

ÉCHO DE LA RECHERCHE

Clivage et translocation nucléaire de l'extrémité C-terminale de la polycystine-1 induits par une stimulation mécanique

Mechanical stimuli induce cleavage and nuclear translocation of the polycystin-1 C terminus

Véronique Chauvet^{a,*}, Xin Tian^b, Herve Husson^c, David H. Grimm^a, Tong Wang^a, Thomas Hiesberger^d, Peter Igarashi^d, Anton M. Bennett^e, Oxana Ibraghimov-Beskrovnaya^c, Stefan Somlo^b, Michael J. Caplan^a

^a Department of Cellular and Molecular Physiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, États-Unis

^b Department of medicine, section of nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, États-Unis

^c Genzyme Corp, Framingham, Massachusetts, États-Unis

^d Department of internal medicine, university of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, États-Unis

^e Department of pharmacology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, États-Unis

Reçu le 5 décembre 2005 ; accepté le 5 décembre 2005

Mots clés : Polycystine-1 ; Polykystose rénale autosomique dominante ; Translocation nucléaire

Keywords: Polycystin-1; Autosomal dominant polycystic kidney disease; Nuclear translocation

MECHANICAL STIMULI INDUCE CLEAVAGE AND NUCLEAR TRANSLOCATION OF THE POLYCYSTIN-1 C-TERMINUS

V. Chauvet, Tian Xin, H. Husson, D.H. Grimm, T. Wang, T. Hiesberger, et al.
J. Clin Invest. 2004; 114(10): 1433-43.

La polycystine-1, dont les mutations causent la majorité des cas de polykystose rénale autosomique dominante, est un récepteur transmembranaire impliqué dans les interactions cellules-cellules et cellules-matrice extracellulaire ainsi que dans les voies de signalisation émanant du cil primaire. Elle interagit avec la polycystin-2 dont la fonction s'apparenterait à un canal calcique. La localisation subcellulaire de ces deux protéines est complexe et leurs fonctions précises encore mal établies. Leur localisation au niveau du cil primaire suggère que le complexe qu'elles forment aurait un rôle de « mécanosenseur ». La polycystine-1

est impliquée dans différentes voies de signalisation comme les voies JNK/AP-1, Wnt et JAK/STAT. Nous avons mis en évidence un autre mode de signalisation au cours duquel la polycystine-1 est capable de transduire des signaux directement dans le noyau. En effet, nous avons montré que l'extrémité C-terminale de la protéine subit un clivage protéolytique à la membrane. Une fois libéré dans le cytosol, ce fragment d'environ 200 acides aminés migre dans le noyau où il active la voie de signalisation AP-1. Le clivage et la translocation nucléaire surviennent également in vivo dans deux modèles d'altération du flux tubulaire rénal (inactivation de la kinésine 3A abrogeant la fonction du cil primaire et ligature urétérale). Nous avons également montré que la polycystine-2 module les effets observés après libération de l'extrémité C-terminale de la polycystine-1. Ces résultats suggèrent qu'une anomalie du flux tubulaire rénal ou que son incapacité d'être détecté par les cellules épithéliales rénales pourrait initier le clivage du C-terminus de la polycystine-1 conduisant à sa translocation dans le noyau où ses rôles précis restent encore à déterminer.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : veronique.Chauvet@curie.fr (V. Chauvet).