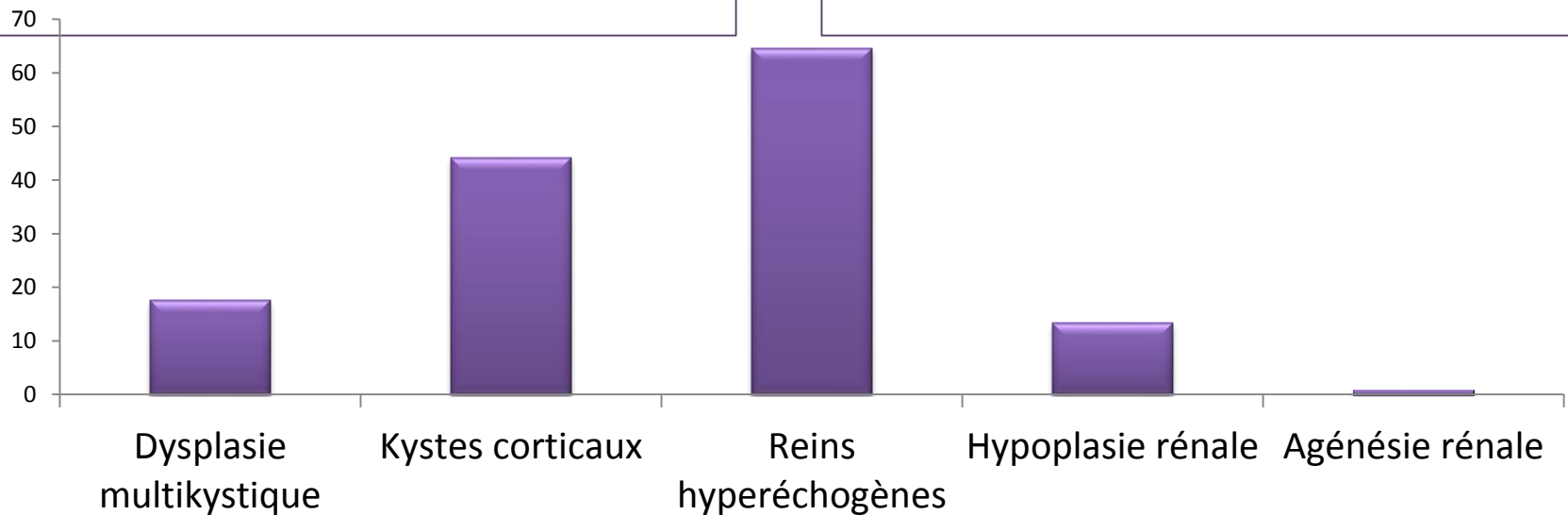
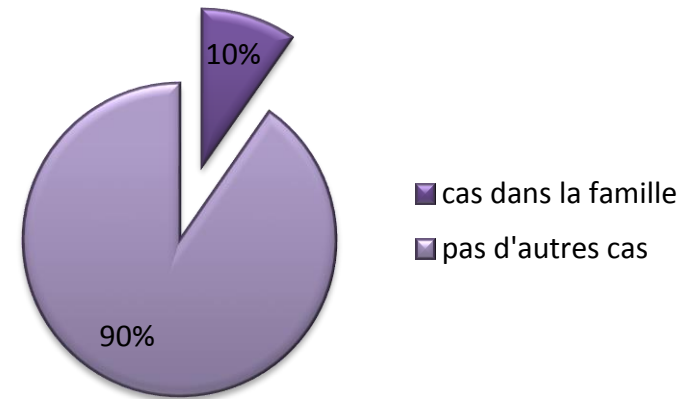


Phénotype rénal à l'inclusion

Anomalies rénales



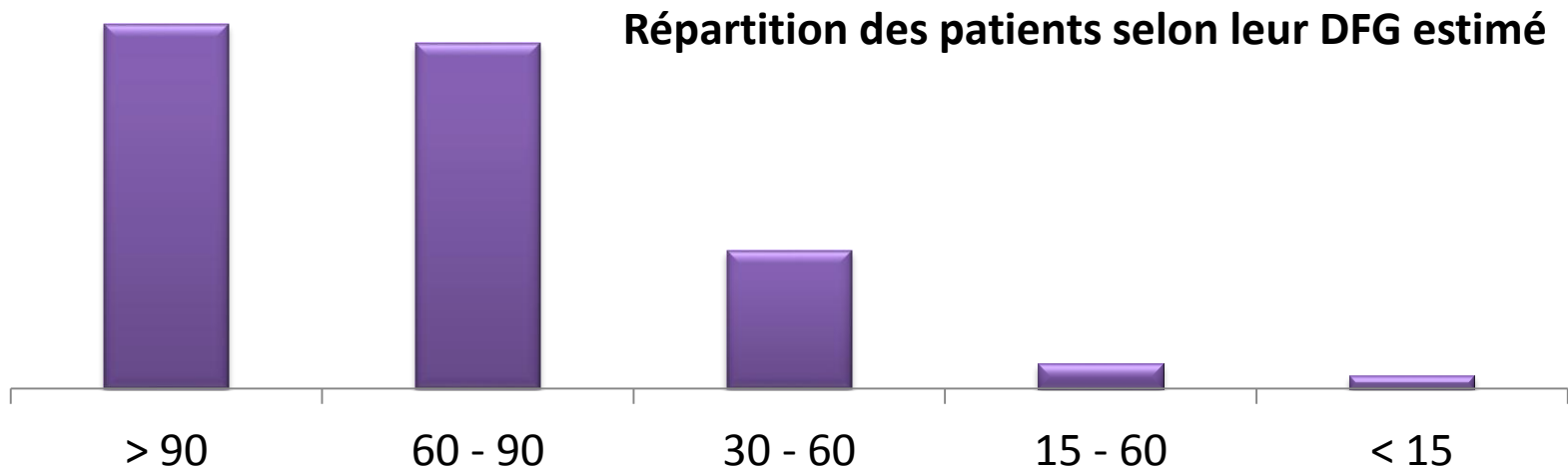
Histoire familiale



Fonction rénale

(premier bilan)

