

**Titre :** Contrôle Post-Transcriptionnel de l'Expression rénale du Récepteur Minéralocorticoïde par les Variations de Tonicité Extracellulaire : Conséquences Physiopathologiques

**Mots clés :** Récepteur Minéralocorticoïde, Aldostérone, Tonicité extracellulaire, Protéine de liaison à l'ARN, microARN, Epissage alternatif.

**Résumé :** L'aldostérone et le Récepteur Minéralocorticoïde (MR) participent au contrôle de la balance hydrosodée et de la pression artérielle. Les altérations de l'expression du MR ou de la signalisation minéralocorticoïde sont associées à de nombreuses pathologies chez l'Homme. Dans ce travail, nous avons démontré, le rôle majeur de protéines de liaison à l'ARN, Tis11b et HuR, dans le contrôle post-transcriptionnel de l'expression du MR en réponse aux variations de tonicité extracellulaire dans un modèle de cellules principales rénales et chez la souris. L'hypertonie (500 mOsmol/L) induit l'expression de la protéine Tis11b, qui lie la région 3'-non traduite du transcrit MR afin d'accélérer sa dégradation, diminuant ainsi l'expression rénale de la protéine MR et de la signalisation minéralocorticoïde.

A l'opposé, l'hypotonie (150 mOsmol/L) stimule la translocation nucléo-cytoplasmique de HuR, qui stabilise le transcrit MR, augmentant ainsi l'expression du MR et la sensibilité rénale à l'aldostérone. De plus, HuR est responsable de l'édition d'un nouveau variant d'épissage du MR, le variant MR  $\Delta 6$ , obtenu par l'exclusion de l'exon 6. Ce variant d'épissage exerce un effet dominant-négatif sur la signalisation minéralocorticoïde. Enfin, l'identification de microARN modulés par l'hypertonie suggère leur rôle potentiel dans le contrôle de la signalisation minéralocorticoïde rénale.

La caractérisation de ces mécanismes inédits modulant l'action du MR améliore notre compréhension de la physiopathologie de la signalisation minéralocorticoïde, et pourrait aboutir, à terme, à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

**Title :** Posttranscriptional Control of Renal Mineralocorticoid Receptor by Variations of Extracellular Tonicity: Pathophysiological Consequences

**Keywords:** Mineralocorticoid receptor, Aldosterone, Extracellular tonicity, RNA-Binding Protein, Alternative splicing.

**Abstract:** Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor (MR) participate to the control of salt and water balance and the arterial pressure. Alteration of renal MR expression or mineralocorticoid signaling pathway contributes to the development of numerous human disorders. In this work, we have demonstrated the major role played by the RNA-Binding Proteins, Tis11b and HuR, in the control of MR expression in response to variations of extracellular tonicity in a model of principal tubular cells and *in vivo*. Hypertonicity (500 mOsmol/L) increases the expression of Tis11b, which binds the 3'-untranslated region of MR transcript and accelerates the degradation of MR transcript, leading to the reduction of the mineralocorticoid signaling.

Conversely, hypotonicity (150 mOsmol/L) stimulates nuclear-cytoplasmic shuttling of HuR protein, which stabilizes MR transcript increasing its expression and renal sensitivity to aldosterone action. Furthermore, HuR participates to the editing of the novel MR  $\Delta 6$  splice variant, which lacks exon 6, and exerts a dominant negative effect on mineralocorticoid signaling.

Finally, we have provided evidence that hypertonicity modulates expression of microRNA, which may control mineralocorticoid signaling pathway.

Characterization of these original mechanisms modulating MR action is pivotal for a better understanding of mineralocorticoid-related pathophysiology, and should ultimately lead to the development of new therapeutic strategies

**Intitulé et adresse du laboratoire où la thèse a été effectuée :**

Inserm U1185, Signalisation Hormonale, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique  
Faculté de Médecine Paris Sud, 63 rue Gabriel Péri, 94276, Le Kremlin-Bicêtre Cedex  
Directeur : Dr Marc Lombès