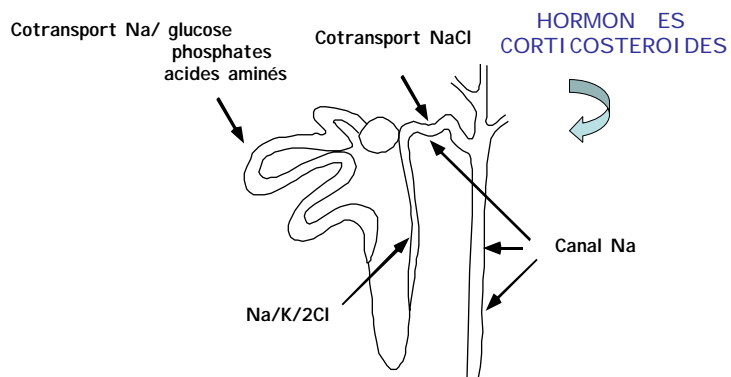


Action des hormones stéroïdes dans le rein:

Les hormones corticostéroïdes
régulent la réabsorption rénale du sodium

Nicolette Farman

Réabsorption du sodium le long du néphron



Effets physiologiques de l'aldostérone (rein):

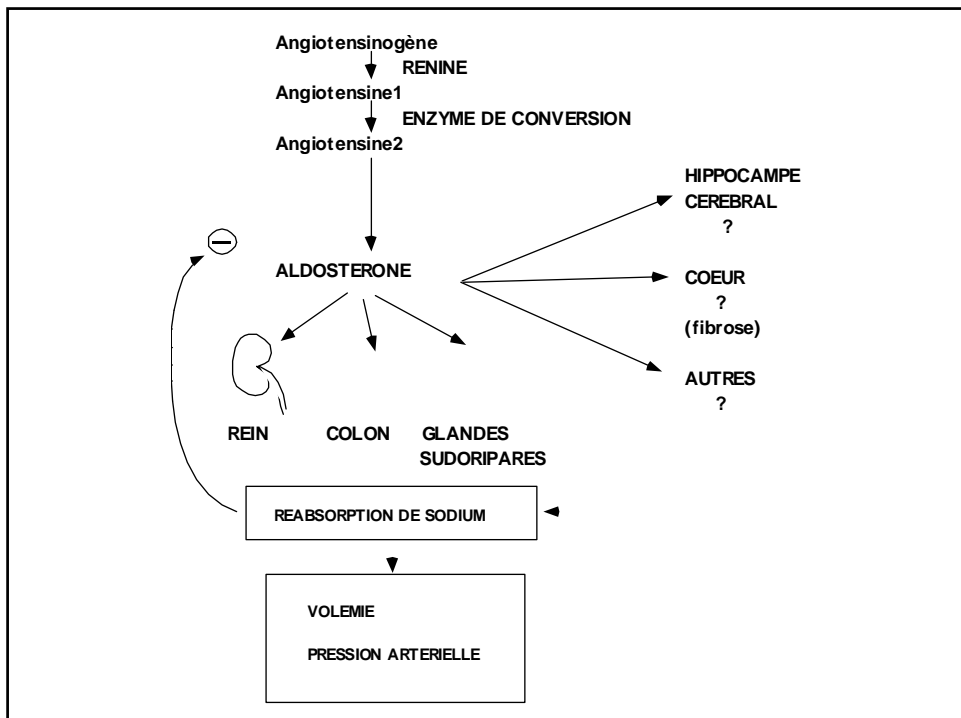
- anti-natriurèse
- sécrétion de potassium et de protons