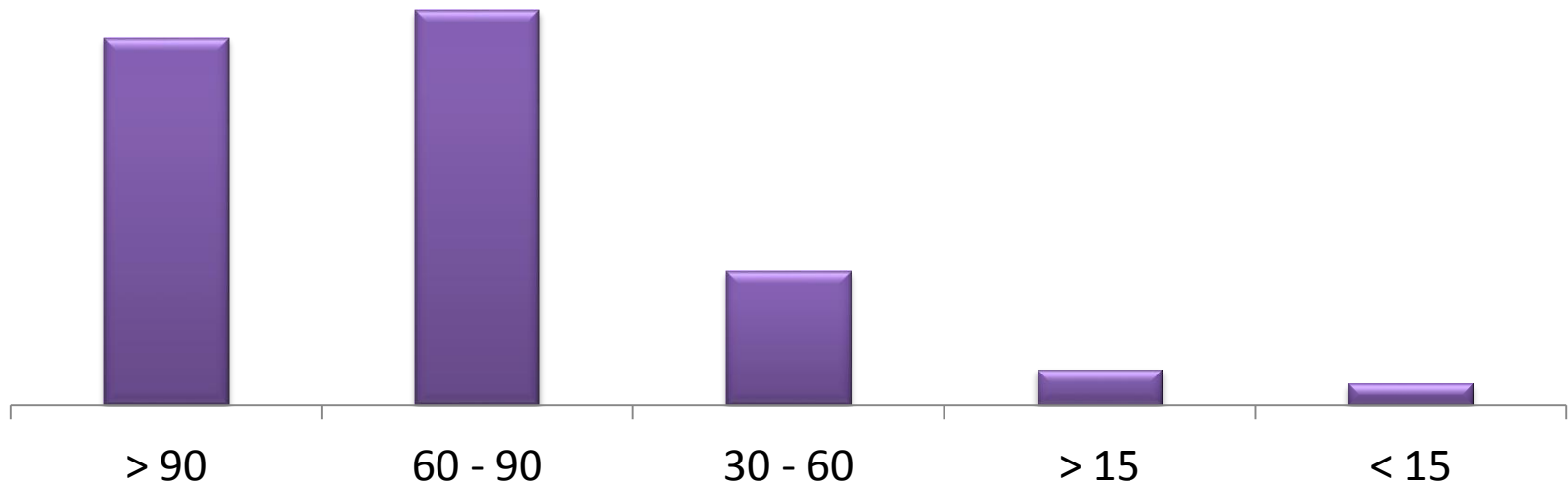
- $\text{DFG}_e \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$: 80%
 - Age moyen ($\text{DFG} \geq 60$) : 5.33 ans
 - Age moyen ($\text{DFG} < 60$) : 5.27 ans



Fonction rénale

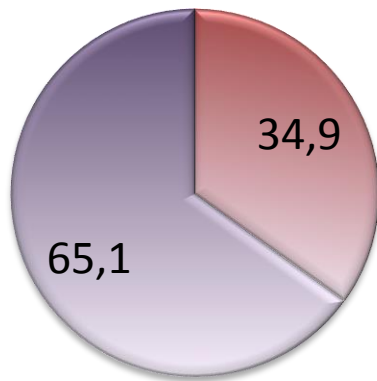
(dernier bilan)

Répartition selon le DFG estimé



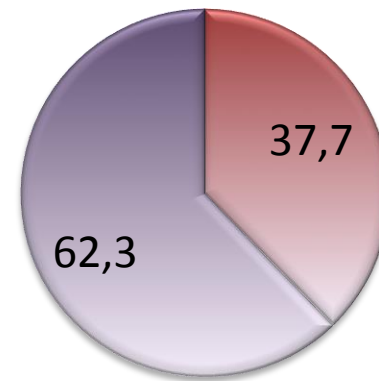
Magnésémie

Tout DFG_e (n = 63)

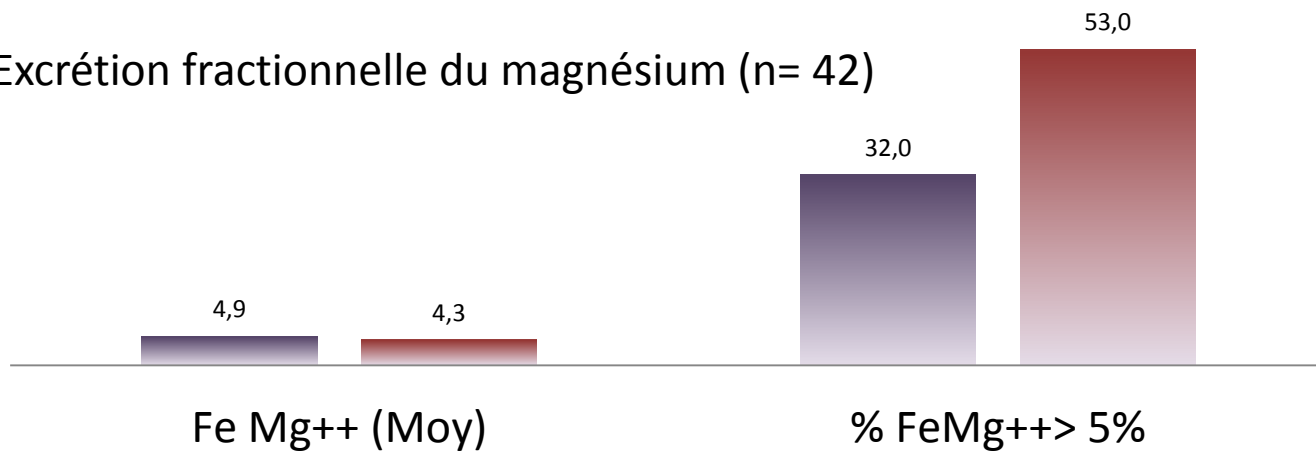


DFG_e > 60 ml/min/1.73m² (n=53)

