

Inserm

Délégation régionale

Midi-Pyrénées, Limousin

UMR 1048 (I2MC) Equipe 12

Joost Schanstra

Fibrose rénale - mécanismes et détection



Inserm U 1048 - I2MC
CHU de Rangueil
1, avenue Jean Poulhès
BP 84225

31432 Toulouse cedex 4 - France

Tel. +33 (0)5 61 32 37 48

Fax. +33 (0)5 62 17 25 54

E-Mail: joost-peter.schanstra@inserm.fr

www.renalfibrosis.fr

www.kupkb.org

Cette équipe de recherche fait partie de l'unité Inserm 1048 mixte avec l'université Paul Sabatier (I2MC ou Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires).

Objectif scientifique

La maladie rénale chronique (MRC) affecte plus de 10% de la population occidentale. Chez l'enfant, la MRC est fréquemment liée à des anomalies du développement rénal, alors que chez l'adulte elle est essentiellement la conséquence du diabète et du vieillissement. L'objectif de notre équipe est de développer une recherche translationnelle basée sur des questions pertinentes en clinique:

- 1) Détection précoce et non invasive de la MRC: Notre approche consiste à identifier des biomarqueurs précoces non invasifs (urine / du sang) de la MRC à l'aide d'approches « omiques ». Nous recherchons également des biomarqueurs de progression de la maladie de la MRC après une lésion rénale aiguë ainsi que des biomarqueurs de complications cardio-vasculaires (CV). Dans la population néonatale / pédiatrique, nous analysons le liquide amniotique et l'urine foetale et recherchons des biomarqueurs d'insuffisance rénale grave précoce. Notre objectif ultime est de proposer des tests de détection précoce de la MRC pour la clinique.
- 2) Mécanismes et cibles: les données obtenues par les approches "multi-omiques" sont analysées au travers de la Biologie des Systèmes pour identifier les acteurs et les cibles clés de la MRC. Dans la population pédiatrique nous focalisons plus particulièrement sur les marqueurs impliqués dans le développement rénal. Chez l'adulte nous recherchons les mécanismes qui permettraient de prévenir les complications CV chez les patients avec MRC.
- 3) Le facteur de transcription "hepatocyte nuclear factor" (HNF1B): des cliniciens de l'équipe ont mis en évidence l'existence d'une forte corrélation entre des mutations d'HNF1B et certaines altérations du développement rénal chez l'enfant. Par contre, le rôle d'HNF1B dans les maladies rénales de l'adulte, reste encore très mal compris. Des recherches fondamentales sont en cours pour tenter d'élucider l'implication d'HNF1B dans la progression de la MRC.

Retombées attendues en santé

- Les tests diagnostiques non-invasifs permettant le dépistage précoce de la MRC, sa progression et ses complications.
- Cibles spécifiques (médicaments) pour prévenir le développement et les complications de la MRC.
- Connaissances détaillées du rôle du facteur de transcription HNF1B dans la progression de la MRC de l'adulte et l'utilisation potentielle de ces informations dans la prise de décision clinique.

Mots clés

Maladie rénale chronique chez l'enfant et l'adulte, biomarqueurs, "cross-omics", mécanismes, fibrose, complications cardiovasculaire, médicaments, recherche translationnelle.

Formation à la recherche

Notre équipe est affiliée à 2 M2R (Innovation Pharmacologique et Physiopathologie de l'Université Paul Sabatier Toulouse III). La capacité d'encadrement est de 5 HDR.