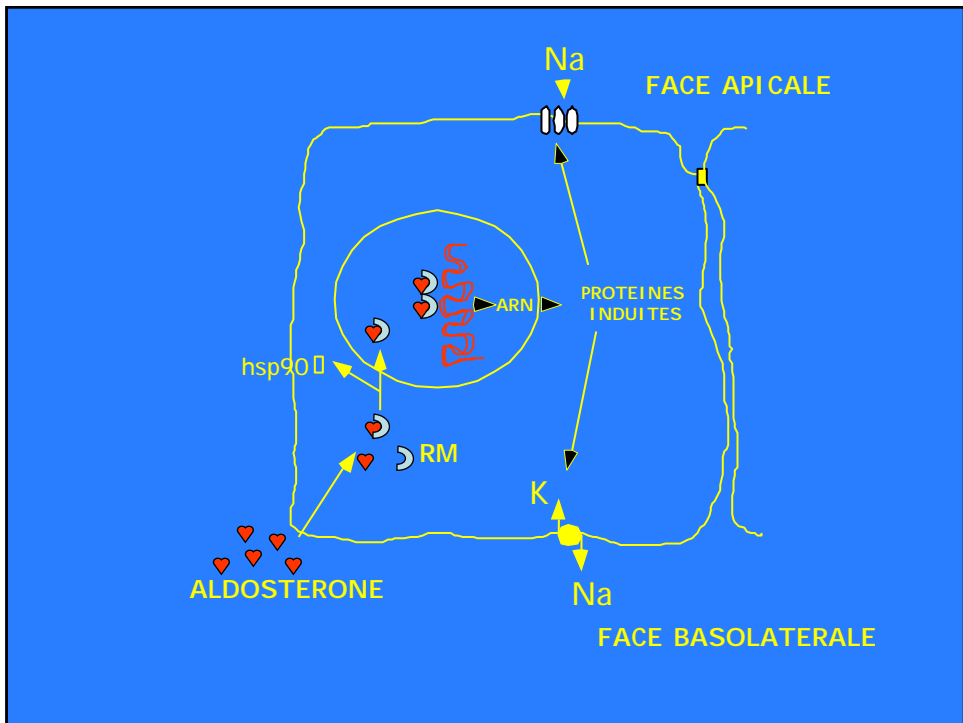
-Effets rénaux des hormones glucocorticoïdes:

- augmentent la filtration glomérulaire
- augmentent l'excrétion des phosphates (tubule proximal)
- augmentent l'excrétion de l'acidité titrable

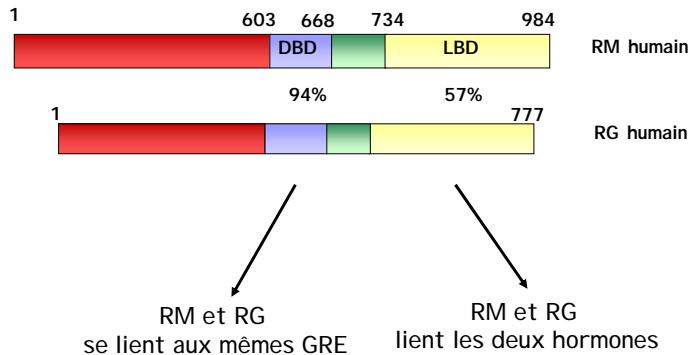
Les autres effets sont probablement indirects

(liés à l'augmentation de la filtration glomérulaire, et donc du débit du fluide tubulaire atteignant les parties distales du néphron): sodium, potassium





Le RM et le RG sont des facteurs transcriptionnels (très homologues)

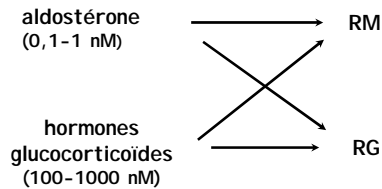


Comment l'aldostérone peut-elle exercer des effets spécifiques, via le RM ?

