

## **Première découverte d'une voie d'adaptation et de préservation du rein dans les maladies rénales chroniques**

**Pour la première fois, l'équipe de Fabiola Terzi de l'unité mixte de recherche « Centre de Recherche Croissance et Signalisation » (Inserm, Université Paris Descartes) et du service de néphrologie - transplantations adultes de l'hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP) ont mis en évidence le rôle crucial joué par l'enzyme AKT2 dans l'adaptation des reins aux maladies rénales chroniques. L'activation de cette enzyme est déterminante dans l'évolution de la maladie vers une insuffisance rénale terminale ou non. De plus, cette étude permet de comprendre les mécanismes responsables des effets délétères de l'immunosuppresseur le plus utilisé dans la prévention du rejet de greffe du rein. Les chercheurs proposent une nouvelle stratégie thérapeutique pour de ce médicament afin d'en supprimer la toxicité. Cette étude a été publiée dans *Nature Medicine*.**

Les maladies rénales chroniques touchent 10% de la population ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique. Elles se caractérisent par la dégradation progressive de la fonction des reins. Les reins ont plusieurs fonctions essentielles à l'équilibre de l'organisme : l'élimination des déchets toxiques dans les urines, le contrôle de l'équilibre hydrique et minéral, la sécrétion d'hormones, d'enzymes et de vitamines. Ces fonctions sont assurées par les unités fonctionnelles du rein, les néphrons. Les maladies rénales chroniques entraînent progressivement la réduction du nombre de néphrons fonctionnels. Dans un premier temps, les néphrons indemnes assurent le travail des néphrons lésés, limitant ainsi l'impact de ces lésions sur l'organisme. Dans les glomérules du rein, qui filtrent le plasma sanguin, cette adaptation est capitale mais les mécanismes moléculaires qui la sous-tendent sont mal connus.

### **Une première voie moléculaire d'adaptation des podocytes au stress des maladies rénales**

Fabiola Terzi et son équipe « Mécanismes et stratégies thérapeutiques des néphropathies chroniques » (Inserm U845, Université Paris Descartes) ont montré que l'activation de la kinase AKT2 joue un rôle essentiel dans la protection des glomérules, et en particulier des cellules spécialisées de ces structures appelées podocytes, lors d'une maladie rénale chronique. L'inactivation de ce gène chez les souris entraîne une aggravation des lésions et de la protéinurie, c'est-à-dire de la présence de protéines dans l'urine.

« Nous avons d'abord observé une augmentation de l'expression rénale des protéines AKT lors de la progression des lésions, plus particulièrement dans les podocytes. Notre analyse a mis en évidence une expression préférentielle d'une forme particulière de cette enzyme, appelée AKT2, dans cette région des néphrons, explique Fabiola Terzi. Cette enzyme est essentielle dans l'adaptation des néphrons à la maladie rénale chronique puisque l'inactivation du gène *Akt2* abolit la voie AKT, ce qui entraîne des dégradations multiples au niveau des néphrons. »

## **Vers une application thérapeutique chez l'Homme**

Les chercheurs ont vérifié leurs résultats sur une cohorte de patients transplantés rénaux traités ou non par un inhibiteur de mTOR, un immunosuppresseur largement utilisé dans la prévention du rejet de greffe du rein. Ce médicament prévient l'activation de l'enzyme AKT2. Comme chez la souris, les scientifiques ont constaté la présence d'AKT2 dans les podocytes des patients qui ne sont pas traités par ce médicament lorsque le rein greffé fonctionne moins bien. Par contre, ils ont montré que la survenue d'une protéinurie s'accompagne d'une inhibition de la voie AKT dans les podocytes chez les patients sous traitement par inhibiteur de mTOR. Ces observations suggèrent que les inhibiteurs de mTOR ont un effet délétère sur les podocytes en bloquant l'activation d'AKT2.

En analysant le taux d'activation d'AKT2 dans les podocytes de patients atteints de maladies rénales chroniques, les médecins pourraient identifier ceux dont la fonction des reins risque de se dégrader rapidement et adapter leur traitement en conséquence. De plus, il serait possible de limiter l'utilisation des inhibiteurs de mTOR aux patients ne présentant pas d'activation d'AKT2 et ainsi réduire les effets délétères de ce médicament. Enfin, la découverte de l'implication d'AKT2 dans l'adaptation et la protection des reins ouvre la voie à de nouvelles recherches permettant de maintenir les fonctions des néphrons et de prolonger la survie des reins.

### **Publication :**

*AKT2 is essential to maintain podocyte viability and function during chronic kidney disease*

Guillaume Canaud, Frank Bienaimé, Amandine Viau, Caroline Treins, William Baron,

Clément Nguyen, Martine Burtin, Sophie Berissi, Konstantinos Giannakakis, Andrea Onetti Muda, Stefan Zschiedrich, Tobias B Huber, Gérard Friedlander, Christophe Legendre, Marco Pontoglio, Mario Pende & Fabiola Terzi

*Nature Medicine* 22 September 2013, doi:10.1038/nm.3313

### **Contact chercheur :**

Fabiola Terzi, MD, PhD

Unité Mixte de Recherche "Centre de Recherche Croissance et Signalisation" (Inserm, Université Paris Descartes)

Equipe "Mécanismes et stratégies thérapeutiques des néphropathies chroniques"

01 44 49 52 45

[fabiola.terzi@inserm.fr](mailto:fabiola.terzi@inserm.fr)

---

### **Contact presse**

Université Paris Descartes

Alice Tschudy & Pierre-Yves Clausse

01 76 53 18 63 / 17 98

[presse@parisdescartes.fr](mailto:presse@parisdescartes.fr)