

# LÉSIONS RÉNALES DUES À DES MUTATIONS DU GÈNE HNF-1 $\beta$

par

C. BINGHAM\*

Les mutations du gène codant le facteur de transcription HNF-1 $\beta$  (« hepatocyte nuclear factor ») ont été récemment reconnues comme causes de maladies rénales kystiques familiales. Certaines familles ont des kystes rénaux associés à un diabète de début précoce, cette association a été décrite sous le terme de syndrome RCAD (« renal cysts and diabetes »). Cet article décrit les conditions de la découverte des mutations d'HNF-1 $\beta$  comme causes de maladie rénale et décrit les phénotypes variables, rénaux et non rénaux, qui sont associés à ces mutations.

## FACTEURS DE TRANSCRIPTION HNF-1 $\alpha$ ET HNF-1 $\beta$

HNF-1 $\alpha$  et HNF-1 $\beta$  sont des facteurs de transcription. Ils sont impliqués dans la régulation spécifique à chaque tissu de l'expression des gènes. Les protéines HNF-1 $\alpha$  et HNF-1 $\beta$  sont composées de trois domaines. Le domaine de dimérisation amino-terminal consiste en 33 acides aminés, les protéines HNF-1 $\alpha$  et HNF-1 $\beta$  forment des homodimères. Le domaine de liaison à l'ADN fait partie de la famille des homéobox et le domaine carboxy-terminal est nécessaire à la transactivation des promoteurs des gènes cibles. HNF-1 $\alpha$  et HNF-1 $\beta$  partagent des séquences hautement conservées et ont une large identité en amino-acides dans leur domaine de dimérisation et de fixation à l'ADN. Ces homologies permettent à HNF-1 $\alpha$  et HNF-1 $\beta$  de former des hétérodimères et de se lier aux mêmes séquences d'ADN [1, 2, 3].

Des études chez la souris ont montré que chez ces animaux adultes, HNF-1 $\alpha$  et HNF-1 $\beta$  sont exprimés dans le foie, le rein, l'intestin et les îlots pancréatiques ;

\* Department of Vascular Medicine and Diabetes Research, School of Postgraduate Medicine and Health Sciences, Exeter, United Kingdom.

tous ces organes ont des épithéliums spécialisés polarisés. HNF-1 $\beta$  seul est exprimé dans le poumon, le thymus et les gonades [4]. Au cours du développement embryonnaire, HNF-1 $\beta$  est exprimé plus précocement qu'HNF-1 $\alpha$  qui est seulement activé durant l'organogenèse [5]. HNF-1 $\beta$  est nécessaire pour la spécification de l'endoderme viscéral chez la souris. Les embryons de souris homozygotes où HNF-1 $\beta$  a été inactivé, meurent entre 6,5 et 7 jours après la conception, sans développer d'endoderme viscéral ou pariétal [6]. Les souris homozygotes où HNF-1 $\alpha$  a été inactivé, ne meurent pas au stade embryonnaire ; cependant elles expriment des dysfonctions du foie, du rein et du pancréas. Ces souris ont une hépatomégalie, une hypercholestérolémie et une hyperphénylalaninémie. Le gène codant la phénylalanine hydroxylase murine n'est pas exprimé. Les animaux ont un syndrome rénal de Fanconi avec une polyurie (85 p. 100 du poids du corps par jour), une glycosurie, une amino-acidurie et une phosphaturie dues à une dysfonction tubulaire proximale [7, 8]. La transcription du gène codant le transporteur sodium-glucose de type 2, de haute capacité et de faible affinité dans le rein, est réduite [9]. Il existe un défaut de sécrétion d'insuline à partir du pancréas chez les animaux déficients en HNF-1 $\alpha$  [8].

