

Analyzing cell-type-specific dynamics of metabolism in kidney repair

Wang G, Heijs B et al

Publication

Nature Metabolism 2022; 4:1109-1118.

DOI : 10.1038/s42255-022-00615-8

Mots-clés

métabolites radiomarqués - MALDI-MCI – coupes épaisses de rein - dynamique des flux métaboliques

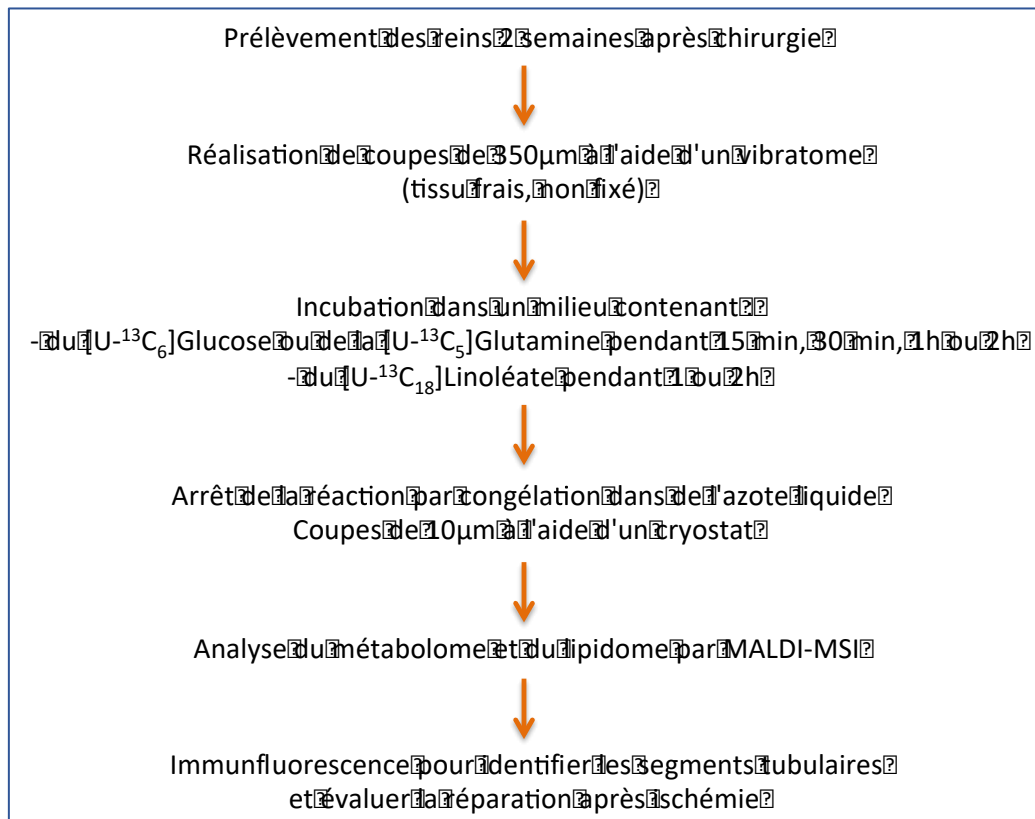
Introduction

Au cours de ces dernières années, nous avons assisté au développement de techniques "omiques spatiales". Transcrits, protéines et métabolites peuvent ainsi être détectés et quantifiés *in situ*, sur coupes de tissus. Pour le métabolome, la technique de référence est la MALDI-MSI (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation coupled to Mass Spectrometry Imaging). Cependant, cette technique ne permet pas d'obtenir une vision dynamique des flux métaboliques et de leurs modulations. Afin de s'affranchir de ce biais, l'équipe de Ton Rabelink (Leiden University Medical Center, Leiden, Pays-Bas) a appliqué la MALDI-MSI à des tranches épaisses de reins maintenues en culture pendant 2h dans un milieu contenant des métabolites radiomarqués. Les membres de cette équipe ont ainsi pu étudier les flux métaboliques spécifiques des segments tubulaires dans des reins contrôles et ischémiés, chez la souris.

