

# Syndrome Thyro Gastrique auto-immun familial: études cliniques et génétiques



*Dr Carl Von BASEDOW  
(1799 - 1854)*



*Dr Hakaru HASHIMOTO  
(1881 - 1934)*



*Dr Anton BIERMER  
(1827 - 1892)*

*Hernan Valdes Socin, Oriol Calvete, Javier Benitez, Louis Edouard et Patrick Petrossians*

*PAS de CONFLITS D'INTERETS à communiquer*

# Syndrome Thyrogastrique Auto-immun (Polyglandular Auto-immune Syndrome type IIIb)

1- **Thyroidite Auto-immune** : Graves Basedow (AcTSHR) et/ou Hashimoto (AcTPO)

2- **Gastrite Auto-immune**:

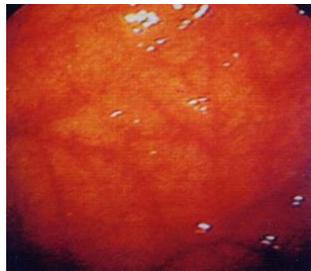
-Atrophie muqueuse Gastrique: achlorydrie et malabsorption  
(B12, fer, médicaments)

-Maladie de Biermer: GAI+ déficit B12 (anémie macrocytique, moelle épinière)

-TNE gastriques/cancer gastrique peuvent se développer chez ces patients.

3- **Sporadique et/ou Familial**

Complications liées au déficit de vitamine B12:



Atrophie gastrique



Glossite de Hunter



Myélopathie



Macrocytose Globulaire



Anton Biermer  
(1827 - 1892)

# Données Préliminaires

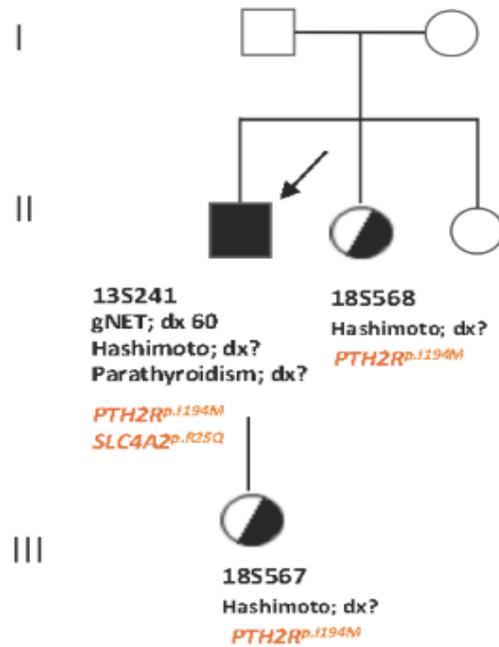
1. **Familial thyrogastric auto-immune syndrome: a study of 22 kindreds**  
*(Valdes Socin et al . Acta Clinica Belgica 2015- OC)*
2. **Syndrome thyrogastrique auto-immun (STGA) : la gastrite auto-immune isolée et Helicobacter.** *(Valdes Socin et al. SFE 2015)*
3. **Mutation homozygote familiale ATP4A** *(Calvete et al. Human Molecular Genetics 2015)*
4. **Genetic landscape and biology exploration of gastric achlorhydria that explains both gastric neuroendocrine tumours and autoimmune thyrogastric syndrome-Reference world cancer research application 2018 , Beca Junior GETNE**

