INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Mutations monoalléliques de WFS1

Relations génotypes phénotypes

Sophie Achard, Laurence Jonard , Malek Louha, Dominique Bonneau, Hélène Dollfus, Valérie Drouin-Garraud, Hubert Journel, Didier Lacombe, Florence Fellmann, Christine Francannet, Geneviève Lina-Granade, Rémy Couderc, Christine Petit, Eréa Noël Garabédian, Françoise Denoyelle, Sandrine Marlin

– Inserm U587

Necker
ENFANTS MALADES
HÔPITAL UNIVERSITAIRE

WFS1 (Chr 4p16.3)

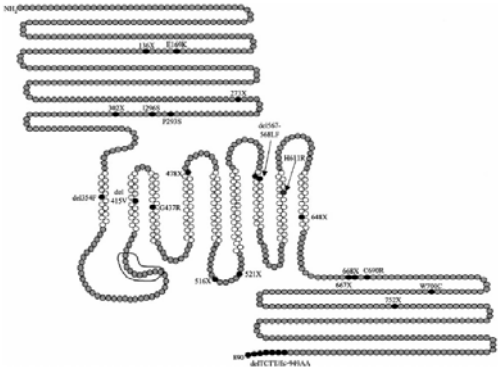
Wolfram syndrome

- Atrophie optique précoce,
- Surdité,
- Diabète type I ou II,
- Diabète insipide,
- Pb dysautonomique
- Tbles psy
  - **Autosomique Recessif**

DFNA6/14/38

- Apparition avant 20ans
  - Progressive
  - Courbe d'audiogramme ascendante ou en U
  - +/-Acouphène
  - +/- Diabète
  - +/-Atrophie optique
- **Autosomique dominante**

Wolframine, une protéine peu connue



- Protéine transmembranaire de 890AA
- Expression: cerveau, pancreas, oeil, oreille interne…
- Localisé dans le reticulum endoplasmique
- Fonction ? Misfolding ? Rôle mitochondrial?
  - A déterminer

- Mutation WFS1 décrite dans l’exon 8

Les majorités des mutations retrouvées dans le Sd Wolfram seraient inactivantes

Les surdités isolées (dominantes) seraient liés des mutations faux sens

Cryns et al,2002

Nos résultats

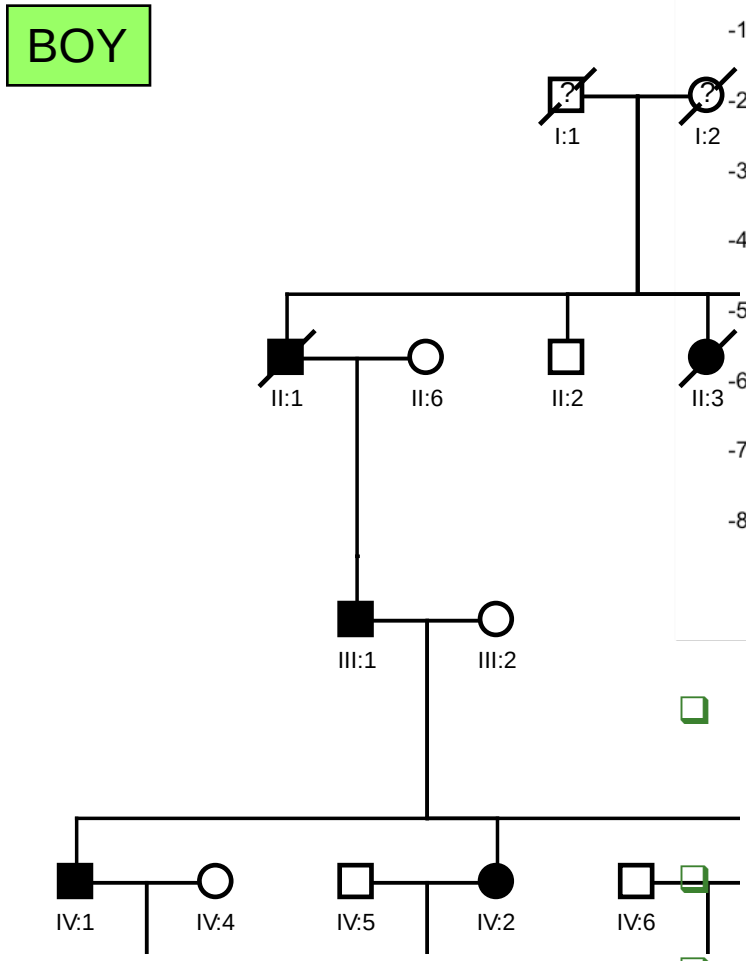
Exon	Nucleotide Change	Amino acid change	References
8	c.923C>G	p.Ser308Cys	Our study
8	c.937C>T	p.His313Tyr	Our study
8	c.1079G>A	p.Cys360Tyr	Our study
8	c.1371G>T	p.Arg457Ser	Our study, Smith et al.(unpublished)
8	c.1883C>T	p.Thr628Met	Our study
8	C.1979A>G	p.Tyr660Cys	Our study
8	C.2030C>A	p.Ala677Asp	Our study
8	C.2032T>A	p.Trp678Arg	Our study
8	c.2047A>G	p.Met683Val	Our study
8	c.2141A>G	p.Asn714Ser	Our study
8	c.2327A>T	p.Glu776Val	Our study (2)
8	c.2389G>A	p.Asp797Asn	Our study
8	c.2398A>G	p.Lys800Glu	Our study (2)
8	c.2401G>C	p.Asp801His	Our study
8	c.2419A>C	p.Ser807Arg	Our study, Cryns et al. 2002
8	c.2575C>T	p.Arg859Trp	Our study
8	c.2590G>A	p.Glu864Lys	Our study (2), Eiberg et al. 2006 (1), Fukuoka et al. 2007(3)
8	c.2606_2617dup	p.Thr870_Gly873dup	Our study
8	c.2611G>A	p.Val871Met	Our study (2), Domenech et al. 2002 (2)

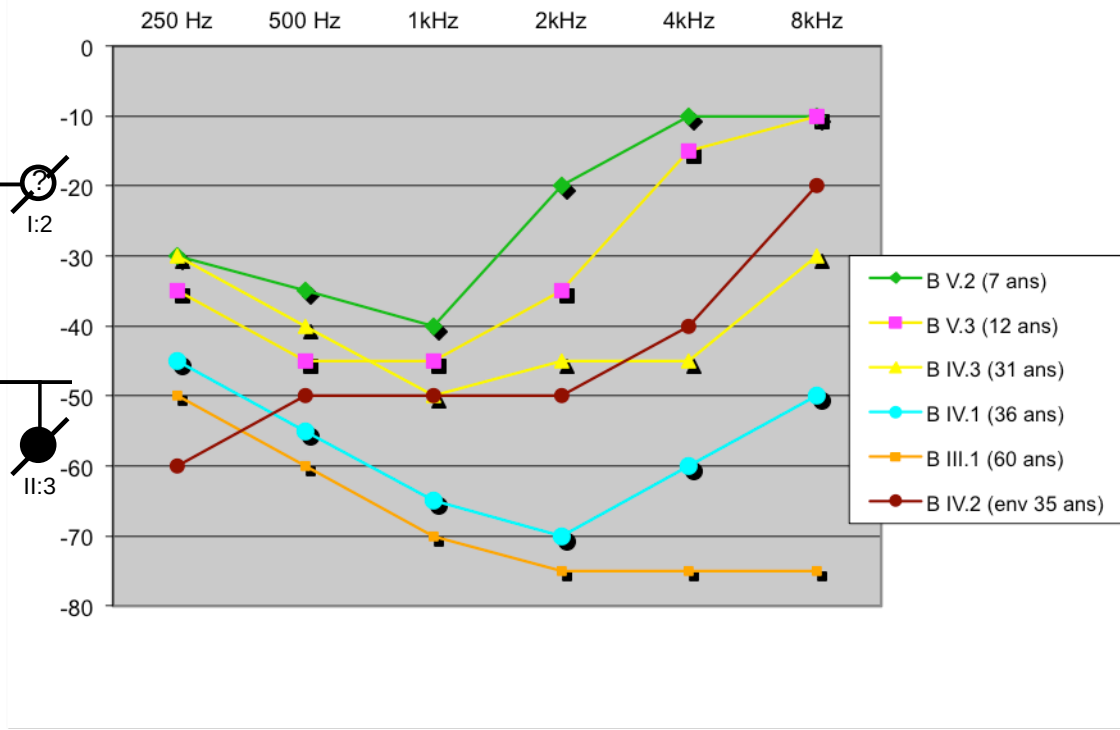
23 mutations
(**15 pas encore décrites**)