■ < 0,74 mmol/L
■ ≥ 0,74 mmol/L



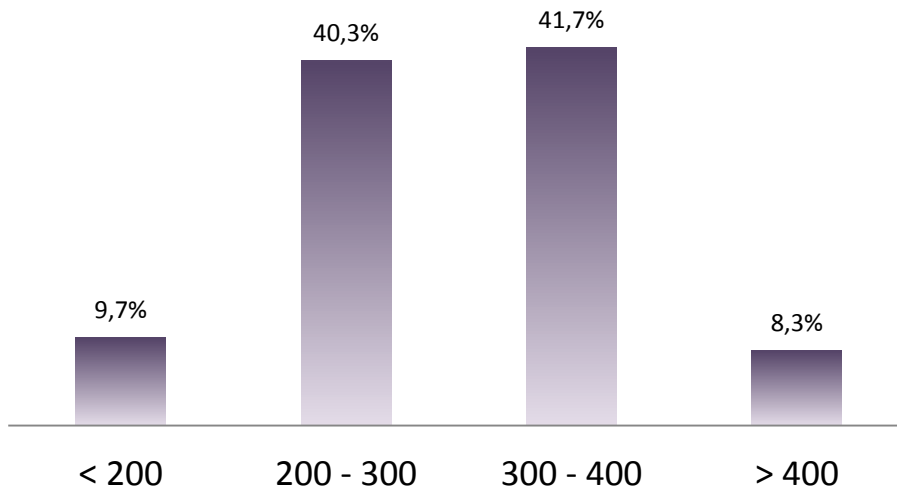
Excrétion fractionnelle du magnésium (n= 42)



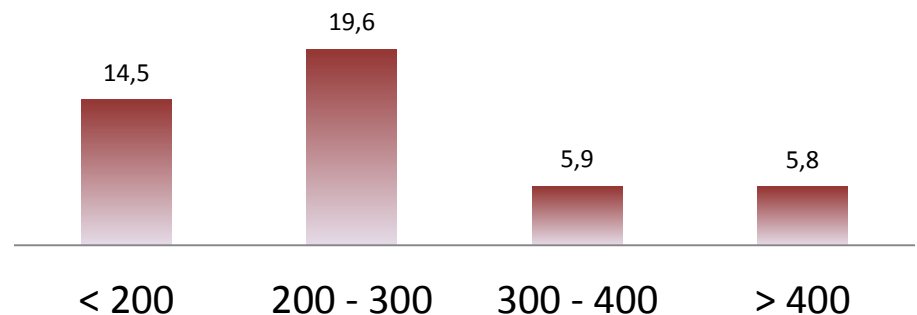
Uricémie

- Enfants avec $\text{DFG}_e > 60/\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

Distribution des patients
selon l'uricémie (n= 72)



Moyenne de l'excrétion fractionnelle
de l'acide urique en fonction de
l'uricémie (n=45)

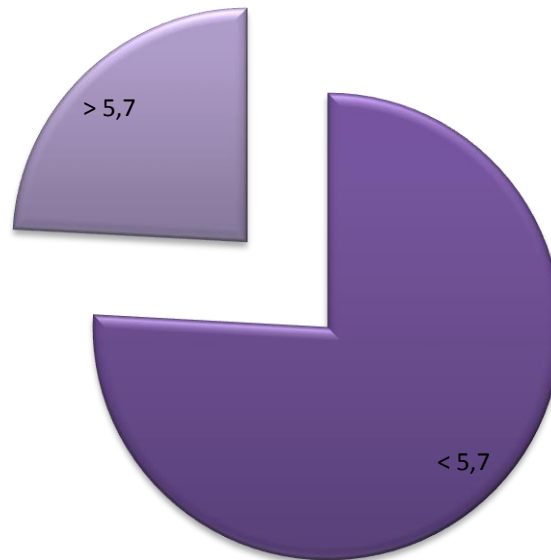


Equilibre glycémique (n=87)

Premier bilan

- Enfants avec $DFG_e > 60/\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

Hémoglobine glyquée



Equilibre glycémique (n=79)

Dernier bilan

- Enfants avec $DFG_e > 60/\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

