

LES APPELS D'OFFRES 2005 - 2006

Extrait des conclusions du Jury présidé par le Pr. Michel Tsimaratos le 22 janvier 2006 sur les 3 projets retenus :

"le jury de l'AIRG a délibéré et vous prie de recevoir ses conclusions. 5 projets de recherche ont été soumis, tous répondaient au cahier des charges établi par l'AIRG.

Après délibération, les 3 projets retenus par le jury sont :

- **Polykystose rénale autosomique dominante : Bertrand Knebelmann** : Identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour la Polykystose Rénale Autosomique Dominante : Antagonistes de la Laminine 5.
- **Polykystose rénale autosomique récessive : Chantal Loirat** : Registre National de la Polykystose Rénale Autosomique Récessive et de la Fibrose Hépatique Congénitale : corrélations génotype-phénotype et facteurs pronostics.
- **syndromes néphrotiques héréditaires : Corinne Antignac** : Identification de gènes impliqués dans les syndromes néphrotiques cortico-résistants familiaux".

Résumé Grand Public du projet du Pr B. Knebelmann sur la PKD

Les mutations des gènes PKD1 ou PKD2 sont responsables de la polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD), cause fréquente d'insuffisance rénale terminale chez l'adulte (8% environ), caractérisée par le développement kystique progressif de l'épithélium tubulaire. La prolifération anormale des cellules et les modifications de la matrice extracellulaire (MEC) qui entoure les kystes semblent contribuer à la kystogénèse.

Nous avons développé des cultures primaires épithéliales à partir de cellules tubulaires contrôles ou dérivées de kystes de patients polykystiques (cellules PKD) et montré par cDNA microarrays l'expression anormale notamment de deux gènes : l'intégrine β_4 , et son récepteur dans la MEC la laminine 5 (Ln-5) dans les cellules et dans les reins PKD.

Nous avons montré que les interactions intégrine β_4 -Ln-5 dans les cellules PKD augmentaient très nettement l'adhésion et la migration cellulaires, phénomènes nécessaires à la croissance des kystes. Dans un second temps, nous avons montré que cette matrice extracellulaire anormale favorisait la prolifération des cellules bordant les kystes en activant la voie des kinases de type MAPK (Mitogen activated protein kinase).

Nous avons ensuite développé dans le laboratoire un modèle de kystogénèse versus tubulo-génèse en cultivant en gels tridimensionnels les cellules PKD et une lignée de cellules rénales surexprimant ou non la polycystine 1. Nos résultats indiquent que la MEC périkystique (et non la MEC périrubulaire) est riche en Ln-5.

Nous avons caractérisé les différentes isoformes de cette Ln-5, car elles sont responsables d'effets cellulaires différents, et montré que les cellules kystiques en 3D synthétisent des fragments particuliers de cette laminine 5.

Surtout, nous avons montré que le blocage de cette Laminine 5 par des Anticorps inhibait la formation des kystes in vitro. Nous avons de plus montré que l'une des 3 chaînes de Ln, la chaîne α_2 , subissait un clivage particulier dans les conditions de culture en 3D, générant des petits fragments retrouvés également in vivo dans le liquide des kystes et dans les urines des patients, montrant la pertinence de notre modèle et suggérant que la production anormale de Ln5 par les cellules bordant les kystes joue un rôle in vivo.

Ce travail, qui a été réalisé en partie grâce à un soutien de l'AIRG, a fait l'objet d'un article soumis et actuellement en révision favorable dans le "Journal of Biological Chemistry".

Nous nous attachons maintenant à mieux caractériser le rôle des différents fragments de Ln5 in vitro et in vivo et à étudier les effets d'antagonistes sur la formation des kystes. Cette approche, utilisant des fragments de matrice extracellulaire, s'est révélée très efficace pour bloquer la formation de tumeurs dans des modèles murins et sera testée pour bloquer la formation des kystes dans des modèles murins de PKD.

■ B. Knebelmann

Consultez le site de l'AIRG-France : www.airg-france.org