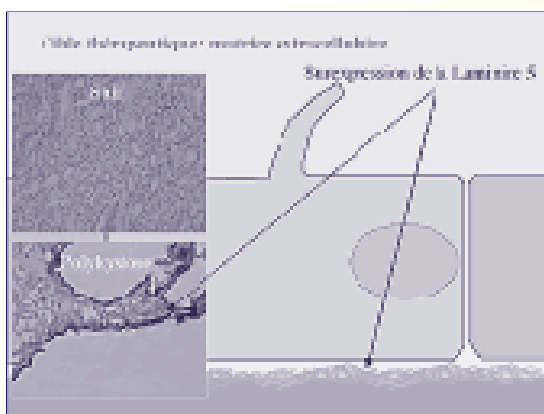
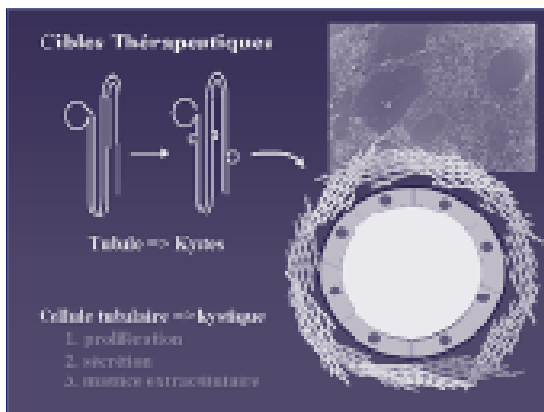


# POLYKYSTOSE RÉNALE : NOUVELLES PERSPECTIVES DE TRAITEMENT

■ Dominique JOLY

Service de Néphrologie du Pr Grünfeld,  
Hôpital Necker, Paris 15° et INSERM U 507.

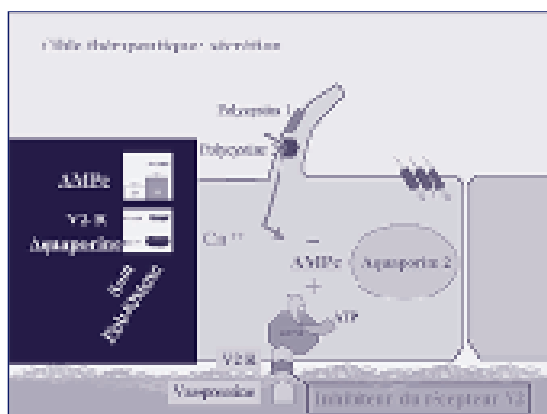
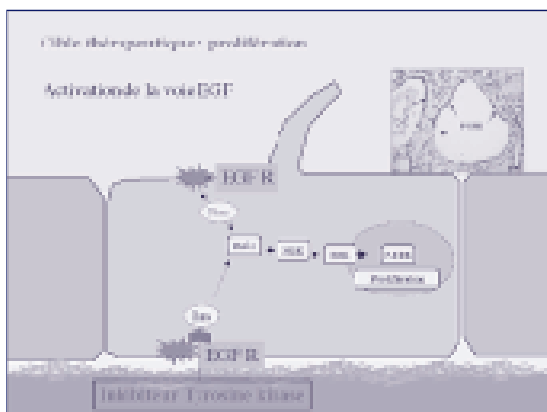


La polykystose rénale autosomique dominante est due à des mutations des polycystines 1 et/ou 2. Les polycystines interagissent et coopèrent pour faire entrer du calcium dans les cellules et y activer plusieurs voies de signalisation. On sait depuis peu que les polycystines sont principalement localisées au sein du **cil primaire** de la cellule ; ceci met en particulier les polycystines des cellules rénales en contact avec l'urine. Certains éléments laissent penser que les polycystines pourraient à ce niveau agir comme "mécanotransducteurs", capables de transmettre aux cellules des ordres modulés par le flux urinaire.

