

SIGNALISATION Wnt DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE

par

M. SIMONS*

Wnt est une famille importante de glycoprotéines sécrétées, qui coordonnent le développement de tissus multicellulaires et contrôlent ainsi le modelage des organes chez les vertébrés [1]. Les Wnt peuvent jouer un rôle régénérateur dans les cellules adultes, étant donné qu'elles contrôlent la destinée des cellules souches dans plusieurs tissus [2, 3]. Une régulation anormale de la signalisation Wnt contribue à des maladies humaines telles que la malformation des membres, les anomalies osseuses et le cancer, voir [4]. De nombreuses études génétiques et biochimiques ont permis de déterminer les différentes voies par lesquelles les molécules Wnt remplissent ces différentes fonctions. Le présent article décrit les principales molécules impliquées dans la signalisation Wnt, le rôle de la signalisation Wnt dans le développement rénal et décrit comment des défauts de la signalisation Wnt peuvent être à l'origine de la polykystose rénale.

Les cascades de signalisation Wnt activent des programmes morphogénétiques qui vont de la migration et la prolifération cellulaires à la détermination de la destinée des cellules et au renouvellement des cellules souches. Ces voies permettent aux cellules de répondre à des signaux extracellulaires et d'activer des machineries intracellulaires nécessaires pour organiser les tissus et construire des organes tels que le rein. Des travaux récents ont mis en évidence une relation inattendue entre la signalisation Wnt et les ciliopathies. Les ciliopathies sont des maladies pléiotropiques dont la plus importante est la polykystose rénale. Elles sont causées par des défauts dans les cils et/ou les centrosomes. Il a été démontré que les protéines impliquées dans les ciliopathies, telles que l'inversine et les membres de la famille BBS, sont des antagonistes de la signalisation Wnt canonique et favorisent l'orientation des cellules le long d'un axe de polarité secondaire dans le plan de l'épithélium. Ces signaux spatiaux peuvent

* Department of Developmental and Regenerative Biology, Mount Sinai School of Medicine, New York, États-Unis.

être nécessaires pour organiser la communication cellule-cellule lors de la morphogénèse tissulaire tridimensionnelle.

SIGNALISATION Wnt CANONIQUE

La signalisation Wnt canonique requiert des co-récepteurs pour la protéine *frizzled* (Fz) et la *low-density-lipoprotein-related protein* (LRP) (fig. 1). La liaison directe des Wnt à un domaine CRD riche en cystéine a été mise en évidence pour plusieurs récepteurs Fz, tels que Fz1/Fz2 chez la drosophile et Fz8 chez la souris, voir [1]. Fz induit la phosphorylation de la protéine *dishevelled* (Dsh), qui inhibe le complexe de dégradation β -caténine constitué d'un complexe APC-Axin-glycogen synthase kinase 3. La liaison de Wnt conduit en outre à la phosphorylation de LRP6 et au recrutement de l'axine dans la queue intracellulaire phosphorylée de LRP6 [5]. L'interaction LRP-axine et la phosphorylation de Dsh contribuent à la stabilisation de la β -caténine cytosolique. La β -caténine accumulée est transloquée dans le noyau et se complexe avec des facteurs de transcription de la famille LEF/TCF pour activer l'expression génétique.

