

## Mineralocorticoid receptor inhibition in parietal epithelial cells prevents focal segmental glomerulosclerosis and crescentic glomerulonephritis

*Hélène Lazareth\*, Olivia Lenoir\*, Florian Garo, Angélique Rocha, Isabelle Giscos-Douriez, May Fayad, Nasreddine Saidi, Léa Guyonnet, Alexandre Karras, Marcus J Moeller, Carole Hénique-Gréciet, Maria-Christina Zennaro, Sheerazed Boulkroun, Pierre-Louis Tharaux*

**Publication:** *Kidney International*, 24 septembre 2025.

[Mineralocorticoid receptor inhibition in parietal epithelial cells prevents focal segmental glomerulosclerosis and crescentic glomerulonephritis - ScienceDirect](#)

DOI: 10.1016/j.kint.2025.07.037

**Mots-clés :** glomérulonéphrite à croissants, hyalinose segmentaire et focale, récepteur minéralocorticoïde, cellule épithéliale pariétale, podocyte, migration

### Introduction

La **hyalinose segmentaire et focale** (HSF) est une lésion histologique rénale courante chez l'adulte. Elle résulte d'une atteinte initiale des podocytes, suivie d'une activation inadaptée des cellules épithéliales pariétales glomérulaires (PEC), qui entraîne une sclérose progressive et irréversible des glomérules. Ce phénotype anormal et pathogénique des PEC est également une caractéristique des **glomérulonéphrites à croissants** (GNC), une autre classe de maladies rénales graves qui compliquent les vascularites des petits vaisseaux (2).

Les recommandations KDIGO de 2021 recommandent le blocage du système rénine-angiotensine, un contrôle optimal de la pression artérielle et une restriction des apports sodés pour traiter les HSF maladaptatives, tandis que les HSF primitives doivent être traitées principalement par des glucocorticoïdes oraux à forte dose (1). **Ces stratégies sont cependant souvent insuffisantes pour prévenir l'insuffisance rénale terminale.** En outre, il n'existe actuellement aucune stratégie néphroprotectrice validée pouvant être ajoutée à l'immunosuppression pour le traitement des GNC.

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'activation des PEC sont encore imparfaitement compris. Cibler ces réponses cellulaires inadaptées pourrait représenter une nouvelle option thérapeutique pour prévenir l'insuffisance rénale chez ces patients.

**L'objectif de ce travail** a été d'examiner le rôle de la signalisation du **récepteur minéralocorticoïde** (MR) dans les PEC dans deux modèles murins de maladie glomérulaire

impliquant l'activation de ces dernières : un modèle robuste d'HSF maladaptative et une GNC induite par un sérum néphrotoxique.

## Méthodes

- Génération de souris génétiquement modifiées exprimant (souris MR<sup>WT</sup>) ou non (MR<sup>ΔPEC</sup>) le récepteur minéralocorticoïde (NrC2) dans les cellules pariétales épithéliales à l'aide d'une technique de Cre recombinase inducible.
- Réalisation de modèles murins
  - o De GNC : **modèle NTS** (nephrotoxic serum) réalisé sur 3 groupes de souris comparables : souris MR<sup>WT</sup>, souris MR<sup>WT</sup> recevant de l'éplérénone en gavage quotidien dès l'induction du modèle, et souris MR<sup>ΔPEC</sup>
  - o De HSF maladaptative : **modèle DOCA-sel et uni-néphrectomie** réalisé sur 4 groupes de souris comparables recevant ou non le DOCA-sel et présentant ou non la délétion du MR dans les PEC
  - o Pour chacun des modèles, réalisation de dosage de protéinurie, d'urée ; quantification des croissants / des lésions de HSF et de la fibrose ; réalisation d'immunohistochimie sur des marqueurs d'activation des PEC
- Culture cellulaire avec techniques de prolifération et de migration de PEC
- qPCR pour expression génique spécifique
- Technique de RNAscope sur biopsies rénales humaines de diagnostics variés (GNC d'étiologie variée : ANCA, lupus ; HSF primitive ou secondaire notamment IgA ; néphropathies non prolifératives : rein normal, LGM, GEM) et sections rénales murines de souris MR<sup>WT</sup> et MR<sup>ΔPEC</sup> : technique d'hybridation *in situ* permettant la localisation et la quantification d'expression du MR (NrC2) et de la claudine-1, marqueur de PEC.

## Résultats

- L'inhibition génétique du MR prévient la destruction glomérulaire au cours du modèle de HSF et du modèle de GNC
- L'inhibition pharmacologique du MR au cours des GNC prévient également les lésions glomérulaires
- Ces lésions glomérulaires sont causées par la prolifération, la migration et la production de cytokines et de matrice extracellulaire par les PEC, dépendantes du MR.
- Le MR est fortement exprimé dans les PEC sur les biopsies rénales de patients atteints de GNC ou HSF.

## Points forts

- Deux modèles murins robustes d'induction d'HSF maladaptative et de GNC

- Inhibition génétique et pharmacologique du MR
- Corrélation entre dosages biologiques, lésions histologiques, marqueurs d'activation des PEC et leur prolifération / migration / synthèse de cytokines et de matrice
- Marquage et RNA seq sur biopsies rénales humaines et murines, forte valeur translationnelle.

### Points faibles

- Modèles murins
- Utilisation d'éplérénone « prophylactique » au moment de l'induction des GNC et non en thérapeutique une fois la maladie induite.

### Conclusion

Cette publication révèle un nouveau mécanisme pathogénique du MR dans les maladies rénales et suggère qu'il serait pertinent de conduire des essais cliniques dans le traitement des HSF et des GNC, pour évaluer le potentiel thérapeutique des antagonistes des MR pour renforcer la néphroprotection.

En outre, cette découverte questionne nos pratiques de soins : l'utilisation de glucocorticoïdes à activité minéralocorticoïde minimale pourrait être préférable dans ces contextes. En effet, la prednisone et la méthylprednisolone ne sont pas des glucocorticoïdes purs ; elles présentent également une activité minéralocorticoïde, contrairement à la dexaméthasone ou à la bétaméthasone. De plus, comme nous n'avons pas trouvé d'expression significative de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (HSD11B2 et HSD11B1) dans les glomérules, il est possible que l'administration glucocorticoïdes voient leurs effets anti-inflammatoires contrebalancés par une stimulation locale du MR, ce qui pourrait limiter leur effet thérapeutique !

### Julien Dang pour la Commission de Néphrologie Clinique

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international*. 2021;100(4S):S1–S276.
2. Lazareth H, Henique C, Lenoir O, Puellas VG, Flamant M, Bollee G, et al. The tetraspanin CD9 controls migration and proliferation of parietal epithelial cells and glomerular disease progression. *Nature communications*. 2019;10(1):3303.
3. Lazareth H, Lenoir O, Garo F, Rocha A, Giscos-Douriez I, Fayad M, et al. Mineralocorticoid receptor inhibition in parietal epithelial cells prevents focal segmental glomerulosclerosis and crescentic glomerulonephritis. *Kidney international*. 2025.