

**L'AIRG-France soutient
la Recherche
sur la polykystose rénale
dominante autosomique**



L'équipe dirigée par Eric Honoré au sein de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire du CNRS à l'Université de Nice-Sophia Antipolis et à laquelle ont participé des chercheurs du Canada, des Etats-Unis et des Pays-Bas a mené une étude dont le but est de comprendre les mécanismes menant à l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale dominante autosomique. Le travail a été publié dans la revue Cell Reports (2012, 1 1-10).

Remi Peyronnet, Reza Sharif-Naeini, Joost H.A. Folgering, Malika Arhatte, Martine Jodar, Charbel El Boustany, Claire Gallian, Michel Tauc, Christophe Duranton, Isabelle Rubera, Florian Lesage, York Pei, Dorien J.M. Peters, Stefan Somlo, Frederick Sachs, Amanda Patel, Eric Honoré, and Fabrice Duprat

Mechanoprotection by Polycystins against Apoptosis Is Mediated through the Opening of Stretch-Activated K2P Channels

COMMENT PROTÉGER LE REIN POLYKYSTIQUE CONTRE LA PRESSION EXERCÉE PAR LES KYSTES ?

Quel est le contexte de l'étude et la problématique ?

Au cours de la Polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), certains néphrons forment des kystes, c'est-à-dire des poches de liquide sous pression. Seul 1 % des néphrons sont atteints, pourtant la maladie conduit à une insuffisance rénale terminale : comment est-ce possible ?

Par ailleurs, il est connu que des cellules non kystiques meurent en grand nombre : quelle en est la raison ?

But de l'étude et hypothèse de travail

Déterminer les mécanismes qui conduisent à la mort des cellules présentes dans le rein polykystique.

Les contraintes mécaniques sont omniprésentes dans le rein polykystique car il y a accumulation de liquide et augmentation de la pression intrakystique (70 mm Hg) aboutissant à une compression des structures alentours. De plus, les patients atteints de PKRAD présentent une hypertension artérielle.

La contrainte mécanique pourrait-elle expliquer une mort prématurée des cellules saines ? Si c'est le cas, les cellules doivent être capables de détecter ce type de stimulation et doivent donc posséder des mécano-senseurs.

Quels sont les résultats de l'étude ?

1. Identification d'un mécano-senseur sur les cellules rénales

Dans le monde vivant, des capteurs de contraintes mécaniques sont aujourd'hui bien connus sous le nom de canaux mécano-sensibles. Ces protéines traversant les membranes cellulaires, sont capables de traduire une contrainte mécanique (tensions dans la membrane) en un signal électrochimique (passage de particules : ions) qui permettra à la cellule de réagir face à cette stimulation. Ainsi, la première étape de cette étude a consisté en la recherche de tels capteurs.

Les travaux ont été réalisés sur des cellules épithéliales de tubules contournés proximaux de souris. Les auteurs mettent en évidence la présence du canal mécano-sensible TREK-2. Ce canal permet aux ions potassium de sortir de la cellule notamment lors de la déformation de la membrane. Lors de ces expériences, la membrane est déformée dans le but de mimer les conditions du rein kystiques.

1. La sensibilité du mécano-senseur TREK-2 est contrôlée par les polycystines

L'évènement majeur entraînant la polykystose rénale autosomique dominante, est la perturbation de l'équilibre entre la quantité de polycystine 1 (PC1) et de polycystine 2 (PC2) fonctionnelles.

Les auteurs démontrent que le canal TREK-2 est directement dépendant de cet équilibre. Si PC1 est supprimé ou si les formes

pathogènes de PC2 sont surexprimées, le canal est maintenu fermé. Le mécano-senseur TREK-2 ainsi bloqué, la cellule n'est plus capable de percevoir la présence de contraintes mécaniques. Quelles sont les conséquences au niveau de l'organe entier ?

2. *Ce mécano-senseur permet aux cellules de résister à la contrainte mécanique.*

Lorsque le rein est soumis artificiellement à une contrainte mécanique dans le but de mimer la contrainte que les kystes imposent lors de la maladie, les auteurs mettent en évidence le rôle protecteur du mécano-senseur TREK-2. En effet les reins soumis à une contrainte mécanique et dépourvus de la protéine TREK-2 présentent des lésions (cellules mortes) beaucoup plus importantes que des reins soumis à la même contrainte mais possédant le mécano-senseur.

Conclusions

Cette étude démontre ainsi que les cellules épithéliales rénales possèdent des capteurs qui leur permettent de percevoir les contraintes mécaniques qu'induisent les kystes dans le rein polykystique.

De plus, lorsque la balance PC1/PC2 est perturbée (mimant la situation de la polykystose rénale), ces capteurs sont rendus inactifs, rendant les cellules beaucoup plus vulnérables et entraînant une forte mortalité cellulaire.

Pour protéger les cellules il semble nécessaire de restaurer la sensibilité du mécano-senseur TREK-2 ; des études antérieures montrent que cela est possible notamment grâce aux acides gras polyinsaturés (les oméga 3). Ceci constitue une hypothèse importante qu'il sera nécessaire de valider par la suite.

RP

**L'AIRG a apporté un soutien financier
à cette étude**