

Paris, le 17 mai 2010

Communiqué de presse

Identification d'un gène en cause dans une maladie rare affectant le rein

Quelques semaines après la journée mondiale du rein, des scientifiques, dirigés par Dil Sahali (Unité Inserm 955¹ « Institut Mondor de recherche biomédicale » et service de néphrologie² de l'hôpital Henri-Mondor-AP-HP), en collaboration avec les unités Inserm 702 (Pierre Ronco) et 686 (Véronique Bernard), percent les mécanismes moléculaires en cause dans une maladie rare du rein. Cette maladie appartient au groupe des syndromes néphrotiques qui se déclarent chez un français sur 5000 chaque année. La maladie se manifeste brutalement par une fuite massive de protéines dans les urines. En l'absence de réponse au traitement, elle peut conduire à une insuffisance rénale. Leurs travaux paraissent le 18 mai 2010 dans la revue *Science signaling*.

Maladie rénale rare, le syndrome néphrotique acquis à rechute se développe le plus souvent sous forme chronique. Il se caractérise par la fuite de protéines dans les urines, ce qui provoque une forte baisse du taux de protéines dans le sang et entraîne un gonflement soudain du corps (ou œdèmes). A moyen ou long terme, les conséquences de la maladie peuvent être lourdes : thrombose vasculaire, hypertension artérielle, retard de croissance, infertilité par exemple, mais surtout insuffisance rénale au stade terminal.

Jusqu'à présent, les connaissances sur les mécanismes moléculaires à l'origine du syndrome restaient limitées. L'efficacité des traitements corticoïdes³ et immunosuppresseurs contre la maladie laissait supposer qu'un dysfonctionnement du système immunitaire en était à l'origine. Le rein ne serait donc que la cible fonctionnelle d'une désorganisation du système immunitaire.

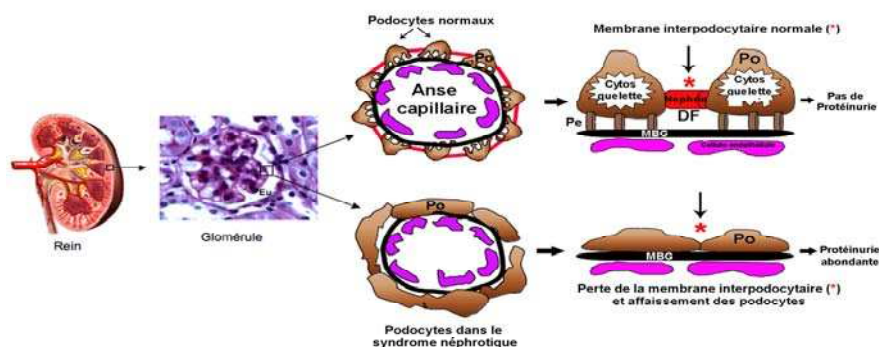
Par une approche moléculaire, l'équipe a pu identifier un gène anormalement exprimé dans les cellules de patients atteints par la maladie : le gène *c-mip*. Ce gène, qui ne s'exprime pas chez les individus sains, s'exprime à l'inverse dans les cellules de l'immunité et dans les podocytes au cours du syndrome néphrotique acquis à rechutes.

¹ L'unité Inserm 955 est dirigée par le Pr Georges Guellaen.

² Le service de néphrologie est dirigé par le Pr Philippe Lang.

³ Les corticoïdes sont des hormones naturellement produites par les glandes surrénales et utilisées comme anti-inflammatoires

Un point sur les podocytes :



Ce sont des cellules épithéliales hautement différenciées (Po), ancrées grâce à leurs prolongements en forme de doigts (les pédicelles, pe) à la face externe des anses capillaires du glomérule. Les podocytes baignent dans l'urine primitive contenue dans l'espace urinaire (Eu). Ces pédicelles s'entrelacent entre podocytes voisins, formant un réseau de fentes, imperméable aux protéines. Ce réseau constitue la dernière barrière contre la perte de protéines dans le rein, perte qui engendrerait une protéinurie massive.