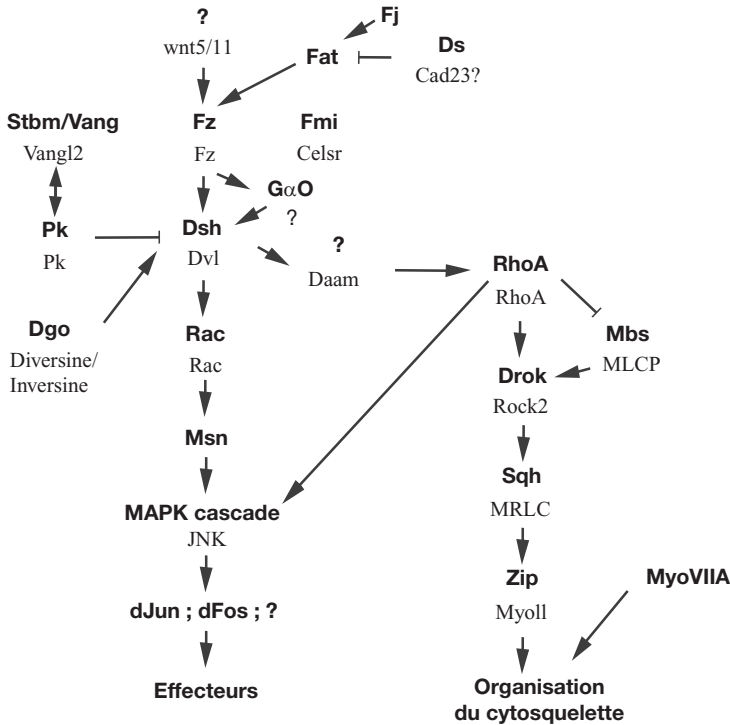


FIG. 1. — La voie Fz/PCP chez la drosophile (en gras) et chez les vertébrés (en maigre).

SIGNALISATION Wnt NON CANONIQUE

La signalisation Wnt non canonique (indépendante de la β -caténine) la mieux caractérisée est la voie de polarité planaire des cellules (PCP). Elle a été étudiée en particulier chez les mouches, mais de plus en plus de données indiquent qu'elle joue un rôle critique dans l'organogenèse chez les vertébrés, voir [6-8]. Il existe trois classes de molécules de signalisation PCP : les protéines PCP en amont *fat/dachsous* (Ds), la partie centrale (*core*) des protéines PCP et les effecteurs PCP d'aval (fig. 2). Il est estimé que la signalisation PCP est initiée par l'expression et par des gradients d'activité de la cassette de protéine *Fat/Ds*. Ds est exprimée en gradient dans l'œil et l'aile de la drosophile. *Fat* présente une activité graduelle et est exprimée uniformément dans la plupart des tissus. Par conséquent, il a été suggéré que ces deux protéines produisent un signal « amont » à longue portée pour les *core* protéines PCP [9]. Le signal déclenche la distribution asymétrique des *core* protéines PCP qui comprennent *frizzled* (Fz), *dishevelled* (Dsh), *flamingo/starry night* (Fmi, Stan), *strabismus/Van Gogh* (Stbm/Vang), *prickle* (Pk) et *diego* (Dgo). Au moins dans l'aile de drosophile, ceci signifie que Fz, Dsh et Dgo se déplacent