## EXPRESSION D'HNF-1 $\beta$ AU COURS DE L'EMBRYOGENÈSE

Les études d'hybridation in situ chez le rat ont montré que les transcrits d'HNF-1 $\beta$  mais non d'HNF-1 $\alpha$  sont présents 12 à 13 jours post-coïtum alors que le bourgeon urétéral se développe à partir du canal de Wolff et envahit le mésenchyme métanéphrogène. Cela représente la phase la plus précoce d'induction du développement rénal quand des signaux du mésenchyme stimulent la ramification du bourgeon urétéral et que celui-ci induit le mésenchyme métanéphrogène pour le différencier en épithélium des tubes rénaux. Les transcrits d'HNF-1 $\alpha$  apparaissent les premiers à 15,5 jours post-coïtum dans la phase post-inductive alors que le mésenchyme devient plus différencié, initialement sous la forme d'une masse condensée et plus tard au stade de vésicule (qui a la forme d'une virgule), et finalement s'étirant pour former la structure tubulaire en forme d'S. L'extrémité distale de la structure en S formera le glomérule et les segments des tubes contournés proximaux et distaux et de l'anse de Henle. Les canaux collecteurs dérivent du bourgeon urétéral. Les transcrits d'HNF-1 $\beta$  sont exprimés à toutes les étapes de la différenciation du mésenchyme néphrogène et dans le bourgeon urétéral. Les transcrits d'HNF-1 $\alpha$  sont seulement détectés dans le corps en S, dans les cellules destinées à une différenciation tubulaire. L'extrémité distale est négative pour les 2 gènes. Dans le rein de rat nouveau-né, les transcrits d'HNF-1 $\alpha$  et HNF-1 $\beta$  sont trouvés dans les tubes contournés proximaux et distaux et dans les anses de Henle. Seul HNF-1 $\beta$  est détecté dans les canaux collecteurs [10].

Coffinier et coll. ont rapporté des études de l'expression de LacZ contrôlé par des régions régulatrices d'HNF-1 $\beta$  chez la souris [4]. L'expression d'HNF-1 $\beta$  a été démontrée dans le canal de Wolff, le mésonéphros et le métanéphros en développement et les canaux de Müller à partir des stades les plus précoces de la différenciation. Au cours du développement du rein définitif, le métanéphros, l'expression d'HNF-1 $\beta$  est localisée au compartiment épithélial. Chez la souris

adulte, HNF-1 $\beta$  est exprimé dans les tubes rénaux et les canaux collecteurs. Il n'y a pas de preuve de l'expression dans les vaisseaux ou les glomérules. Chez les femelles, HNF-1 $\beta$  est exprimé dans la couche épithéliale interne de l'oviducte et de l'utérus qui dérivent des canaux de Müller. Chez les mâles, HNF-1 $\beta$  est exprimé dans l'épididyme, le canal déférent et les vésicules séminales qui sont dérivées du canal de Wolff et dans la prostate et les testicules [11]. Barbacci et coll. ont observé l'expression de HNF-1 $\beta$ /LacZ dans le canal du mésonéphros, dans le bourgeon urétéral et dans les corps en S des embryons de souris [6]. Kolatsi-Joannou et coll. ont démontré que le métanéphros humain exprimait HNF-1 $\beta$  à des stades pré-glomérulaires (54-56 jours de gestation) jusqu'à 91 jours de gestation. Des études d'hybridation in situ ont montré que les transcrits d'HNF-1 $\beta$  sont exprimés de façon prédominante dans les branches du canal collecteur fœtal, avec des niveaux moindres d'expression dans le mésenchyme du métanéphros et dans les précurseurs du néphron comme les corps en S. En outre, les transcrits d'HNF-1 $\beta$  ont été détectés dans l'estomac et l'épithélium pulmonaire du fœtus [12].