Surdité +atrophie optique:
3 familles (p.Asp797Asn, p.His313Tyr et p.Glu864Lys)

Surdité+diabète:
2 familles (p.Val871Met and p.Lys800Glu)

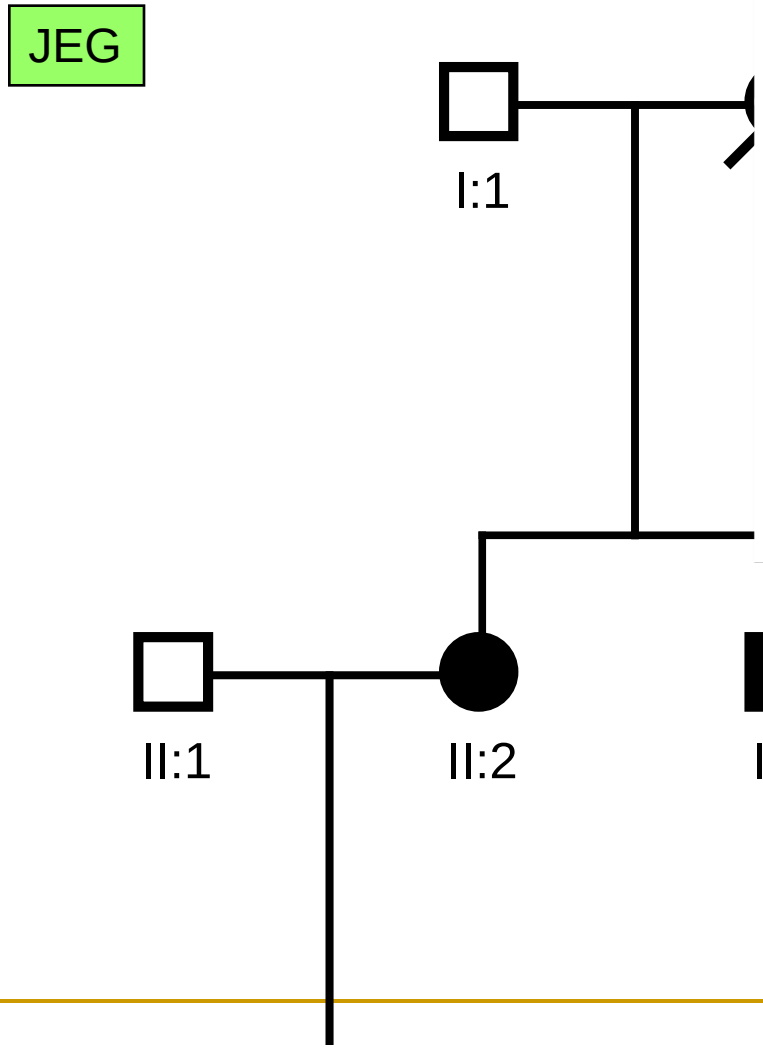
New families *WFS1*

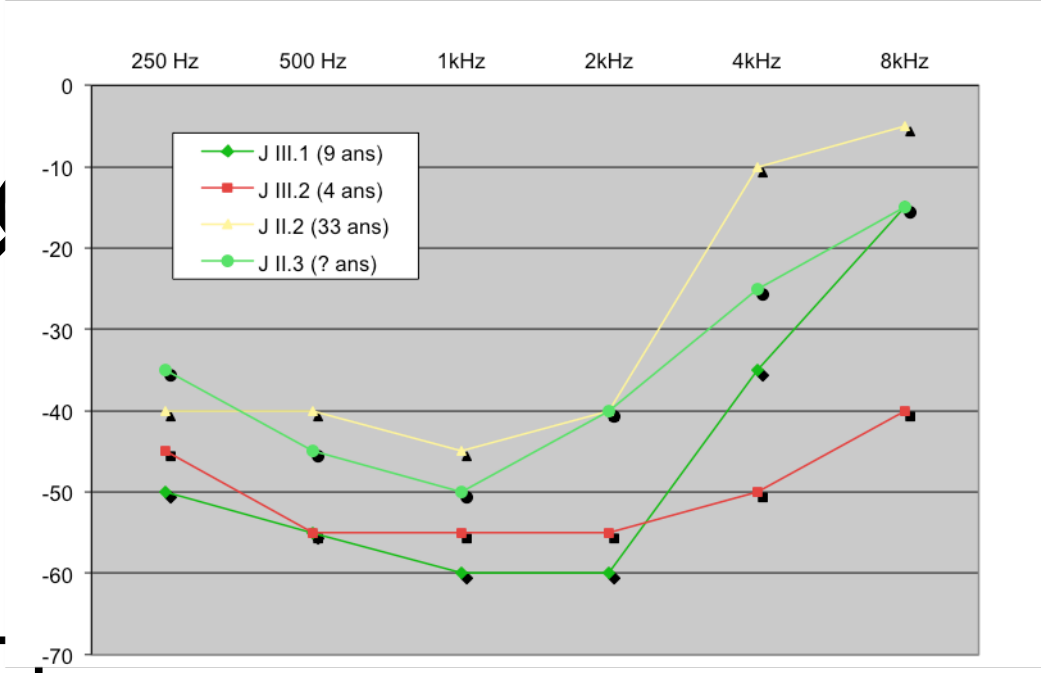




- Surdité moyenne **prélinguale** évolutive
- Audio: en U ou ascendant
- Mutation p. Ser807Arg (connue DFNA6/14/38)

