

Intitulé de l'équipe1:

Bases moléculaires des maladies rares et héréditaires du rein: de la lésion à la réparation

Résumé du projet:

Nos projets de recherche sont consacrés aux mécanismes des maladies rares, immunologiques et héréditaires du rein. Il s'agit notamment du **syndrome AHNAC** (Angiopathie Héréditaire avec Néphropathie, Anévrysmes et Crampes), une nouvelle maladie systémique causée par des mutations de la chaîne alpha1 du collagène de type IV (COL4A1), (Emmanuelle PLAISIER), et de la **glomérulopathie extramembraneuse** (GEM), une maladie auto-immune du podocyte dont nous avons analysé les mécanismes (Hanna DEBIEC et Pierre RONCO, ERC ADVANCED GRANT). Nous avons découvert un nouvel acteur des syndromes néphrotiques, Miss-1 dont l'expression dans les leucocytes circulants pourrait permettre de faire le diagnostic non invasif de néphropathie à lésions glomérulaires minimales (Jean-Jacques BOFFA).

Nous avons poursuivi notre ligne de recherche sur le **rôle des métalloprotéases matricielles** (MMP) dans les maladies rénales avec une attention particulière pour les maladies héréditaires. Nous avons identifié de nouveaux rôles pour la MMP9 dans la **kystogénèse** (Brigitte LELONGT, Rémi PIEDAGNEL), étudié un nouveau modèle de maladie polykystique due à une mutation du gène *Anks6*, et évalué la fonction d'un gène apparenté *Anks3* (Brigitte LELONGT).

En utilisant une combinaison d'approches incluant des lignées de souris knock-in, la peptidomique HLA, le NGS, la modélisation moléculaire, et le criblage à haut débit de composants d'intérêt, nos objectifs sont i) d'analyser les **effets pléiomorphes de la protéine Col4a1** et les mécanismes des atteintes d'organe (rein, muscle, rétine, vaisseaux) dans la souche de souris AHNAC mutante *Col4a1*^{G498V} et la **régulation du stress du reticulum endoplasmique** chez les double mutantes *Chop*^{-/-} *Col4a1*^{G498V}, ii) de caractériser le spectre phénotypique des atteintes rénales et extrarénales associées aux mutations de *COL4A1*, iii) d'identifier les **épitopes T et les altérations des cellules T** déclenchant la réponse immune et d'investiguer la **génétique de la GEM** en séquençant les loci *HLA-D* et *PLA2R1* et d'autres gènes de prédisposition, iv) de modéliser et cribler de **nouvelles molécules peptidiques ou non, inhibant l'assemblage du complexe d'atteinte membranaire du complément**, dont le rôle est majeur dans l'induction de la protéinurie et des lésions dans les maladies auto-immunes, v) de préciser le rôle de Miss-1 dans la perméabilité capillaire, et vi) d'investiguer le rôle de ANKS6, ANKS3 et de la MMP9 dans la kystogénèse. Notre but ultime est d'identifier des **cibles moléculaires thérapeutiques** et de mettre au point de **nouveaux tests diagnostiques**.