## DIABÈTE DE DÉBUT PRÉCOCE DU SUJET JEUNE

Le diabète de début précoce du sujet jeune (ou MODY ; « maturity-onset diabetes of the young ») est une forme de diabète non insulino-dépendant caractérisé par une hérédité autosomique dominante et un âge précoce de début, habituellement diagnostiqué avant l'âge de 25 ans [13]. Les mutations hétérozygotes du gène codant HNF-1 $\alpha$ , localisé sur le chromosome 12q, sont les causes les plus courantes de MODY [14]. Les sujets avec des mutations HNF-1 $\alpha$  ont un phénotype rénal distinct qui inclut un défaut de transport tubulaire proximal du glucose, conduisant à un seuil abaissé de réabsorption tubulaire du glucose [15,16]. Les complications diabétiques rénales peuvent également se développer chez des sujets avec des mutations HNF-1 $\alpha$ . Les manifestations de néphropathie diabétique, parmi lesquelles la micro-albuminurie, la macro-albuminurie et l'insuffisance rénale, ont été décrites [17,18]. Comme dans les diabètes de type 1 et de type 2, le contrôle glycémique est le meilleur moyen de prévenir leur développement car ces complications micro-vasculaires sont la conséquence de l'hyperglycémie plutôt que la conséquence directe de la mutation.

## MUTATIONS HNF-1 $\beta$ ASSOCIÉES AU MODY

Comme HNF-1 $\beta$  forme des hétérodimères avec HNF-1 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$  (localisé sur le chromosome 17q) a été considéré rapidement comme un gène candidat pour le MODY. La première publication d'une mutation HNF-1 $\beta$  a été effectuée en 1997 dans une famille japonaise avec MODY [19]. La mutation était une mutation non-sens R177X. Dans cette famille, deux cas avec insuffisance rénale chronique ont été rapportés et un cas avec protéinurie ; celle-ci était attribuée à une néphropathie diabétique bien qu'il n'y ait pas d'histologie rénale. Cependant des kystes rénaux ont été décrits chez le sujet avec protéinurie dans un article ultérieur [20]. Des études plus récentes menées chez des malades atteints de MODY de génotype

inconnu ont montré que des mutations d'HNF-1 $\beta$  pouvaient être une cause rare de MODY [21, 22].

## MUTATIONS HNF-1 $\beta$ ASSOCIÉES À UNE MALADIE KYSTIQUE RÉNALE ET À UN DIABÈTE SUCRÉ

Deux autres familles ont été rapportées avec des mutations d'HNF-1 $\beta$ , une mutation touchant le cadre de lecture A263fsinsGG et une délétion R137-K161del [23, 24]. Une maladie rénale sévère, non diabétique et notamment une maladie kystique rénale avec altération de la fonction rénale était la particularité principale dans ces 2 familles. Les anomalies rénales ont été notées sur l'échographie fœtale à 27 semaines de grossesse chez un sujet. Le diabète de début précoce était également présent mais chez 7 sujets atteints sur 10, dans les 2 familles, la preuve d'une dysfonction rénale et/ou de kystes rénaux a précédé l'installation du diabète. L'histologie rénale a été rapportée chez un sujet, âgé de 14 ans, appartenant à la famille avec la délétion, et a montré une oligoméga-néphronie avec un nombre réduit de glomérules et une hypertrophie des glomérules et des tubes rénaux proximaux. En outre, 2 des 4 femmes atteintes dans cette famille avaient une aplasie vaginale et un utérus rudimentaire (aplasie Müllérienne) [24].

La première description d'une mutation spontanée du gène HNF-1 $\beta$  a été une mutation décalant le cadre de lecture P328L329fsdelCCTCT dans une famille originaire du Royaume-Uni [25]. La première grossesse du propositus s'est terminée à 17 semaines, à la suite du diagnostic échographique de 2 gros reins kystiques augmentés de volume chez le fœtus. L'histologie rénale a montré la présence d'une dysplasie rénale sévère kystique avec de nombreux kystes et occasionnellement, des kystes glomérulaires et des tubes primitifs, mais pas de cartilage mé-taplasique. La seconde grossesse du propositus a conduit à la naissance d'un nouveau-né de sexe masculin chez lequel on avait noté sur l'échographie anténatale, à 18 semaines de grossesse, la présence d'un rein droit multikystique. Son rein gauche a été trouvé dysplasique sur l'échographie faite à la naissance. Les reins du propositus contenaient 3 kystes et la mère et son fils avaient une altération modérée de la fonction rénale. La même mutation hétérozygote causait la maladie kystique rénale et la dysfonction rénale, avec une grande variabilité dans la sévérité de l'atteinte parmi les trois membres atteints de cette famille. On a démontré que les lésions kystiques survenaient tôt dans le développement fœtal chez 2 sujets, hypothèse en faveur d'un rôle majeur d'HNF-1 $\beta$  dans le développement rénal humain.

