

## Hyalinose segmentaire et focale Les causes génétiques de mieux en mieux connues

**La hyalinose segmentaire et focale (HSF) est une lésion histologique non spécifique, associée à de nombreuses pathologies glomérulaires primitives ou secondaires de l'enfant et de l'adulte comprenant notamment les protéinuries isolées et les syndromes néphrotiques corticorésistants. Au cours de la dernière décennie, l'identification de gènes mutés dans des formes héréditaires monogéniques de HSF a permis de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies et de mettre en évidence le rôle crucial du podocyte dans le fonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire (1).**

PAR LE Pr CORINNE ANTIGNAC\*

BIEN QUE leur prévalence soit imparfaitement connue, les formes héréditaires monogéniques de hyalinose segmentaire et focale (HSF) sont rares. Néanmoins, la détection des mutations revêt une importance clinique incontestable puisque la plupart des patients sont résistants aux différents traitements immunosuppresseurs et ne récidivent pas après une transplantation rénale. On distingue classiquement les formes de transmission autosomique récessive (AR) correspondant le plus souvent à des syndromes néphrotiques corticorésistants (SNCR) survenant pendant l'enfance ou dans la période néonatale et les formes de transmission autosomique dominante, communément dénommées HSF AD, associées à une protéinurie rarement néphrotique et découvertes principalement chez l'adulte.

### Les formes autosomiques récessives.

Quatre gènes ont été impliqués dans les formes non syndromiques de syndrome néphrotique (SN) héréditaires de transmission AR. La découverte des mutations du gène *NPHS1* codant la néphrine (1), responsable de la majorité des cas de SN congénital (environ 95 % des cas en Finlande et de 29 à 56 % des cas dans les populations non finlandaises), a permis de préciser la structure du diaphragme de fente situé entre les pédicelles des podocytes, dont elle constitue l'élément principal. Plus de 160 mutations ont été décrites à l'origine de formes sévères de SN congénital. De plus, certaines mutations ont été identifiées dans des formes moins sévères de SN, soit des formes congénitales dans lesquelles la protéinurie diminue spontanément, soit des formes débutant plus tardivement dans l'enfance. Les mutations du gène *NPHS2* sont les causes les plus fréquentes de SNCR AR, caractérisé le plus souvent par un début précoce, avant l'âge de 5 ans et une évolution vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) avant 10 ans. Ce gène code la podocine, protéine exclusivement podocytaire qui interagit entre autres avec la néphrine sur la face cytoplasmique du diaphragme de fente. Plus de 90 mutations ont été décrites et rendent compte d'environ 40 % des SN familiaux et 15 % des cas sporadiques de SNCR. Des mutations du gène *NPHS2* ont aussi été décrites chez des sujets ayant débuté leur maladie à l'âge adulte, mais les patients présentent alors non pas deux mutations pathogènes, mais l'association d'une mutation pathogène et du variant p. R229Q, polymorphisme retrouvé, isolé, chez environ 7 % de la population générale. Ce variant doit donc être systématiquement recherché en cas de début à l'âge adulte avant de tester l'ensemble du gène. Plus récemment, des mutations dans le gène *NPHS3* (ou *PLCE1*) ont été identifiées chez des enfants présentant un SN précoce et sévère associé principalement à des lésions de sclérose mésangiale diffuse et, dans un faible pourcentage de cas, à des lésions de HSF. Ce gène code la phospholipase C epsilon 1, fortement exprimée dans le podocyte mature et en développement et qui interagit avec IQGAP1, une protéine partenaire de la néphrine. Les mutations de ce gène sont

constatées dans 30 % des cas de sclérose mésangiale diffuse isolée. Le gène *CD2AP* code une protéine impliquée dans différents processus intracellulaires comme la régulation du cytosquelette d'actine ou l'endocytose. Des mutations à l'état hétérozygote dont la signification reste à prouver ont été identifiées chez 2 patients sur 30 ayant une HSF idiopathique et, plus récemment, à l'état homozygote, chez un enfant qui avait développé un SNCR à l'âge de 10 mois.