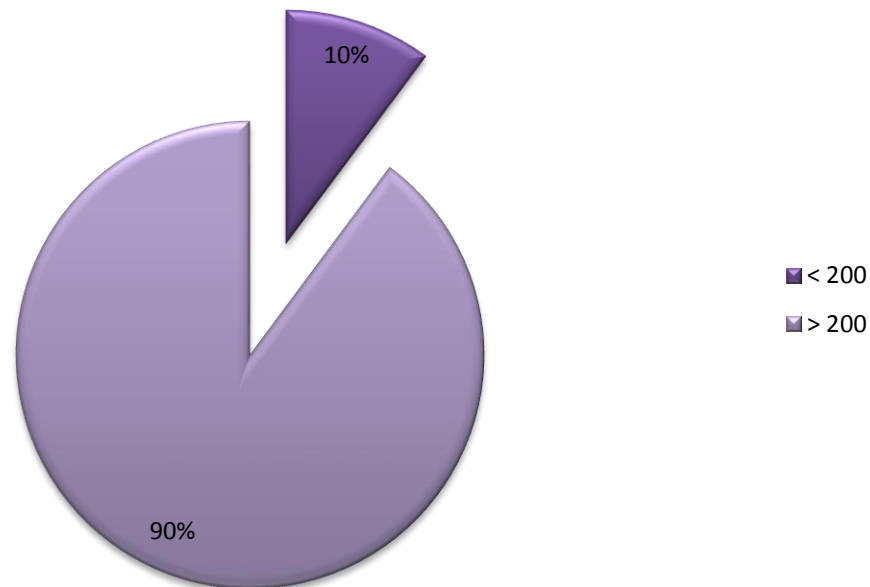
Hémoglobine glyquée



Insuffisance pancréatique exocrine

Elastase fécale

N=59



Autres

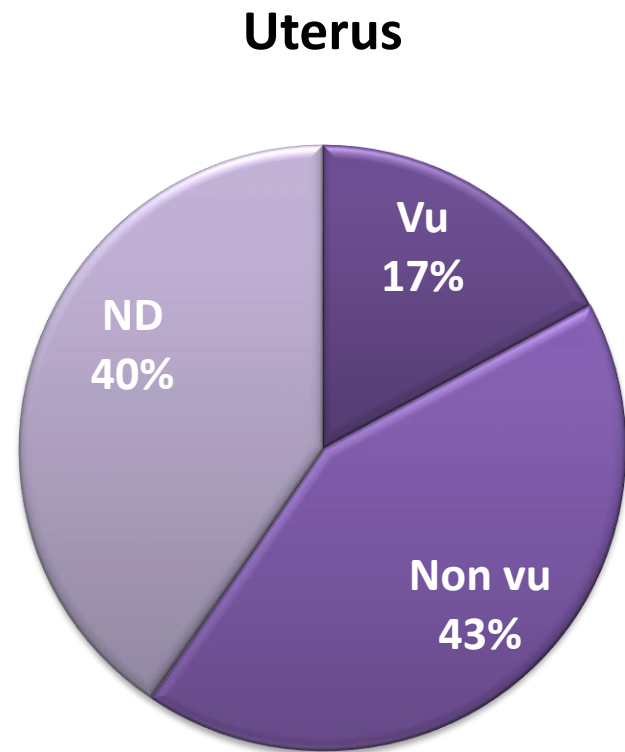
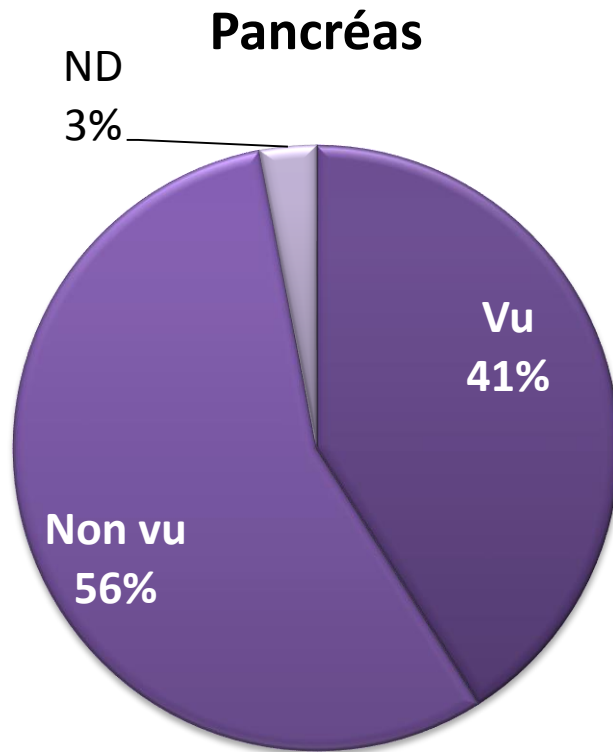
- **Cytolyse hépatique**

- ASAT et ALAT > 40 UI/L 5
- ASAT > 40 UI/L 27
- ALAT > 40 UI/L 0

- **Cholestase** 3

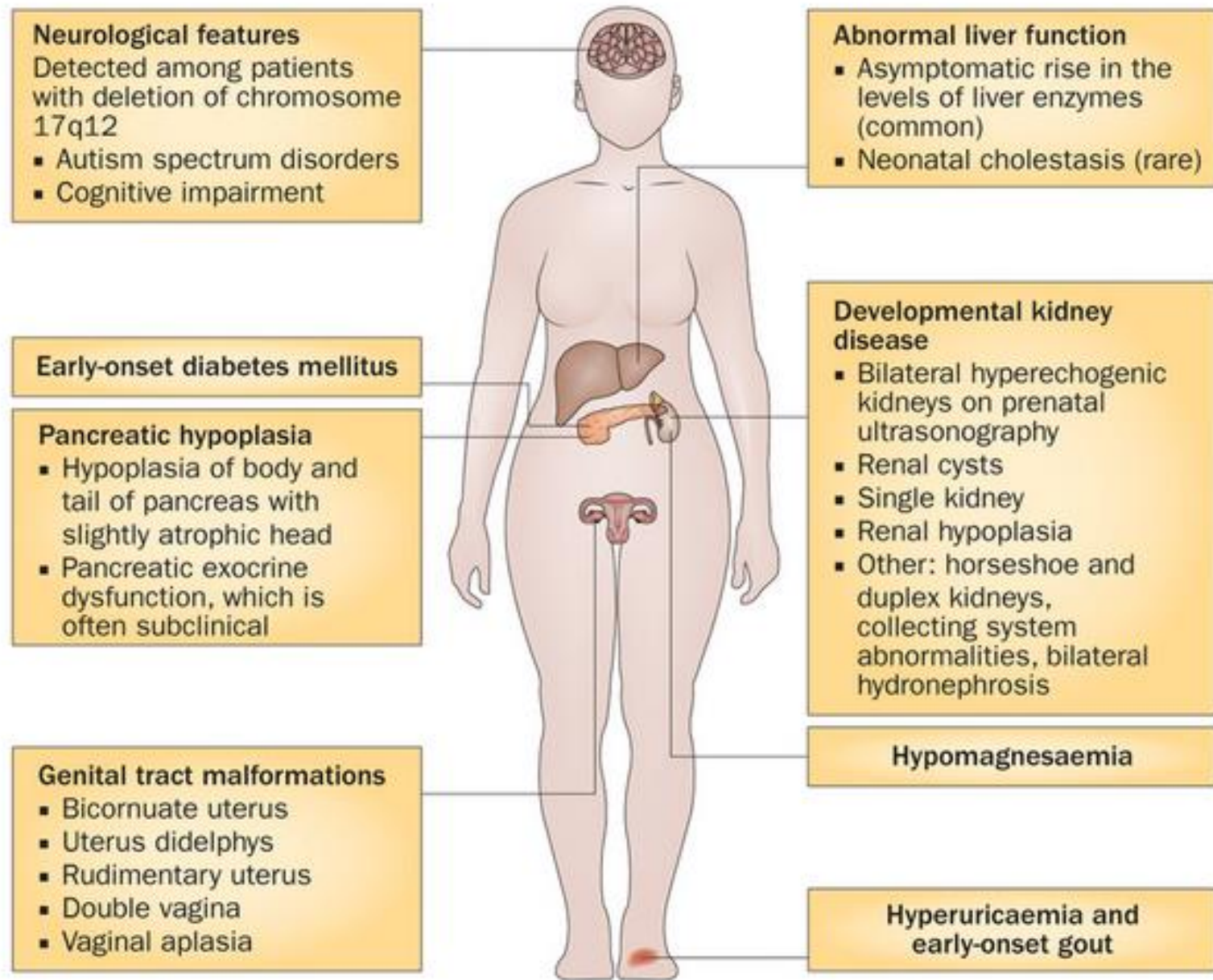
- Bilan phosphocalcique
- Bilan lipidique

Limites de l'échographie (n=99)