New families *WFS1*

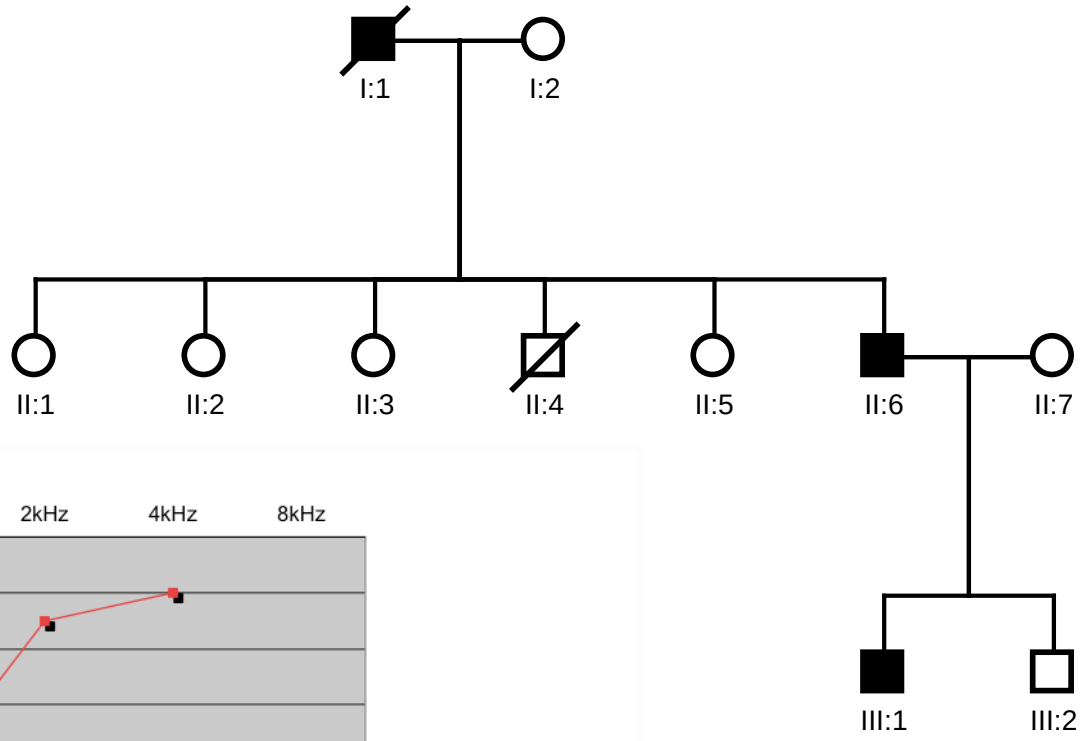


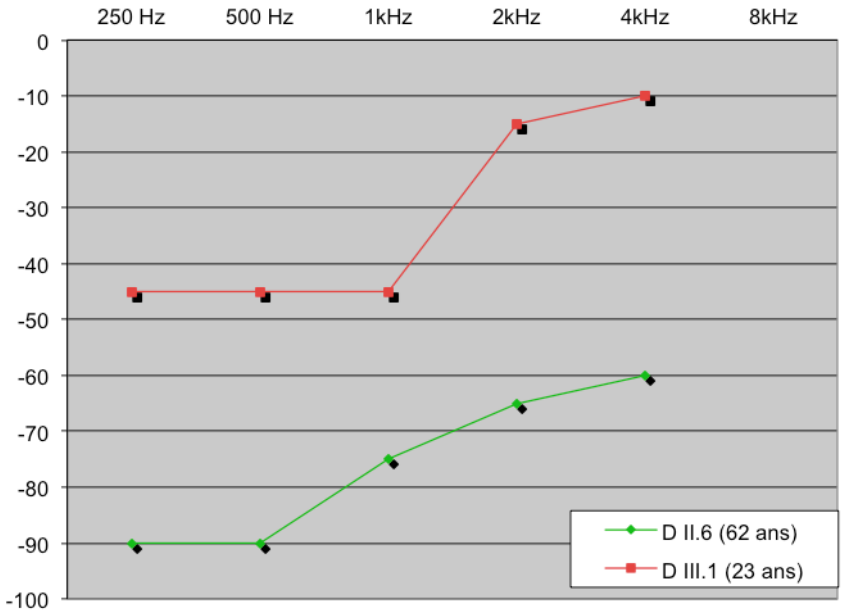


- Surdité évolutive **prélinguale.**
- Audiogramme en U ou ascendan
- Mutation p. Asn714Ser

