

## Peptides vasoactifs et développement de la sclérose rénale : apports de la transgénèse

par Jean-Claude Dussaule, Jean-Jacques Boffa, Pierre-Louis Tharaux, Martin Flamant, Fadi Fakhouri, Christos Chatziantoniou

Unité INSERM 489, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020, Paris.

Reçu le 19 juin 2002

### RÉSUMÉ

Les peptides vasoactifs sont impliqués dans le développement de la fibrose rénale comme le démontre l'efficacité de leurs antagonistes dans la prévention de la glomérulosclérose observée au cours de l'évolution de néphropathies expérimentales ou humaines. Les modèles transgéniques sont un nouvel outil utile à la compréhension des mécanismes à l'origine des effets pro-fibrosants de l'angiotensine II et de l'endothéline. Chez le rat, la surexpression des gènes humains de la rénine et de l'angiotensinogène provoque une fibrose rénale indépendamment des variations de pression artérielle. Des résultats similaires ont été obtenus lors de la surexpression du gène de l'endothéline-1 chez la souris. Des souris transgéniques exprimant le gène de la luciférase sous le contrôle du promoteur de la chaîne  $\alpha 2$  du collagène de type I ont été étudiées. Dans cette souche de souris, l'augmentation d'expression de la luciférase rénale est un index précoce de la fibrose rénale. Lorsque ces animaux sont traités par un inhibiteur des NO synthases, l'élévation de l'acti-

tivité luciférase des artérioles préglomérulaires et des glomérules précède l'augmentation de la pression artérielle systolique et l'apparition des lésions histologiques. Le traitement par des antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou AT1 de l'angiotensine II prévient la synthèse de collagène I et la sclérose rénale lorsqu'il est administré en même temps que l'inhibiteur des NO synthases, indépendamment des variations de pression artérielle et entraîne une régression des lésions histologiques lorsqu'il est commencé tardivement. L'injection aiguë des peptides vasoactifs aux souris de cette souche démontre que l'effet pro-fibrosant de l'angiotensine II nécessite la participation ou la coopération de l'endothéline et du TGF- $\beta$ . Les données expérimentales les plus récentes suggèrent que les voies de transduction impliquées dans les effets trophiques des peptides vasoactifs sont multiples et font intervenir la transactivation des récepteurs des facteurs de croissance, l'activation de kinases cellulaires comme les MAP/ERKineses et la rho kinase.

### SUMMARY Vasoactive peptides and renal sclerosis in transgenic mice

Vasoactive peptides are implied in the development of renal sclerosis as evidenced by the efficiency of their antagonists in preventing glomerulosclerosis of experimental and human nephropathies. Genetically engineered models provide a new approach to investigate the mechanisms of the renal profibrotic actions of angiotensin II and endothelin. Overexpression of the human angiotensinogen and renin genes in rats induces renal sclerosis independently of changes in systemic hemodynamics. The same results are observed when the endothelin-1 gene is overexpressed in mice. Transgenic mice harboring the luciferase gene under the control of the collagen I- $\alpha 2$  chain promoter (procol $\alpha 2$ [1]) and made hypertensive by induction of nitric oxide (NO) deficiency were used to study the renal profibrotic actions of vasoactive peptides. In this strain of mice, luciferase activity is an early index

of renal fibrosis. Luciferase activity was increased in preglomerular arterioles and glomeruli when mice were deficient in NO. The pharmacological blockade of angiotensin II and endothelin prevented the development of renal sclerosis without modifying blood pressure. Moreover, when the endothelin receptor antagonist was administered after the development of renal fibrosis, preformed glomerulosclerosis partially regressed. Acute administration of vasoactive peptides and TGF- $\beta$  in transgenic procol $\alpha 2$ [1] mice showed that the angiotensin II activation of collagen I gene requires participation and/or cooperation of endothelin and TGF- $\beta$ . Recent data suggest that the profibrotic actions of vasoactive peptides also need the activation of EGF receptor, ERK and rho kinase pathways in renal and vascular cells.