A multisystem disorder

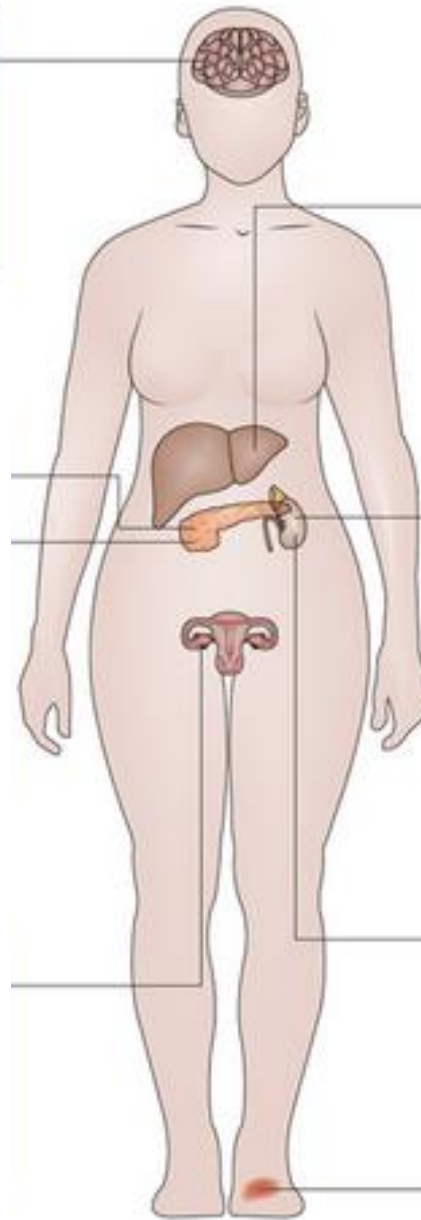


Des questions clés...
... non encore résolues

Neurological features

Detected among patients
with deletion of chromosome
17q12

- Autism spectrum disorders
- Cognitive impairment



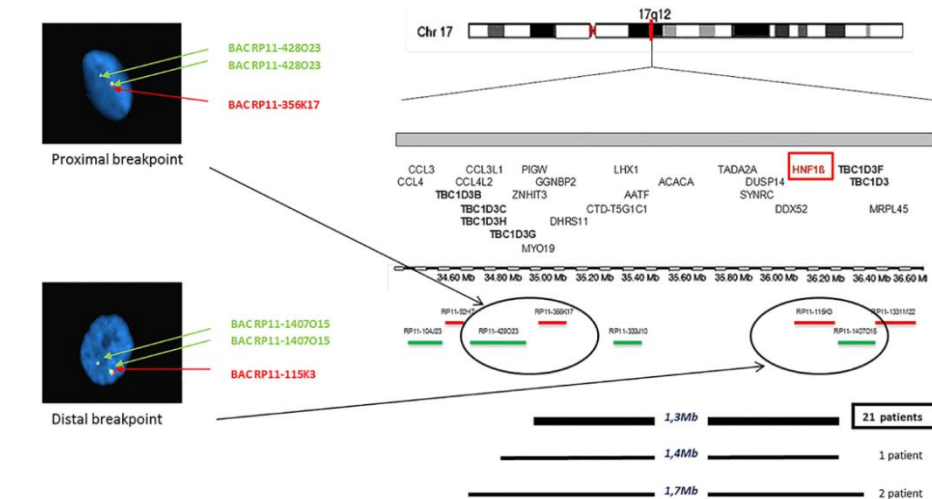


HNF1B vu par les cytogénéticiens

Anomalies HNF1B

- Mutations ponctuelles
- Délétions

Publications	Size of microdeletion	Number of patients analyzed
Bellanné et al. 2005	>1,2 Mb	9
Ulinski et al. 2006	>1,2 Mb	14
Mefford et al. 2007	1,8 Mb	7
Edghill et al. 2008	>1,2 Mb	15
Raile et al. 2009	1,3 à 1,7 Mb	5
Nakayama et al. 2010	1,4 Mb	3
Loirat et al. 2010	1,49 à 1,85 Mb	3



Laffargue, Arch Dis Child, 2015

➡ Délétion HNF1B = Syndrome microdélétionnel 17q12

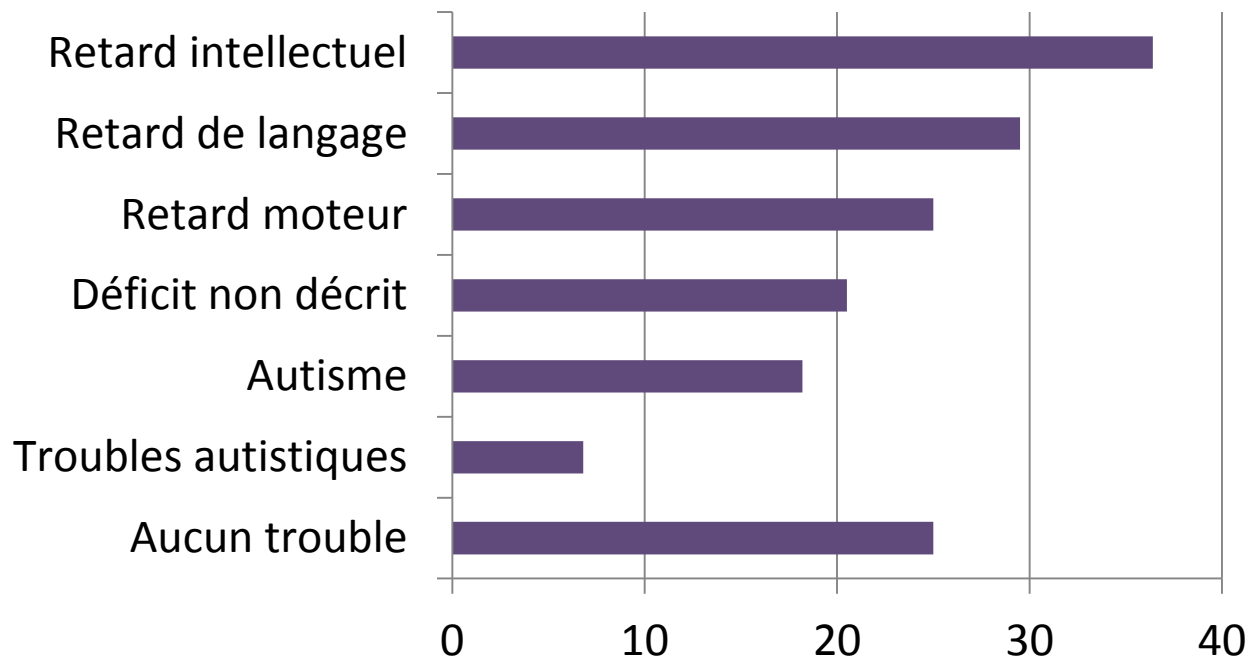
Deletion 17q12 Is a Recurrent Copy Number Variant that Confers High Risk of Autism and Schizophrenia