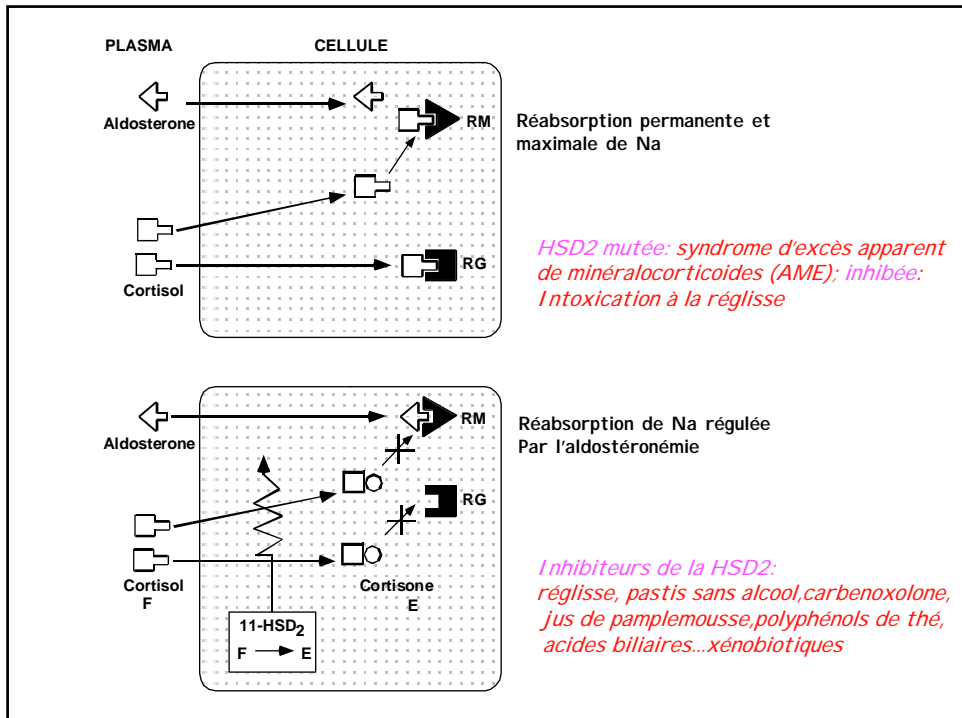
RM et sélectivité minéralocorticoïde:

1) le RM a la même affinité (0,1-0,5 nM)
pour l'aldostérone et pour les hormones glucocorticoïdes

2) les hormones glucocorticoïdes sont présentes,
dans le plasma, en quantité 100-1000 fois supérieure à l'aldostérone



Il existe un mécanisme majeur de sélectivité minéralocorticoïde:
l'enzyme 11 beta hydroxystéroïde deshydrogénase (HSD2),
qui métabolise les glucocorticoïdes en dérivés inactifs



Le RM et le RG sont très homologues

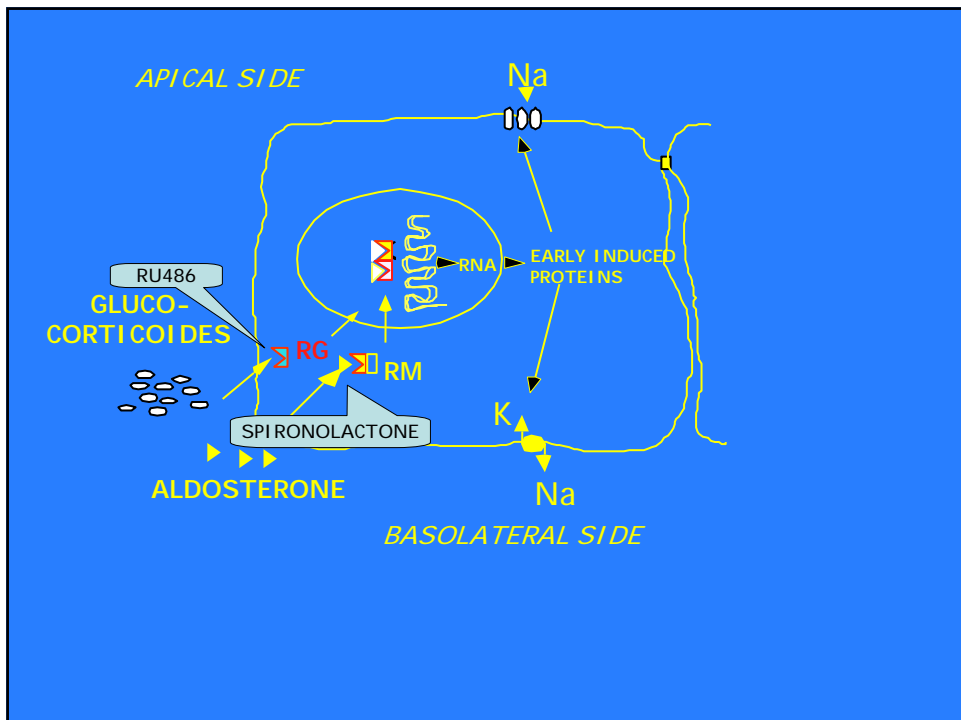
Le RG peut-il se substituer fonctionnellement au RM ?