### Les formes autosomiques dominantes.

Jusqu'à maintenant, des mutations dans trois gènes ont été rapportées dans les formes autosomiques dominantes : *ACTN4*, *TRPC6* et *INF2* qui codent des protéines exprimées dans le podocyte, respectivement l'actinine-4 interagissant avec l'actine et impliquée dans le maintien de l'architecture du podocyte, le canal cationique TRPC6, impliqué notamment dans la mécanosensation et la croissance cellulaire et interagissant avec la podocine et la néphrine dans le diaphragme de fente, et INF2, une protéine de la famille des formines, protéines régulant l'actine. Les mutations du gène *INF2* sont retrouvées chez 12 à 17 % des familles avec HSF AD (2), alors que les mutations dans *ACTN4* et *TRPC6* semblent ne rendre compte que de 4 à 6 % des cas. Les patients porteurs de mutations dans ces différents gènes ont un phénotype très similaire avec une protéinurie généralement non néphrotique, découverte à l'adolescence ou chez l'adulte jeune, et une évolution très progressive vers l'IRT survenant en général au cours des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> décennies. À noter toutefois la pénétrance incomplète de la maladie dans certaines familles et la très grande variabilité phénotypique même intrafamiliale.

**Les autres.** À côté de ces formes isolées existent également des formes syndromiques encore plus rares, où le SN s'associe à divers symptômes extrarénaux, dues à des mutations dans des gènes codant des facteurs de transcription, des protéines mitochondriales, voire lysosomales, du podocyte ou des constituants de la membrane basale glomérulaire.

L'ensemble de ces études démontre la forte hétérogénéité génétique des HSF héréditaires et, puisque les gènes connus ont été identifiés dans moins de 50 % des cas familiaux, le besoin de découvrir de nouveaux gènes responsables de HSF héréditaires. Elles montrent également qu'une hérédité plus complexe est probablement impliquée dans de nombreux cas, puisque les taux de mutations sont différents dans les cas familiaux et dans les cas sporadiques. Dans ce sens, les résultats obtenus récemment par le groupe de M. Pollak sont tout à fait fascinants (3) : ce groupe a montré que des variants dans le gène *APOL1* étaient très fortement associés à la prédisposition des Noirs américains au développement d'une HSF primitive ou secondaire au VIH. *APOL1* code l'apoprotéine L1 (apoL1) qui est un facteur sérique capable de lyser les trypanosomes. Il a été montré que seuls les variants spécifiques du rein (communs dans les chromosomes africains, mais absents des chromosomes européens) sont capables de lyser *Trypanosoma brucei rhodesiense*, l'agent de la trypanosomiase africaine. Par conséquent, ces résultats suggèrent fortement que ces variants confèrent un avantage sélectif contre la maladie du sommeil au prix d'une susceptibilité accrue à la HSF.

\* INSERM U983 et service de génétique, hôpital Necker-Enfants malades, Paris, université Paris-Descartes.

(1) Machuca E et coll. Genetics of nephrotic syndrome: connecting molecular genetics to podocyte physiology. *Hum Mol Genet* 2009;18(R2):R185-94.

(2) Boyer O et coll. Mutations in *INF2* are a major cause of autosomal dominant focal and segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:239-45.

(3) Genovese G et coll. Association of trypanolytic *ApoL1* variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010;329:841-5.

## Viellissement et calcifications vasculaires Klotho, une protéine porteuse d'espoirs



Un rôle clé dans le processus de vieillissement

**Découverte il y a plus d'une dizaine d'années, la protéine Klotho s'est révélée être impliquée dans de nombreux mécanismes cellulaires. Non seulement caractérisée par un effet anti-âge, d'où son nom emprunté à l'une des déesses grecques de la destinée, elle intervient aussi dans le mécanisme phosphocalcique et sur les calcifications vasculaires. Si les données ne sont pour l'instant issues essentiellement que d'études menées chez l'animal, les perspectives ouvertes par Klotho apparaissent très nombreuses. Explications du Dr Pablo Ureña Torres.**