Méthodes

Les auteurs ont étudié les reins de trois souris ayant subi une ischémie rénale bilatérale de 18 minutes après laparotomie et de trois souris ayant subi une laparotomie sans ischémie rénale. Les reins de ces animaux ont ensuite été soumis à la procédure ci-dessous 2 semaines après chirurgie.

L'utilisation du glucose, de la glutamine ou du linoléate marqués au ^{13}C permet de détecter les métabolites provenant de la glycolyse et du cycle de Krebs.



Résultats

Analyse des reins contrôlés :

- la glutamine est la source majeure de carbone dans tous les segments du tube proximal (S1-S2-S3) ;
- la consommation des métabolites du cycle de Krebs et la glycolyse diffèrent entre les segments S1-2 et S3. Ceci est cohérent avec l'adaptation du segment S3 au faible pourcentage d'O₂ dans la médullaire externe.

Analyse des reins ischémiés :

Dans un premier temps, les auteurs ont comparé les cellules demeurées saines (PT) et celles effectuant une réparation inadaptée (FR; failed repair ou maladaptative repair). Ces cellules ont été identifiées grâce à des comarquages LTL (marqueur des cellules proximales), KIM1 (marqueur d'agression des cellules tubulaires) et VCAM1 (marqueur de la réponse inflammatoire tubulaire). Les cellules demeurées saines expriment LTL mais pas KIM1 et VCAM1. Les cellules en réparation inadaptée expriment LTL et VCAM1. L'analyse de la trajectoire des flux métaboliques de la cellule PT vers la cellule FR a mis en évidence que :

- la glutamine reste la source majeure de carbone dans toutes les cellules du tube proximal, saines ou non ;

- la production de lactate augmente, d'abord par stimulation de la glycolyse mais également, au fur-et-à-mesure de la transition vers la réparation inadaptée, par une diminution de l'activité du cycle de Krebs.

Les auteurs ont ensuite analysé plus finement les cellules identifiées comme saines (LTL+ KIM1-VCAM1-) après ischémie et ont observé que leur métabolisme est différent de celui des cellules d'un rein non agressé. En effet, la production de glutamate, malate et aspartate diminue dans les cellules apparemment saines deux semaines après agression. Etant donné que ces métabolites jouent un rôle non seulement dans la production de lipides et de protéines mais aussi dans la régulation de l'expression des gènes par des mécanismes épigénétiques, il serait intéressant d'étudier si et comment ces perturbations sont impliquées dans la réparation rénale et la transition vers la maladie rénale chronique, notamment après une ou plusieurs nouvelles agressions ischémiques, comme c'est le cas chez les patients en réanimation par exemple.

Conclusion

Cette étude est ce qu'on appelle une étude "proof-of-concept", qui démontre la faisabilité et les applications potentielles de l'utilisation combinée de métabolites radiomarqués et la MALDI-MCI sur coupes épaisses de rein. Cette technique pourra être appliquée à des coupes de reins humains.

L'équipe de Rabelink a ensuite publié un autre article utilisant cette technique pour étudier l'évolution du métabolisme au cours du développement et de la maturation du rein foetal humain (Wang et al., 2022, Cell Stem Cell 29, 1580–1593. doi.org/10.1016/j.stem.2022.10.008). Les auteurs ont ainsi observé une transition de la glycolyse à la β -oxydation des acides gras au cours de la mise en place des tubules proximaux. De plus, et de façon importante pour ceux qui travaillent sur des organoïdes de reins humains, ils montrent que les organoïdes rénaux dérivés d'iPSC humaines sont caractérisés par un phénotype métabolique immature qui n'utilise pas la β -oxydation des acides gras. Cependant, la supplémentation en butyrate améliore la différenciation et la maturation de l'épithélium tubulaire dans les organoïdes rénaux en culture.

Auteure : Juliette Hadchouel, Relectrice : Claire Rigother, pour la commission Scientifique de la SFNDT