Principales publications du laboratoire

- 1: Klein J, Ramirez-Torres A, Ericsson A, Huang Y, Breuil B, Siwy J, Mischak H, Peng XR, Bascands JL, Schanstra JP. Urinary peptidomics provides a noninvasive humanized readout of diabetic nephropathy in mice. *Kidney Int.* 2016 90(5):1045-1055.
- 2: Glorieux G, Mullen W, Duranton F, Filip S, Gayraud N, Husi H, Schepers E, Neiryck N, Schanstra JP, Jankowski J, Mischak H, Argilés À, Vanholder R, Vlahou A, Klein J. New insights in molecular mechanisms involved in chronic kidney disease using high-resolution plasma proteome analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 30(11):1842-52. d
- 3: Schanstra JP, Zürbig P, Alkhalaf A, Argiles A, Bakker SJ, Beige J, Bilo HJ, Chatzikyrkou C, Dakna M, Dawson J, Delles C, Haller H, Haubitz M, Husi H, Jankowski J, Jerums G, Kleefstra N, Kuznetsova T, Maahs DM, Menne J, Mullen W, Ortiz A, Persson F, Rossing P, Ruggenti P, Rychlik I, Serra AL, Siwy J, Snell-Bergeon J, Spasovski G, Staessen JA, Vlahou A, Mischak H, Vanholder R. Diagnosis and Prediction of CKD Progression by Assessment of Urinary Peptides. *J Am Soc Nephrol.* 2015 26(8):1999-2010.
- 4: Klein J, Lacroix C, Caubet C, Siwy J, Zürbig P, Dakna M, Muller F, Breuil B, Stalmach A, Mullen W, Mischak H, Bandin F, Monsarrat B, Bascands JL, Decramer S, Schanstra JP. Fetal urinary peptides to predict postnatal outcome of renal disease in fetuses with posterior urethral valves (PUV). *Sci Transl Med.* 2013 5(198):198ra106.
- 5: Decramer S, Wittke S, Mischak H, Zürbig P, Walden M, Bouissou F, Bascands JL, Schanstra JP. Predicting the clinical outcome of congenital unilateral ureteropelvic junction obstruction in newborn by urinary proteome analysis. *Nat Med.* 2006 12(4):398-400.

Coopérations / Partenariats

Dr H Mischak (Mosaiques Diagnostics and Therapeutics AG, Hannover, Germany): Urinary peptidomics.
Prof A Vlahou (BRFAA, Athens, Greece): Tissue proteomics.
Prof F Scheafer (University of Heidelberg): CV complications in the pediatric CKD population.
The EUTOX consortium (<http://www.uremic-toxins.org/>): Uremic toxins.
Dr B Stengel and Prof Z Massy (INSERM-UMRS 1018 (CESP, Villejuif)): CV complications in the adult CKD population.
Dr O Schiltz (IPBS, Toulouse): Urinary proteomics.

UMR 1048 (I2MC) Team 12

Joost Schanstra

Renal fibrosis - mechanisms and detection



Inserm U 1048 - I2MC
CHU de Rangueil
1, avenue Jean Poulhès
BP 84225
31432 Toulouse cedex 4 - France
Tel. +33 (0)5 61 32 37 48
Fax. +33 (0)5 62 17 25 54
E-Mail: joost-peter.schanstra@inserm.fr
www.renalfibrosis.fr
www.kupkb.org

Inserm

Regional Authority

Midi-Pyrénées, Limousin

Our INSERM team belongs to the Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases (I2MC) and to the Paul Sabatier University of Toulouse.

Scientific objective

Chronic kidney disease (CKD) affects more than 10% of the Western population with steadily increasing incidence and prevalence. CKD is one of the major causes of death worldwide. In children developmental nephropathies are the main cause for CKD, while in adults this is mostly due to diabetes and old age.

Our aim is to develop translational CKD research based on clinically relevant questions and problems:

1) Early noninvasive detection of CKD: late stage CKD is very difficult to treat and the "Holy Grail" in CKD is still its early detection where intervention with standard-of-care drugs is in general efficient enough in delaying fast disease progression. We aim to identify, using omics approaches, non-invasive (urine/blood) early biomarkers of CKD, biomarkers of cardiovascular (CV) complications and CKD progression markers after acute kidney injury. In the neonatal/pediatric population we are screening amniotic fluid and fetal urine for biomarkers of early severe renal failure. Our final aim is to bring those tests to the clinic. To reach these goals we have access to several 1000s of adult- and ~1000 pediatric patients.