La propositus a développé un diabète à l'âge de 21 ans au cours de sa deuxième grossesse, son diabète a persisté avec une aggravation de la tolérance au glucose après l'accouchement. On a démontré que le diabète était le résultat d'une dysfonction des cellules  $\beta$  du pancréas avec une réduction de la sécrétion d'insuline à la suite d'une charge en glucose, sans élévation de la pro-insuline [25]. Le diabète chez les sujets avec mutations d'HNF-1 $\alpha$  ont aussi une dysfonction des cellules  $\beta$  pancréatiques et cette anomalie est une explication physiopathologique primaire du diabète [26, 27].

## MUTATIONS HNF-1 $\beta$ ASSOCIÉES À UNE MALADIE GLOMÉRULOKYSTIQUE RÉNALE

La maladie glomérulokystique rénale fait partie du groupe des maladies kystiques rénales, et peut être associée à des mutations d'HNF-1 $\beta$ . La maladie familiale glomérulokystique rénale avec hypoplasie représente un sous-groupe des maladies glomérulokystiques familiales (Mendelian Inheritance in Man 137 920) qui a été initialement rapportée dans trois familles [28, 29]. Un sujet issu d'une famille a été décrit comme ayant un diabète de début précoce [28]. Les caractères de ce sous-type hypoplasique de maladie glomérulokystique rénale familiale sont un mode de transmission autosomique dominant, de petits reins avec des calices et des papilles anormaux, l'altération de la fonction rénale et à l'histologie, la présence de kystes glomérulaires. La caractéristique histologique est la présence de ces kystes, avec dilatation des espaces de Bowman et la présence de floculus glomérulaires primitifs dans au moins 5 p. 100 des kystes [30]. On a rapporté de nouvelles mutations d'HNF-1 $\beta$  dans 2 familles sur 3, une mutation non-sens dans l'exon 1 E101X et une mutation décalant le cadre de lecture dans l'exon 2 P159fsdelT [31]. Tous les sujets atteints dans ces deux familles ont développé un diabète d'installation précoce ou une intolérance au glucose depuis les publications initiales. La maladie glomérulokystique rénale familiale avec hypoplasie est l'un des phénotypes du syndrome RCAD qui est associé à des mutations d'HNF-1 $\beta$ .

## MUTATIONS D'HNF-1 $\beta$ ASSOCIÉES À DES MALFORMATIONS DE L'APPAREIL GÉNITAL

L'identification de nouvelles familles atteintes a renforcé l'idée d'une variabilité phénotypique associée aux mutations d'HNF-1 $\beta$ . En effet, deux familles ont été identifiées avec des malformations rénales et de l'appareil génital, mais sans diabète [32]. Les malformations de l'appareil génital comprenaient un utérus didelphe avec un vagin double, un utérus bicorne et un hypospadias chez un sujet. Un utérus bicorne a été également rapporté chez un sujet d'une autre famille, en association avec des kystes rénaux, une dysplasie rénale et un diabète [33].

## MUTATIONS HNF-1 $\beta$ ASSOCIÉES À DES ANOMALIES RÉNALES ISOLÉES

Toutes les familles connues avec mutations d'HNF-1 $\beta$  ont des anomalies rénales, les kystes rénaux étant l'anomalie la plus commune (fig. 1, tableau I). La nature des anomalies rénales varie fréquemment au sein d'une même famille. On a identifié une femme atteinte qui a une tolérance au glucose normale et n'a aucune malformation de l'appareil génital, mais a un rein unique fonctionnel, de taille normale, avec des extrémités calicielles anormales, émoussées [32]. Les anomalies

TABLEAU I. — RÉSUMÉ DES PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES SUJETS AVEC MUTATION D'HNF-1 $\beta$ , [D'APRÈS 12, 19, 20, 23-25, 31-33].

MANIFESTATIONS CLINIQUES	POURCENTAGE DE SUJETS
Maladie rénale	100
Histologie rénale	Oligoméganéphronie – 1 sujet Dysplasie rénale – 2 sujets Maladie glomérulokystique rénale – 3 sujets
Kystes rénaux	75
Anomalies rénales notées in utero	15
Altération de la fonction rénale	85
Diabète	56
	Âge moyen du diagnostic 26,2 ans
	Intolérance au glucose – 2 sujets
Malformations utérines	22
Hypospadias	11

calicielles sont présentes chez les sujets avec une mutation d'HNF-1 $\beta$  associée à la maladie glomérulokystique rénale familiale hypoplasique [31]. Les calices dérivent du bourgeon urétéral dans l'embryon en développement et c'est un des sites d'expression d'HNF-1 $\beta$  [12]. Les deux enfants de ce sujet ont une dysplasie rénale bilatérale kystique qui a été notée en échographie anténatale chez un enfant. L'histologie rénale du rein non fonctionnel enlevé chirurgicalement a montré des caractères typiques des dysplasies kystiques, y compris des tubes dysplasiques, des kystes et du cartilage métaplasique, mais pas de glomérules [32].



FIG. 1. — Aspect échographique du rein droit d'un sujet avec une mutation d'HNF-1 $\beta$ . Le rein contient de nombreux kystes.

## ÉTUDES FONCTIONNELLES DES PROTÉINES RÉSULTANT DES MUTATIONS D'HNF-1 $\beta$

Les propriétés fonctionnelles ont été caractérisées pour 4 des mutants publiés de HNF-1 $\beta$ . Le mutant p328L329fsdelCCTCT (provenant de la famille avec le fœtus ayant une dysplasie rénale kystique) est la seule protéine mutante qui conserve les 2 domaines nécessaires à la liaison à l'ADN. C'est le seul mutant qui comprend un potentiel de transactivation dans les expériences de transfection. C'est une mutation avec gain de fonction puisque le mutant était plus actif à des niveaux élevés d'expression que le facteur de type sauvage [34]. L'hyperexpression de ce mutant dans l'embryon de *Xenopus* conduit à un développement défectueux et à l'agénésie du pronéphros, la première forme de rein des amphibiens. L'hyperexpression du HNF-1 $\beta$  de type sauvage produit un phénotype similaire impliquant que le mutant agit comme une mutation avec gain de fonction [34].

Les mutants R177X et A263fsinsGG interfèrent avec l'activité du facteur de type sauvage et pourraient avoir des effets dominants négatifs [35]. Le mutant R137-K161del (provenant de la famille avec oligoméganéphronie, diabète et malformation de l'appareil génital) a une délétion d'une partie du domaine de liaison à l'ADN mais un domaine de transactivation intact. Le mutant R137-K161del ne lie pas une séquence cible HNF-1 ou ne stimule pas la transcription d'un gène rapporteur et ceci est une mutation avec perte de fonction [24]. Des études fonctionnelles n'ont pas été jusqu'à présent effectuées sur les mutants E101X et P159fsdelT provenant des familles avec maladie glomérulokystique rénale et hypoplasie. On peut prévoir que ces 2 mutations conduisent à des protéines tronquées avec perte d'une partie du domaine de liaison à l'ADN et de tous les domaines de transactivation et donc ce sont probablement des mutations avec perte de fonction [31].

Des études fonctionnelles ultérieures sur toutes les protéines mutantes HNF-1 $\beta$  devraient permettre de mieux établir les corrélations génotype-phénotype pour expliquer certaines des variations observées dans le phénotype. Les mutations avec gain de fonction peuvent affecter le développement de façon différente des mutations avec perte de fonction. Cependant le phénotype est souvent variable au sein d'une même famille dont tous les membres partagent la même mutation. Des facteurs d'environnement, comme l'exposition à l'hyperglycémie maternelle in utero, et les effets d'autres gènes modificateurs influencent probablement le phénotype.

## CONCLUSIONS

Les mutations du gène codant le facteur de transcription HNF-1 $\beta$  sont une cause de maladie kystique rénale. Dans l'étude faite au Royaume-Uni, trois familles, toutes avec des mutations différentes, vivent au sein d'une population de base de 1,1 million d'habitants, suggérant que les mutations d'HNF-1 $\beta$  pourraient être une cause relativement commune de maladie kystique rénale familiale. Les trois familles ont une maladie rénale, le phénotype rénal est variable à la fois dans une

même famille et entre les diverses familles. Les anomalies rénales ont été détectées in utero chez un certain nombre de sujets, argument en faveur d'un rôle majeur d'HNF-1 $\beta$  dans la néphrogenèse humaine. Les manifestations rénales sont variables et comprennent des malformations de l'appareil génital et un diabète sucré. Les malformations de l'appareil génital montrent souvent une pénétrance variable au sein d'une même famille. Le diabète se présente de façon typique après le début de la maladie rénale, à un âge moyen de 26 ans. La maladie kystique rénale avec diabète, en association avec une mutation HNF-1 $\beta$  est décrit sous le nom de syndrome RCAD. Il est important pour les néphrologues à la fois pédiatriques et d'adultes de reconnaître les phénotypes variables, rénaux et non rénaux, associés aux mutations du gène HNF-1 $\beta$ .

## Remerciements

L'auteur remercie la National Kidney Research (grant TF13/2000), l'Union Européenne pour le consortium GIFT, Diabetes UK, la British Médical Association et le Exeter Kidney Unit Development Fund, institutions qui ont soutenu ce travail.

## BIBLIOGRAPHIE

1. MENDEL DB, HANSEN LP, GRAVES MK et al. HNF-1 alpha and HNF-1 beta (vHNF-1) share dimerisation and homeo domains, but not activation domains, and form heterodimers in vitro. *Genes Dev*, 1991, **5**, 1042-1056.
2. REY-CAMPOS J, CHOUARD T, YANIV M et al. vHNF1 is a homeoprotein that activates transcription and forms heterodimers with HNF1. *EMBO J*, 1991, **10**, 1445-1457.
3. CEREGHINI S. Liver-enriched transcription factors and hepatocyte differentiation. *FASEBJ*, 1996, **10**, 267-282.
4. COFFINIER C, BARRA J, BABINET C et al. Expression of the vHNF/HNF-1 $\beta$  homeoprotein gene during mouse organogenesis. *Mech Dev*, 1999, **89**, 211-213.
5. OTT MO, REY-CAMPOS J, CEREGHINI S et al. vHNF1 is expressed in epithelial cells of distinct embryonic origin during development and precedes HNF1 expression. *Mech Dev*, 1991, **36**, 47-58.
6. BARBACCI E, REBER M, OTT M-O et al. Variant hepatocyte nuclear factor-1 is required for visceral endoderm specification. *Development*, 1999, **126**, 4795-4805.
7. PONTOGLIO M, BARRA J, HADCHOUEL M et al. Hepatocyte nuclear factor-1 inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria, and renal Fanconi syndrome. *Cell*, 1996, **84**, 575-585.
8. PONTOGLIO M. Hepatocyte nuclear factor-1, a transcription factor at the crossroads of glucose homeostasis. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, S140-S143.
9. PONTOGLIO M, PRIE D, CHERET C et al. HNF-1 $\alpha$  controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *Embo Rep*, 2000, **1**, 359-365.
10. LAZZARO D, DE SIMONE V, DE MAGISTRIS L et al. LFB1 and LFB3 homeoproteins are sequentially expressed during kidney development. *Development*, 1992, **114**, 469-479.
11. REBER M, CEREGHINI S. Variant hepatocyte nuclear factor-1 expression in the mouse genital tract. *Mech Dev*, 2001, **100**, 75-78.

