



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 Septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MONTEILLET Laure.**

Titre de la thèse : « **La maladie chronique rénale de la GSDI, des mécanismes moléculaires aux nouvelles stratégies thérapeutiques** ».



La glycoséose de type Ia (GSDIa) est une maladie métabolique rare causée par une déficience en glucose-6-phosphatase (G6Pase), due à des mutations sur le gène codant pour la sous-unité catalytique (G6PC). Cette enzyme confère au foie, aux reins et à l'intestin la capacité de produire du glucose. Ainsi, les patients atteints de GSDIa sont incapables d'assurer une production endogène de glucose et souffrent d'hypoglycémies sévères lors de jeûnes en absence de contrôle nutritionnel. De plus, la déficience en G6Pase provoque une accumulation intracellulaire de glucose-6 phosphate dans le foie et les reins, conduisant à des défauts métaboliques et à l'accumulation de glycogène et de lipides. A long terme, la plupart des patients adultes souffre d'une maladie chronique rénale (MCR), qui peut évoluer en insuffisance rénale, nécessitant alors une mise sous dialyse ou une transplantation rénale. Cette néphropathie se caractérise notamment par une fibrose tubulo-interstitielle et une glomérulosclérose, ainsi que par le développement de kystes dans les stades tardifs de la pathologie. Au niveau du foie, les patients développent une hépatomégalie et une stéatose hépatique et la pathologie hépatique peut évoluer vers le développement d'adénomes ou carcinomes hépatocellulaires.

Le but de mes travaux de thèse a été d'identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans l'établissement de la pathologie rénale et la formation des kystes, à l'aide de modèles murins présentant une invalidation du gène *G6pc* spécifiquement dans les reins (souris K.*G6pc*^{-/-}).

Alors que la GSDIa est une maladie caractérisée par l'accumulation de glycogène dans le foie et les reins, nous avons d'abord montré que le développement de la fibrose, à l'origine de la perte progressive de la fonction rénale, était induit par l'accumulation intracellulaire de lipides, indépendamment du contenu en glycogène. Le mécanisme moléculaire impliqué est l'activation du système rénine angiotensine par les dérivés lipidiques tels que les diacyl-glycérols, menant à l'induction du facteur profibrotique TGFβ1 et à une transition épithélio-mésenchymateuse. De plus, l'utilisation d'un agoniste de PPARα, le fénofibrate, en diminuant le contenu lipidique rénal, a ralenti l'installation de la fibrose et l'évolution de la MCR. De même, le fénofibrate permet de limiter l'accumulation de lipides dans le foie et prévient le développement d'atteintes hépatiques à l'origine du développement tumoral. Ainsi, l'activation du catabolisme des lipides par des agonistes de PPARα tel que le fénofibrate semble une stratégie

thérapeutique intéressante pour réduire la progression des maladies rénales et hépatique de la GSDI.

La deuxième partie de mes résultats suggèrent que le développement de kystes rénaux chez les patients atteints de la GSDI pourrait être causé par une altération du cil primaire, organelle non motile jouant un rôle clé dans le maintien d'une structure et fonction normales des reins. En effet, des défauts du cil primaire sont à l'origine de nombreuses maladies rénales polykystiques. En résumé, une augmentation de la longueur du cil primaire a pu être observée dans les reins des souris $K.G6pc^{-/-}$ pouvant s'expliquer par une dérégulation de l'expression de différentes protéines impliquées dans sa structure et sa fonction, par rapport aux souris contrôles. Nous avons également mis en évidence une reprogrammation métabolique conduisant à un métabolisme de type Warburg, caractérisé par une activation accrue de la glycolyse aérobie, une inhibition de l'oxydation mitochondriale du pyruvate et une production de lipides. Ainsi, l'ensemble de ces perturbations va favoriser la prolifération cellulaire et le développement de kystes, et pourrait mener au développement de tumeur rénale comme récemment observée chez une souris $K.G6pc^{-/-}$.

En conclusion nous avons démontré que, dans le cadre de la GSDI, l'accumulation de lipides dans les reins et le foie, secondaire à la déficience en G6Pase, joue un rôle clé dans le développement des complications hépatiques et rénales à long terme. Également, la reprogrammation métabolique rénale de type Warburg, prenant place dans le cadre de la GSDI, associée à un défaut du cil primaire pourrait être à l'origine de la formation des kystes et de tumeurs rénales. Ces nouvelles études, en permettant une meilleure compréhension de la physiopathologie des complications à long terme de la GSDIa, offrent de nouvelles perspectives concernant les stratégies thérapeutiques à développer pour une meilleure prise en charge des patients atteints de GSDIa.