Les lésions vasculaires rénales et glomérulaires sont des complications fréquentes de l'hypertension artérielle, aboutissant spontanément à une sclérose rénale (Weisstuch & Dworkin, 1992). Le développement de la fibrose rénale peut être favorisé par l'élévation de la tension pariétale s'exerçant sur les artérioles afférentes et les capillaires glomérulaires mais aussi par la synthèse locale de médiateurs, les deux mécanismes ne s'excluant pas l'un l'autre. De nombreux arguments plaident en faveur d'un effet profibrosant des peptides vasoconstricteurs tels que l'angiotensine II et l'endothéline-1. Ainsi, in vitro, l'angiotensine II stimule la synthèse des protéines de fibroblastes cardiaques en culture, en l'absence de tout stimulus mécanique (Brilla *et al.*, 1994). L'endothéline-1 possède des effets hypertrophants et hyperplasants dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules mésangiales, en culture, non soumis à un étirement passif ou à une élévation des forces de friction (Chua *et al.*, 1992; Simonson *et al.*, 1989). Dans plusieurs modèles d'hypertension artérielle expérimentale, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 limitent les lésions histologiques rénales sans réduire les chiffres de pression artérielle (Schiffrin *et al.*, 1999).

A partir de ces données, la question posée est de savoir si le développement et/ou la régression de la sclérose rénale au cours de l'hypertension artérielle expérimentale et humaine interviennent, au moins partiellement, indépendamment des changements hémodynamiques. Si la réponse à cette interrogation est positive, il s'ensuit que la stratégie thérapeutique actuelle de normalisation des chiffres de pression artérielle ne peut suffire à prévenir la néphroangiosclérose et la glomérulosclérose de l'hypertension artérielle et que de nouvelles approches pharmacologiques reposant sur une meilleure connaissance physiopathologique doivent être envisagées.

Afin d'appréhender les mécanismes à l'origine de l'action profibrosante rénale des peptides vasoactifs *in vivo*, l'une des approches possibles est l'utilisation de souris transgéniques surexprimant les gènes codant pour l'endothéline ou les différents composants du système rénine-angiotensine. Pour comparer les effets hémodynamiques et trophiques des peptides vasoactifs, un modèle de souris transgéniques exprimant le gène de la luciférase sous le contrôle du promoteur de la chaîne  $\alpha 2$  du collagène de type I s'est également révélé utile (Bou-Gharios *et al.*, 1996). Compte tenu des changements d'expression de l'ARNm de cette protéine, en fonction de l'existence ou non d'un processus de sclérose rénale, la mesure de l'activité luciférase dans les reins de cette souche de souris peut être utilisée comme un index précoce de la fibrose rénale dans l'hypertension artérielle expérimentale.

## SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE ET FIBROSE RÉNALE

L'implication du système rénine-angiotensine dans le développement de la fibrose rénale est suggérée par

l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs AT1 dans la prévention des lésions histologiques ou de leurs conséquences fonctionnelles (protéinurie, diminution du débit de filtration glomérulaire) dans certaines néphropathies expérimentales ou humaines (Anderson *et al.*, 1985). La preuve directe de l'implication de l'angiotensine II dans ce processus est apportée par la surexpression de gènes codant pour l'un ou l'autre des composants du système rénine-angiotensine. Parmi les nombreux modèles expérimentaux, l'un des plus significatifs est celui de la souris ou du rat doublement transgéniques exprimant les gènes humains de l'angiotensinogène et de la rénine. Ces animaux développent spontanément une hypertension artérielle et une sclérose rénale. Utilisés à une posologie appropriée, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion diminuent le degré de sclérose glomérulaire sans modifier la pression artérielle systolique des souris transgéniques (Kai *et al.*, 1998). Dans le même modèle appliqué au rat, les antagonistes des récepteurs de la l'angiotensine II sont également efficaces pour prévenir la sclérose rénale. A l'inverse, un traitement antihypertenseur puissant associant trois principes actifs n'inhibant pas le système rénine-angiotensine normalise la pression artérielle de ces animaux mais ne prévient ni la réaction inflammatoire précédant la sclérose rénale, ni la protéinurie secondaire à la glomérulosclérose (Mervaala *et al.*, 2000). Dans ce même modèle de néphropathie vasculaire et glomérulaire, un inhibiteur de la rénine (bloquant la production d'angiotensine II) mais aussi un antioxydant (supprimant les effets inflammatoires de l'angiotensine II) préviennent les altérations morphologiques et fonctionnelles rénales (Theuer *et al.*, 2002). Ainsi, le traitement préventif des effets inflammatoires via NF $\kappa$ B et profibrosants de l'angiotensine II limite les conséquences rénales d'une activation du système rénine-angiotensine, sans altérer directement l'action vasoconstrictrice systémique ou locale de l'angiotensine II.

