

SRINS: SODIUM RETENTION IN NEPHROTIC SYNDROME

PHYSIO 2006



Coordinateur : Alain Doucet, Centre de recherche des Cordeliers, Paris Partenaire : Skuldtech, Montpellier

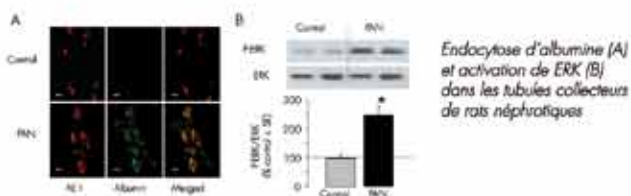
Contexte

Le syndrome néphrotique est caractérisé par une protéinurie massive et une hypo-albuminémie secondaires à une altération de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire, et une rétention tubulaire de sodium conduisant à une expansion du volume extracellulaire et à la formation d'œdèmes et d'ascite.

Résultats

1. Un nouveau canal sodique responsable de la réabsorption de sodium dans le canal collecteur

La comparaison des transcriptomes de tubule collecteurs de rats normaux et néphrotiques a permis d'identifier un nouveau canal, différent du canal sodique épithélial classique ENaC, qui est responsable de la réabsorption anormale de sodium. Bien qu'il soit sensible à l'amiloride comme ENaC, il diffère de ce dernier par sa sensibilité au zinc et au pH. Ce canal est exprimé au pôle apical des cellules du tubule collecteur des animaux néphrotiques et est aussi détecté dans les canaux collecteurs de patients. Nous avons récemment cloné ce nouveau canal et des expériences d'expression dans l'ovocyte de Xénope sont en cours pour caractériser ses propriétés intrinsèques.



Endocytose d'albumine (A) et activation de ERK (B) dans les tubules collecteurs de rats néphrotiques

3. PAR2 n'est pas impliqué dans la rétention de sodium au cours du syndrome néphrotique

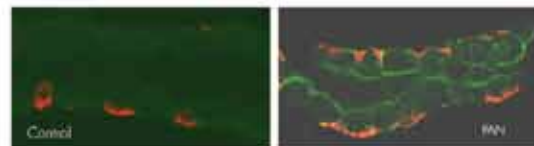
L'activation de PAR2 par des sérines protéases stimule la réabsorption de sodium électroneutre et sensible au thiazide dans le tubule collecteur. PAR2 est aussi responsable de l'induction de cette voie alternative de réabsorption du sodium observée dans les états d'hypovolémie et d'hyperaldostéronémie. Ce système n'est pas impliqué dans la physiopathologie du syndrome néphrotique, mais l'analyse transcriptomique différentielle a révélé d'autres candidats.

Conclusions

Ces études apportent des données originales et importantes non seulement en ce qui concerne la physiopathologie du syndrome néphrotique, mais aussi d'un point de vue cognitif.

Objectifs

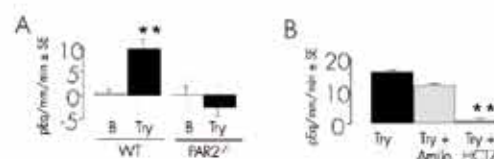
1. Mieux caractériser les mécanismes cellulaires de la rétention de sodium
2. Expliquer le découplage entre la rétention de sodium et la sécrétion de potassium
3. Identifier les mécanismes inducteurs de la rétention de sodium, en particulier l'implication de PAR2



Expression d'un nouveau canal sensible à l'amiloride (marquage en vert) au pôle apical de tubules collecteurs de rats néphrotiques (PAN)

2. L'albuminurie inhibe la sécrétion de potassium dans le tubule collecteur

La réabsorption accrue de sodium dans le tubule collecteur via un canal entraîne la création d'un potentiel trans-épithélial favorable à la sécrétion de potassium via le canal ROMK. Cependant, chez l'animal comme chez l'homme, le syndrome néphrotique n'entraîne ni perte urinaire de potassium, ni hypokaliémie. Nous avons montré que l'albumine anormalement présente dans le fluide des tubules collecteurs des animaux néphrotiques subit une endocytose qui induit une activation des kinases ERK et une inhibition de ROMK.



La trypsine (Try) stimule le flux de sodium dans des tubules collecteurs de souris normales (WT) mais pas chez les souris invalidées pour le gène de PAR2 (A). Le flux de sodium stimulé par la trypsine est inhibé par l'hydrochlorothiazide (HCTZ) mais pas par l'amiloride (B).

Publications

- Brideau G, Doucet A. Overexpression of adenosine deaminase in mouse podocytes does not reverse proteinuria aminoglycoside resistance. *BMC Nephrology* 11:10, 2010
- Filà M, Brideau G, Morla L, Cheval L, Deschênes G, Doucet A. Inhibition of K⁺ secretion in the distal nephron in the nephrotic syndrome: Possible role of albuminuria. *J Physiol*, sous presse
- Morla L, Brideau G, Filà M, Crémant G, Cheval L, Haultier P, Ramakrishnan S, Imbert-Baud M, Doucet A. PAR2 modulates blood pressure and K⁺ levels by switching Na⁺/K⁺ exchange to Na⁺ reabsorption in the distal nephron. *Cell metabolism*, en révision
- Filà M, Cheval L, Morla L, Brideau G, Kock M, Doucet A. Identification, cloning and expression of a new amiloride-sensitive sodium channel responsible for sodium retention in nephrotic syndrome. en prépublication

CONTACT : Alain Doucet

alain.doucet@cc.jussieu.fr

