

Le récepteur de la prorénine

Diane Bracquart, Christelle Cousin, Aurélie Contrepas et Geneviève Nguyen

INSERM Unité 833, Collège de France, 11 place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France

Auteurs correspondants : Diane Bracquart, diane.bracquart@college-de-france.fr ;
Christelle Cousin, christelle.cousin@college-de-france.fr

Reçu le 2 mars 2009

Résumé – Depuis ces vingt dernières années, le système rénine-angiotensine (SRA), connu jusqu'alors pour son rôle dans la régulation de la pression artérielle et de l'équilibre hydro-sodé, a été impliqué dans de nouveaux domaines, tels que le développement, l'inflammation et le remodelage cardiovasculaire. C'est une cible thérapeutique de choix, puisqu'il est impliqué dans un grand nombre de pathologies comme l'hypertension ou la néphropathie diabétique. Un regain d'intérêt pour le SRA est né de la commercialisation d'un inhibiteur de la rénine, mais aussi de la découverte d'un récepteur spécifique de la rénine et de la prorénine, qui apporte une nouvelle facette à ce système. Ces avancées suscitent de nombreuses réflexions sur les meilleurs moyens de bloquer le SRA.

Mots clés : Prorénine / récepteur de la prorénine / rénine / MAPK

Abstract – The prorenin receptor.

The renin-angiotensin system (RAS) is one of the most important systems in physiology and in pathology. The (pro)renin receptor [(P)RR] is a new component of the system that has attracted much attention, being potentially a new therapeutic target, because the binding of renin and of prorenin triggers the activation of the mitogen activated protein kinases p42/p44 and up-regulates the expression of profibrotic genes and because prorenin bound to (P)RR becomes catalytically active. The introduction of a renin inhibitor in the treatment of hypertension and of organ damages, together with the discovery of (P)RR, has revived the interest for the RAS and for potential new RAS blockers, in order to optimize RAS blockade in tissues.

Key words: Prorenin / prorenin receptor / renin / MAPK

Introduction

Le SRA est constitué d'une cascade de plusieurs acteurs (Figure 1) : la rénine clive son substrat spécifique l'angiotensinogène en angiotensine I (Ang I). L'Ang I est elle-même convertie en angiotensine II (Ang II) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'Ang I a une activité mineure et c'est l'Ang II qui est considérée comme le produit bioactif du système en se fixant à ses récepteurs transmembranaires AT₁ ou AT₂ (qui ont des rôles parfois antagonistes). *Via* le récepteur AT₁, l'Ang II a une action vasoconstrictrice et favorise l'élévation de la pression artérielle.

Il est actuellement admis que l'Ang II mesurée dans le plasma est issue en grande partie de la production d'Ang II tissulaire. En effet, il a été montré qu'en plus d'un système rénine-angiotensine circulant, il existe un système tissulaire présent dans de nombreux tissus comme le cerveau, le cœur, l'œil, le tissu adipeux ou le rein. Si on prend l'exemple du tissu cardiaque, tous les composants du SRA sont exprimés par les cardiomyocytes excepté la rénine (Dostal & Baker, 1999; Danser *et al.*, 1999; von Lutterotti *et al.*, 1994), pourtant nécessaire à la synthèse d'angiotensine I. La rénine est une enzyme de la famille des aspartyl-protéases, elle est d'abord synthétisée