Daniel Moreno-De-Luca,^{1,*} SGENE Consortium,¹⁷ Jennifer G. Mulle,¹ Simons Simplex Collection Genetics Consortium,¹⁷ Erin B. Kaminsky,¹ Stephan J. Sanders,² GeneSTAR,¹⁷ Scott M. Myers,³

- 15749 patients avec troubles neurologiques/psychiatriques
 - ↳ CGH array
 - ↳ 18 délétions 17q12
 - ↳ Périmètre crânien augmenté
 - ↳ Signes dysmorphiques mineurs
- 4519 sujets contrôles
 - ↳ 0 délétions 17q12

17q12 et troubles neuropsychologiques

- Porte d'entrée pour recherche del 17q12 :
 - Troubles neuropsychologiques
 - Anomalies gynécologiques
- 44 cas publiés



Vision du (cyto)généticien

- Délétion HNF1B = délétion 17q12
- Sd microdélétionnel = atteinte neurologique

↳ Délétion HNF1B = atteinte neurologique

↳ Relation de cause à effet

↳ A intégrer dans la discussion anténatale

HNF1B et troubles neuropsychologiques

- **Bingham, AJHG,** (n=1, M, mutation)
 - 18 ans, maladie rénale
 - Difficultés d'apprentissage
- **Shihara, Diabetologica, 2004** (n=1, F, mutation)
 - 17 ans, maladie rénale
 - Epilepsie
 - Difficultés d'apprentissage
- **Müller, Kidney int, 2006** (n=1, M, délétion)
 - 10 ans, maladie rénale
 - Retard psychomoteur / Retard de langage
 - Traits autistiques
- **Raile, JCEM, 2009** (n=2, M, délétion)
 - 15 et 18 ans, diabète
 - Retard de développement moteur et mental
 - Impact moteur, verbal et social
- **Loirat, NDT, 2010** (n=3, M, délétion)
 - 3 à 9 ans, maladie rénale
 - Autisme, Retard de langage, Retard mental sévère

Towards a new point of view on the phenotype of patients with a 17q12 microdeletion syndrome

Fanny Laffargue,¹ Sylvie Bourthoumieu,² Brigitte Llanas,³ Véronique Baudouin,⁴ Annie Lahoche,⁵ Denis Morin,⁶ Lucie Bessenay,⁷ Loïc De Parscau,⁸ Sylvie Cloarec,⁹ Marie-Ange Delrue,¹⁰ Emmanuelle Taupiac,³ Emilie Dizier,¹¹ Cécile Laroche,¹¹ Claire Bahans,¹¹ Catherine Yardin,² Didier Lacombe,¹⁰ Vincent Guignonis^{11,12}

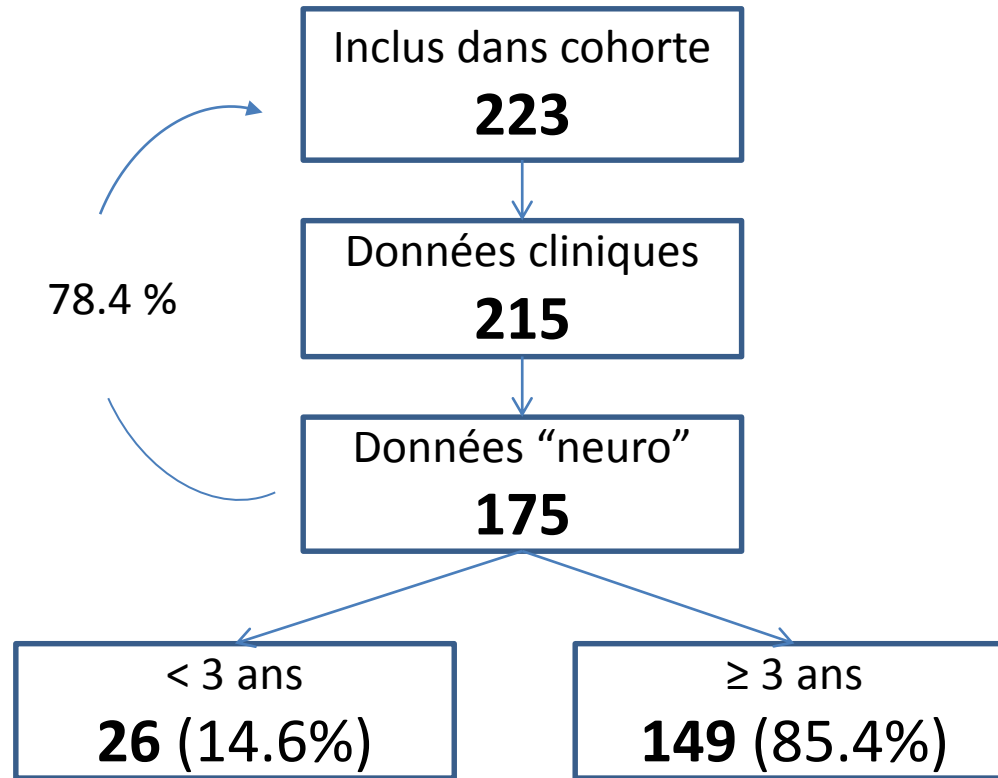
Point de vue de la SNP

- Quel profil “neurologique” de TOUTE la cohorte ?
- Quel lien avec délétion/mutation ?

Questionnaire annuel étoffé

- Troubles neurologiques
- Scolarité et aides
- Type d'anomalie génétique

Population étudiée



Age moyen : 7.9 ans
Sex Ratio (M/F) : 1.49

26 (14.8%)

< 3 ans

4 (2.3 %)

Retard de
développement

22 (12.6 %)

Tout va bien

149 (85.4%)

≥ 3 ans

17 (9.7 %)

Développement
anormal

2 (1.1 %)

Classe adaptée

10 (5.7 %)

Institut

1 (0.6 %)

Non scolarisé

Scolarité normale

131 (74.8 %)

année ± 1

5 (2.9 %)

Année = ?

En comparaison...

- Enfants hors scolarité “normale” : 1.5 à 3 %
- Enfants en difficulté scolaire : 10%

17q12 / HNF1B

Nonimmunologic clinical findings in patients with chromosome 22q11.2 deletion

Nonimmunologic clinical findings	Percent
Palatal anomalies	69 to 100
Speech delay	79 to 90
Learning disabilities	45 to 90
Cardiac abnormalities	49 to 83
Developmental delay	75
Ophthalmologic abnormalities	7 to 70
Hypocalcemia	17 to 60
Psychiatric disorders	9 to 60
Skeletal abnormalities	17 to 45
Renal abnormalities	31 to 37
Short stature	20
Neurologic	8
Dental	2.5

Data from: J Med Genet 1997; 34:798; Am J Med Genet 1992; 42:141; J Med Genet 1997; 34:453; Am J Med Genet 1999; 85:127; J Pediatr 1999; 134:193; Am J Med Genet 1998; 81:41; Genet Couns 1999; 10:3; Dev Med Child Neurol 2000; 42:422; Genet Couns 1999; 10:11; J Pediatr 1993; 123:406; J Pediatr 2011; 159:332.

Relation phénotype/génotype

- Génotype différent quand développement anormal ?

	Mutation	Délétion
Tous	79 (45.5%)	96 (54.5%)
Anormal	4 (25%)	13 (75%)
Normal	75 (47%)	83 (53%)

$p = 0.06$

Relation phénotype/génotype

- Développement anormal quand génotype différent?

	Normal	Anormal
Tous	158 (90.3%)	17 (9.7%)
Délétion	83 (86.5%)	13 (13.5%)
Mutation	75 (95 %)	4(5 %)

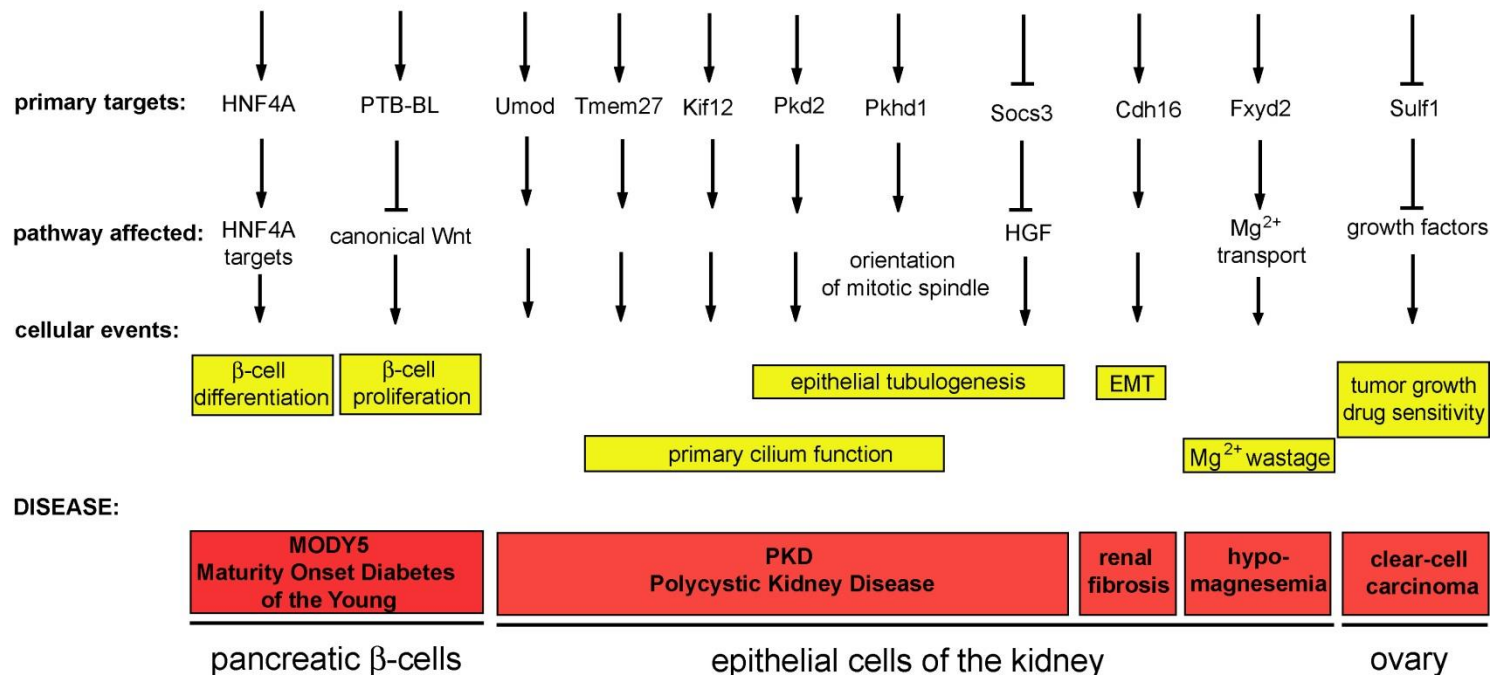
p = 0.06

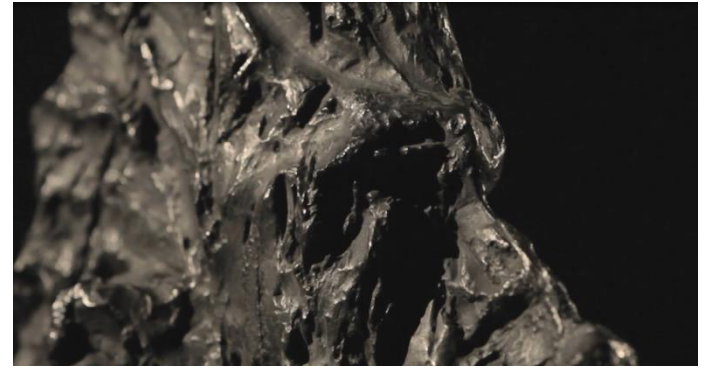
Physiopathologie ?

- Rôle dans la néphrogénèse
 - Dudziak, *Kidney Int*, 2008
 - Massa, *Development*, 2013
- Rôle dans régénération tubulaire
 - Ogata, *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012
 - Faguer, *Plos One*, 2013
- ...

Physiopathologie ?