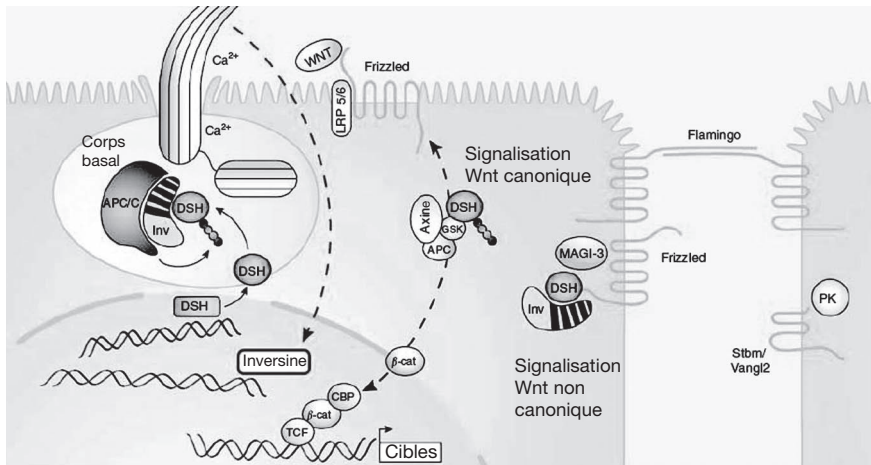


FIG. 2. — Voies de signalisation de l'inversine. Une cellule épithéliale tubulaire ciliée est schématisée. Le flux urinaire incline le cil, ce qui entraîne une entrée cellulaire de calcium. Cette augmentation du calcium intracellulaire est amplifiée par la libération des pools calciques intracellulaires. Elle entraîne une augmentation de l'expression de l'inversine qui se localise dans le centrosome et la membrane plasmique ; l'inversine (Inv) se lie à la protéine *Dishevelled* (DSH), ce qui dirige DSH vers la voie d'ubiquitinylation/dégradation dépendant de APC/C. Les molécules de Wnt interagissent avec les protéines *Frizzled* et avec de la famille à 7 domaines transmembranaires et avec le corécepteur de Wnt, LRP5/6. L'induction de la voie de signalisation canonique Wnt entraîne le recrutement de DSH et *Frizzled*, l'inhibition de GSK-3 β (GSK) et la stabilisation de la β -caténine (β -cat) qui est transloquée vers le noyau où elle induit une transcription des gènes cibles Wnt, médiée par le TCF. L'inversine ne modifie pas le recrutement de DSH à la membrane plasmique où cette molécule joue un rôle dans la signalisation Wnt non canonique. Dans l'aile de la drosophile, *Frizzled* et *Dishevelled* sont présents dans la membrane plasmique distale, alors que *strabismus* (Vangl2) et *prickle* (pk) sont présents dans la membrane plasmique proximale. *Flamingo* est localisé dans les deux membranes. *MAGI-3*, adénylate-guanylate kinase membranaire à orientation inversée ; *CBP*, *cAMP response element binding protein* (CREB)-binding protein.

vers un côté de la cellule (distale), tandis que Pk et Stbm s'accumulent au niveau de la membrane plasmique proximale. Fmi est présent sur la membrane plasmique antérieure et postérieure et s'engage dans des interactions homophiliques. Des effecteurs PCP tels qu'*inturned* (In), *fuzzy* (Fy) et RhoA réorganisent ensuite le cytosquelette afin d'assurer une morphogenèse cellulaire correcte. Les effets en aval sur la morphogenèse sont variables, tels que l'orientation des poils des ailes, la rotation ommatidiale et la régulation de l'orientation du fuseau achromatique chez la mouche. Chez les vertébrés, des voies analogues régulent de nombreux aspects du développement comprenant une extension convergente (CE) et la fermeture du tube neural, le développement de l'oreille interne, l'orientation des poils chez les mammifères et la formation des cils [6].

DÉVELOPPEMENT RÉNAL

La signalisation Wnt canonique induit des changements transcriptionnels qui commandent la prolifération, le renouvellement des cellules souches et l'établissement d'une polarité apicale-basolatérale des cellules. La signalisation Wnt non canonique régule une large gamme de fonctions de cellules et de tissus morphogénétiques, tels que l'extension convergente et la division cellulaire dirigée. Bien que des données génétiques établissent clairement un rôle pour les molécules Wnt dans le développement rénal, on ne sait pas clairement comment ces programmes de signalisation dirigés par Wnt spécifient le lignage cellulaire, ainsi que le modelage et la croissance de tissu qui comprennent l'embryogenèse rénale.

Morphogenèse de branchement

Le rein de mammifère provient du tissu mésodermique qui est en position ventrale par rapport au mésoderme para-axial, et dorsale par rapport au mésoderme intermédiaire, voir [10, 11]. Le mésoderme intermédiaire forme le canal du pronéphros, un tube épithélial qui s'étend dans la direction caudale jusqu'à ce qu'il atteigne le cloaque. Peu après qu'il ait atteint le cloaque, le canal du pronéphros (canal primaire) développe une excroissance, le bourgeon urétéral, qui envahit le mésenchyme du métanéphros environnant. Le principe de base du développement rénal est l'interaction réciproque entre deux tissus, le bourgeon urétéral et le mésenchyme du métanéphros. L'épithélium du bourgeon urétéral envahit le mésenchyme du métanéphros par l'intermédiaire d'événements coordonnés de migration et de prolifération cellulaires. L'invasion est stimulée par des facteurs provenant du mésenchyme et, à son tour, le mésenchyme subit une induction pour se différencier en épithélium sous l'effet de signaux provenant des cellules de l'extrémité du bourgeon urétéral. Les cellules subissant la transition mésenchymateuse épithéliale forment finalement les parties proximales du néphron, tandis que les cellules du bourgeon urétéral forment les parties distales. Au niveau moléculaire, les facteurs qui contrôlent la croissance du bourgeon urétéral appartiennent principalement à la voie de signalisation GDNF/Ret. Une vue d'ensemble de Costantini résume les connaissances actuelles sur les mécanismes cellulaires qui commandent la morphogenèse de branchement du bourgeon urétéral [12].

