

Anomalie du transport de chlore par le rein : une cause d'HTA sensible au sel (CLHTA)

BIOLOGIE & SANTÉ 2011



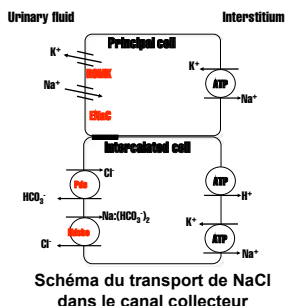
Dominique Eladari & Jacques Teulon
Equipe 3, Centre de recherches des Cordeliers, UMRS 872, Paris

Contexte

L'homeostasie rénale du Na⁺ est le principal déterminant de la régulation chronique de la pression artérielle. Or le Na⁺ doit être sous forme de NaCl pour exercer son effet presseur. Les mécanismes de transport de Cl⁻ dans le canal collecteur, mal connus, impliquent la Pendrine, un échangeur d'anions apical et le canal Cl⁻ basolatéral CLC-KB. Nous faisons l'hypothèse que le transport de Cl⁻ pourrait être un facteur limitant de l'absorption de Na⁺ au niveau du canal collecteur et, à ce titre, participerait à la régulation de la pression artérielle. Nos objectifs ont donc été : 1) d'évaluer l'importance de ces transporteurs dans la régulation de la balance sodée et de la pression artérielle ; 2) de déterminer leurs propriétés et leur régulation.

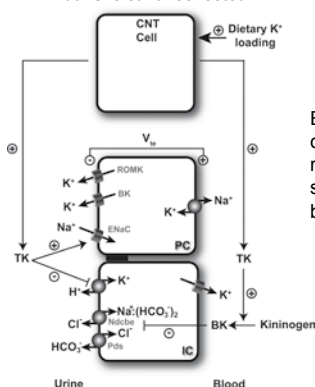
Nouveaux transports couplés de Cl-

Nous avons analysé les propriétés de transport du canal collecteur par des approches ex vivo (microperfusion de tubules isolés). Nous avons pu ainsi identifier un 5^{ème} système de transport rénal de sodium participant à la régulation de la pression artérielle (1)



Nous avons ensuite mis en évidence la régulation de la pendrine (Pds), l'échangeur anionique impliqué dans ce système par IRR, un pH-sensor activé par les alcalins (2).

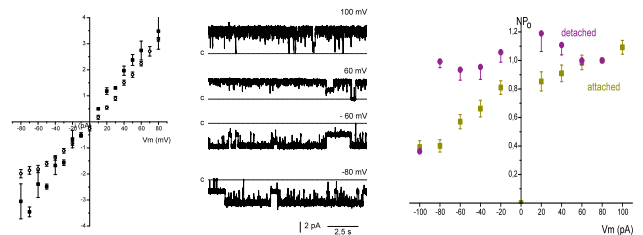
Nous avons également montré que le nombre de cellules intercalaires, qui absorbe le NaCl est contrôlé par une voie de signalisation dépendant de la Hensin, une protéine de la matrice extracellulaire (3).



Enfin, nous avons montré que ces cellules sont également soumis à une régulation complexe faisant intervenir la sérine protéase Kallikreine et la bradykinine (4)

Analyse des canaux Cl⁻ de type CIC-K

Utilisant le patch-clamp sur tissu natif et l'expression hétérologue, nous avons montré que les canaux Cl⁻ CLC-KB et CIC-KA, contrairement à ce qui était admis, étaient dépendants du voltage mais que leur activité était modulée par des facteurs différents, pH intracellulaire pour CIC-KB et Cl⁻ intracellulaire pour CIC-KA. Nous avons aussi découvert que le CIC-KB recombinant n'a pas toutes les propriétés du CIC-KB natif, ce qui suggère l'existence d'un partenaire inconnu. Nous avons par ailleurs montré que la majorité des mutations du CIC-Kb humain causant le syndrome de Bartter a pour effet d'altérer l'adressage de la protéine à la membrane plasmique mais aussi sa régulation.



Propriétés du canal CIC-KA recombinant

Enfin, dans un tout autre contexte, nous venons de montrer que l'inactivation d'une sous-unité régulatrice (Kir 5.1) du canal K⁺ majoritaire dans le néphron distal, le complexe Kir4.1/Kir5.1, stimule l'activité de transport dans le tube contourné distal et induit une acidose.

Publications et manuscrits en préparation

- Leviel F, et al. The Na⁺-dependent chloride-bicarbonate exchanger SLC4A8 mediates an electroneutral Na⁺ reabsorption process in the renal cortical collecting ducts of mice. *The Journal of clinical investigation* 2010; 120:1627-35
- Deyev IE, et al. Insulin receptor-related receptor is a pH sensor required for renal adaptation to metabolic alkalosis. *Cell Metabolism* 2011; In press
- Gao X, et al. Deletion of hensin/DMBT1 blocks conversion of beta- to alpha-intercalated cells and induces distal renal tubular acidosis. *PNAS* 2010; 107:21872-7
- El Moghrabi S, et al. Tissue kallikrein permits early renal adaptation to potassium load. *PNAS* 2010; 107:13526-31.
- Eladari D, et al. Pendrin as a regulator of ECF and blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 2009; 18:356-62.
- Paulais M et al. Mirror-like SeSAME/EAST RENAL phenotype in mice lacking the Kir5.1 (Kcnj16) K⁺ channel subunit. (accepté à *PNAS*)
- Nissant A et al. Voltage dependence and pH sensitivity of a native CIC-K like channel in the mouse DCT (**a soumettre**).
- Mathilde Keck et al. Novel *CLCNKB* mutations causing Bartter syndrome result in altered targeting to the plasma membrane (**en préparation**).
- L'hoste S et al. Modulation of the recombinant mouse CIC-K1 chloride channel by intracellular chloride (**en préparation**).

CONTACTS

Dominique.eladari@crc.jussieu.fr
Jacques.teulon@upmc.fr