# Patients et Méthodes

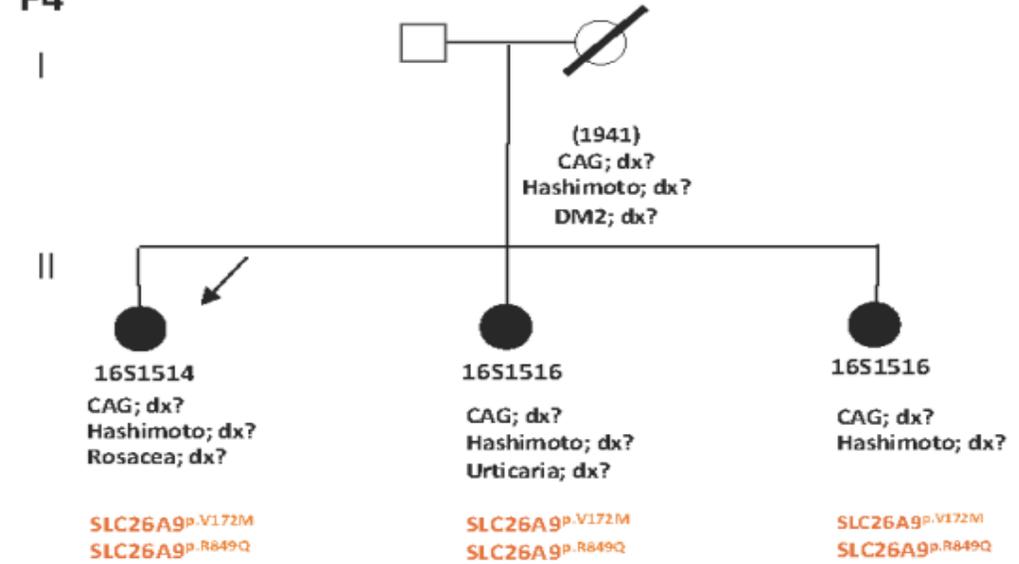
- **4 Familles belges**
  - **Age:**  $42 \pm 11$  ans
  - **Sexe:** 10F
  
  - **Gastrite:** 10/10
  - **Hashimoto:** 6/10
  - **Basedow:** 4/10
  
  - **Gastrine:**  $309 \pm 408$  ng/ml (<90)
  - **B12:**  $412 \pm 154$  pg/ml (<210)
  - **Ferritine:**  $50 \pm 53$  ng/ml
- **Première étude Génétique:** *DISCOVERY Whole Exome Sequencing* chez 5 familles (gNETs, GAI, Hashimoto et/ou Graves)
    - Cinq gènes candidats découverts:
    - ATP4A, SCL4A2, SLC26A7, SLC26A9, PTH1R.
  - **Deuxième Etude Génétique :** Panel tNGS de 12 gènes chez 69 patients APS vs 40 contrôles en bonne santé
- Etudes *in silico*:** Polyfen-2/Mutation Tester/SIFT
- **Etudes *in vitro* :** lignées cellulaires HEK293T (KO) pour les différents gènes et études TMRE et DCFDA fluorescence pour activité mitochondriale