NON; le knock out du RM donne des souris qui meurent quelques heures après la naissance (perte rénale de sel), malgré la présence du RG

Mutations du RM:

-inactivantes: syndrome de perte de sel (PHA de type I, autosomique dominante ou sporadique)

-gain de fonction (S810L): HTA exacerbée pendant la grossesse; les antagonistes classiques du RM (spironolactone, progestérone) deviennent agonistes pour le RM muté



LES PROTEINES INDUITES/régulées:

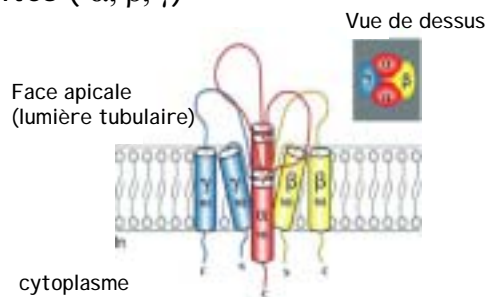
Les gènes régulés précocément (en moins d'1 à 2 heures):

- cascades de signalisation: kinases: sgk, PI 3 kinase
- facteurs transcriptionnels
- régulateurs de l'activité des transporteurs du sodium
- Et des gènes de fonction inconnue, identifiés par des techniques de clonage différentiel

Les transporteurs du sodium

- le canal sodium sensible à l'amiloride
- la Na-K-ATPase

Canal sodium épithélial sensible à l'amiloride (ENaC): trois sous unités (α , β , γ)

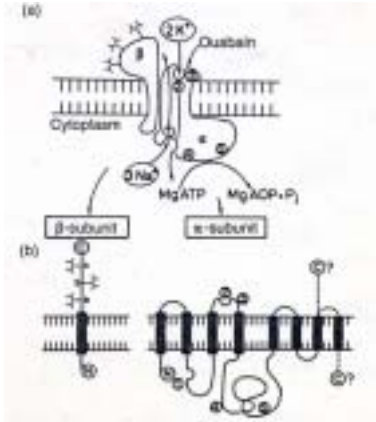


- étape limitante de la réabsorption du sodium dans le néphron distal
- Activité stimulée par l'aldo, la vasopressine etc
- inhibiteur: amiloride

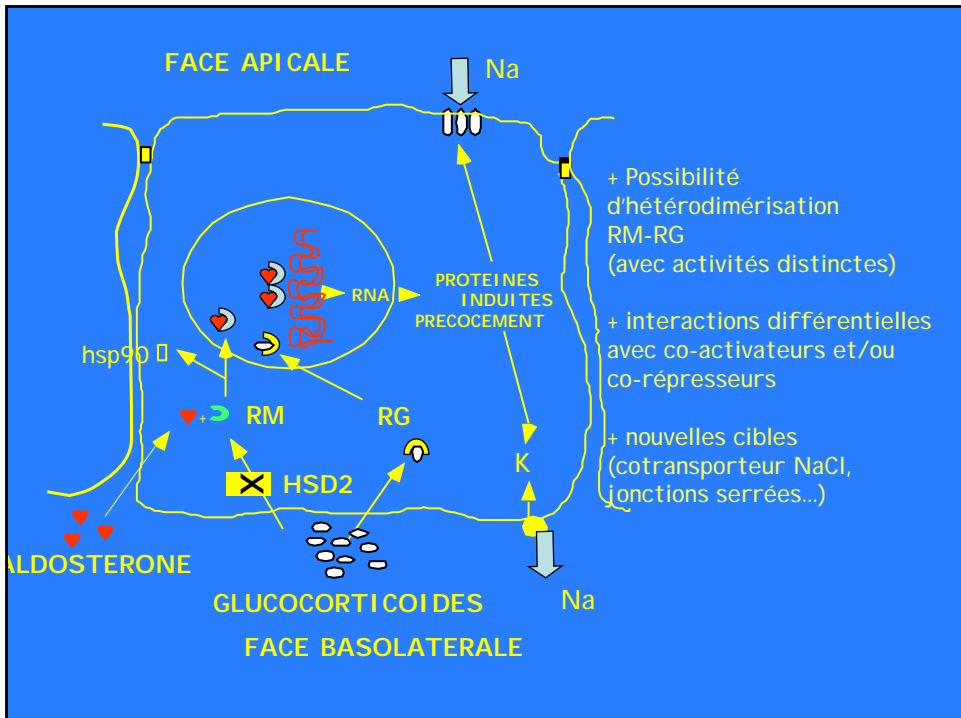
-mutations chez l'homme:

canal hyperactif (hypertension artérielle)
ou peu actif (syndrome de perte de sel néonatal,
avec mutations récessives du PHA I)

