

**Association entre la carbamylation des protéines et les complications associées
à la maladie rénale chronique**

Responsable scientifique, Structure, Ville : Dr Sophie Liabeuf, CHU Amiens Service de pharmacologie et laboratoire MP3CV, Amiens.

Destinataire des données (si différent du responsable scientifique) : -

Résumé du projet :

Contexte :

Les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) ont un risque cardiovasculaire majeur. La compréhension des facteurs de risques biologiques est primordiale afin d'identifier de potentielles cibles thérapeutiques pour limiter ce risque.

L'urée est une petite molécule soluble dans l'eau et produit du catabolisme de certains acides aminés au niveau hépatique : l'arginine, la citrulline et l'ornithine. La concentration plasmatique de l'urée est augmentée chez les patients atteints de MRC. Or, la pathogénicité de l'urée est connue. L'urée présente différentes toxicités cellulaires directes. De plus, des preuves expérimentales récentes sont compatibles avec la toxicité indirecte de l'urée, en particulier via les actions délétères des molécules carbamylées dérivées de l'urée. Nous avons récemment montré dans la cohorte CKD-REIN que les patients avec des concentrations sériques d'urée élevées étaient associés à une majoration du risque d'évènements cardiovasculaires athéromateux et non athéromateux après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires incluant le DFG. L'urée est également associée à l'augmentation de l'incidence du diabète dans la population générale. Il semble important de mieux comprendre les mécanismes pouvant expliquer ces résultats, notamment la part jouée par la carbamylation des protéines.

La carbamylation correspond à la fixation non enzymatique d'acide isocyanique, probablement dérivé de la décomposition de l'urée, sur les groupements aminés des protéines, et participe à leur vieillissement moléculaire. Ce processus est amplifié au cours de la MRC, en raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée, et dans d'autres pathologies comme l'athérosclérose. Plusieurs études ont montré une augmentation de la carbamylation des protéines chez les patients ayant une MRC. Chez les patients MRC no encore en dialyse de l'étude (CRIC) Chronic Renal Insufficiency Cohort, la carbamylation des protéines circulantes s'est avérée associée à la progression de la MRC vers la défaillance rénale, au-delà des facteurs de risque traditionnels, comme l'eGFR et la protéinurie. L'albumine a été la protéine carbamylée la plus fréquemment étudiée. Une association entre des niveaux élevés d'albumine carbamylée et la mortalité a été rapporté dans une analyse secondaire des données de l'étude 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse). Il a également été démontré que les lipoprotéines de basse densité (LDL) carbamylation dans la MRC. Cette modification pourrait favoriser la mort des cellules endothéliales et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, comme le montrent les expériences in vitro.

Objectifs :

L'hypothèse de ce projet est que la carbamylation des protéines est associé aux évènements cardiovasculaires et que l'association retrouvée entre les concentrations en urée et les évènements cardiovasculaire dans la cohorte CKD-REIN, est liée en partie à la carbamylation des protéines. Ainsi, dans la cohorte CKD-REIN nous évaluerons l'association entre la carbamylation des protéines et la survenue d'évènements cardiovasculaires, et si l'association entre concentrations d'urée sérique et évènements cardiovasculaires est médiée par la concentration en urée. Nous étudierons également le lien entre le syndrome métabolique et carbamylation des protéines

Méthodes :

- Évaluer l'association entre la concentration d'homocitrulline dosée à l'inclusion et la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs

- Évaluer l'association entre la concentration d'homocitrulline dosée à l'inclusion et la présence d'un diabète à l'inclusion.