Les traitements qui permettront à l'avenir de prévenir ou limiter le développement des kystes ne joueront pas nécessairement directement sur les fonctions ciliaires des polycystines. Pour l'heure, des cibles thérapeutiques "indirectes" sont privilégiées ; en aval des anomalies des polycystines, les cellules des kystes ont en effet des propriétés singulières : un indice de prolifération plus élevé, une moindre différenciation, des anomalies de sécrétion et de polarité, et la production d'une matrice extracellulaire (MEC) anormale. Il est très important de repérer ces particularités, car on peut espérer les corriger pour empêcher la formation des kystes. Ainsi, il a été montré que la voie EGF était suractivée dans la polykystose, puis que les inhibiteurs de la voie EGF limitaient la formation des kystes chez l'animal ; ces travaux de recherche sont assez anciens à présent, et un essai thérapeutique serait en cours chez l'homme. Je développerai plus avant deux autres exemples de cibles thérapeutiques, dont l'un découle des travaux effectués dans notre groupe.

## Laminine 5, protéine de la matrice extracellulaire

Nous avons démontré l'an passé l'expression aberrante, au sein de la MEC qui entoure les kystes rénaux, d'une protéine de soutien complexe, la laminine 5 [2]. Plus récemment, nous avons démontré in vitro que des anticorps monoclonaux capables de bloquer l'interaction de la laminine 5 avec les intégrines cellulaires permettaient d'empêcher la formation des kystes. Nous souhaiterions à présent reproduire ce résultat in vivo, c'est à dire chez l'animal : si tel était le cas, la confirmation d'un rôle majeur pour cet "acteur extracellulaire" au cours de la polykystose rénale permettrait en effet de définir une nouvelle cible thérapeutique.



→ PHRC (Projet Hospitalier de Recherche Clinique)

Validation de PHRC réalisé pour l'évaluation du volume des kystes et du volume du rein chez l'adulte comme marqueur précoce d'évolution dans la polykystose rénale autosomique dominante

### La voie vasopressine – V2 récepteur - AMP cyclique – aquaporine 2.

Plusieurs équipes ont remarqué qu'au cours de la polykystose, les cellules tubulaires rénales accumulent de l'AMP cyclique (AMPc). L'AMPc est un "second messenger" intracellulaire, qui dirige un signal provenant de la surface de la cellule vers le noyau. Au niveau des cellules tubulaires distales, le signal est la liaison d'une hormone ("hormone anti-diurétique", ou "vasopressine") à son récepteur ("récepteur V2") ; l'effet sur le noyau est l'augmentation de l'expression de l'aquaporine-2, qui favorise la réabsorption d'eau par l'organisme.

Or, on peut diminuer l'accumulation d'AMPc au sein des cellules tubulaires distales en utilisant un **antagoniste des récepteurs V2** qui va empêcher l'interaction vasopressine/récepteur V2.

Ceci a-t-il un effet bénéfique pour les animaux atteints de polykystose ? La réponse est à priori oui : introduit dans l'alimentation durant plusieurs semaines, l'antagoniste des récepteurs V2 permet de prévenir ou limiter la formation des kystes rénaux chez les rats PKC (atteints de polykystose récessive), chez les souris pcy (atteintes de néphronophtose), et chez les souris Pkd2 - /tm1Som (atteintes de polykystose dominante de type 2).

Il faut noter que ces résultats n'ont pas encore été démontrés chez des animaux atteints de polykystose rénale de type 1, c'est à dire la forme de loin la plus fréquente chez l'homme ; de plus, les récepteurs V2 n'étant exprimés qu'au niveau rénal, il ne devrait pas y avoir d'effets bénéfiques du traitement sur les symptômes hépatiques ou vasculaires de la polykystose. Malgré tout, ces premiers résultats chez l'animal sont très encourageants. Plusieurs antagonistes des récepteurs V2 sont en cours de développement chez l'homme et semblent bien tolérés. Seront-ils efficaces ? Personne ne le sait encore, mais trois certitudes émergent : 1/ il nous faudra être patients, car la formation des kystes et la fonction rénale s'apprécient chez l'homme sur des années, et non pas quelques semaines comme chez la souris ; 2/ il nous faudra être rigoureux, car seuls des essais randomisés - comparant inhibiteurs des récepteurs V2 et placebo - apporteront une réponse claire ; 3/ il nous faudra être confiants, que ces inhibiteurs soient efficaces ou décevants, car l'ère des premiers traitements spécifiques de la polykystose est arrivée, et de nombreuses autres pistes sont à explorer.

Consultez Néphrogène n°37  
sur le site de l'AIRG :

<http://www.airg-france.org>