Sodium-potassium ATPase: deux sous unités (α et β)



- Présente en large excès
- Activité stimulée par l'aldo, la vasopressine etc
- inhibiteur: ouabaine (digitaliques)



Altérations de la signalisation minéralocorticoïde:

Modifications de l'aldostéronémie (hyper- hypo-aldostéronémie, hypercorticismes)

Dysrégulations de l'expression du RM, de la HSD2, de ENaC, d'autres transporteurs du sodium (cotransporteur NaCl et Gitelman/Gordon) et de leurs protéines associées

Antagonistes/ inhibiteurs pharmacologiques

Pathologies génétiques

Modèles murins: surexpression/ Knock out: RM, HSD2, ENaC

Rôles ??? des protéines de la réponse précoce, de nouveaux régulateurs, de nouvelles cibles

Aldostérone et pathologies:

Et aussi...

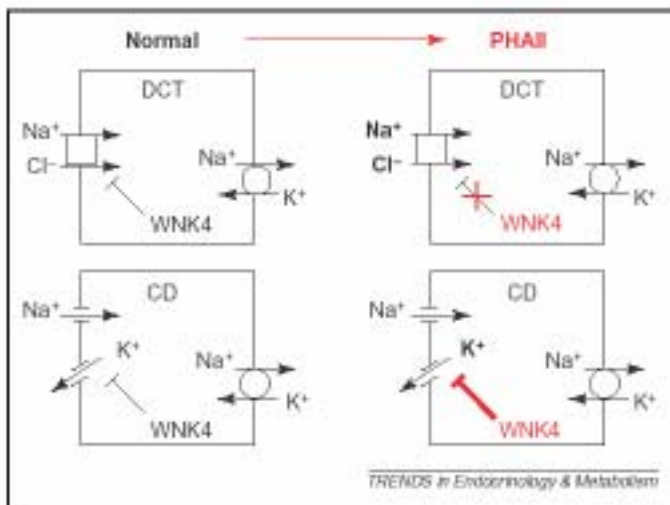
Nouvelles cibles de l'hormone:

Cœur (insuffisance cardiaque, fibrose...)

Vaisseaux

Neurones

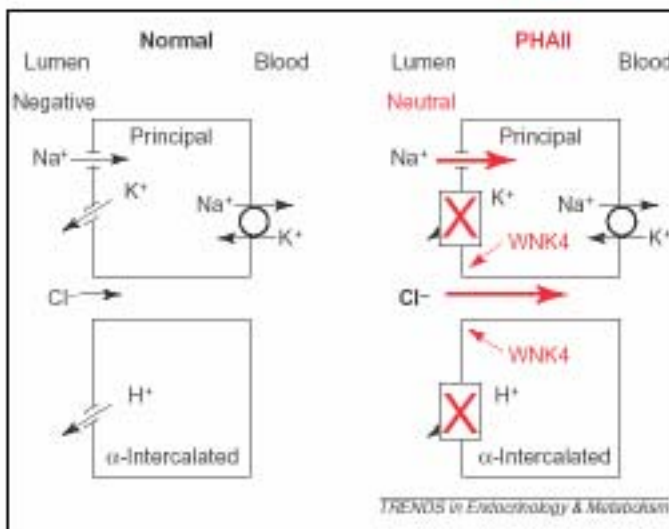
Autres



2005

Regulation of diverse ion transport pathways by WNK4 kinase: a novel molecular switch

Kristopher T. Kahle, Frederick H. Wilson and Richard P. Lifton
 Department of Genetics, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA
 Department of Medicine, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA



2005

Regulation of diverse ion transport pathways by WNK4 kinase: a novel molecular switch

Kristopher T. Kahle, Frederick H. Wilson and Richard P. Lifton
 Department of Genetics, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA
 Department of Medicine, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA