

Uromoduline ou qu'est-il advenu de la protéine de Tamm-Horsfall?

Reto Krapf


La protéine de Tamm-Horsfall est la protéine la plus abondante dans les urines. Elle est produite uniquement dans les reins et est présente à la surface des cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé. L'uromoduline, sous sa forme agrégée, compose ce que l'on appelle les cylindres hyalins, qui se forment dans des urines concentrées ou très acides et sont relativement souvent mis en évidence, même en cas de fonction rénale normale. Cette protéine s'est vue attribuer un certain nombre de fonctions, telles qu'un rôle dans l'imperméabilité à l'eau du segment tubulaire («segment de dilution») ainsi qu'un effet protecteur contre la formation de calculs rénaux et les infections rénales, bien que ces fonctions ne soient pas toujours avérées.

En 1987, il a été démontré [1] que l'uromoduline décrite 2 années auparavant et la protéine de Tamm-Horsfall décrite dans les années 1950 étaient identiques [2]. Plus tard, des maladies génétiques rares de transmission autosomique dominante, connues sous le terme de «néphropathies associées à l'uromoduline», ont été découvertes. Ces pathologies se caractérisent par une néphropathie tubulo-interstitielle, une insuffisance rénale progressive, une hyperuricémie et des kystes rénaux (maladie de Cacchi-Ricci de type 2 et néphropathie hyperuricémique juvénile familiale).

Selon l'hypothèse de Guyton non réfutée jusqu'à présent, une hyper- ou une hypotension artérielle se développe

et se maintient uniquement si le «set-point» de la rétention sodée est déplacé par les reins. Dès lors, au cours des 15 dernières années, il a été montré pour plusieurs formes monogéniques d'hyper- ou d'hypotension qu'une hyper- ou une hypo-réabsorption tubulaire rénale spécifique de NaCl (pseudohypoaldostéronisme, syndromes de Liddle, de Bartter, de Gitelman, etc.) en était respectivement à l'origine.

Une étude à laquelle ont participé de manière déterminante des chercheurs de l'Université de Zurich (Johannes Loffing et Olivier Devuyst) a récemment montré que l'uromoduline portait bien son nom: ils ont découvert que l'uromoduline module le transport rénal du sodium et a par conséquent un impact déterminant sur la pression artérielle.

Une étude d'association pangénomique a permis de montrer que certaines variantes du gène de l'uromoduline (gène UMOD) sont associées à une hypertension artérielle dans la population normale [3]. Ces variantes entraînent une réabsorption renforcée du sodium dans l'anse de Henlé par l'intermédiaire du co-transporteur Na/K/2Cl pouvant être inhibé par des diurétiques de l'anse. Une production accrue d'uromoduline est la cause directe de cet effet. Comme le montre la figure 1 , chez ces patients, les diurétiques de l'anse sont à l'origine d'une natriurèse augmentée et d'un contrôle significativement meilleur de la pression artérielle.



Reto Krapf

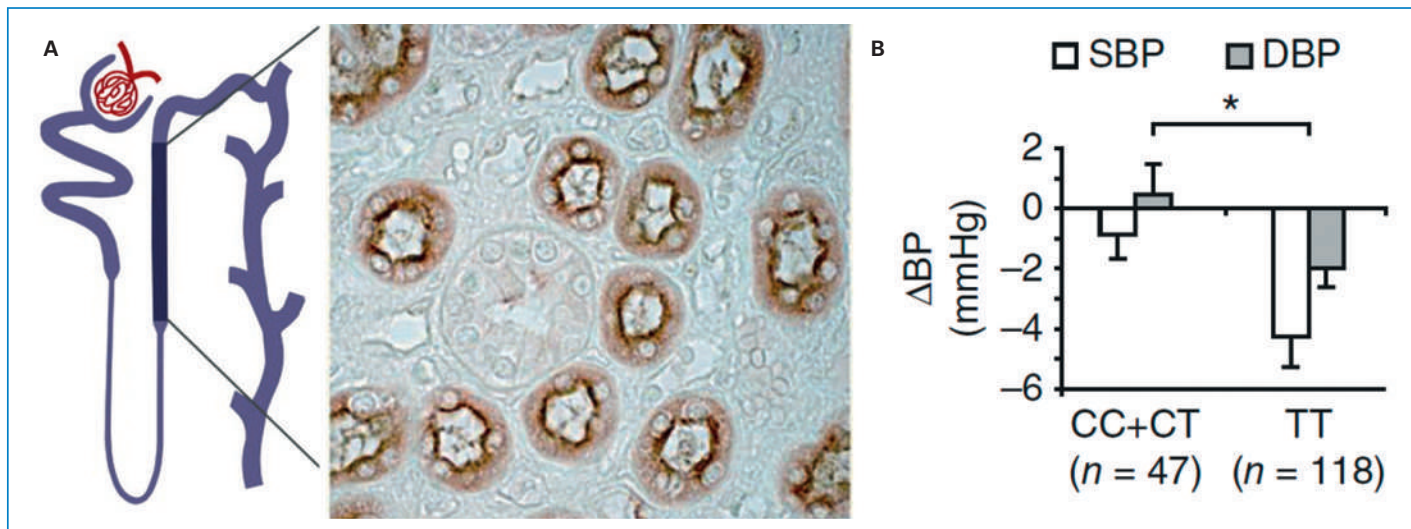


Figure 1

A = Immunomarcage de l'uromoduline dans le rein humain, où elle se trouve surtout dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé.

B = Chute prononcée de la pression artérielle (PA = BP) systolique (PAS = SBP) et diastolique (PAD = DBP) 4h après l'administration de furosémide chez 165 patients présentant une variante de risque d'uromoduline (génotype rs4293393) (variante TT, deux colonnes de droite). Cette variante est associée à une activité accrue du NKCC2, co-transporteur Na/K/2Cl de l'anse de Henlé sensible au furosémide.

Avec l'aimable autorisation d'Olivier Devuyst, Université de Zurich.

Ces observations pourraient signifier que les diurétiques de l'anse devraient remplacer les thiazides dans un sous-groupe de patients atteints d'hypertension essentielle. Il est encore plus intéressant de constater que ces variantes de l'uromoduline sont également associées à un déclin plus rapide de la fonction rénale. Ainsi, les diurétiques de l'anse seraient-ils capables de prévenir à la fois l'hypertension et une insuffisance rénale chronique chez ces patients, ou pourraient-ils du moins ralentir leur progression? Ces observations ont sans aucun doute fait de l'uromoduline une cible thérapeutique potentiellement importante dans le traitement de l'hypertension artérielle et la prévention de l'insuffisance rénale chronique.

Olivier Devuyst, à qui nous devons la figure, travaille à l'Institut de physiologie de l'Université de Zurich où il étudie les mécanismes d'action cellulaires de l'uromoduline et, dans le cadre d'études de population, il évalue

l'importance de ses variantes génétiques pour la régulation de la pression artérielle et les limitations de la fonction rénale. Ses recherches sont notamment soutenues par le Centre de compétence suisse pour la recherche sur le contrôle de l'homéostasie rénale (www.nccr-kidney.ch).

Nous attendons avec impatience les résultats complémentaires!

Références

- 1 Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ, et al. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science*. 1987; 236:83–8.
- 2 Tamm I, Horsfall FL. Characterisation and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1950;74:108–14.
- 3 Trudu M, Janas S, Lanzani C, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nature Med*. 2013;19:1655–60.