# Patients: données cliniques

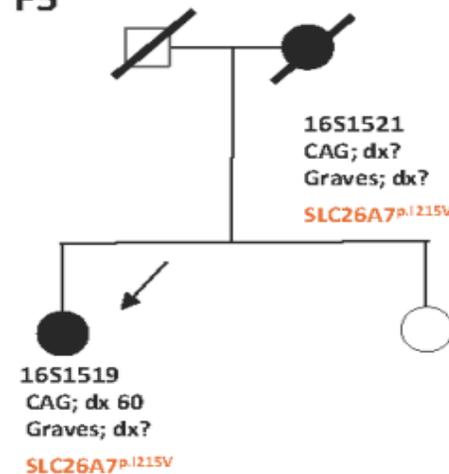
F3



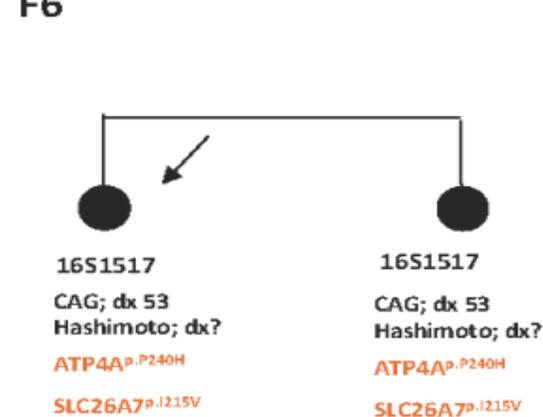
F4



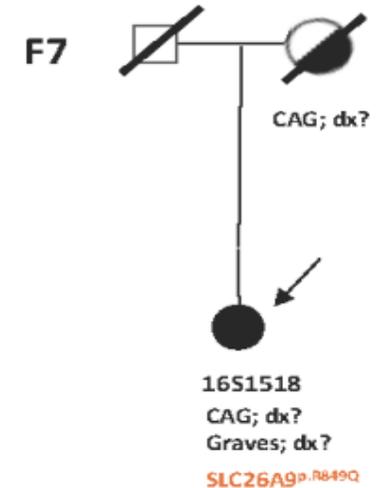
F5



F6



F7



# Familles: exomes et variants génétiques

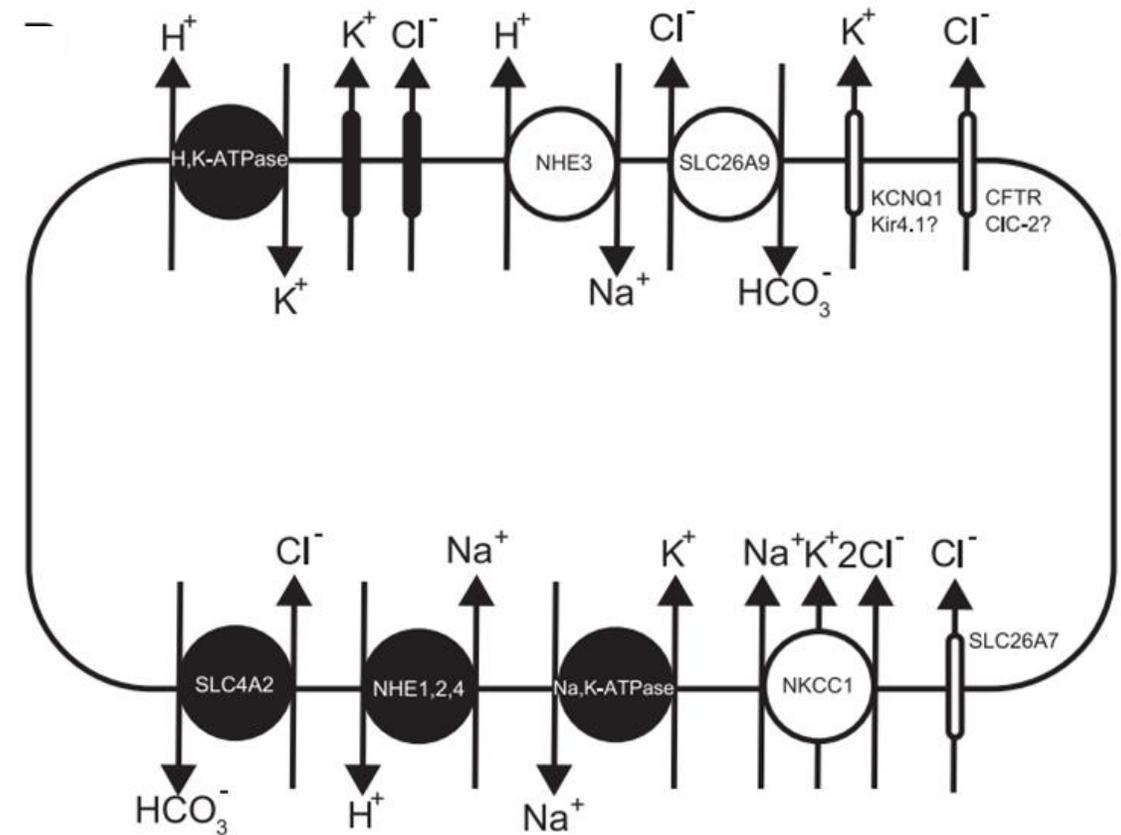
- **Solute carrier family 26 member 7 (SLC26A7)** échangeur anions Cl<sup>-</sup>/BIC, **hypothyroïdie congénitale**

- Cellule épithéliale thyroïdienne
- Cellule pariétale gastrique et rénale
- Souris KO 2009 (phénotype rénal et gastrique)

- **Solute carrier family 26 member 9 (SLC26A9)**

Transporteur Cl<sup>-</sup>/BIC<sup>-</sup>

- Cellule pariétale gastrique, alvéole++
- Interaction CFTR –fibrose kystique avec SLC26A9?  
(Li et al 2011, Sato 2019)



