

# Un puissant inhibiteur protéique de l'HB-EGF protège les reins contre les lésions glomérulaires dans un modèle porcin de glomérulonéphrite à croissants

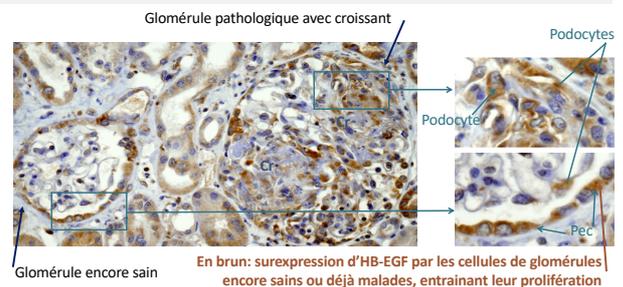
**Nassim Mahtal\***, postdoctorant, PARCC, INSERM, Université Paris Cité, Paris, France  
**Julien Dang\***, interne doctorant, PARCC, INSERM, Université Paris Cité, Paris, France  
**Sylvain Pichard\***, chef de projet, Université Paris-Saclay, CEA, INRAE, DMTS, SIMoS, Gif/Yvette, France  
**Benoît Villiers**, postdoctorant, Université Paris-Saclay, CEA, INRAE, DMTS, SIMoS, Gif/Yvette, France  
**Léa Resmini**, ingénieure, PARCC INSERM, Université Paris Cité, Paris, France  
**Alain Sanson**, professeur, Université Paris-Saclay, CEA, INRAE, DMTS, SIMoS, Gif/Yvette, France  
**Olivia Lenoir**, chercheur, PARCC INSERM, Université Paris Cité, Paris, France  
**Bernard Maillère**, Directeur de recherche, Université Paris-Saclay, CEA, INRAE, DMTS, SIMoS, Gif/Yvette, France  
**Daniel Gillet<sup>5</sup>**, Directeur de recherche, Université Paris-Saclay, CEA, INRAE, DMTS, SIMoS, Gif/Yvette, France  
**Pierre-Louis Tharaux<sup>9</sup>**, Directeur de recherche, PARCC INSERM, Université Paris Cité, Paris, France



\*, 5: contributions égales

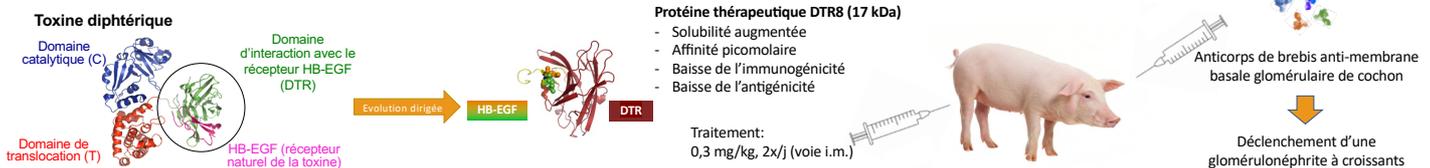
## Introduction

La glomérulonéphrite à croissants est une maladie rare qui détruit les unités de filtration du rein, les glomérules. Elle est due à des agressions immuno-inflammatoires liées notamment à des auto-anticorps anti-neutrophiles, anti-membrane basale glomérulaire, ou accompagnant le lupus. Les traitements reposent sur une immunosuppression agressive avec effets indésirables sévères, mauvaise qualité de vie et mortalité élevée. Nous avons montré précédemment que la surexpression locale du facteur de croissance HB-EGF (Heparin-binding EGF-like Growth Factor) et l'activation de l'EGFR par celui-ci conduisent à une prolifération des cellules glomérulaires, conduisant à des lésions en croissants qui oblitèrent de manière irréversible les glomérules.



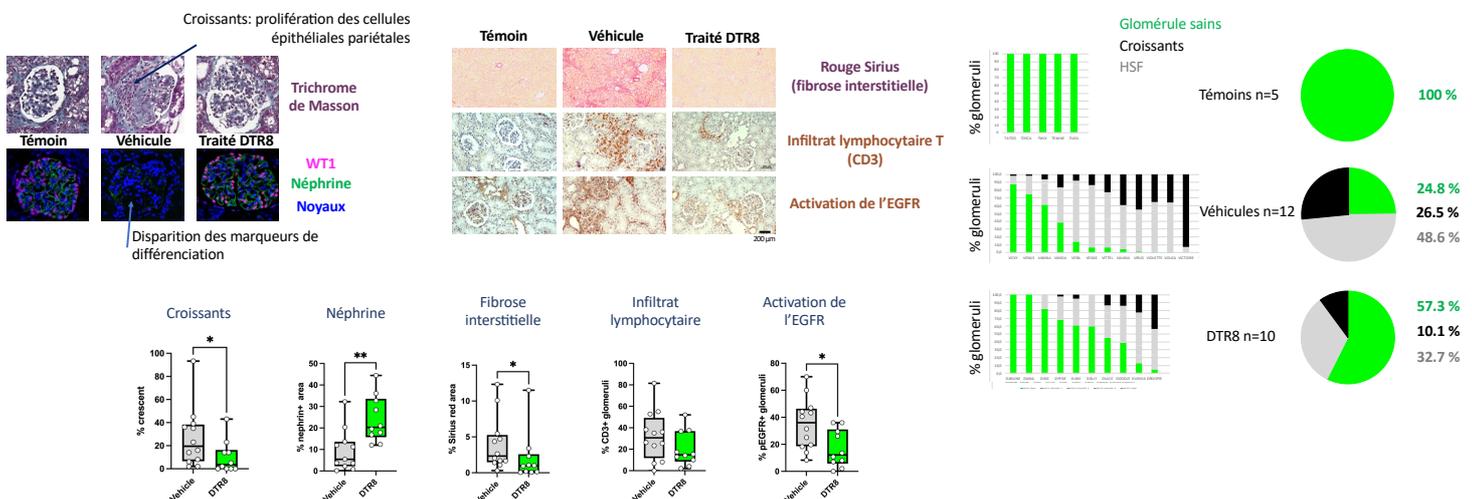
## Matériel et méthodes

Nous avons conçu un inhibiteur protéique de l'HB-EGF, DTR8, à partir du domaine de liaison au récepteur de la toxine diphtérique, ligand naturel de l'HB-EGF. Douze mutations ont amélioré solubilité, affinité et réduit immunogénicité et antigénicité de la protéine. Les cochons ont reçu du sérum néphrotoxique décomplémenté provenant de moutons immunisés contre la membrane basale glomérulaire de porc pour imiter les auto-anticorps responsables d'une forme de glomérulonéphrite à croissants.



## Résultats

Les animaux développent un syndrome néphrotique avec protéinurie, hypoalbuminémie, insuffisance rénale avec augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatique, et des lésions histopathologiques dans les 3 semaines suivant l'administration de sérum néphrotoxique anti-membrane basale glomérulaire. Dans le groupe traité avec le véhicule (placebo), 75 % des glomérules présentent des lésions caractéristiques. Le traitement DTR8 a réduit significativement le nombre et la gravité des lésions glomérulaires, l'activation de l'EGFR dans les cellules glomérulaires et la fibrose interstitielle. Il augmente le pourcentage de glomérules sains.



## Conclusion

La protéine thérapeutique DTR8 réduit les lésions glomérulaires dans un modèle de glomérulonéphrite à croissants chez le cochon.