New families *WFS1*

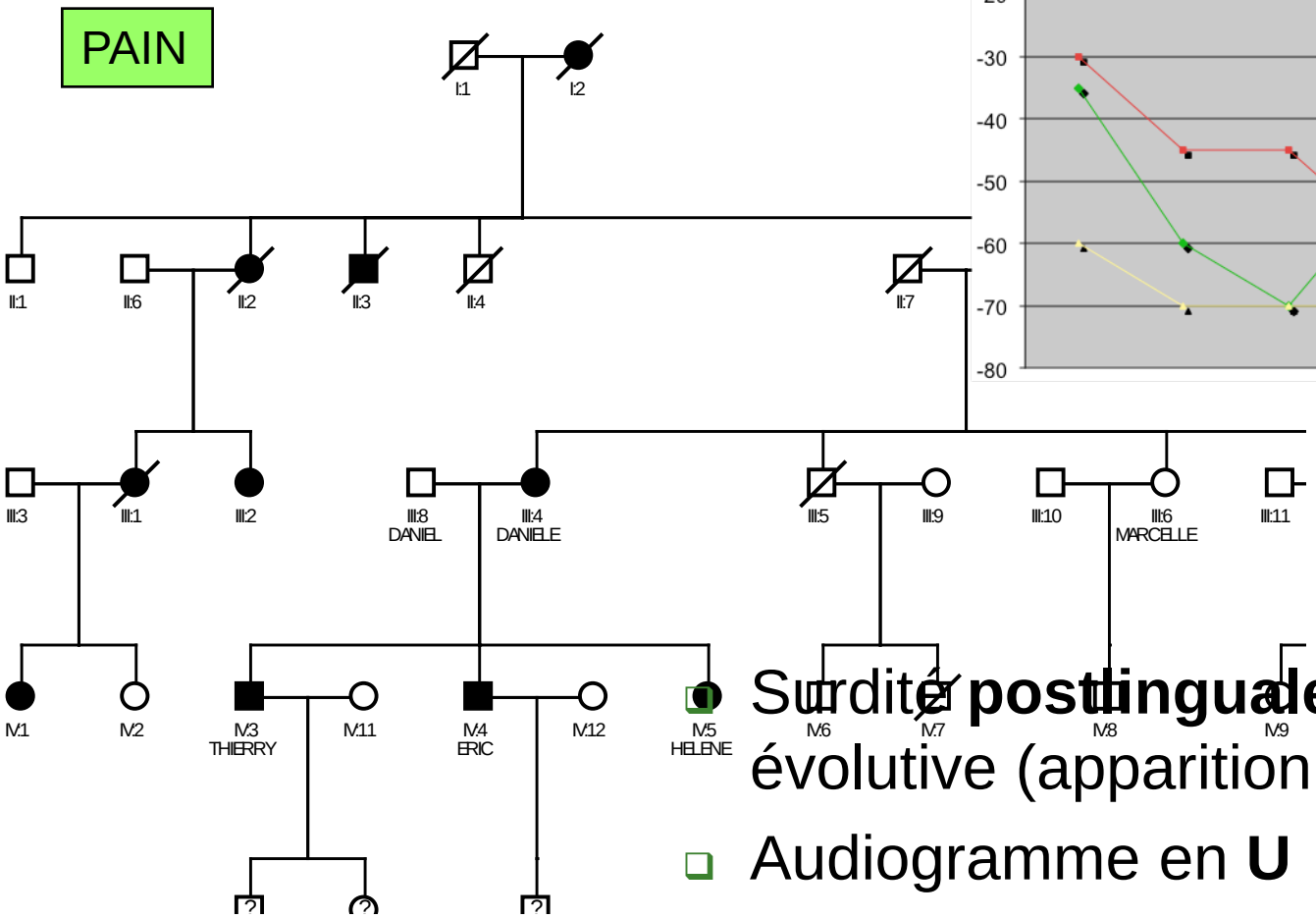
DIJ

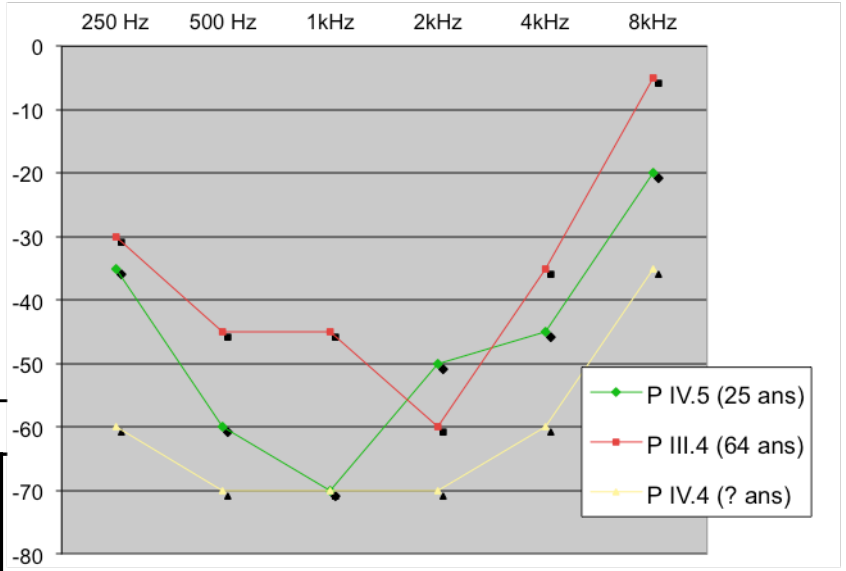




- Surdité **postlinguale** évolutive.
- Audiogramme ascendant
- Mutation p. Cys360Tyr

New families *WFS1*

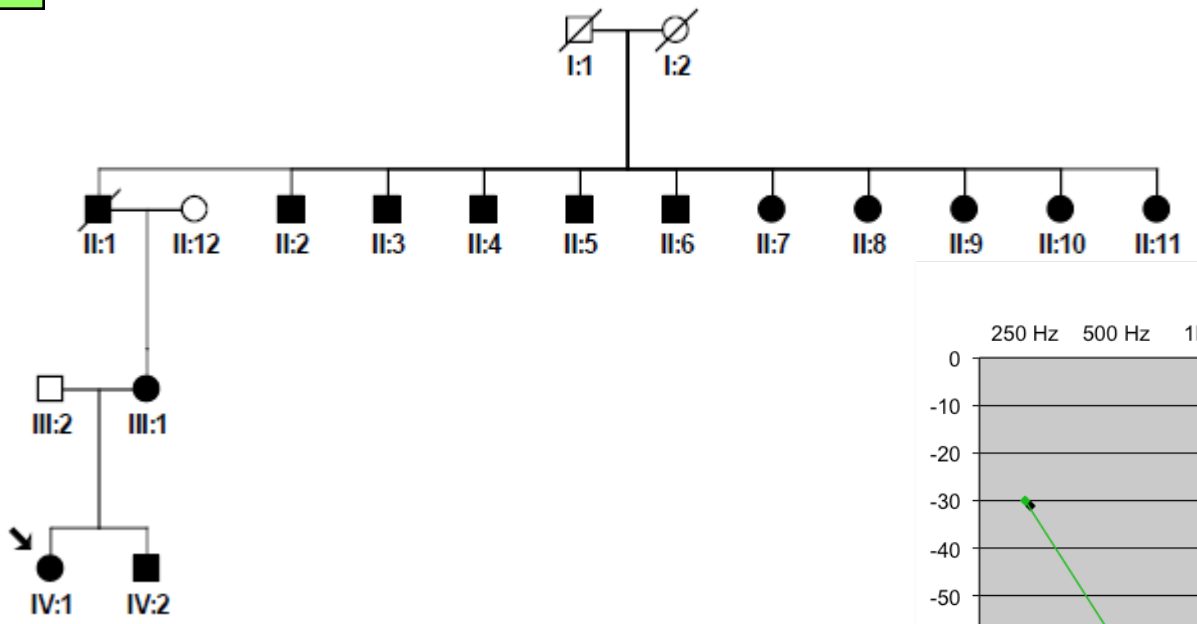


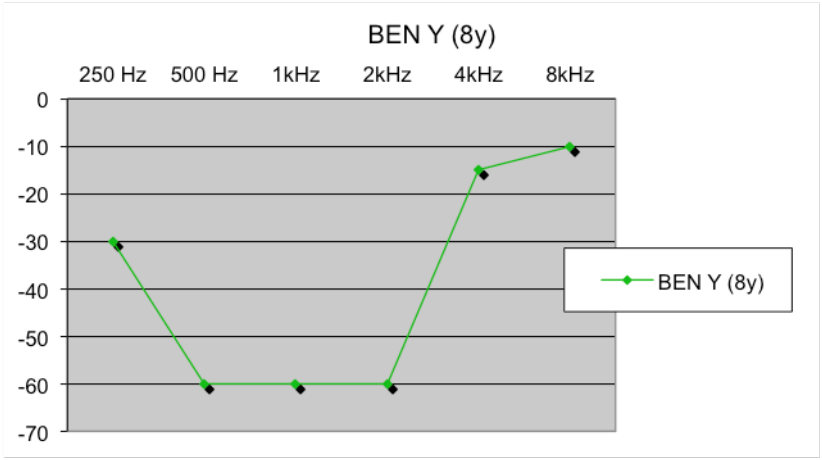


- Surdité **postlinguale** précoce évolutive (apparition : 6-11ans).
- Audiogramme en **U**
- Mutation p. Ser308Cys

