

Dérèglement du baromètre cellulaire dans la polykystose rénale

LA polykystose rénale de l'adulte est l'une des maladies héréditaires les plus fréquentes. L'anomalie génétique est autosomique dominante. Il suffit donc qu'elle soit présente sur un seul des 2 chromosomes hérité soit du père soit de la mère, pour que la maladie apparaisse. Le caractère normal de l'autre chromosome ne protégeant pas le sujet atteint, le gène muté domine le gène normal. En France, cette maladie génétique fatale touche environ 60 000 personnes. Les deux gènes impliqués, PKD1 et PKD2, codent pour des protéines membranaires appelées polycystines (1 et 2),

formant un complexe « récepteur-canal ionique » dont la fonction demeure obscure. Caractérisée par le développement de kystes rénaux et parfois même hépatiques et pancréatiques, la polykystose est responsable de 10% des insuffisances rénales terminales. L'hypertension artérielle est très souvent le signe révélateur de la maladie. La complication la plus redoutable de cette pathologie rénale est liée au développement d'anévrismes intracrâniens pouvant entraîner une hémorragie cérébrale fatale. La polykystose affecte donc le rein mais aussi d'autres organes, dont le système cardio-vasculaire. Il n'y a



Membres de l'équipe et co-direction : Malika Arhatte, Delphine Bichet, Franck Chatelain, Alexandra Dedman, Fabrice Duprat, Joost Folgering, Eric Honoré, Martine Jodar, Inger Lauritzen, Amanda Patel et Reza Sharif-Naeini.

actuellement pas de traitement curatif de la polykystose rénale, hormis la dialyse ou la greffe, lorsqu'une insuffisance rénale apparaît. L'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'apparition de cette maladie est donc essentielle afin de développer des approches thérapeutiques.

Dans un travail publié en octobre dans la prestigieuse revue CELL (Sharif-Naeini et al., 2009, sous presse), l'équipe dirigée par Eric HONORE, au sein de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire du CNRS à Sophia Antipolis-Valbonne, a identifié une nouvelle fonction biologique des polycystines. Elles jouent le rôle de régulateur du baromètre cellulaire. Le ratio des deux polycystines contrôle l'activité des canaux ioniques sensibles au stress mécanique. Ces canaux sont des protéines insérées dans la membrane plasmique des myocytes artériels et sont perméables aux ions sodium, potassium et calcium. Lors d'une augmentation de la pression artérielle, ces canaux s'ouvrent, entraînant une excitation cellulaire et la contraction des vaisseaux. L'inactivation de PKD1 dans le muscle lisse de la souris, constituant de la paroi des artères, provoque une inhibition des canaux ioniques mécanosensibles et une chute du tonus vasculaire. Ce phénotype est dépendant de l'intégrité du cytosquelette et fait intervenir la filamine A qui interagit avec la polycystine 2 et l'actine.

Ces travaux montrent pour la première fois le rôle central des polycystines dans la détection de la pression cellulaire. Cette découverte importante permet, non seulement une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la mécano-transduction, mais contribue aussi à élucider le rôle physiopathologique des polycystines au niveau vasculaire. Finalement, cette recherche est utile pour envisager



des stratégies thérapeutiques ciblées sur le baromètre cellulaire dans le traitement de cette maladie génétique multisystémique et fréquente qu'est la polykystose rénale autosomique dominante. •

Membres de l'équipe et co-direction : Malika Arhatte, Delphine Bichet, Franck Chatelain, Alexandra Dedman, Fabrice Duprat, Joost Folgering, Eric Honoré, Martine Jodar, Inger Lauritzen, Amanda Patel et Reza Sharif-Naeini. Voir l'ensemble de l'équipe d'Eric Honoré en photo en couverture.

Contact : honore@ipmc.cnrs.fr

Eric HONORE

IPMC-CNRS

660, route des Lucioles - 06560 Valbonne

<http://www.ipmc.cnrs.fr/?page=honore>

L'aide de l'AIRG-France à la recherche médicale

En 2009 nous avons pu, grâce à vous, grâce à vos dons, grâce à vos adhésions, soutenir la recherche à hauteur de **197 000 €**

Voici la décomposition des subventions

Polykystose autosomique dominante	30 000 €
Syndrome d'Alport	79 700 €
Syndrome Hémolytique Urémique	10 000 €
Syndrome Anzac	10 000 €
Syndrome TCF2	2 000 €
Polykystose récessive	20 000 €
Cystinose	20 000 €
APPEL d'offre avec la Fondation du rein et l'AFM	10 000 €
Prix AIRG à un jeune chercheur - Société de Néphrologie	10 000 €