

Comment protéger le rein polykystique contre la pression exercée par les kystes ?

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 ?

Le but de cette étude est de 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 ya accumulation de liquide et augmentation de la pression intrakystique (70 mm Hg) aboutissant à une compression des structures alentours. De plus, les patients polykystiques sont sujets à l'hypertension artérielle. Est-ce que la contrainte mécanique pourrait 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 ?

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 sont réalisés sur des cellules épithéliales de tubules contournés proximaux de souris et 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 kystique.

2) LA SENSIBILITÉ DU MÉCANO-SENSEUR TREK-2 EST CONTRÔLÉE PAR LES POLYCYSTINES

L'événement 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 conséquences au niveau de l'organe entier ?

3) 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 possèdent 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 omégas 3). Ceci constitue une hypothèse importante qu'il sera nécessaire de valider par la suite.



Dr PEYRONNET