New families *WFS1*

BEN

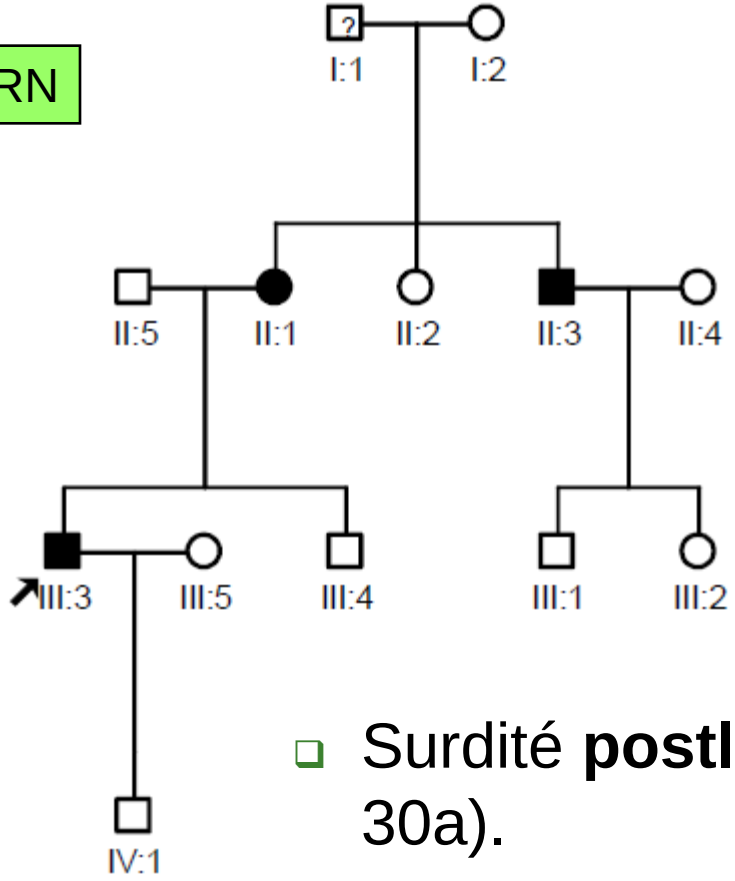


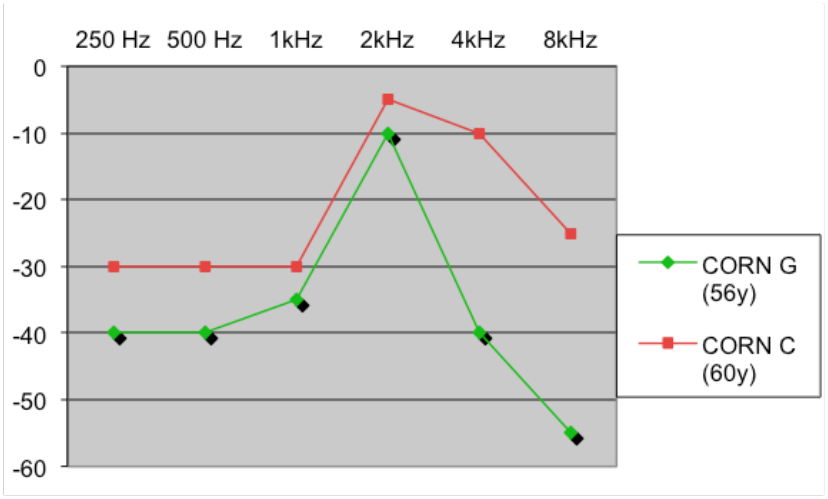


- Surdité précoce **postlinguale** (apparition: 6-9a)
- Audiogramme en U
- Mutation p. Thr870_Gly873dup.

New families *WFS1*

CORN

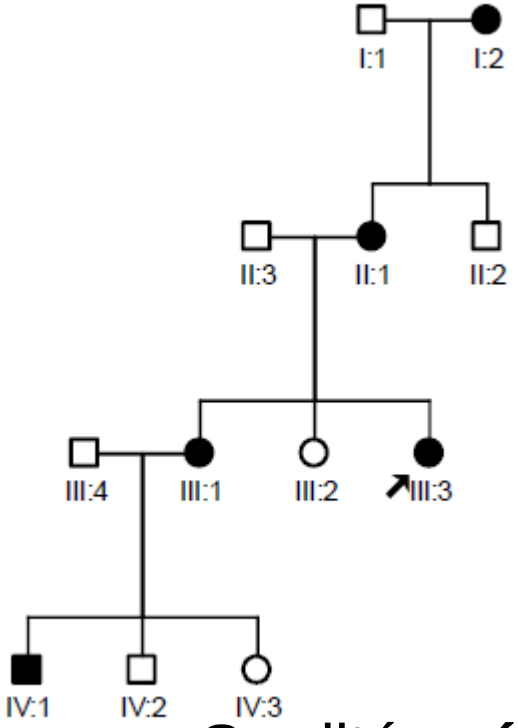


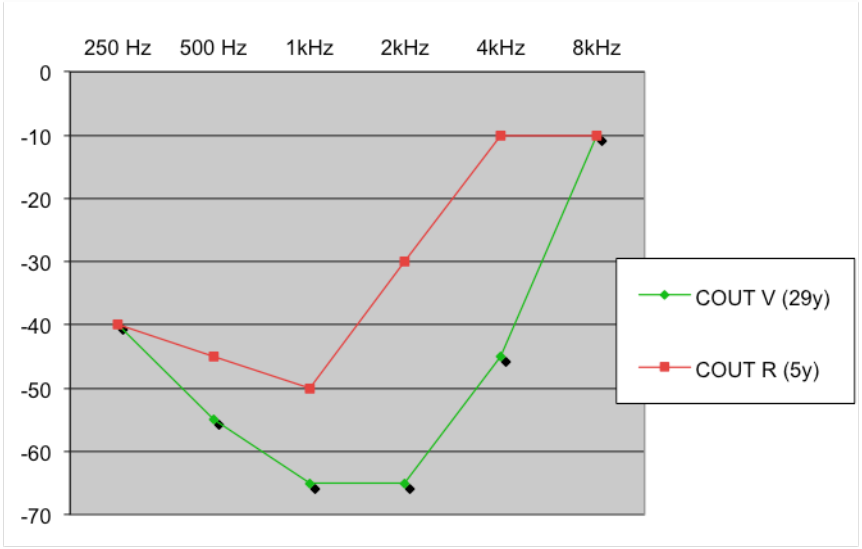


- Surdité **postlinguale** évolutive (onset : 20-30a).
- Courbe ascendante, normale sur le 2kH
- Mutation p. Thr628Met

New families *WFS1*

COUT

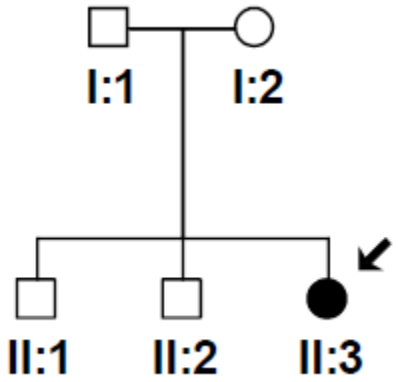




- Surdité **prélinguale** moyenne évolutive
- Acouphène. Audio en U ou ascendant
- Mutation p. Arg801His