2) Mechanism and targets: the information obtained by multi-omics approaches is in parallel used in systems biology studies to identify key players and targets in CKD. In the pediatric population we particularly focus on markers involved in renal development while in the adult population we are looking for markers and mechanistic evidence to prevent CV complications in patients with CKD.

3) Transcription factor hepatocyte nuclear factor (HNF)1B: clinicians of the team have identified a strong correlation between mutations in HNF1B and developmental renal disease. However the role of HNF1B in adult disease, although clearly related, remains elusive. Fundamental research is being developed to elucidate the role of HNF1B in CKD progression.

Expected health effects

- Non-invasive diagnostic tests allowing early detection of CKD, its progression and its complications.
- Specific targets (drugs) to prevent development of CKD and its complications.
- Detailed insight in the role of transcription factor HNF1B in adult CKD progression and potential use of the information in clinical decision making.

Key words

Pediatric and adult chronic kidney disease, biomarkers, cross-omics, mechanisms, fibrosis, cardiovascular complications, drugs, translational research.

Research training

Our team is involved in master-student training in pharmacology, physiopathology. We train around 3-4 master students/year. 5 researchers of the team have the degree to train master and PhD students

Principal laboratory publications

- 1: Klein J, Ramirez-Torres A, Ericsson A, Huang Y, Breuil B, Siwy J, Mischak H, Peng XR, Bascands JL, Schanstra JP. Urinary peptidomics provides a noninvasive humanized readout of diabetic nephropathy in mice. *Kidney Int.* 2016 90(5):1045-1055.
- 2: Glorieux G, Mullen W, Duranton F, Filip S, Gayraud N, Husi H, Schepers E, Neiryck N, Schanstra JP, Jankowski J, Mischak H, Argilès À, Vanholder R, Vlahou A, Klein J. New insights in molecular mechanisms involved in chronic kidney disease using high-resolution plasma proteome analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 30(11):1842-52. d
- 3: Schanstra JP, Zürbig P, Alkhalaf A, Argilès A, Bakker SJ, Beige J, Bilo HJ, Chatzikyrkou C, Dakna M, Dawson J, Delles C, Haller H, Haubitz M, Husi H, Jankowski J, Jerums G, Kleefstra N, Kuznetsova T, Maahs DM, Menne J, Mullen W, Ortiz A, Persson F, Rossing P, Ruggenenti P, Rychlik I, Serra AL, Siwy J, Snell-Bergeon J, Spasovski G, Staessen JA, Vlahou A, Mischak H, Vanholder R. Diagnosis and Prediction of CKD Progression by Assessment of Urinary Peptides. *J Am Soc Nephrol.* 2015 26(8):1999-2010.
- 4: Klein J, Lacroix C, Caubet C, Siwy J, Zürbig P, Dakna M, Muller F, Breuil B, Stalmach A, Mullen W, Mischak H, Bandin F, Monsarrat B, Bascands JL, Decramer S, Schanstra JP. Fetal urinary peptides to predict postnatal outcome of renal disease in fetuses with posterior urethral valves (PUV). *Sci Transl Med.* 2013 14;5(198):198ra106.
- 5: Decramer S, Wittke S, Mischak H, Zürbig P, Walden M, Bouissou F, Bascands JL, Schanstra JP. Predicting the clinical outcome of congenital unilateral ureteropelvic junction obstruction in newborn by urinary proteome analysis. *Nat Med.* 2006 12(4):398-400.

Cooperation and Partnerships

Dr H Mischak (Mosaïques Diagnostics and Therapeutics AG, Hannover, Germany): Urinary peptidomics.
Prof A Vlahou (BRFAA, Athens, Greece): Tissue proteomics.
Prof F Scheafer (University of Heidelberg): CV complications in the pediatric CKD population.
The EUTOX consortium (<http://www.uremic-toxins.org/>): Uremic toxins.
Dr B Stengel and Prof Z Massy (INSERM-UMRS 1018 (CESP, Villejuif)): CV complications in the adult CKD population.
Dr O Schiltz (IPBS, Toulouse): Urinary proteomics.