Au cours de la néphropathie diabétique, la glomérulosclérose est partiellement prévenue par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Dans un travail récent, Huang *et al.* (2001) ont montré que la surexpression chez des souris génétiquement modifiées de l'expression de l'enzyme de conversion entraînait l'apparition d'une glomérulosclérose associée à une hypertension artérielle lors de l'induction d'un diabète par administration de streptozotocine. Ce résultat est d'autant plus intéressant qu'il est généralement admis que les concentrations locales d'angiotensine II dépendent du degré d'expression tissulaire de l'enzyme de conversion et que, chez l'Homme, le phénotype D/D caractérisé par des taux élevés de cette enzyme, est associé, pour certains, à une incidence élevée de complications rénales du diabète.

Le développement de la fibrose rénale interstitielle semble également favorisé par la synthèse locale d'angiotensine II. Ainsi, lorsqu'une obstruction urétérale unilatérale est induite chez des souris génétiquement modifiées, exprimant un nombre variable de copies du gène de l'angiotensinogène, le développement de la sclérose interstitielle est partiellement prévenu quand

l'expression de l'angiotensinogène est basse bien que la pression artérielle systémique ne diminue pas en parallèle (Fern *et al.*, 1999). L'ensemble de ces résultats suggère fortement que les modifications hémodynamiques, y compris locales, induites par l'angiotensine II ne sont pas directement responsables du remodelage artériolaire et glomérulaire aboutissant à la sclérose rénale dans un grand nombre de néphropathies expérimentales, qu'elles soient primitivement vasculaires, glomérulaires ou tubulo-interstitielles.

## ENDOTHÉLINE ET FIBROSE RÉNALE

Des modèles de souris transgéniques ont également été développés pour étudier le rôle de l'endothéline sur le développement de la sclérose rénale et son lien avec l'hypertension artérielle systémique. Quand l'endothéline-1 est surexprimée sous le contrôle d'un promoteur physiologique, les souris développent une glomérulosclérose et une fibrose interstitielle sans élévation simultanée de la pression artérielle (Hochoer *et al.*, 1997). En revanche, lorsqu'un régime riche en sodium est administré à ces animaux, une hypertension artérielle apparaît secondairement, vraisemblablement par un défaut d'adaptation rénale et par une modification de la relation pression de perfusion rénale/natriurèse (Shindo *et al.*, 2002). Un résultat similaire est obtenu avec le gène de l'endothéline-2 (Hochoer *et al.*, 1996). Ces données suggèrent que les effets rénaux, histologiques et fonctionnels, de l'endothéline aboutissant à une sclérose rénale sont, au moins partiellement, indépendants de son action pressive systémique. Ces données sont en accord avec la majorité des études pharmacologiques au cours desquelles les effets protecteurs contre la fibrose rénale, d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline ont été testés dans divers modèles d'hypertension artérielle expérimentale. En effet, à l'exception notable des modèles d'hypertension artérielle dépendant du sel (DOCA-sel et rat Dahl), dans ces situations physiopathologiques, les antagonistes de ces récepteurs ont protégé le rein de la sclérose mais étaient dépourvus d'effets antihypertenseurs (Chatziantoniou & Dussaule, 2000).

Dans notre laboratoire (Chatziantoniou *et al.*, 1998), la chronologie des événements rénaux induits par la carence en NO a pu être suivie de façon précise, en utilisant une lignée transgénique de souris exprimant les gènes de la luciférase et de la galactosidase sous le contrôle de deux séquences (-19,5 à -13,5 kb et -350 à +54 pb) du promoteur de la chaîne  $\alpha 2$  du collagène de type I (Rossert *et al.*, 1995). Le collagène de type I est peu ou n'est pas exprimé en conditions physiologiques dans les artérioles préglomérulaires et les glomérules mais est surexprimé lors du développement d'une néphroangiosclérose et/ou d'une glomérulosclérose (Yoshioka *et al.*, 1992; Morel-Maroger Striker *et al.*, 1984). Cette lignée rend possible l'étude de la synthèse de la chaîne  $\alpha 2$  de collagène de type I sans interférer avec l'expression de la protéine

native. Ainsi, les mesures d'activité luciférase ont permis d'étudier les mécanismes initiateurs de la synthèse de collagène I par le rein soumis à des conditions pathologiques. Plus spécifiquement, nous avons recherché quelle était l'influence de l'endothéline endogène dans l'apparition d'une néphroangiosclérose lors de la carence en NO.