New families *WFS1*

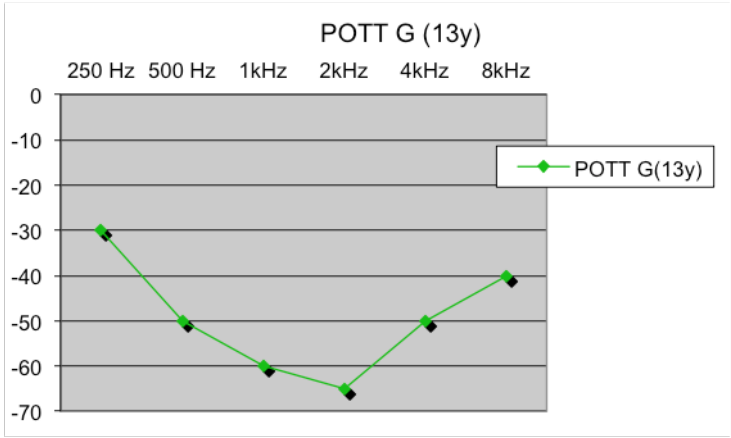
BRUN

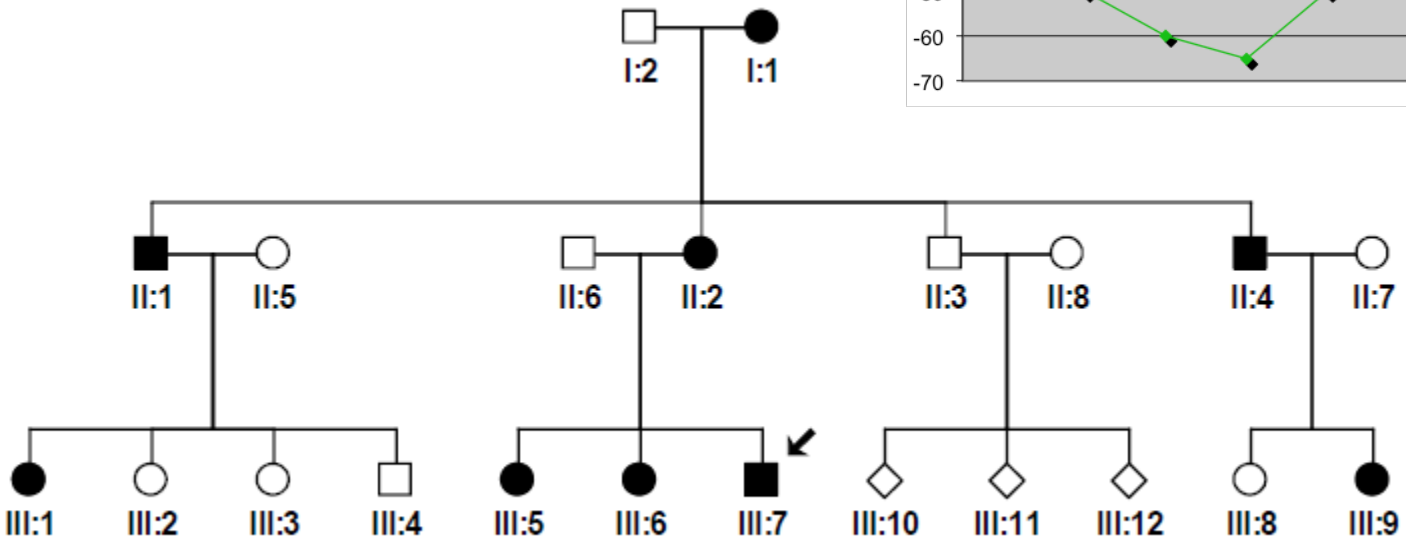


- Surdité moyenne **congénitale**
- Vertige et **acouphène**…
- Mutation p.Glu776Val (connue dans le syndrome de Wolfram)

New families *WFS1*

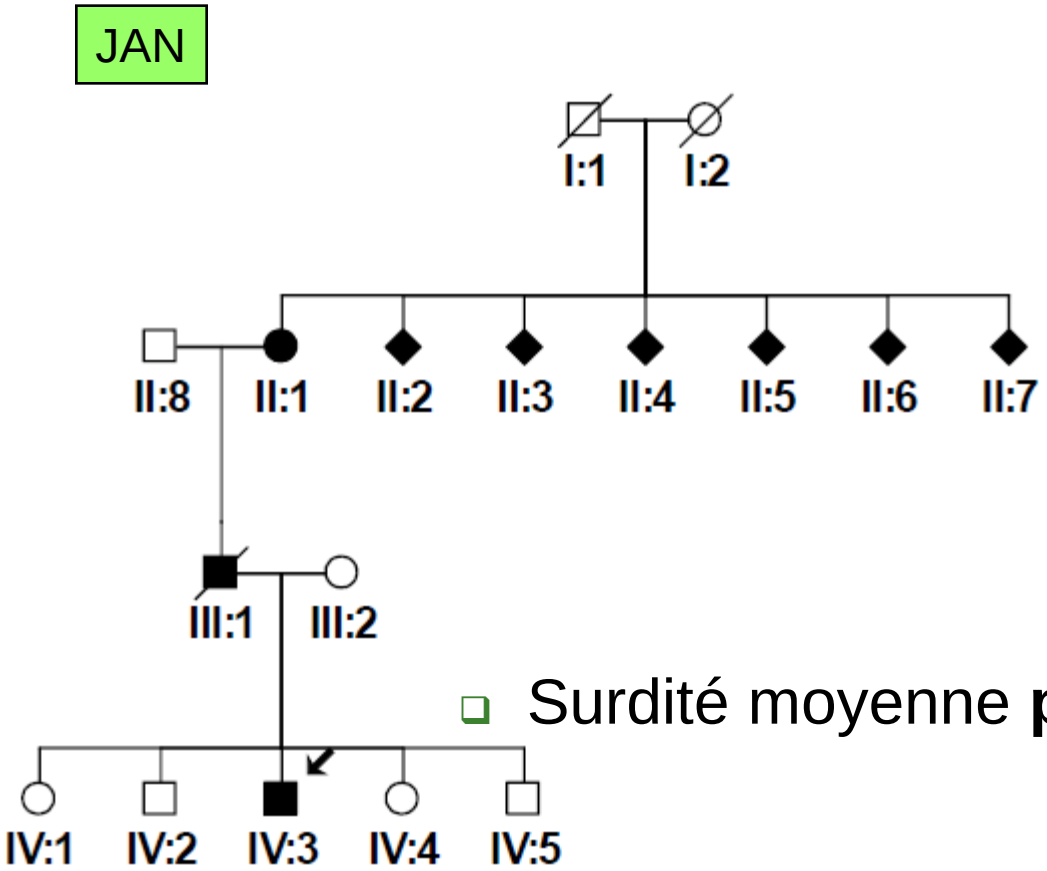
POTT

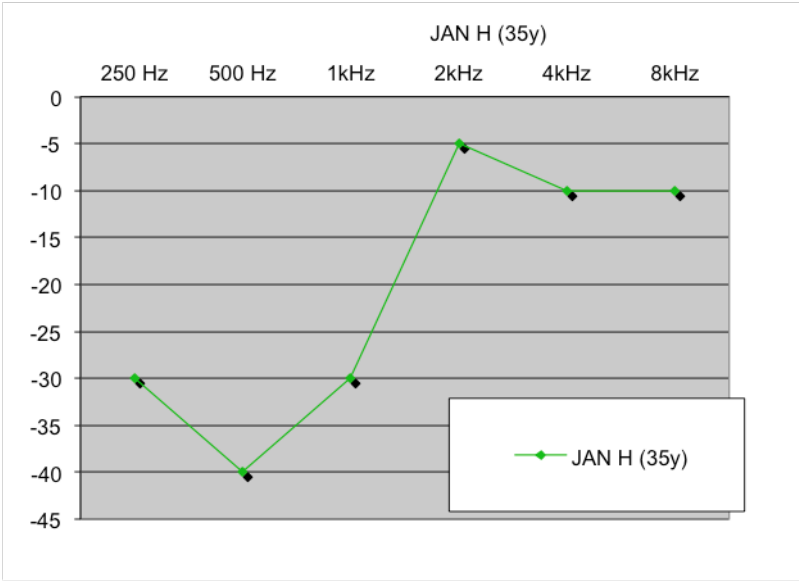




- Surdité moyenne **postlinguale** (onset : 8ans)
- **Acouphène**. Audiogramme en U
- Mutation p.Glu864Gly (connue DFNA6/14/38)