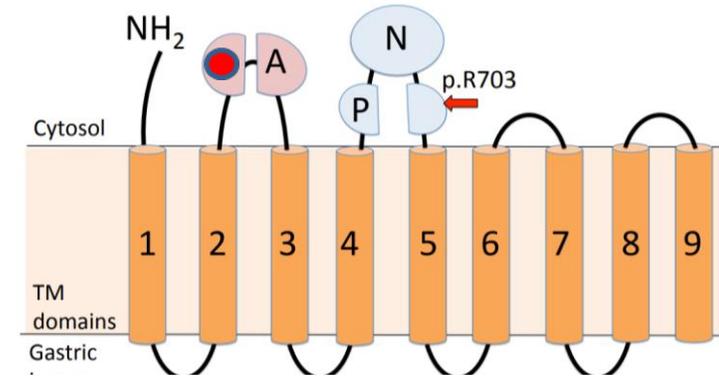
D'après : Sascha Kopic et al Am J Physiol Cell Physiol 298: C1–C10, 2010.

- **Modèles KO de souris** pour SLC26A7, SLC26A9 et SLC4A2 décrits: achlorhydrie gastrique et cancer gastrique (SCL26A9, Liu et al 2022\*)

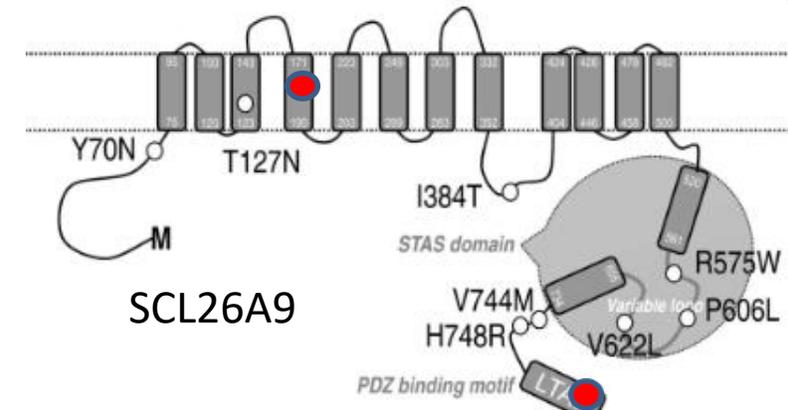
- **ATP4A**: association des variants avec GAI et gNETs, KO souris (Calvete 2016, Benitez et al 2020)