Pour inhiber la production de NO, les souris ont reçu *per os* le NO nitro-L-arginine méthyl ester (L-NAME), un inhibiteur des NO synthases, pendant 14 semaines. À la dose de 20 mg/kg/jour, le L-NAME a entraîné une élévation de la pression artérielle systolique à partir de la sixième semaine. Lorsque les souris ont été traitées par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, le bosentan, simultanément avec le L-NAME, la pression artérielle est restée inchangée. Les artérioles afférentes et les glomérules ont été isolés après sacrifice des animaux, et l'activité luciférase a été mesurée dans ces tissus et dans l'aorte, et comparée à l'analyse histologique des reins. Avant même que la pression artérielle systolique n'augmente, la carence en NO a induit une élévation de l'activité luciférase dans les artérioles et les glomérules et ce plus précocement que dans l'aorte. Les lésions histologiques de sclérose rénale ne sont apparues qu'à partir de la dixième semaine, ce qui a confirmé l'intérêt de l'index d'activité luciférase pour juger de la chronologie des événements entre les modifications trophiques et les variations hémodynamiques systémiques. Le bosentan a totalement prévenu la synthèse de collagène I et limité les signes histologiques de glomérulosclérose. Ce résultat a été reproduit avec un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, le losartan, utilisé à une dose sans effet sur la pression artérielle systolique aux temps précoces de l'étude (Boffa *et al.*, 1999).

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de ces données. Dans ce modèle, le développement de la sclérose rénale et sa prévention sont, au moins partiellement, indépendants des variations hémodynamiques systémiques. Par ailleurs, le NO endogène prévient la synthèse rénale de collagène I. L'action bénéfique de cet autacotide s'explique par son effet inhibiteur sur l'action pro-fibrosante des peptides vasoconstricteurs, l'endothéline et l'angiotensine II. Ces résultats soulèvent également de nombreuses questions dont certaines ne sont pas résolues. Comment expliquer la similitude des effets des antagonistes de deux peptides vasoactifs distincts? Quelle est la part du facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF $\beta$ ) dans l'action pro-fibrosante de l'angiotensine II et de l'endothéline-1? Quelles voies de transduction cellulaires sont impliquées dans la synthèse de collagène sous l'effet des peptides vasoconstricteurs? L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de ces peptides ou d'inhibiteurs des voies de transduction qu'ils activent est-elle susceptible non seulement de prévenir, mais aussi de faire régresser la sclérose rénale?



## INTERACTIONS ENTRE L'ANGIOTENSINE II, L'ENDOTHÉLINE ET LE TGF $\beta$

Pour étudier les interactions *in vivo* entre l'angiotensine II et l'endothéline, de nouvelles expériences ont été réalisées. Des tranches de cortex de rein ont été incubées en présence d'angiotensine II. L'angiotensine II a entraîné une augmentation de l'activité luciférase, qui a été entièrement prévenue en présence d'un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II mais aussi d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline. De plus, l'excrétion urinaire d'endothéline, considérée comme un index de la production rénale de ce peptide, était élevée chez les animaux recevant le L-NAME. Cette synthèse rénale d'endothéline était de moindre amplitude lorsqu'un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II était administré simultanément au L-NAME. Des résultats similaires ont été notés dans des modèles physiopathologiques rénaux et vasculaires, caractérisés par une stimulation du système rénine-angiotensine. Ainsi, dans un modèle transgénique surexprimant les gènes de la rénine et de l'angiotensinogène, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline n'a pas eu d'effet sur l'hypertension artérielle mais a diminué l'intensité des lésions vasculaires et a amélioré le taux de survie des animaux (Luft *et al.*, 1999). La glomérulosclérose observée chez des rats, dans des modèles d'hypertension artérielle dépendant de l'angiotensine II, a été partiellement prévenue par un antagoniste de l'endothéline, par ailleurs sans effet sur la pression artérielle (Moreau *et al.*, 1997; Hérizi *et al.*, 1998).

L'ensemble de ces résultats fait évoquer l'implication de l'endothéline dans l'effet stimulant de l'angiotensine II sur la synthèse de collagène de type I et, plus généralement, sur les effets pro-fibrosants de ce peptide. Cependant, ces données ne suffisent pas à exclure le rôle du TGF $\beta$ , un puissant agent pro-fibrosant, dans la sclérose rénale induite par l'angiotensine II (Border & Noble, 1998). En utilisant la même souche de souris, nous avons montré que l'injection d'angiotensine II dans la circulation systémique entraînait une activation du gène de la chaîne  $\alpha 2$  du collagène de type I dans l'aorte et le cortex rénal, révélée par l'élévation de l'activité luciférase dans ces tissus. Lorsque les animaux étaient préalablement traités par un antagoniste des récepteurs AT1, l'activité luciférase, comme escompté, n'augmentait pas. Plus intéressante a été la mise en évidence d'un effet inhibiteur de l'activation du gène luciférase induite par l'angiotensine II par un chélateur de la forme active du TGF $\beta$ , la décorine, et par le bosentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline. Lorsque les mêmes expériences ont été reproduites en injectant l'endothéline-1, l'augmentation de l'activité luciférase était inhibée chez les rats pré-traités par le bosentan et non chez ceux ayant reçu l'antagoniste des récepteurs AT1 ou la décorine. De même, l'effet pro-fibrosant du TGF $\beta$  n'était inhibé que par son propre chélateur (Fakhouri *et al.*, 2001). Ces résultats, confrontés aux données précédentes, suggèrent que l'angiotensine II joue un rôle central dans le déve-

loppement de la fibrose rénale mais que son action sur la matrice extracellulaire nécessite la synthèse et la mise en jeu de l'endothéline et du TGF $\beta$ . Ces deux facteurs pro-fibrosants agiraient par des voies de transduction indépendantes (Fig. 1). L'étude de Kashiwagi *et al.* (2000) conforte cette hypothèse puisque chez des rats présentant une glomérulosclérose sous l'effet du L-NAME, ces auteurs ont mis en évidence une synthèse rénale accrue de TGF $\beta$ . Lorsque les animaux étaient traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste des récepteurs AT1, le développement de la sclérose rénale mais aussi la production pathologique de TGF $\beta$  étaient prévenus. Des travaux ultérieurs seront nécessaires pour démontrer l'action pro-fibrosante effective du TGF $\beta$  dans ce modèle en utilisant des antagonistes spécifiques de ce facteur de croissance.

## VOIES DE TRANSDUCTION DES PEPTIDES VASOACTIFS À L'ORIGINE DE LEUR EFFET PROFIBROSANT

Il est largement admis que les effets mitogènes de l'angiotensine II dans les cellules vasculaires impliquent la voie des MAP/ERKines. Cette voie est stimulée de façon aiguë ou chronique dans les modèles expérimentaux s'accompagnant d'une élévation des taux d'angiotensine II aussi bien dans l'aorte que dans les cellules mésangiales glomérulaires (Xu *et al.*, 1996; Hamaguchi *et al.*, 1998). Au cours de travaux réalisés avec la souche de souris procoll $\alpha 2$ , nous avons montré que l'action pro-

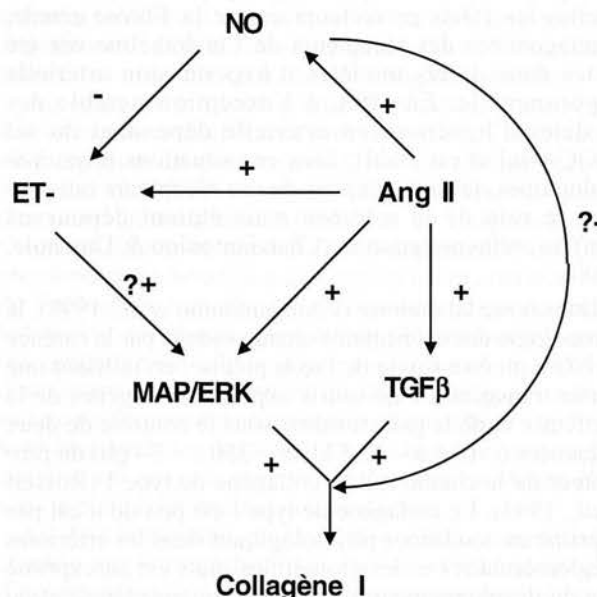


FIG. 1. — Schéma des interactions entre peptides vasoactifs, monoxyde d'azote (NO) et facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF $\beta$ ) régulant la synthèse rénale de collagène de type I.

fibrosante au moins en aigu de l'angiotensine II était dépendante de cette voie de transduction puisque des inhibiteurs de MAP/ERKinases aussi bien que du facteur de transcription AP1 prévenaient l'activation du gène de la luciférase, index de la synthèse de collagène (Tharaux *et al.*, 2000). Il est intéressant de noter qu'au cours de ces expériences, l'inhibition de NFκB s'est révélée sans influence sur la synthèse de collagène, ce qui suggère que les effets pro-fibrosants de l'angiotensine II ne sont pas seulement la conséquence de son action inflammatoire médiée par ce facteur de transcription. Dans des travaux récents, nous avons pu vérifier que l'endothéline (mais pas le TGFβ) empruntait également cette voie de transduction pour activer la synthèse de collagène dans l'aorte et le cortex rénal.

Si la voie MAP/ERKinase apparaît comme un effecteur final de l'effet sur la matrice extracellulaire des peptides vasoactifs, il subsiste de multiples interrogations à propos des étapes intermédiaires qui conduisent à l'activation de ces sérine-thréonine kinases. Parmi les hypothèses actuellement testées figurent la voie des petites protéines G (rhoA-rho kinase) d'autant que leur action sur la trophicité des cellules musculaires lisses a été récemment mise en évidence (Yamakawa *et al.*, 2000), et la voie des récepteurs à tyrosine kinase qui peuvent être transactivés par les peptides vasoactifs (Eguchi & Inagami, 2000). En outre, l'un d'entre eux, le récepteur du facteur de croissance épidermique, est impliqué dans le développement de la sclérose tubulo-interstitielle (Terzi *et al.*, 2000). L'intérêt de ces questions de physiologie cellulaire n'est pas uniquement théorique puisqu'une meilleure compréhension de ces mécanismes cellulaires intermédiaires pourrait conduire à l'utilisation de molécules innovantes dans la prévention et, si possible, la régression de la sclérose rénale.

## LA SCLÉROSE RÉNALE EST-ELLE RÉVERSIBLE ?

La prévention de la sclérose rénale s'observe lorsque les facteurs pro-fibrosants sont inhibés, qu'il s'agisse de peptides vasoactifs dont nous avons vu les effets paracrines, de facteurs de croissance ou de facteurs hémodynamiques. En revanche, pour qu'il y ait régression de la fibrose, le blocage de la synthèse de la matrice extracellulaire doit s'accompagner d'un phénomène de réparation cellulaire et extracellulaire. La compréhension de ces phénomènes reste rudimentaire mais les études tant cliniques qu'expérimentales montrent que ce double processus est possible (Fogo, 2000). Ainsi, à titre d'exemple, dans le modèle de carence en NO, lorsque le traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, le bosentan, n'intervient qu'à partir de la vingtième semaine d'administration de L-NAME, la sclérose glomérulaire est très évoluée. Pourtant, après dix semaines de traitement par le bosentan, le taux de survie des souris est amélioré de manière significative, et l'examen histologique met en évidence une régression de

l'index de glomérulosclérose par rapport à la date d'introduction du traitement. Comme escompté, l'activité luciférase diminue chez les animaux traités jusqu'aux valeurs des souris témoins. Cependant, la suppression de la synthèse de matrice en excès reflétée par cet index ne peut suffire à expliquer l'expansion des cellules glomérulaires et la disparition des dépôts glomérulaires de fibrose (Boffa *et al.*, 2001). La suppression de l'activité de l'endothéline intervient-elle directement dans ce remodelage ? Ou s'agit-il d'un processus de contre-régulation impliquant des systèmes indépendants des peptides vasoactifs comme le VEGF, les métalloprotéinases ou leurs inhibiteurs endogènes ? Le PAI-1 qui inhibe les facteurs activant le plasminogène et donc la fibrinolyse, et dont la synthèse est favorisée par l'angiotensine II pourrait-il être un lien entre l'inhibition de l'activité des peptides vasoactifs et la dégradation de la matrice (Fogo, 2000) ? Ces questions restent posées à l'heure actuelle et justifient de poursuivre les travaux expérimentaux sur ce thème pour mieux appréhender les mécanismes de cette réparation tissulaire. Les bénéfices thérapeutiques pourraient être considérables puisqu'au cours des néphropathies vasculaires et diabétiques, la découverte de l'insuffisance rénale est souvent tardive, lorsque les lésions scléreuses sont déjà installées. Plutôt que d'envisager seulement de limiter la progression de l'insuffisance rénale, le défi auquel nous serons confrontés dans les années à venir sera de faire régresser les lésions histologiques au cours des néphropathies chroniques pour éviter la survenue de leurs conséquences fonctionnelles.

## BIBLIOGRAPHIE

- Anderson S., Meyer T. W., Renke H. G., Brenner B. M., Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J. Clin. Invest.*, 1985, 76, 612-619.
- Boffa J. J., Tharaux P. L., Placier S., Ardaillou R., Dussaule J. C., Chatziantoniou C., Angiotensin II activates collagen type I gene in the renal vasculature of transgenic mice during inhibition of nitric oxide synthesis: Evidence for an endothelin-mediated mechanism. *Circulation*, 1999, 100, 1901-1908.
- Boffa J. J., Tharaux P. L., Dussaule J. C., Chatziantoniou C., Regression of renal vascular fibrosis by endothelin receptor antagonism. *Hypertension*, 2001, 37, 490-496.
- Border W. A., Noble N. A., Interactions of transforming growth factor-β and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 1998, 31, 181-188.
- Bou-Gharios G., Garrett L. A., Rossert J., Niederreither K., Eberspächer H., Smith C., Black C., Crombrughe B., A potent farupstream enhancer in the mouse pro alpha 2 (I) collagen gene regulates expression of reporter genes in transgenic mice. *J. Cell. Biol.*, 1996, 134, 1333-1344.
- Brilla C. G., Zhou G., Matsubara L., Weber K. T., Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: Response to angiotensin II and aldosterone. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1994, 26, 809-820.
- Chatziantoniou C., Boffa J. J., Ardaillou R., Dussaule J. C., Nitric oxide inhibition induces early activation of type I collagen gene in renal resistance vessels and glomeruli in transgenic mice: Role of endothelin. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 2780-2789.



- Chatziantoniou C., Dussaule J. C., Endothelin and renal vascular fibrosis: Of mice and men. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2000, 9, 31-36.
- Chua B. H., Krebs C. J., Chua C. C., Diglio C. A., Endothelin stimulates protein synthesis in smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.*, 1992, 262, E412-E416.
- Eguchi S., Inagami T., Signal transduction of angiotensin II type I receptor through receptor tyrosine kinase. *Regul. Pept.*, 2000, 91, 13-20.
- Fakhouri F., Placier S., Ardaillou R., Dussaule J. C., Chatziantoniou C., Angiotensin II activates collagen type I gene in the renal and aorta of transgenic mice through interaction with endothelin and TGF-beta. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 10, 2701-2710.
- Fern R. J., Yesko C. M., Thornhill B. A., Kim H. S., Smithies O., Chevalier R. L., Reduced angiotensinogen expression attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy in mice. *J. Clin. Invest.*, 1999, 103, 39-46.
- Fogo A. B., The role of angiotensin II and plasminogen activator inhibitor-1 in progressive glomerulosclerosis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000, 96, 2115-2120.
- Hamaguchi A., Kim S., Yano M., Yamanaka S., Iwao H., Activation of glomerular mitogen-activated protein kinases in angiotensin II-mediated hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998, 9, 372-80.
- Herizi A., Jover B., Bouriquet N., Mimran A., Prevention of the cardiovascular and renal effects of angiotensin II by endothelin blockade. *Hypertension*, 1998, 31, 10-14.
- Hoher B., Liefeldt L., Thone-Reineke C., Orzechowski H. D., Distler A., Bauer C., Paul M., Characterization of the renal phenotype of transgenic rats expressing the human endothelin-2 gene. *Hypertension*, 1996, 28, 196-201.
- Hoher B., Thone-Reineke C., Rohmeiss P., Schmager F., Slowinski T., Burst V., Siegmund F., Quertermous T., Bauer C., Neumayer H. H., Schleuning W. D., Theuring F., Endothelin-1 transgenic mice develop glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, and renal cysts but not hypertension. *J. Clin. Invest.*, 1997, 15, 1380-1389.
- Huang W., Gallois Y., Bouby N., Bruneval P., Heudes D., Belair M. F., Kregge J. H., Meneton P., Marre M., Smithies O., Alhenc-Glas F., Genetically increased angiotensin I-converting enzyme level and renal complications in the diabetic mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 13330-13334.
- Kai T., Kino H., Sugimura K., Shimada S., Kurooka A., Akamatsu K., Takenaka T., Fukamizu A., Murakami K., Ishikawa K., Katori R., Significant role of the increase in renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy and renal glomerular sclerosis in double transgenic Tsukuba hypertensive mice carrying both human renin and angiotensinogen genes. *Clin. Exp. Hypertens.* 1998, 20, 439-449.
- Kashiwagi M., Shinozaki M., Hirakata H., Tamaki K., Hirano T., Tokumoto M., Goto H., Okuda S., Fujishima M., Locally activated renin-angiotensin system associated with TGF-beta1 as a major factor for renal injury induced by chronic inhibition of nitric oxide synthase in rats. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000, 11, 616-624.
- Luft F. C., Mervaala E., Muller D. N., Gross V., Schmidt F., Park J. K., Schmitz C., Lippoldt A., Breu V., Dechend R., Dragun D., Schneider W., Ganten D., Haller H., Hypertension-induced end-organ damage: A new transgenic approach to an old problem. *Hypertension*, 1999, 33, 212-218.
- Mervaala E., Muller D. N., Schmidt F., Park J. F., Gross V., Bader M., Breu V., Ganten D., Haller H., Luft F. C., Blood pressure-independent effects in rats with renin and angiotensin genes. *Hypertension*, 2000, 35, 587-594.
- Moreau P., d'Uscio L. V., Shaw S., Takase H., Barton M., Luscher T. F., Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy: Reversal by ET (A)-receptor antagonist. *Circulation*, 1997, 96, 1593-1597.
- Morel-Maroger Striker L., Killen P. D., Chi E., Striker G. E., The composition of glomerulosclerosis: Studies in focal sclerosis, crescentic glomerulonephritis, and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lab. Invest.*, 1984, 5, 181-192.
- Rosser J. A., Garrett L. A., Regulation of type I collagen synthesis. *Kidney Int. Suppl.*, 1995, 49, S34-S38.
- Schiffrin E. L., Role of endothelin-1 in hypertension. *Hypertension*, 1999, 34, 876-881.
- Shindo T., Kurihara H., Maemura K., Kurihara Y., Ueda O., Suzuki H., Kuwaki T., Ju K.H., Wang Y., Ebihara A., Nishimatsu H., Moriyama N., Fukuda M., Akimoto Y., Hirano H., Morita H., Kumada M., Yazaki Y., Nagai R., Kimura K., Renal damage and salt-dependent hypertension in aged transgenic mice overexpressing endothelin-1. *J. Mol. Med.*, 2002, 80, 105-116.
- Simonson M. S., Wann S., Mene P., Dubyak G. R., Kester M., Nakazato Y., Sedor J. R., Dunn M. J., Endothelin stimulates phospholipase C, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange, c-Fos expression, and mitogenesis in rat mesangial cells. *J. Clin. Invest.*, 1989, 83, 708-712.
- Terzi F., Burtin M., Hektami M., Federici P., Grimber G., Brian P., Friedlander G., Targeted expression of a dominant-negative EGF-R in the kidney reduces tubulo-interstitial lesions after renal injury. *J. Clin. Invest.*, 2000, 166, 225-234.
- Tharaux P. L., Chatziantoniou C., Fakhouri F., Dussaule J. C., Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving the MAP/ER kinase pathway. *Hypertension* 2000, 36, 330-336.
- Theuer J., Dechend R., Muller D. N., Park J. K., Fiebeler A., Barta P., Ganten D., Haller H., Dietz R., Luft F. C., Angiotensin II induced inflammation in the kidney and in the heart of double transgenic rats. *BMC. Cardiovasc. Disord.*, 2002, 2, 3.
- Weisstuch J. M., Dworkin L. D., Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int. Suppl.*, 1992, 36, S33-S37.
- Yamakawa T., Tanaka S., Numaguchi K., Yamakawa Y., Motley E.D., Ichihara S., Inagami T., Involvement of Rho-kinase in angiotensin II-induced hypertrophy of rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 2000, 35, 313-318.
- Yoshioka K., Tohda M., Takemura T., Akano N., Matsubara K., Ooshima A., Maki S., Distribution of type I collagen in human kidney diseases in comparison with type III collagen. *J. Pathol.*, 1992, 162, 141-148.