



## Juin 2023

Résumé rédigé par : Dr Eloïse Colliou, *néphrologue adulte et pédiatre, CRM SRARE, CHU TOULOUSE*

### Agonistes des récepteurs à la prostaglandine E2 dans le traitement des néphronophyses

#### Introduction

La néphronophyse est une ciliopathie de transmission autosomique récessive qui est l'étiologie la plus fréquente d'insuffisance rénale terminale de cause génétique chez l'enfant. Plus de 23 gènes ont été identifiés, codant pour des protéines du cil primaire, indispensable au développement et au fonctionnement tissulaire de nombreux organes. La présentation clinique de cette maladie est à la fois rénale (néphropathie tubulo-interstitielle) et extra rénale (ophtalmologique, cérébrale, osseuse, hépatique). A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif ni spécifique de cette maladie et les patients évoluent généralement vers l'insuffisance rénale terminale avant 20 ans. Après identification des voies métaboliques défectueuses dans la néphronophyse, la voie des prostaglandines (PG), et notamment la PGE1 et 2 ont été identifiées comme des voies thérapeutiques prometteuses.

#### Matériel et méthodes

Les auteurs ont utilisé plusieurs modèles pour tester leurs hypothèses.

- Des URECs (cellules épithéliales rénale urinaires humaines) de donneurs NPHP1 homozygotes suivis au CHU de Necker, appariés sur des URECs de donneurs sains et de patients insuffisants rénaux chroniques non liés à une néphronophyse.
- Un modèle de Zebrafish NPH -/- (morphotype NPHP4) présentant précocement des kystes du pronephros et une malformation du cloaque.
- Un modèle de souris NPHP1 -/- généré par méthode CRISPR/Cas9. Ce modèle de souris présente une rétinopathie sévère à J21 et des dilatations tubulaires importantes à M5 sans IRC associée.

Les analogues des prostaglandines utilisés sont un analogue de PGE1 : APL (Alprostadil) et 2 analogues de PGE2 : DINO (Dinoprostone) ou Taprenepag (utilisé dans le traitement du glaucome chez l'homme).

## Résultats

- Les URECs NPHP1  $-/-$  présentent une diminution du nombre de cils à leur surface. L'adjonction d'APL (2  $\mu$ M) permettaient une augmentation du nombre de cils à la surface des URECS NPHP1  $-/-$  et restaure en partie l'architecture ciliaire (augmentation de l'expression de l'adénylate cyclase 3), mais pas chez les contrôles. Le même constat a été fait après adjonction de DINO.
- Des souris NPHP1  $-/-$  et NPHP1  $+/+$  ont été exposées à l'APL (80  $\mu$ g/kg/j) ou au PBS en IP de 1 à 4 mois. Les souris NPHP1  $-/-$  présentaient des dilatations tubulaires moins sévères et une conservation de la structure ciliaire (préservation de la taille des cils). L'analyse en transcriptomique retrouve une diminution d'expression des marqueurs pro-fibrotiques, des composants de la matrice extra cellulaire et des cytokines pro-inflammatoires par rapport à des souris contrôles NPHP1  $-/-$ , suggérant une atténuation du phénotype NPHP1 KO par l'adjonction d'analogue de PGE1. De même, l'injection d'un analogue de PGE2 (18 mg/kg/3j en intrapéritonéal), le Taprenepag, permettait de préserver en partie les photorecepteurs.
- Les auteurs ont voulu confirmer cette hypothèse sur le modèle de Zebrafish. L'ajout d'APL ou de DINO permet une réduction du nombre de morphotype anormaux et restaure partiellement la structure ciliaire.
- Après adjonction de prostaglandines (APL - 2  $\mu$ M) sur les cellules URECs NPHP $-/-$ , une analyse transcriptomique et par RT-qPCR ciblées sur les gènes d'intérêts a été réalisée pour mieux identifier les mécanismes impliqués dans les modifications du phénotype cellulaire. Les PG stimulent la voie de l'AMP cyclique permettant de favoriser la ciliogénèse et la quiescence cellulaire. De même, sur les 457 gènes impactés par l'absence de NPHP1, l'expression de 128 gènes sont modifiés par l'adjonction d'APL. Ces gènes sont impliqués dans la régulation du cytosquelette d'actine, l'adhésion cellulaire et l'interaction avec la matrice extracellulaire mais aussi dans la fonction mitochondriale (hypoxie, B oxydation des acides gras) et la fibrogénèse.

## Conclusion

Les analogues des prostaglandines permettent, in vitro et in vivo de restaurer les phénotypes cellulaires NPHP  $-/-$  par différents modes d'actions et via de nombreuses voies métaboliques, à la fois de manière directe et indirecte et apparaissent comme des options thérapeutiques intéressantes chez les patients atteints de néphronophtise.

*Garcia H, Alice S, Silbermann F et al. Agonists of prostaglandin E2 receptors as potential first in class treatment for nephronophthisis and related ciliopathies Proc Natl Acad Sci U S A. 2022; 18:e2115960119 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35482924/>)*