

Tynhinane HAMIDOUCHE

IRCAN – Institut de Recherche sur le Cancer et le Vieillissement de Nice – CNRS UMR 7284 - INSERM U 1081 – UCA
– NICE

Lundi 13 Novembre 2023 à 13h30

Amphi 5 - IRCAN - Nice

Caractérisation du rôle de la télomérase dans l'homéostasie et la régénération du rein adulte

devant le jury composé de :

Chloé FÉRAL

Joost-Peter SCHANSTRA

Pierre GALICHON

Anabelle DECOTTIGNIES

Luis BATISTA

Marina SHKRELI

Président du Jury

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Directeur de Thèse

Résumé

De plus en plus de preuves mettent en évidence le rôle central des fonctions non-canoniques du composant protéique de la télomérase TERT, qui sont indépendantes de l'allongement des télomères, dans la régulation de l'homéostasie et de la régénération des tissus. Chez la souris adulte, le rein montre une sensibilité élevée à ces fonctions non canoniques, ce qui est évident dans un modèle de surexpression conditionnelle d'une variante TERT catalytiquement inactive (TERTci) qui est incapable d'allonger les séquences télomériques. Dans ce modèle (souris i-TERTci), la surexpression TERTci maintenue perturbe le phénotype quiescent des podocytes, les cellules épithéliales glomérulaires qui supportent la filtration sanguine, conduisant à une progression rapide d'une maladie rénale proliférative ressemblant la glomérulopathie collapsante (GC) observée chez l'homme. Néanmoins, la prolifération massive induite par TERTci dans le rein est réversible puisque l'extinction de l'expression de TERTci entraîne la résurgence de podocytes quiescents et entièrement fonctionnels. Au cours de ma thèse, j'ai cherché à comprendre les fonctions de TERT dans la pathogenèse de la GC et dans le renouvellement des podocytes.

Dans le cadre de ma thèse, j'ai contribué à un projet dans lequel nous avons utilisé des approches génétiques et pharmacologiques pour interférer avec la progression de la GC chez les souris i-TERTci. Nous avons trouvé que l'inhibition de Px, limite efficacement l'initiation et la progression de la GC. De plus, la rémission de la maladie, également observée dans un modèle alternatif de souris de CG (souris Tg26) sur le déficit de Px a été associée à l'induction d'un phénotype de sénescence partielle dépendant des fonctions cytotostatiques de TGF- β . Néanmoins, les analyses histologique et transcriptomiques ont montré que l'inhibition de Px ne favorise pas la

fibrose rénale ou l'inflammation. Ainsi, le ciblage de Px apparaît comme une approche thérapeutique prometteuse pour les patients atteints de CG.

De plus, en examinant la réponse des podocytes aux lésions, J'ai trouvé de manière inattendue que le programme moléculaire lié au rythme circadien joue un rôle crucial dans la régulation de la capacité des podocytes à faire face au stress.

Par ailleurs, j'ai concentré mes efforts sur l'étude du rôle de la télomérase dans la régulation de la régénération des podocytes. Nos résultats ont démontré que le TERT endogène est nécessaire pour la récupération rénale après une lésion podocytaire, et que la surexpression transitoire de TERT^{ci} déclenche la mobilisation de cellules progénitrices qui se développent de manière clonale pour renouveler les podocytes. Le séquençage à haut débit a identifié les voies principales impliquées dans les fonctions pro-régénératrices de TERT dans le rein adulte. Suite à ces résultats, nous avons cherché à caractériser les cellules progénitrices des podocytes. Dans ce but, j'ai effectué une analyse par snRNAseq au cours de la régénération podocytaire induite par TERT^{ci}. Mes résultats mettent en évidence la dynamique cellulaire lors de la régénération, et nous avons identifié une sous-population au sein du segment S3 du tubule proximal qui pourrait représenter une source potentielle de progéniteurs des podocytes. Ces résultats représentent une avancée considérable dans la compréhension des mécanismes régulant le maintien des podocytes dans le rein adulte, ouvrant la voie au développement de stratégies thérapeutiques innovantes visant à stimuler la régénération des podocytes dans des contextes pathologiques.

Mots Clefs : Télomérase, Rein, Podocyte, Glomérulopathie Collapsante, Px, Néphropathie d'Adriamycine, Rythme circadien, Régénération, Cellules progénitrices.

Abstract

Mounting evidence highlight the central role of non-canonical functions of the protein component of telomerase TERT, which are independent of telomere lengthening, in regulating tissue homeostasis and regeneration. In adult mice, the kidney displays a high sensitivity to these non-canonical functions, which is evident in a model of conditional overexpression of a catalytically inactive TERT variant (TERT^{ci}) that is unable to elongate the telomere sequences. In this model (i-TERT^{ci} mice), maintained TERT^{ci} overexpression disturb the quiescent phenotype of podocytes, the glomerular epithelial cells that support blood filtration, resulting in rapid progression of a proliferative kidney disease resembling that seen in humans with collapsing glomerulopathy (CG). Nonetheless, TERT^{ci}-induced massive proliferation within the kidney appears to be reversible since withdrawal of transgenic TERT^{ci} is followed by the resurgence of quiescent and fully functional podocytes. During my thesis, I sought to understand the functions of TERT in CG pathogenesis and in podocyte renewal.

In the frame of my thesis, I contributed to a project in which we used genetic and pharmacologic approaches to interfere with CG progression in i-TERT^{ci} mice. We found that inhibition of Px, efficiently restrains CG initiation and progression. Disease remission, also observed in an alternative mouse model of CG (Tg26 mice) upon Px deficiency, was associated to the induction of a senescence-like program and required cytostatic functions of TGF- β signaling. Nonetheless, histological examination as well as bulk RNA sequencing profiling showed that Px inhibition does not promote kidney fibrosis or inflammation. Thus, targeting Px emerges as a promising therapeutic approach for patients with CG.

Furthermore, while working on the response of podocytes to injury, I unexpectedly found that the molecular program related to the circadian rhythm plays a crucial role in regulating the ability of podocytes to cope with stress.

Besides, I focused my efforts on the study of the role of telomerase in regulating podocyte regeneration. Our results demonstrated that endogenous TERT is required for kidney recovery after podocyte injury, and that transient TERT^{ci} overexpression triggers the mobilization of progenitor cells that expand in a clonal manner to repopulate the podocyte layer. High throughput sequencing further identified core pathways involved in TERT

pro-regenerative functions in the adult kidney. Following these results, we aimed to characterize podocyte progenitor cells. To that goal, I performed a single-nuclei RNA-seq analysis upon TERT^{ci}-induced podocyte regeneration. My results highlight the cellular dynamics upon regeneration, and we identified a subpopulation within the S3 segment of the proximal tubule that could represent a potential source for podocyte progenitors. These findings represent a considerable advance in understanding the mechanisms regulating podocyte maintenance in the adult kidney, paving the way for the development of innovative therapeutic strategies aimed at stimulating podocyte regeneration in pathological contexts.

Keywords: Telomerase, Kidney, Podocyte, Collapsing Glomerulopathy, Px, Adriamycin nephropathy, Circadian rhythm, Regeneration, Progenitor cells.