

Paris, le 1<sup>er</sup> avril 2000

## **Insuffisance rénale les mutations d'un gène à l'origine de syndromes néphrotiques**

**Les syndromes néphrotiques, maladies fréquentes, sont liés à un défaut de filtration du plasma sanguin dans le rein, entraînant la présence d'albumine dans l'urine. Certains de ces syndromes résistent au traitement habituel par des corticoïdes. Parmi eux, des formes familiales, très rares mais sévères, aboutissent vers l'âge de 5 ans à une insuffisance rénale terminale, dont le seul traitement est une transplantation. En étudiant des familles atteintes, l'équipe de Corinne Antignac (unité Inserm 423 « rein en développement et néphropathies héréditaires ») vient d'identifier un nouveau gène dont les mutations sont responsables de ces formes de la maladie. Ce gène code pour une protéine inconnue jusque-là, la podocine, qui n'est produite que dans les podocytes, cellules des glomérules rénaux spécialisées dans la filtration du plasma. Sa découverte apporte une nouvelle pierre à l'édifice moléculaire du fonctionnement des glomérules rénaux. Elle ouvre aussi la voie au décryptage des processus à l'origine des syndromes néphrotiques et, plus généralement, d'autres maladies rénales liées au diabète ou au sida.**

Les glomérules rénaux ont pour fonction essentielle la filtration du plasma sanguin, première étape de la formation de l'urine. Cette fonction est assurée par des cellules épithéliales spécialisées nommées podocytes, en raison de leurs prolongements digités évoquant la forme d'un pied. Dans de nombreuses maladies du rein, des défauts de fonctionnement de ce filtre glomérulaire entraînent une fuite importante de protéines dans l'urine. Ces syndromes néphrotiques se manifestent, par des œdèmes et par la présence anormale de protéines dans les urines (protéinurie), notamment d'albumine (albuminurie), ainsi que par une progression plus ou moins rapide vers une insuffisance rénale terminale.

Ces syndromes néphrotiques sont hétérogènes. Si la plupart d'entre eux répondent bien à un traitement par des corticoïdes, certaines formes y résistent (formes cortico-résistantes). Par ailleurs, certains de ces syndromes, héréditaires (formes familiales), sont transmis sur un mode récessif (les deux copies du gène doivent être atteintes) et autosomal (le gène en cause est porté par un chromosome non sexuel). L'évolution vers une insuffisance rénale terminale est alors très rapide : les enfants atteints doivent subir une greffe de rein, généralement avant l'âge de 5 ans. Il n'y a pas de rechute de la maladie après greffe.

En 1995, l'équipe Inserm de Corinne Antignac (unité 423, dirigée par Marie-Claire Gubler) localisait un gène candidat de ces formes familiales cortico-résistantes sur une petite région du chromosome 1, en étudiant la transmission de marqueurs génétiques au sein de familles atteintes. Poursuivant l'étude génétique de ces familles, elle rapporte aujourd'hui, dans *Nature Genetics*, l'identification de ce gène, dont une dizaine de mutations sont responsables de ces maladies.

Ce nouveau gène, nommé NPHS2, détermine la synthèse d'une protéine membranaire, la podocine, qui semble exclusivement produite par les podocytes des glomérules rénaux. Cette protéine appartient à la famille de la stomatine (une protéine présente dans la membrane du globule rouge, notamment, et dont la fonction demeure mal connue). La podocine pourrait servir d'ancrage de la membrane du podocyte au « squelette » interne de cette même cellule.

Ainsi, la podocine joue un rôle clé dans la filtration du plasma sanguin par les glomérules rénaux. L'élucidation de sa fonction précise va améliorer la compréhension du fonctionnement normal et pathologique des glomérules rénaux. Prochaines étapes de cette recherche : la mise au point d'un modèle animal par inactivation du gène NPHS2 ; la production d'anticorps spécifiques de la podocine pour affiner l'étude cellulaire de cette protéine ; l'analyse de sa fonction dans des lignées de cellules podocytaires ; et l'étude de son rôle dans d'autres maladies du rein, notamment celles liées au diabète et au sida. Enfin, la mise au point d'un test diagnostique est en cours : la détection des mutations du gène NPHS2, chez les enfants présentant un syndrome néphrotique, permettra de mieux orienter le traitement de la maladie.

## > Pour en savoir plus

### • Source

***The NPHS2 gene encoding a novel glomerular protein, podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome.***

Nicolas Boute (1), Olivier Gribouval (1), Séverine Roselli (1), France Benessy (1), Hyunjoo Lee (1), Arno Fuchshuber (1,2), Karin Dahan (3), Marie-Claire Gubler (1), Patrick Niaudet (4), Corinne Antignac (1)

(1) Inserm U 423, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

(2) University Children's Hospital, Freiburg, Allemagne.

(3) University of Louvain Medical School, Bruxelles, Belgique.

(4) Service de Néphrologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

**Nature Genetics, April 2000, vol 24, n°4, p. 349.**

**vol 24, n°4, News and views, p. 333**

### • Contact chercheur

**Corinne Antignac**

Unité Inserm 423 « rein en développement et néphropathies héréditaires »

Tél : 01 44 49 50 98

Fax : 01 44 49 02 90

Mél : [antignac@necker.fr](mailto:antignac@necker.fr)