La présence du gène *c-mip* dans les podocytes humains a incité les chercheurs à l'introduire dans les podocytes de souris saines. Celles-ci développaient alors une protéinurie massive, révélant une étroite relation entre l'expression du gène *c-mip* dans les podocytes et la survenue d'une protéinurie. Par ailleurs, les souris manipulées présentaient les caractéristiques biologiques et histologiques du syndrome néphrotique observées en pathologie humaine.

Restait alors à comprendre comment une surexpression de ce gène dans les podocytes impliquait une telle protéinurie. Pour répondre à cette nouvelle question, l'équipe a étudié le fonctionnement du gène *c-mip* au sein des podocytes en identifiant les protéines avec lesquelles il interagit. Leur travail a permis d'identifier la liaison physique de *c-mip* avec la protéine Fyn, hautement impliquée dans l'organisation du cytosquelette⁴. Cette liaison perturbe l'activité des podocytes et désorganise leur cytosquelette, expliquant la fuite massive des protéines dans les urines.

Dans un dernier temps et afin de confirmer leurs observations, les chercheurs ont « éteint » l'expression du gène *c-mip* chez les souris atteintes d'un syndrome néphrotique expérimental. Celles-ci ne développaient alors plus de protéinurie massive. Ces expériences de thérapie génique *in vivo* confirment que l'extinction du gène *c-mip* endogène chez ces souris empêche le développement d'une protéinurie.

La dissection des mécanismes moléculaires à l'origine de la protéinurie réalisée dans cette étude apporte un éclairage inédit sur les mécanismes moléculaires du syndrome néphrotique acquis à rechutes.

Pour Dil sahari : « Le fait que l'extinction du gène *in vivo* empêche le développement de la protéinurie permet d'envisager des implications thérapeutiques chez l'homme. »

Pour en savoir plus :

Source :

“*C-mip* Impairs Podocyte Proximal Signaling And Induces Heavy Proteinuria”

Shao-yu Zhang^{1,2}, Maud Kamal^{1,2}, Karine Dahan^{1,2}, André Pawlak^{1,2}, Virginie Ory^{1,2}, Dominique Desvaux^{1,2}, Vincent Audard^{1,2}, Marina Candelier^{1,2}, Fatima Ben Mohamed^{1,2}, Marie Matignon^{1,2}, Christo Christov^{3,4}, Xavier Ducroy⁴, Veronique Bernard⁵, Gilles Mangiapan⁶, Philippe Lang^{1,2,7,8}, Georges Guellaën^{1,2}, Pierre Ronco^{9,10,11} and Djillali Sahali^{1,2,7,8}

1, INSERM, UMR 955, Equipe 21, Créteil;

2, Université Paris 12, Faculté de Médecine, UMRS 955, Equipe 21, Créteil;

3, AP-HP, Groupe hospitalier Henri Mondor - Albert Chenevier, Service d'histologie, Département de Pathologie, Créteil;

4, INSERM, UMR 955, Plate-Forme d'Imagerie Cellulaire et Tissulaire, Créteil;

5, INSERM, UMR 686, Université Paris Descartes, Paris;

6, Centre hospitalier intercommunal, Service de pneumologie, Créteil;

7, AP-HP, Groupe hospitalier Henri Mondor - Albert Chenevier, Service de Néphrologie, Créteil;

4 Le cytosquelette est le réseau de fibres intracellulaires qui confère à la cellule l'essentiel de ses propriétés mécaniques

8, Institut francilien de recherche en néphrologie et transplantation ;
9, INSERM UMRS 702, Paris;
10, UPMC Univ-Paris 6;
11, AP-HP, Hôpital Tenon, Service de Néphrologie et Dialyse, Paris.

Science signaling, 18 mai 2010.

Contact chercheur :

Dil Sahali

Unité Inserm 955, responsable de l'équipe « Dysfonctions lymphocytaires T dans les maladies podocytaires acquises des reins natifs et transplantés »

Tél : 01 49 81 25 37

Email : dil.sahali@inserm.fr

Contact presse :

Tél : 01 44 23 60 98

Email : presse@inserm.fr