Signalisation Wnt dans le développement rénal

Les Wnt font partie des facteurs qui contrôlent la transition mésenchymateuse-épithéliale du mésenchyme du métanéphros. Les Wnt transmettent des informations permissives et instructives pour ce processus. La première démonstration de l'implication des Wnt dans la transition mésenchymateuse épithéliale a été faite sur des souris déficientes en Wnt4. Ces souris souffrent d'agénésie rénale parce qu'elles ne peuvent pas subir de transition mésenchymateuse épithéliale [13]. Il a été démontré ultérieurement qu'un autre Wnt, Wnt9b, fonctionne en amont de Wnt4. Wnt9b est exprimé dans le bourgeon urétéral ; il est essentiel pour la réponse inductrice précoce du mésenchyme du métanéphros, et cause la condensation de cellules mésenchymateuses [14]. L'activation ectopique de la cascade de signalisation Wnt est associée à la polykystose rénale. Par exemple, le ciblage de β -caténine oncogène vers le rein de souris transgéniques résulte en une polykystose rénale grave qui affecte tous les segments du néphron [15]. Un phénotype similaire est généré si la dégradation de la β -caténine est évitée par la délétion d'APC [16]. Par conséquent, tandis que la signalisation Wnt canonique semble indispensable pour le développement rénal initial, il apparaît que la signalisation de β -caténine persistante déclenche la formation de kystes à des stades de développement ultérieurs.

SIGNALISATION Wnt DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE

Des travaux visant à élucider la pathogenèse de la polykystose rénale ont permis d'apporter de nouvelles connaissances sur les mécanismes cellulaires requis pour une embryogenèse rénale normale. La polykystose rénale est une ciliopathie, qui est un nouveau type de maladie causée par des défauts des cils et/ou des centrosomes. Les autres ciliopathies comprennent la néphronophtise, le syndrome de Bardet-Biedl et le syndrome de Meckel-Gruber. Une caractéristique commune de ces maladies est que les tissus affectés sont fortement dépendants de la fonction ciliaire et que les produits du gène déficient sont localisés dans les cils, les corps basaux ou les centrosomes (complexe CBC) [17]. Les cils sont des appendices cellulaires constitués d'un axonème microtubulaire qui est formé par l'un des deux centrosomes, qui est également appelé corps basal. Les cils peuvent généralement être classés dans deux groupes, les cils motiles et les cils sensoriels. Les cils motiles possèdent presque toujours un axonème 9 + 2 avec une paire de microtubules centraux. Ils sont souvent nombreux et fonctionnent de manière à déplacer des fluides, du mucus ou des molécules telles que des morphogènes sur des surfaces épithéliales. Les cils sensoriels sont constitués d'un axonème 9 + 0. Il a été suggéré que les cils sensoriels sur les cellules épithéliales rénales ont une fonction de capteurs mécaniques répondant à l'inflexion provoquée par le flux luminal [18]. Le stimulus mécanique conduit à l'entrée de calcium par l'intermédiaire de la polycystine 2 qui est un canal calcique [19]. La polycystine 2 est codée par un des deux gènes majeurs mutés dans la polykystose rénale autosomale dominante (ADPKD). Les événements cellulaires qui sont déclenchés par l'augmentation de calcium intracellulaire ne sont pas précisément connus à ce jour.

Le lien entre les cils et la voie de signalisation Wnt a été démontré initialement par des études sur la protéine multidomaine inversine. L'inversine est mutée dans la néphronoptise de type II [20]. La néphronoptise est une cause majeure d'insuffisance rénale terminale chez l'enfant. Comme les ciliopathies typiques, la maladie affecte les tissus ciliés et conduit à une polykystose rénale, à des défauts d'asymétrie rénale gauche-droite et à une rétinite pigmentaire. L'inversine possède une structure de domaine similaire aux protéines PCP *diego* et *diversin*. Ces deux protéines sont constituées de répétitions d'ankyrine N-terminales et il a été démontré que leurs extrémités C-terminales se lient à *dishevelled*. La liaison de *dishevelled* à l'inversine conduit à une dégradation par le protéasome de *dishevelled* cytoplasmique et donc à l'inhibition de la voie de signalisation Wnt canonique. Cependant, *dishevelled* associé à la membrane, nécessaire pour l'activation correcte de la voie Wnt non canonique, n'est pas soumis à une dégradation véhiculée par l'inversine. L'inversine est également requise pour les mouvements d'extension convergente lors de la gastrulation chez *Xenopus*, ce qui suggère que l'inversine facilite la signalisation Wnt non canonique par interaction avec *dishevelled* associé à la membrane. L'abaissement de l'inversine chez le *zebrafish* (dard-perche) cause des kystes pronéphrotiques. Ce phénotype est corrigé par le *diversin* [21], ce qui étaye l'hypothèse du rôle de la signalisation PCP non canonique durant le développement rénal normal. Cette hypothèse est également soutenue par l'interaction génétique entre les protéines du syndrome de Bardet-Biedl (BBS) et la *core* protéine PCP, Vangl2. BBS est un trouble pléiotropique rare caractérisé par des symptômes multiples, comprenant une obésité, un retard mental, une dégénérescence rétinienne et des kystes rénaux, voir [22]. Des souris BBS1, BBS4 et BBS6 (−/−) présentent des anomalies compatibles avec une signalisation PCP anormale, comprenant une fermeture incomplète du tube neural et des faisceaux stéréociliaires cochléaires interrompus ; ces changements phénotypiques sont provoqués par des mutations de Vangl2 [23]. Bien que les protéines BBS forment un groupe de protéines très diverses, celles-ci sont localisées au niveau du complexe cil/corps basal (CBC) et semblent participer à la structure et la fonction du corps basal. En outre, il a été récemment démontré que les protéines BBS sont directement impliquées dans la fonction du protéasome par interaction directe avec des sous-unités du protéasome [24]. En l'absence de BBS4, des facteurs de signalisation Wnt canonique tels que la β -caténine et *dishevelled* sont régulés à la hausse, ce qui conduit à l'activation de la voie. Comme l'inversine, les protéines BBS sont également requises pour les mouvements d'extension convergente régulés par la voie Wnt non canonique. Sur la base de ces études, un modèle a été défini dans lequel les corps basaux sont capables d'induire un basculement de la signalisation Wnt canonique vers la signalisation Wnt non canonique par régulation de la dégradation protéasomique des composants de la voie Wnt. Il est probable que les corps basaux aient une telle fonction en réponse à des signaux transmis par le cil. Dans le rein, ces signaux peuvent mettre en œuvre une stimulation mécanique des cils par un flux tubulaire. Chaque cellule ciliée dans le néphron peut ainsi obtenir des informations de position qui sont nécessaires pour établir une signalisation Wnt non canonique ou une polarité planaire des cellules. Les informations de position dans la direction proximale-distale du néphron peuvent non seulement être utiles pour les mouvements d'extension convergente du bourgeon urétéral de branchement, mais également pour la différenciation de l'ensemble des différents types de

cellules revêtant le néphron. À ce sujet, il est intéressant de noter que l'inflexion ciliaire peut augmenter l'expression d'inversine [21]. Par conséquent, l'initiation de la filtration glomérulaire et/ou la sécrétion de fluide tubulaire peuvent moduler le modelage du néphron en utilisant l'inversine pour faire basculer la signalisation Wnt de canonique à non canonique. Ceci ouvre la curieuse possibilité que, lors du développement rénal, le flux tubulaire pourrait être un facteur instructif orientant les événements cellulaires vers la morphogénèse tissulaire.

Division cellulaire orientée durant le développement rénal

Un autre rôle de la signalisation PCP durant le développement rénal concerne la régulation de l'orientation des faisceaux dans les cellules tubulaires en division. Durant la prolifération de cellules épithéliales tubulaires et l'allongement des segments tubulaires, les cellules en division s'alignent précisément le long de l'axe antérieur-postérieur du néphron en croissance [25]. Cet alignement exact est partiellement perdu dans des modèles animaux de polykystose rénale (PKD) et les divisions cellulaires sont orientées de manière aléatoire. La division cellulaire orientée est un des résultats de la signalisation PCP et est indispensable pour organiser le tissu dans le plan d'une couche de cellules épithéliales (fig. 3) [26, 27]. Les divisions cellulaires randomisées dans la polykystose rénale suggèrent que les protéines mutées dans cette maladie contribuent à l'orientation de l'axe de division. Étant donné que la plupart des protéines PKD sont localisées au niveau du CBC, il semble évident que le CBC joue un rôle essentiel dans la division cellulaire orientée. Cependant, il est également possible que les signaux spatiaux pour l'orientation des faisceaux aient pour origine des contacts cellule-cellule et cellule-matrice tels que la jonction serrée et les adhésions focales. En fait, des données récentes suggèrent que l'orientation de la division cellulaire dans des cellules de mammifères est dominée par l'adhésion cellulaire et les forces de traction appliquées durant l'interphase, voir [28]. Dans des cellules en culture, les propriétés adhésives durant l'interphase semblent programmer pour les informations nécessaires au contrôle de l'orientation des divisions cellulaires consécutives. De manière similaire, le site de formation des neurites est déterminé par l'orientation des pôles des faisceaux et est donc spécifié avant la mitose du neurone parental [29]. Étant donné que l'inhibition de polymérisation d'actine inhibe la formation des neurites, la réorganisation du cytosquelette d'actine semble précéder l'organisation du cytosquelette microtubulaire. La mise en jeu spécifique séquentielle du cytosquelette d'actine suivie de l'orientation de microtubules est déterminée par la fonction des effecteurs PCP *inturned* et *fuzzy*. La délétion d'*inturned* ou *fuzzy* cause des défauts dans la ciliogenèse des embryons de *Xenopus* en combinaison avec des anomalies de signalisation PCP et *hedgehog* [30], ce qui relie les deux voies à la ciliogenèse. Au niveau subcellulaire, le défaut semble être une désorganisation du cytosquelette apical qui est incapable d'aligner les microtubules ciliaires. Bien que le complexe CBC puisse générer des signaux spatiaux contrôlant et/ou stabilisant la localisation des produits PCP, la signalisation en amont des *core* protéines PCP impliquant le cytosquelette d'actine semble contrôler la ciliogenèse.

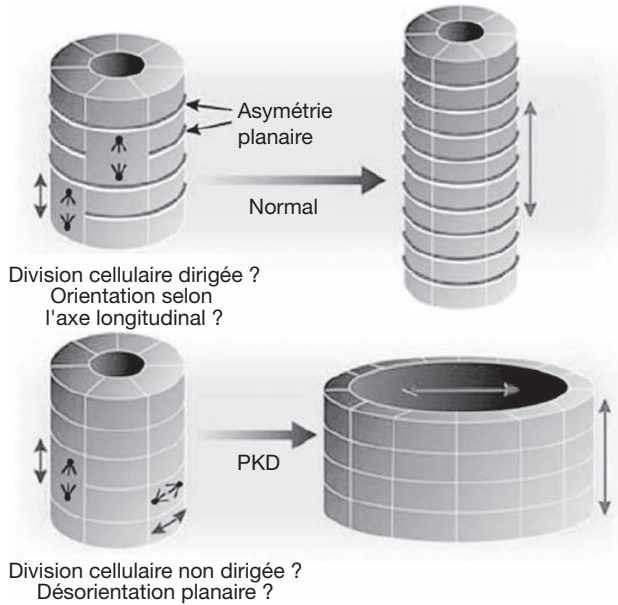


FIG. 3. — Les anomalies de la voie de la polarité cellulaire planaire (PCP) sont responsables de la formation de kystes lors du développement du néphron.

L'elongation des tubules pendant le développement du néphron est marqué par une prolifération massive des cellules tubulaires. L'axe de division des cellules épithéliales proliférantes est orienté selon l'axe du tubule. L'elongation se fait sans augmentation du diamètre tubulaire.

Les voies de signalisation PCP sont impliquées dans l'orientation de l'axe de division des cellules. Le flux tubulaire présent précocement dans la lumière du tube est probablement un des signaux qui informe la machinerie moléculaire PCP quant à la direction de l'axe tubulaire. Des anomalies du système détecteur du flux tubulaire ou de la signalisation PCP pourraient conduire à une division cellulaire mal orientée et éventuellement à la formation de kystes (avec l'accord du Dr. Germino).

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Bien qu'il soit de plus en plus clairement établi que des protéines associées au complexe cil/corps basal (CBC) telles que l'inversine et les protéines BBS soient des antagonistes de la voie Wnt canonique par contrôle de la fonction protéasomique, la relation du CBC avec la voie Wnt non canonique reste mal connue. D'une part, la signalisation PCP peut agir en amont du CBC en régulant la formation de cils et l'orientation de faisceaux et, d'autre part, la stimulation des cils peut commander à la voie PCP en fournissant des informations de position aux cellules formant le néphron.

Afin d'étudier ces questions de manière plus approfondie, il serait important d'en savoir plus sur les possibles mises en jeu de la signalisation PCP au cours du développement rénal. Les changements de localisation de *core* protéine PCP sont-ils induits par le flux ? Comment la voie PCP contrôle-t-elle l'orientation des faisceaux dans le rein ? De plus, des analyses minutieuses des phénotypes rénaux

embryonnaires de souris ayant une mutation des *core* protéines PCP telles que la souris *Looptail* (*Vangl2*) pourraient apporter des informations sur le rôle de la signalisation PCP au cours du développement rénal. Il a été démontré récemment que la formation de kystes dans un modèle de souris pour ADPKD se produit durant une fenêtre de temps très courte durant l'embryogenèse [31, 32]. La connaissance précise du développement rénal est donc d'une grande importance pour le développement de stratégies thérapeutiques pour ADPKD. L'étude de la voie de signalisation Wnt dans le rein peut non seulement apporter une meilleure connaissance des processus de base du développement rénal, mais peut également permettre d'identifier des cibles moléculaires adaptées pour le développement de médicament intelligent.

