

Titre : Rôle des microARNs dans le contrôle post-transcriptionnel de l'expression rénale du Récepteur Minéralocorticoïde en physiologie et physiopathologie

Mots clés : Récepteur Minéralocorticoïde, Aldostérone, microARNs, Hypertonie, Période périnatale

Résumé : L'aldostérone et le Récepteur Minéralocorticoïde (MR) contrôlent la balance hydrosodée. Nous avons démontré le rôle déterminant des microARNs (miARNs) dans le contrôle post-transcriptionnel de l'expression rénale du MR en réponse à l'hypertonie dans les cellules rénales KC3AC1. Les miARNs 324-5p et 30c-2-3p affectent directement la stabilité du transcrite Nr3c2 (MR) et agissent de concert avec la protéine de liaison à l'ARN, Tis11b pour déstabiliser le transcrite Nr3c2 (MR) et le transcrite Elavl1 (HuR), qui code une autre protéine de liaison à l'ARN connue pour augmenter l'expression du MR. La surexpression de ces miARNs (par des lentivirus ou des Mimics) dans les cellules rénales diminue l'expression du MR et altère la sensibilité de réponse à l'aldostérone. Nous avons confirmé que leur expression est augmentée dans les reins de souris traitées par le furosémide, qui augmente la tonicité luminale relative du tubule distal.

Nous avons ensuite cherché à savoir si ce mécanisme de régulation, qui a été identifié dans des cellules rénales adultes, est pertinent durant la période périnatale, où des variations de tonicité sont observées en raison du passage de la vie

aquatique intra-amniotique à la vie extra-utérine. Nous avons d'abord montré une corrélation négative entre l'expression de ces deux miARNs avec celle du MR dans le rein de souris obtenus à différents stades embryonnaires. Ensuite, nous avons modulé l'expression de ces miARNs dans des cultures primaires de cellules rénales de souris sacrifiées à J0 et J8. Nos résultats ont montré que seule la surexpression du miR-30c-2-3p, à J8, diminue de 30% l'expression du MR, mesurée par RT-qPCR. L'impact de la surexpression du miR-30c-2-3p sur l'expression des gènes cibles du MR doit encore être étudié. Chez les nouveau-nés prématurés, l'expression rénale du MR, qui est faible à la naissance, est corrélée à une perte urinaire plus importante d'eau et de sel. La quantification de ces miARNs urinaires et leur corrélation avec la sévérité de la perte sodée indiquera si ces miARNs pourraient être utilisés comme des cibles thérapeutiques ou des biomarqueurs pronostiques, qui pourraient améliorer la prise en charge de ces enfants prématurés.

Title: Role of microRNAs in the post-transcriptional control of renal Mineralocorticoid Receptor expression in physiology and pathophysiology

Keywords: Mineralocorticoid Receptor, Aldosterone, microRNAs, Hypertonicity, Perinatal period

Abstract: Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor (MR) control salt and water balance. We have demonstrated the pivotal role of microRNAs (miRNAs) in the post-transcriptional control of renal MR expression in response to hypertonicity in KC3AC1 renal cells. miR-324-5p and miR-30c-2-3p directly affect the stability of the Nr3c2 (MR) transcript and act in concert with the RNA-binding protein, Tis11b to destabilize Nr3c2 (MR) transcript and Elavl1 (HuR) transcript, which encodes another RNA-binding protein known to increase MR expression. Overexpression of these miRNAs (by lentiviral particles or Mimics) in renal cells decreases MR expression and alters aldosterone response sensitivity. We confirmed that their expression is increased in the kidneys of mice treated with furosemide, which increases relative luminal tonicity in the distal tubule.

We then investigated whether this regulatory mechanism, which has been identified in adult kidney cells, is relevant during the perinatal period, where variations of tonicity are

observed due to the transition from intra-amniotic to extra-uterine life. We first showed a negative correlation between the expression of these two miRNAs with that of the MR in the kidney of mice obtained at different embryonic stages. Then, we modulated the expression of these miRNAs in primary cultures of mouse kidney cells sacrificed at D0 and D8. Our results showed that only overexpression of miR-30c-2-3p, at D8, decreased MR expression by 30% as measured by RT-qPCR. The impact of miR-30c-2-3p overexpression on the expression of MR target genes still needs to be examined. In preterm infants, low renal MR expression at birth is correlated with a greater urinary loss of water and salt. Quantification of these urinary miRNAs and correlation with the severity of sodium wasting will indicate whether these miRNAs could be used as therapeutic targets or prognostic biomarkers, which could improve the management of these preterm infants.