# Variants génétiques: études *in silico*

- **ATP4A** c.719C>A, p.Pro240His PD



- **SCL26A9** c.514G>A, p.Val172Met PD

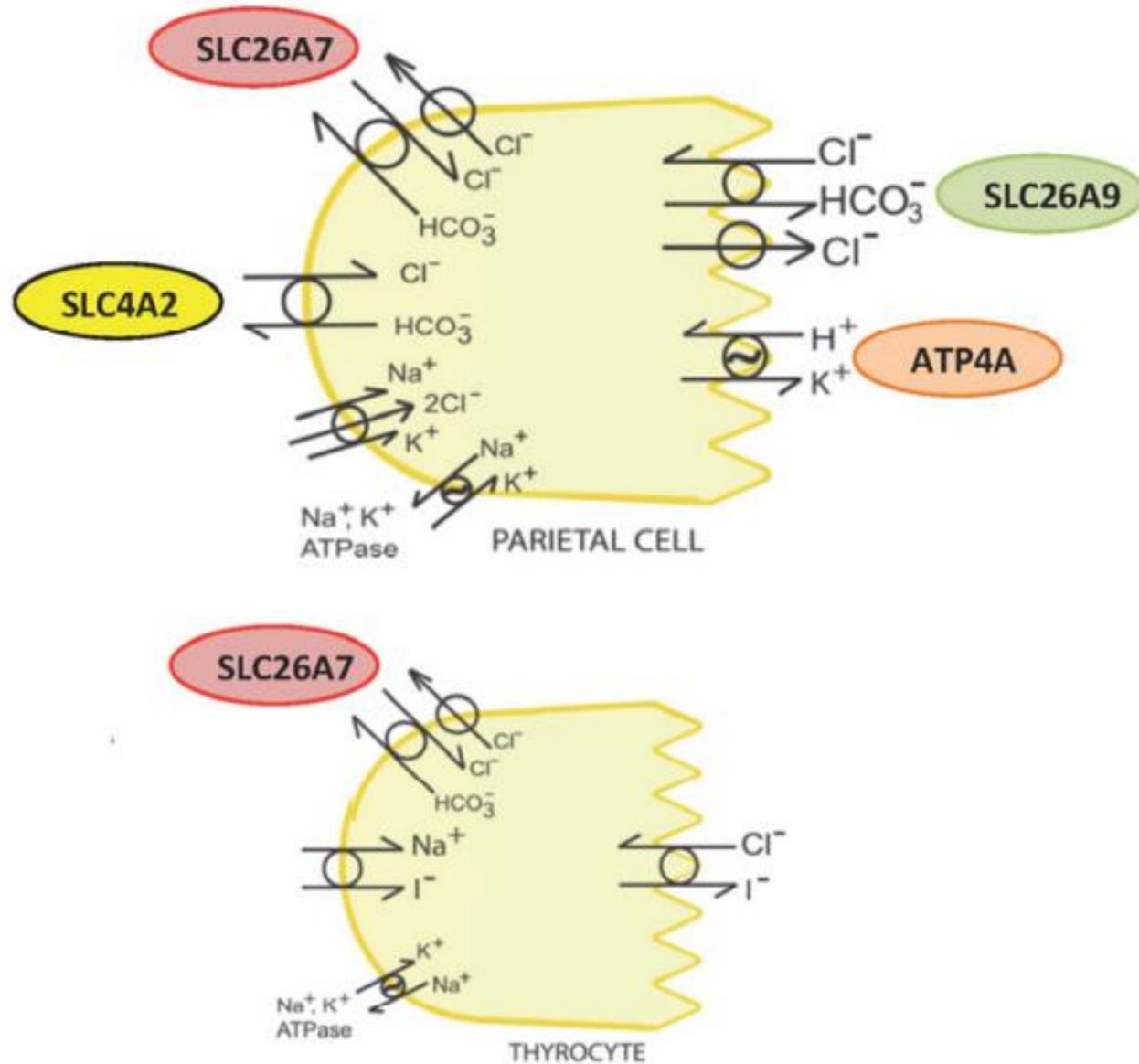


- **SCL26A9** c.2546G>A, p.Arg849Gln D

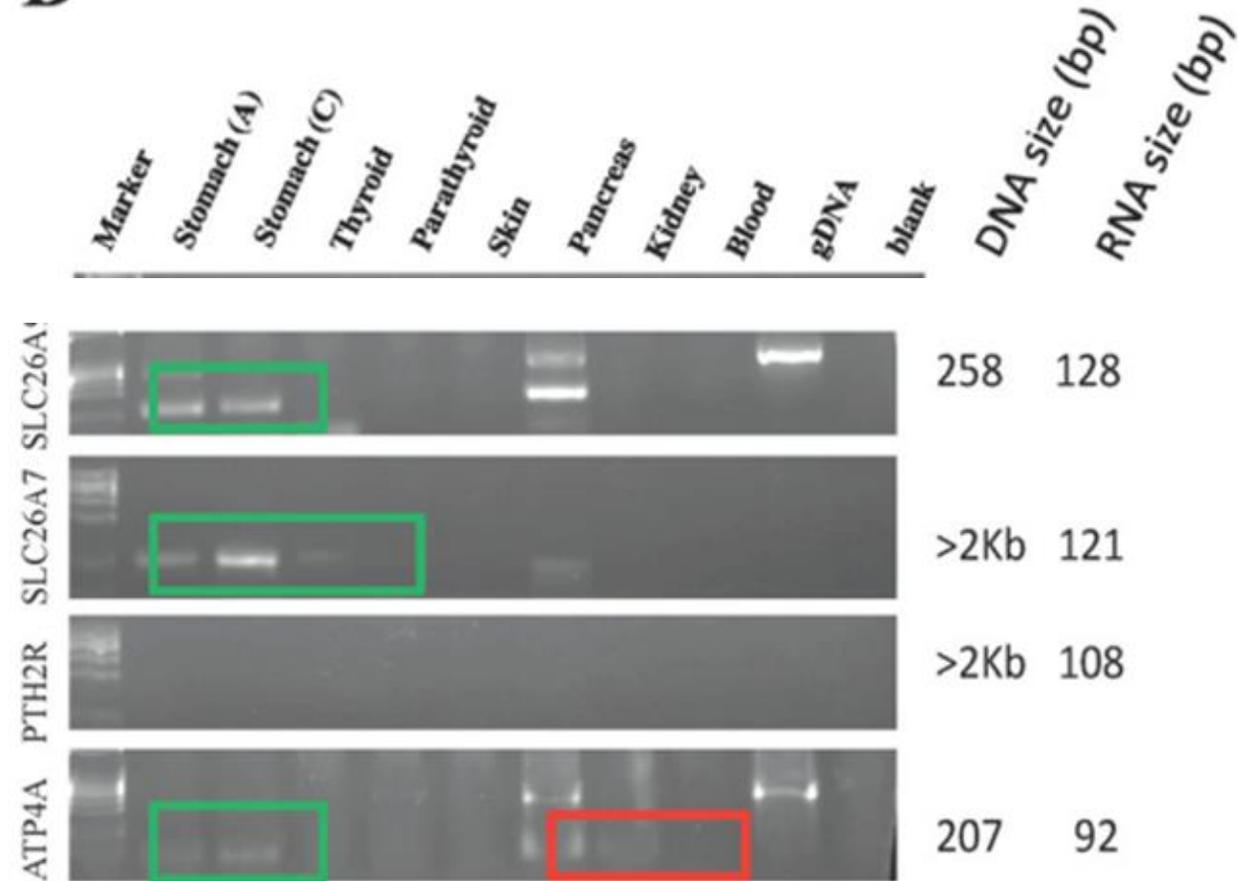
- **SLC26A7** c.643A>G, p.Ile215Val PD

D: damaging, PD: probably damaging

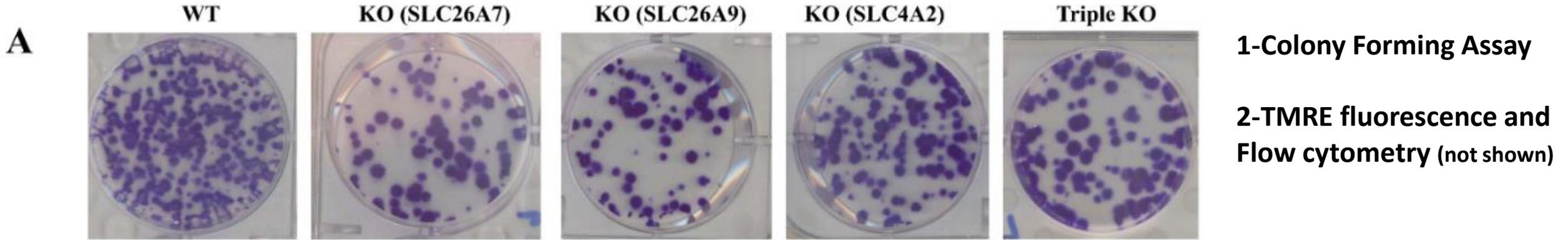
# Solute Carriers proteins (SLC) et ATP4A: localisation et physiologie