HNF1B target genes implicated in human diseases





HNF1B vu par les oncologues

Downregulation of HNF1 homeobox B is associated with drug resistance in ovarian cancer

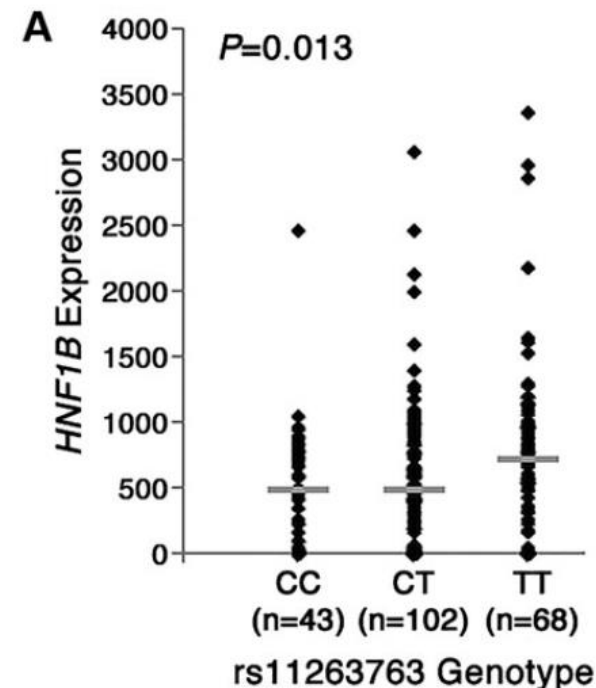
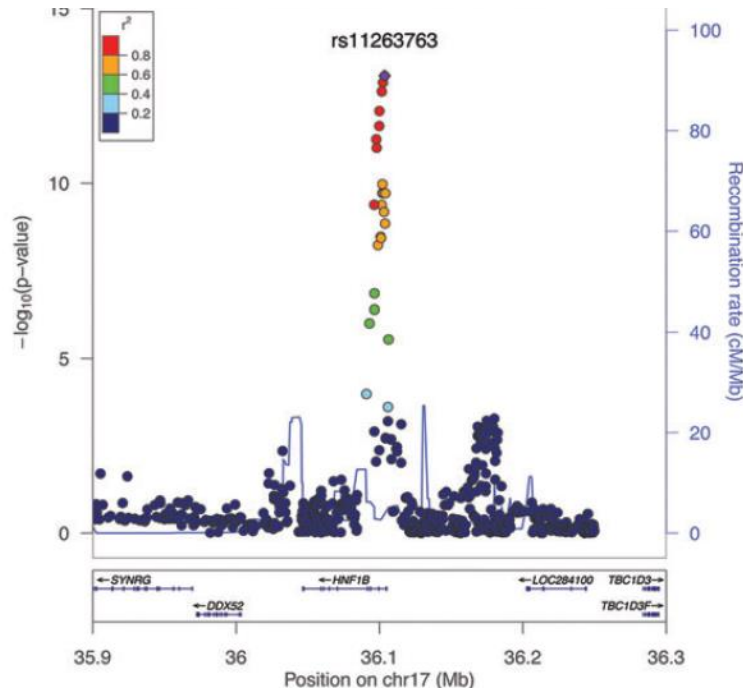
JIANCHAO LI^{1,2}, YONGHONG ZHANG², YUTAO GAO³, YUQIAN CUI⁴, HUA LIU⁵, MI LI⁶ and YONGJIE TIAN¹

Abstract. The expression of HNF1 homeobox B (HNF1B) is associated with cancer risk in several tumors, including ovarian cancer, and its decreased expression play roles in cancer development. However, the study of HNF1B and cancer is limited, and its association with drug resistance in cancer has never been reported. On the basis of array data retrieved

ORIGINAL ARTICLE

Fine-mapping of the *HNF1B* multicancer locus identifies candidate variants that mediate endometrial cancer risk

Jodie N. Painter¹, Tracy A. O'Mara¹, Jyotsna Batra², Timothy Cheng⁴,



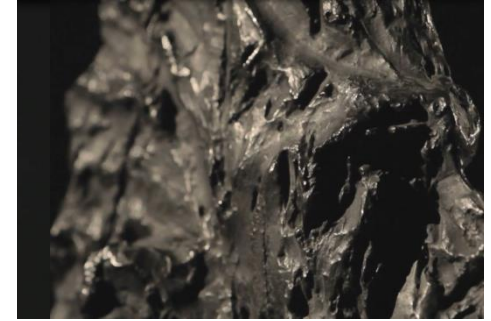
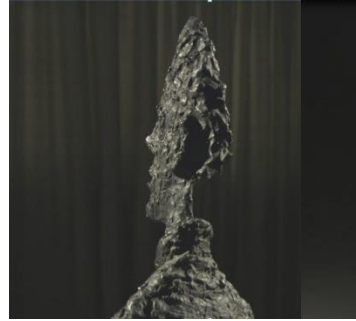
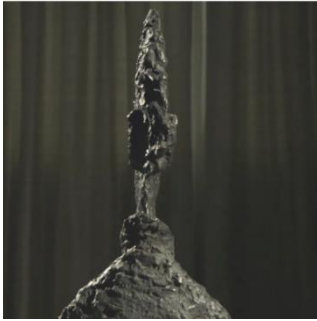
De l'intérêt d'une cohorte prospective au long cours

- Devenir endocrinologique
 - Conseils préventifs ?
 - Stratégie en cas de greffe ?
- Préciser/Repérer/Anticiper le phénotype
 - Neuropsychologique
 - Génital
 - Autre ?
- Devenir oncologique
 - Surveillance ?
 - Prévention ?

Perspectives ?

- Collection biologique adossée à la cohorte
 - Janvier 2016
- Extension des critères d'inclusion
- Extension du suivi à l'âge adulte

ORKID : une opportunité pour HNF1B !



Remerciements

F Nobili
L De Parscau
P Eckart
V Gajdos
L Bessenay
A Lahoche
C Bahans
N Rodier
A Bertholet- Thomas
O Dunand
Caroline Rousset-Rouvière
D Morin
I Vrillon
G Roussey
L Heidet
V Baudouin
C Pietrement
F Louillet
MP Lavocat
S Decramer
S Cloarec

Besançon
Brest
Caen
Clamart
Clermont-Ferrand
Lille
Limoges
Limoges
Lyon
La Réunion
Marseille
Montpellier
Nancy
Nantes
Paris – Necker
Paris – Robert Debré
Reims
Rouen
Saint-Etienne
Toulouse
Tours

Remerciements

Association Française des Diabétiques

AIRG

ADéTIRE

Océane pour la vie des reins

Une porte ouverte sur la physiopathologie

- Facteur de transcription
- Pathologie ciliaire
- Développement rénal
- Réponse à une injure aiguë
- Anticalcineurine
- Mitochondrie