BIBLIOGRAPHIE

1. CADIGAN KM, LIU YI. Wnt signaling : complexity at the surface. *J Cell Sci*, 2006 ; **119** : 395-402.
2. CROSNIER C, STAMATAKI D, LEWIS J. Organizing cell renewal in the intestine : stem cells, signals and combinatorial control. *Nat Rev Genet*, 2006 ; **7** : 349-359.
3. WATT FM, CELSO CL, SILVA-VARGAS V. Epidermal stem cells : an update. *Curr Opin Genet Dev*, 2006 ; **16** : 518-524.
4. LOGAN CY, NUSSE R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.*, 2004 ; **20** : 781-810.
5. BILIC J, HUANG YL, DAVIDSON G et al. Wnt induces LRP6 signalosomes and promotes dishevelled-dependent LRP6 phosphorylation. *Science*, 2007 ; **316** : 1619-1622.
6. KLEIN TJ, MLODZIK M. Planar cell polarization : an emerging model points in the right direction. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005 ; **21** : 155-176.
7. KARNER C, WHARTON KA Jr, CARROLL TJ. Planar cell polarity and vertebrate organogenesis. *Semin Cell Dev Biol*, 2006 ; **17** : 194-203.
8. JENNY A, MLODZIK M. Planar cell polarity signaling : a common mechanism for cellular polarization. *Mt Sinai J Med*, 2006 ; **73** : 738-750.
9. MATAKATSU H, BLAIR SS. Interactions between fat and dachsous and the regulation of planar cell polarity in the *Drosophila* wing. *Development*, 2004 ; **131** : 3785-3794.
10. PERANTONI AO. Renal development : perspectives on a Wnt-dependent process. *Semin Cell Dev Biol*, 2003 ; **14** : 201-208.
11. DRESSLER GR. The cellular basis of kidney development. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006 ; **22** : 509-529.
12. COSTANTINI F. Renal branching morphogenesis : concepts, questions, and recent advances. *Differentiation*, 2006 ; **74** : 402-421.
13. STARK K, VAINIO S, VASSILEVA G et al. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4. *Nature*, 1994 ; **372** : 679-683.
14. CARROLL TJ, PARK JS, HAYASHI S et al. Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions underlying organogenesis of the mammalian urogenital system. *Dev Cell*, 2005 ; **9** : 283-292.
15. SAADI-KHEDDOUCI S, BERREBI D, ROMAGNOLO B et al. Early development of polycystic kidney disease in transgenic mice expressing an activated mutant of the beta-catenin gene. *Oncogene*, 2001 ; **20** : 5972-5981.
16. QIAN CN, KNOL J, IGARASHI P et al. Cystic renal neoplasia following conditional inactivation of *apc* in mouse renal tubular epithelium. *J Biol Chem*, 2005 ; **280** : 3938-3945.
17. BENZING T, SIMONS M, WALZ G. Wnt signaling in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007 ; **18** : 1389-1398.
18. PRAETORIUS HA, SPRING KR : Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J Membr Biol*, 2001 ; **184** : 71-79.

19. NAULI SM, ALENGHAT FJ, LUO Y et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet*, 2003 ; **33** : 129-137.
20. OTTO EA, SCHERMER B, OBARA T et al. Mutations in *INVS* encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. *Nat Genet*, 2003 ; **34** : 413-420.
21. SIMONS M, GLOY J, GANNER A et al. : Inversin, the gene product mutated in nephronophthisis type II, functions as a molecular switch between Wnt signaling pathways. *Nat Genet*, 2005 ; **37** : 537-543.
22. BLACQUE OE, LEROUX MR. Bardet-Biedl syndrome : an emerging pathomechanism of intracellular transport. *Cell Mol Life Sci*, 2006 ; **63** : 2145-2161.
23. ROSS AJ, MAY-SIMERA H, EICHERS ER et al. Disruption of Bardet-Biedl syndrome ciliary proteins perturbs planar cell polarity in vertebrates. *Nat Genet*, 2005 ; **37** : 1135-1140.
24. GERDES JM, LIU Y, ZAGHLOUL NA et al. Disruption of the basal body compromises proteasomal function and perturbs intracellular Wnt response. *Nat Genet*, 2007 ; **39** : 1350-1360.
25. FISCHER E, LEGUE E, DOYEN A, et al. Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease. *Nat Genet*, 2006 ; **38** : 21-23.
26. STRUTT D. Organ shape : controlling oriented cell division. *Curr Biol*, 2005 ; **15** : R758-759.
27. BAENA-LOPEZ LA, BAONZA A, GARCIA-BELLIDO A. The orientation of cell divisions determines the shape of *Drosophila* organs. *Curr Biol*, 2005 ; **15** : 1640-1644.
28. THERY M, BORNENS M. Cell shape and cell division. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, **18** : 648-657.
29. DE ANDA FC, POLLAROLO G, DA SILVA JS et al. Centrosome localization determines neuronal polarity. *Nature*, 2005 ; **436** : 704-708
30. PARK TJ, HAIGO SL, WALLINGFORD JB. Ciliogenesis defects in embryos lacking inturned or fuzzy function are associated with failure of planar cell polarity and Hedgehog signaling. *Nat Genet*, 2006 ; **38** : 303-311.
31. PIONTEK K, MENEZES LF, GARCIA-GONZALEZ MA et al. A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of *Pkd1*. *Nat Med*, 2007 ; **13** : 1490-1495.
32. KIM E, WALZ G : Sensitive cilia set up the kidney. *Nat Med*, 2007 ; **13** : 1409-1411.