New families *WFS1*



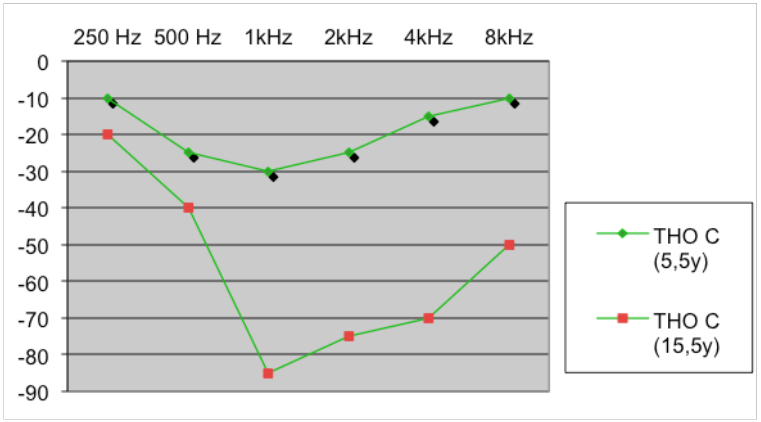


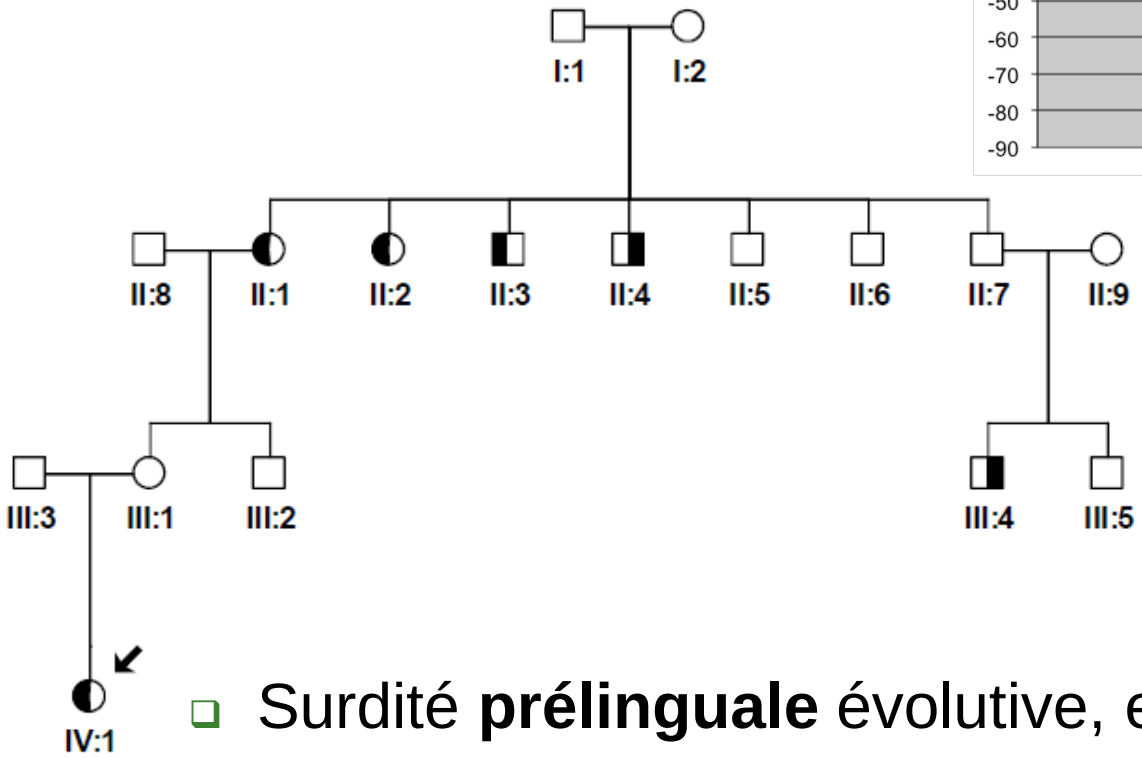
- Surdité moyenne **postlinguale** (onset : 25y)
- **Acouphène**
- Mutation p. Val871Met

(mutation connue chez un patient qui présente surdité et diabète)

New families *WFS1*

THO



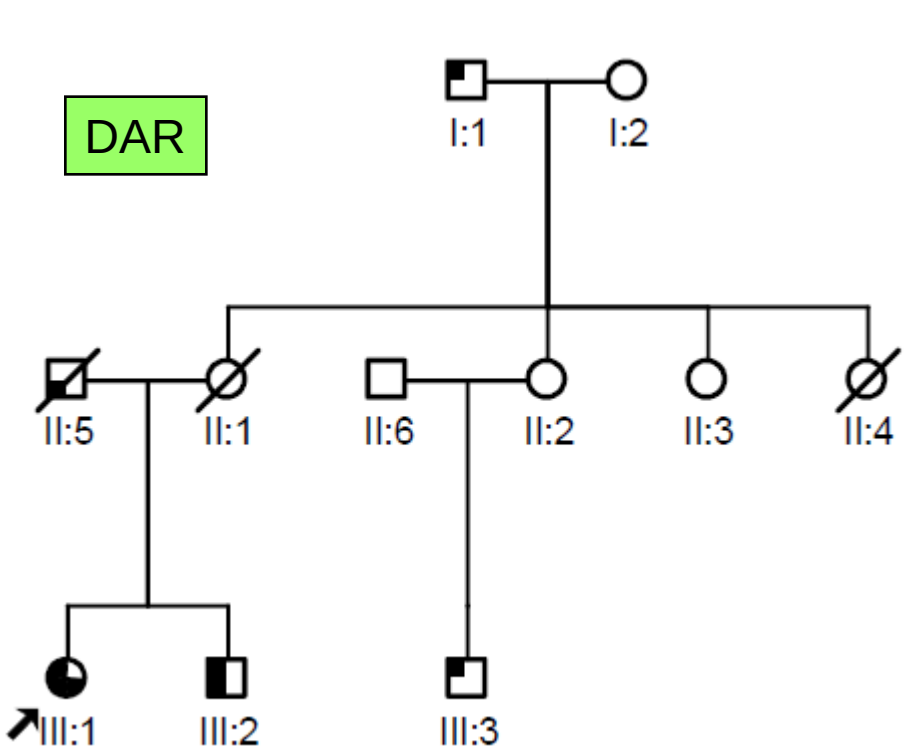


Diabetes

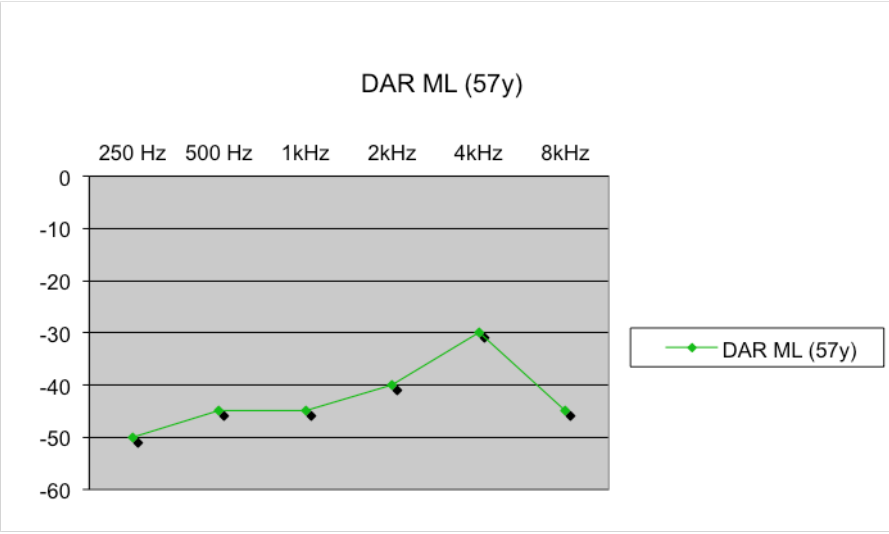
Deafness

- Surdité **prélinguale** évolutive, en U
- **Acouphène**. **Diabètes** dans la famille
- Mutation p. Val871Met (connue DFNA6/14/38)