12. KOLATSI-JOANNOU M, BINGHAM C, ELLARD S et al. Hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  : a new kindred with renal cysts and diabetes, and gene expression in normal development. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 2175-2180.
13. HATTERSLEY AT. Maturity-onset diabetes of the young : clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabetic Med*, 1998, **15**, 15-24.
14. FRAYLING T, BULMAN MP, ELLARD S et al. Mutations in the Hepatocyte Nuclear Factor-1 $\alpha$  gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the United Kingdom. *Diabetes*, 1997, **46**, 720-725.
15. MENZEL R, KAISAKI PJ, RJASNOWSKI I et al. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha (HNF-1 alpha) gene. *Diabet Med*, 1998, **15**, 816-820.
16. BINGHAM C, ELLARD S, NICHOLLS AJ et al. The generalised aminoaciduria seen in patients with hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  mutations is a feature of all patients with diabetes and is associated with glucosuria. *Diabetes*, 2001, **50**, 2047-2052.
17. VELHO G, CHARPENTIER G, VAXILLAIRE M et al. Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care*, 1996, **19**, 915-919.
18. ISOMAA B, HENRICSSON M, LEHTO M et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*, 1998, **41**, 467-473.
19. HORIKAWA Y, IWASAKI N, HARA M et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet*, 1997, **17**, 384-385.
20. IWASAKI N, OGATA M, TOMONAGA O et al. Liver and kidney function in Japanese patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*, 1998, **21**, 2144-2148.
21. BEARDS F, FRAYLING T, BULMAN M et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  are not a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the UK. *Diabetes*, 1998, **47**, 1152-1153.
22. WENG JP, LEHTO M, FORSBLOM C et al. Hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  (MODY 5) gene mutations in Scandinavian families with early-onset diabetes or kidney disease or both. *Diabetologia*, 2000, **43**, 131-134.
23. NISHIGORI H, YAMADA S, KOHAMA T et al. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes*, 1998, **47**, 1354-1355.
24. LINDNER TH, NJOLSTAD PR, HORIKAWA Y et al. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1  $\beta$ . *Hum Mol Genet*, 1999, **8**, 2001-2008.
25. BINGHAM C, ELLARD S, ALLEN L et al. Abnormal nephron development associated with a frameshift mutation in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$ . *Kidney Int*, 2000, **57**, 898-907.
26. BYRNE MM, STURIS J, MENZEL S et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on Chromosome 12. *Diabetes*, 1996, **45**, 1503-1510.
27. LEHTO M, TUOMI T, MAHTANI MM et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest*, 1997, **99**, 582-591.
28. RIZZONI G, LOIRAT C, LEVY M et al. Familial hypoplastic glomerulocystic kidney. A new entity ? *Clin Nephrol*, 1982, **18**, 263-268.
29. KAPLAN BS, GORDON I, PINCOTT J et al. Familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease : a definite entity with dominant inheritance. *Am J Med Genet*, 1989, **34**, 569-573.
30. BERNSTEIN J. Glomerulocystic kidney disease — nosological considerations. *Pediatr Nephrol*, 1993, **7**, 464-470.
31. BINGHAM C, BULMAN MP, ELLARD S et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet*, 2001, **68**, 219-224.
32. BINGHAM C, ELLARD S, COLE TRP et al. Solitary functioning kidney and diverse genital tract malformations emphasize the variable phenotype associated with hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  mutations (Submitted to *Kidney Int*).

33. IWASAKI N, OKABE I, MOMOI MY et al. Splice site mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene, IVS2nt + 1G > A, associated with maturity-onset diabetes of the young, renal dysplasia and bicornuate uterus. *Diabetologia*, 2001, **44**, 387-388.
34. WILD W, POGGE VON STRANDMANN E, NASTOS A et al. The mutated human gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  inhibits kidney formation in developing *Xenopus* embryos. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, **97**, 4695-4700.
35. RYFFEL GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF 1) and HNF 4 families : functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol*, 2001, **27**, 11-29.