SITUÉ SUR le chromosome 13q12, le gène Klotho est à l'origine de deux formes protéiques, l'une transmembranaire et l'autre sécrétée dans la circulation. La protéine murine transmembranaire a une séquence de 1 014 acides aminés et un poids moléculaire de 130 kD. Elle comporte une séquence N-terminale, un domaine extracellulaire avec deux régions globulaires KL1 et KL2, qui présentent des homologies avec la famille des glucosidases, un domaine extracellulaire et une courte portion intracellulaire. La version protéique sécrétée dérive essentiellement du clivage de la protéine entière après scission par des métalloprotéases. Une autre forme soluble, plus petite, résulte d'un épissage alternatif de l'ARNm. Chez la souris, l'expression de Klotho prédomine dans le rein et le plexus choroïde. Chez l'homme, on retrouve surtout Klotho dans le rein. Sa production est nettement accrue dans l'insuffisance rénale chronique. Certains polymorphismes du gène de Klotho entraînant une diminution de l'expression de la protéine sont associés à une réduction de l'espérance de vie, une ostéoporose, un risque d'accident vasculaire cérébral et de coronaropathie. De fait, l'expression de Klotho est influencée par de nombreux processus physiologiques et physiopathologiques, et même par certains médicaments.

### Quelles sont les fonctions de Klotho ?

On sait aujourd'hui que la forme circulante de Klotho agit vraisemblablement comme une hormone, son gène jouant un rôle clé dans le processus de vieillissement et le développement de maladies liées à l'âge. Elle inhibe notamment les voies de signalisation de l'insuline et de l'insuline growth factor 1. Or on sait que cette inhibition est susceptible d'accroître la durée de vie, notamment par le biais d'une augmentation de la résistance au stress oxydatif.

Par ailleurs, le domaine extracellulaire de Klotho se lie directement au récepteur du Fibroblast Growth Factor (FGF) et agit comme un corécepteur du FGF23. Il participe ainsi de façon très importante à l'homéostasie des ions phosphate, calcium et potassium, la fonction de FGF23 étant quasiment abolie en cas de déficit en Klotho. Or il faut rappeler que le

FGF23 est une hormone d'origine osseuse qui inhibe la réabsorption tubulaire du phosphate et la synthèse de la vitamine D, ce qui est à l'origine d'une augmentation de l'excrétion urinaire du phosphate et d'une diminution de la 1,25 dihydroxyvitamine D.

Parmi les autres effets de Klotho, il faut encore souligner que son domaine extracellulaire peut agir comme une bêta-glucuronidase et activer les canaux ioniques TRPV5 jouant, là encore, un rôle dans l'homéostasie calcique. Un effet antiapoptique et antisénescence sur les cellules endothéliales a également été observé, de même qu'un rôle dans la production d'oxyde nitrique (NO).

Enfin, de multiples voies de signalisation intracellulaire sont influencées par Klotho comme la voie p53/p21, la voie de l'AMPC, de la protéine kinase C ou encore la voie de signalisation Wnt. Klotho se fixe également à un récepteur du TGF bêta. C'est par ces deux dernières propriétés que Klotho exerce un rôle protecteur vis-à-vis de la survenue des calcifications vasculaires.

### Une inhibition des calcifications vasculaires.

Parmi toutes les actions de Klotho, l'une est à mettre particulièrement en exergue en néphrologie, c'est l'inhibition de la calcification des cellules musculaires lisses vasculaires. Dans un modèle murin, Hu et coll. (1) ont ainsi démontré que la néphrectomie 5/6<sup>e</sup> diminue les concentrations sériques et urinaires de Klotho, ce qui s'associe avec la présence de calcifications vasculaires. Après mise en culture des cellules musculaires lisses de ces animaux, ils ont montré que, dans les cellules provenant des souris ayant une expression basse de Klotho, il existait une surexpression des cotransporteurs sodium-phosphate Pit1 et Pit2, ainsi que du facteur de transcription Runx2. D'où l'hypothèse selon laquelle Klotho protégerait contre les calcifications vasculaires via l'inhibition de Pit1 et Pit2. La diminution de l'entrée de phosphate dans la cellule musculaire lisse préviendrait ainsi la différenciation de ces cellules en cellules ossifiantes par le facteur de transcription Runx2. Des données qui, si elles se confirment chez l'homme, pourraient avoir des retombées majeures en permettant la prévention des calcifications cardio-vasculaires chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique. Sans compter qu'un des apports majeurs de Klotho pourrait être de constituer un marqueur précoce de la maladie rénale.

> Dr PATRICIA THELLIEZ

D'après un entretien avec le Dr Pablo Ureña Torres, clinique du Landy, Saint-Ouen; service d'explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

(1) Hu MC et coll. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:124-36.

Torres PU et coll. Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 2007;71:730-7.

Torres PU et coll. Klotho gene, phosphocalcic metabolism, and survival in dialysis. *J Ren Nutr* 2009;19:50-6.