New families *WFS1*

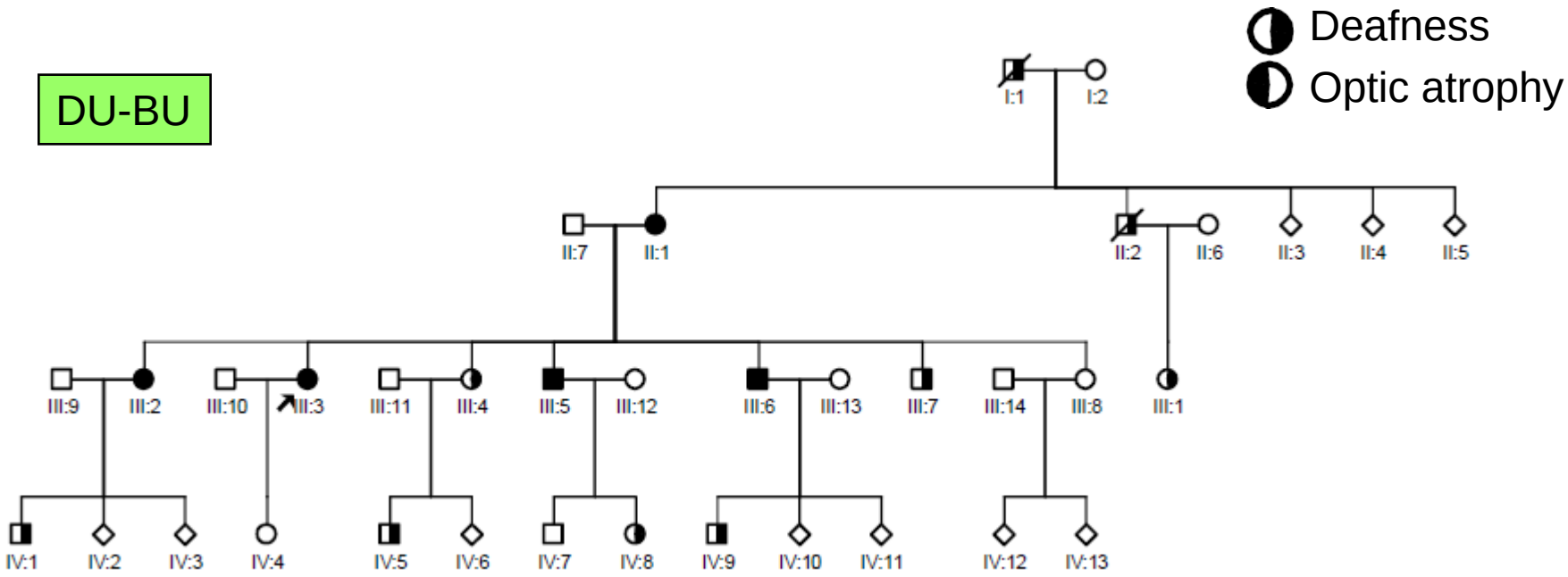


Deafness
Tubulopathy
Diabetes



- Surdité évolutive **postlinguale** (onset : 30-53a)
- **Diabete insulinodpd** onset: 31a.
- Greffe rénale à 47ans - Tubulopathie familiale.
- Mutation p. Lys800Glu in index case. Family result?

New families *WFS1*



- Surdité périlinguale évolutive (onset : 4-10a)
- **Atrophie Optique** depuis l'enfance
- Mutation p. Asp797Asn

Même mutation

LAB

Mutation p. Asp797Asn

Autre famille:

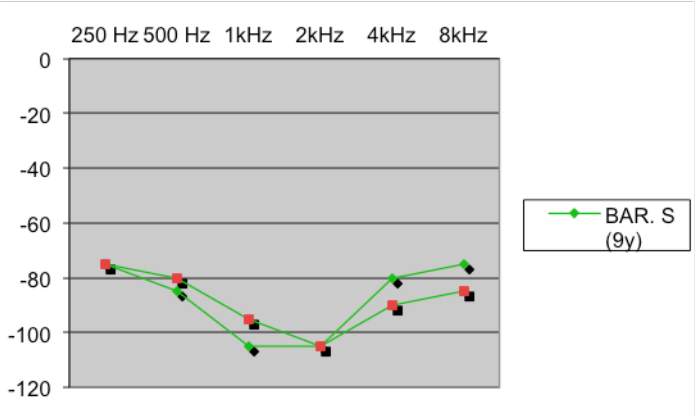
14ans, SP bilat dg à 4ans en U

Maman:Surdité dg à 5ans isolée, évolutive , profonde à 46ans dans les aigus

Bilan oph familial normal

Pas de diabète

New families *WFS1*



BARD

- Surdité prélinguale évolutive (onset : 1y). Audio en U.
- **Atrophie optique** à 10ans
- Mutation p. His313Lys. Cas sporadique?

JUDA

- Surdité dominante et **atrophie optique**
- Mutation p.Glu864Gly (connue DFNA6/14/38)

KBI

- Surdité profonde congénitale bilat
- Cataracte capsulaire post dg à 4ans ½
- Diabète insulino dpd dg 23mois

- Mut c.937C>T soit p.His313Tyr (de novo)
  - Mutation connue dans sd de Wolfram

DAL

- Surdité de perception légère à moy dg à 11ans
- Courbe en U
- 13ans pas d’atrophie optique ni diabète
- Mutation de novo c.2032T>A p.Tyr 678Arg

MEI

- Surdité
- Atrophie optique
- Diabète type II
- +neuropathie mb inf
- Mut c.2051C>T
- Semble être de novo

- Mutation retrouvées chez
  - 14 familles parisiennes
  - 16 familles de province

Conclusion

- Relation génotype/phénotype
- Quel % de patient va développer une atrophie optique et/ou un diabète?
- A quel âge?
- Quel suivi proposer?
  - Adulte: bilan glycémique et bilan ophtalmo
  - Enfant 1 par 2ans

Acknowledgements

Le Centre de Référence des Surdités Génétiques

Sandrine Marlin
Françoise Denoyelle
Laurence Jonard
Malek Louha
Natalie Loundon
Erea-Noël Garabédian
Rémy Couderc
Magali Niasme-Grare
France Michel
Isabelle Sargis
Corinne Chauve
Catherine Meunier

All patients and their families

All clinicians involved in this project

L'unité INSERM UMR_S587
Christine Petit
Dominique Weil

L'association "S'entendre"

imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

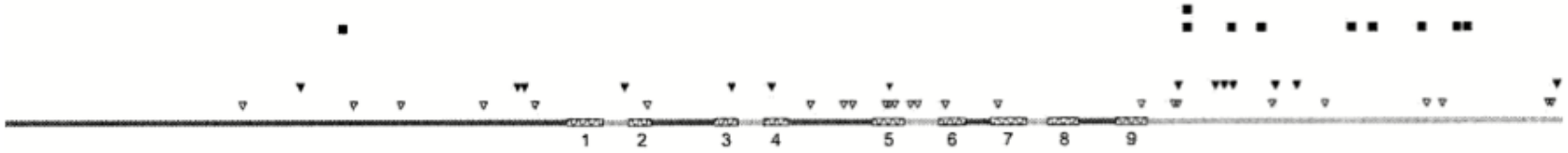


Fig. 2 Graphical representation of the WFS1 protein with indication of mutations detected in patients with Wolfram syndrome (*triangles*) and in patients with LFSNHI (*squares*). *Black symbols* Non-inactivating mutations, *white symbols* inactivating mutations. Most Wolfram syndrome mutations are inactivating and are spread throughout the coding region of the WFS1 gene. In contrast, all deafness mutations are non-inactivating and cluster in the C-terminal protein domain. *dark grey bars* Extracellular domains, *light grey bars* intracellular domains. Transmembrane domains are numbered *1–9*