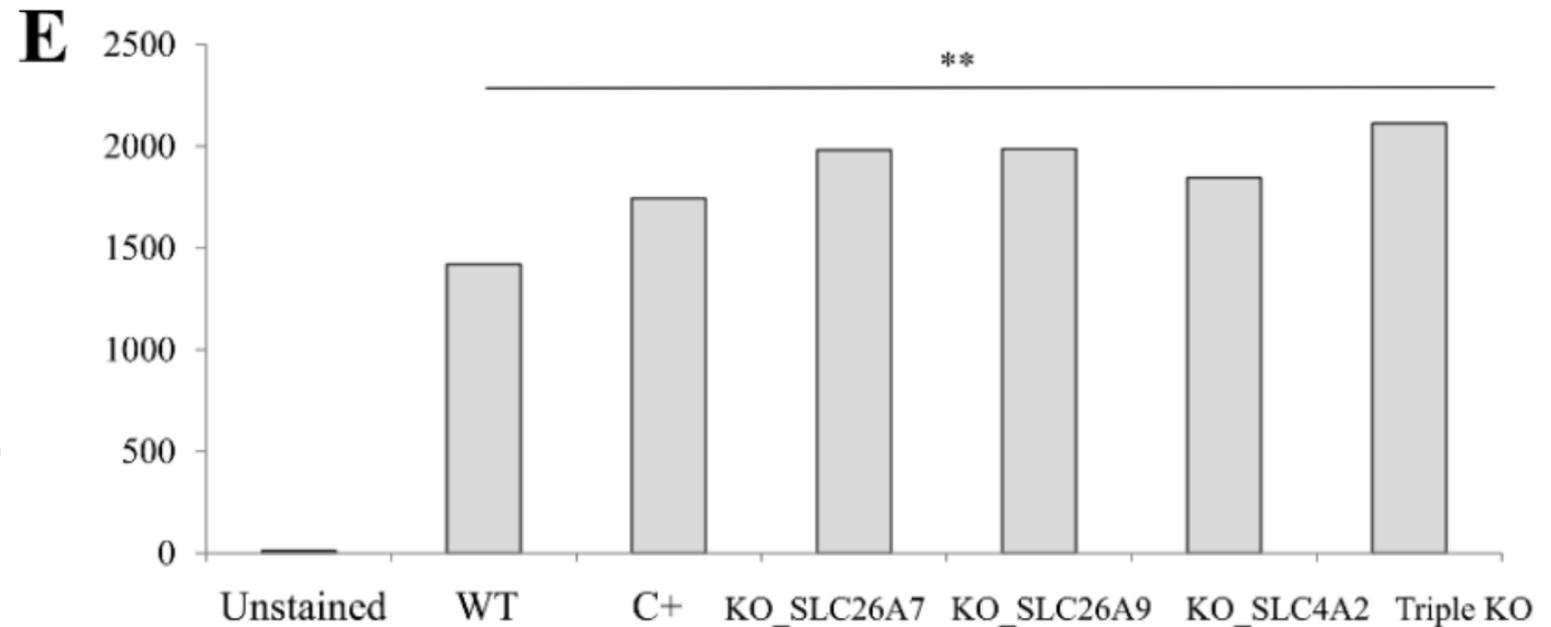
**B**



# Solute Carriers proteins genes: études *in vitro* (lignées HEK293T)



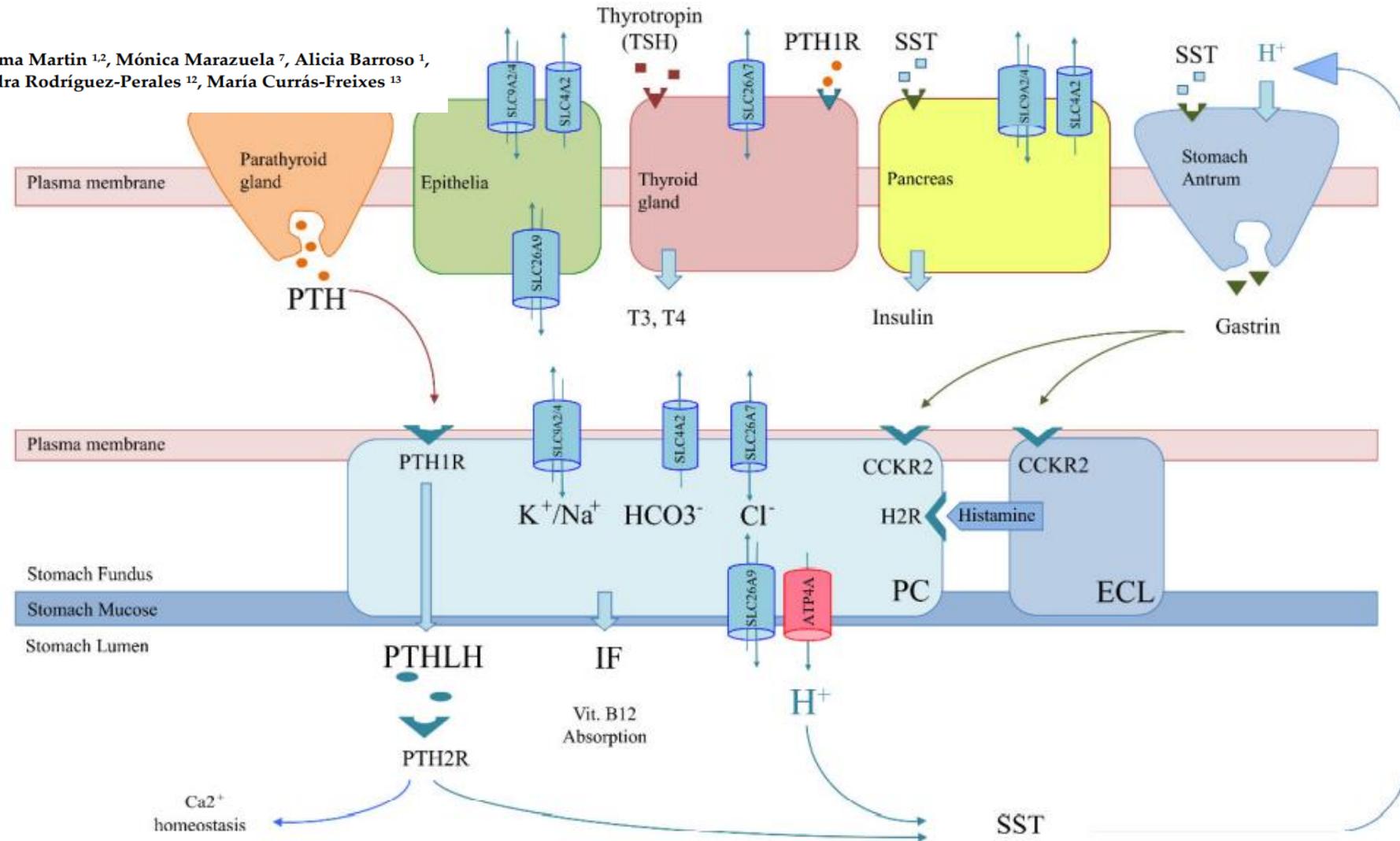
3-DCFDA fluorescence (ROS Damage) and flow cytometry



Thyrogastric gene functional studies. (A) Colony-forming assay. 1

Article  
**Alterations in SLC4A2, SLC26A7 and SLC26A9 Drive Acid–Base Imbalance in Gastric Neuroendocrine Tumors and Uncover a Novel Mechanism for a Co-Occurring Polyautoimmune Scenario**

Oriol Calvete <sup>1,2,3,\*</sup>, José Reyes <sup>3,4,5</sup>, Hernán Valdés-Socin <sup>6</sup>, Paloma Martín <sup>1,2</sup>, Mónica Marazuela <sup>7</sup>, Alicia Barroso <sup>1</sup>, Javier Escalada <sup>8,9,10</sup>, Antoni Castells <sup>11</sup>, Raúl Torres-Ruiz <sup>12</sup>, Sandra Rodríguez-Perales <sup>12</sup>, María Currás-Freixes <sup>13</sup> and Javier Benítez <sup>1,2,\*</sup>



# CONCLUSIONS et PERSPECTIVES

- Des **mutations humaines invalidantes** ont déjà été décrites pour: SLA26A7 et ATP4A
- Des **modèles murins KO** décrits pour: SLC26A7, SLC26A9 , SLC4A2 et ATP4A , associés à des études *in vitro* sur l'achlorhydrie gastrique et la tumorigenèse des gNETs.
- Apoptose, hyperplasie et morphologie cellulaire altérée: médiées par les ROS dans les lignées cellulaires KO pour **SLC26A7, SLC26A9 et SLC4A2** (Xu et al 2008, Xu et al 2009, Fickert et al 2008) . Mécanisme semblable chez les patients avec **ATP4A muté** et interférence de la **fonction mitochondriale et apoptose** (Calvete et al 2018, Benitez et al 2019).
- Différents *scenarios* monogéniques et polygéniques permettent de redéfinir avec l'aide de la génétique l'actuelle classification des Polyendocrinopathies auto-immunes (Neufeld et Blizzard , 1980)
- Des études fonctionnelles des différents variants sont nécessaires pour mieux comprendre le phénotype de nos patients. Des modulateurs/médicaments possibles ? (à l'instar du CFTR de la mucoviscidose).