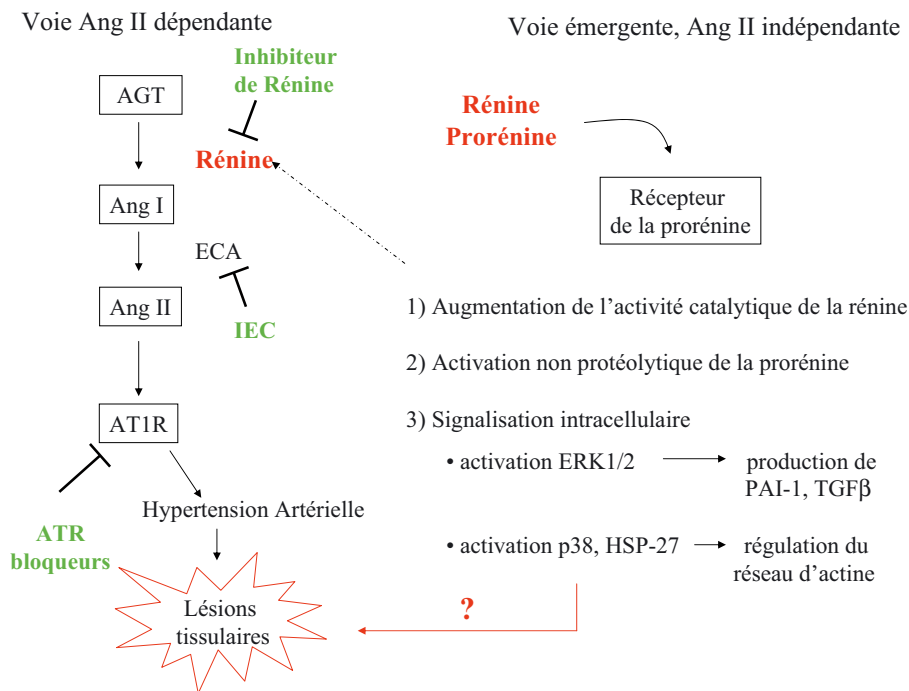


Fig. 1. Représentation schématique de la voie classique du système rénine-angiotensine et de la voie émergente, indépendante de l'angiotensine II et faisant intervenir le récepteur de la (pro)rénine. La liaison de la (pro)rénine au récepteur entraîne trois conséquences importantes (1), (2) et (3). Les thérapeutiques actuelles ciblant les voies classiques du SRA et émergentes sont également représentées. AGT : angiotensinogène ; Ang I : angiotensine I ; Ang II : angiotensine II ; AT1-R : *angiotensin II type-1 receptor* ; AT2-R : *angiotensin II type-2 receptor* ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; ERK1/2 : *extracellular regulated kinase 1/2* ; HRP : *Handle Region Peptide* ; HSP-27 : *heat shock protein-27* ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; PAI-1 : *plasminogen-activator inhibitor-1* ; TGFβ : *transforming growth factor β*.

sous la forme d'une proenzyme inactive qui comporte un prosegment de 43 acides aminés, la prorénine. La prorénine, produite dans de nombreux tissus et libérée dans la circulation, est activée par clivage de son prosegment dans le rein au niveau des cellules myoépithélioïdes de l'appareil juxtaglomérulaire par une enzyme encore non identifiée. La rénine ainsi activée est stockée dans des granules d'où elle est sécrétée vers la circulation sous l'influence de divers stimuli. Le terme (pro)rénine sera employé pour désigner conjointement la rénine et la prorénine.

La rénine tissulaire permettant la production d'angiotensine *in situ* serait donc d'origine plasmatique. Des expériences de néphrectomie chez le porc ou le rat indiquent une chute des concentrations cardiaque et plasmatique de rénine, d'Ang I et d'Ang II tandis que les concentrations d'angiotensinogène augmentent (Danser *et al.*, 1994 ; Katz *et al.*, 1997). Des souris doublement transgéniques surexprimant l'angiotensinogène et la prorénine d'origine humaine, cette dernière ne pouvant pas être activée par clivage de son prosegment, produisent cependant de l'Ang I, ce qui suggère que la prorénine elle-même peut

avoir une activité enzymatique (Methot *et al.*, 1999). Une autre étude sur des souris surexprimant de la prorénine humaine au niveau hépatique et de l'angiotensinogène humain au niveau cardiaque montre une hausse de la production cardiaque d'Ang I (Prescott *et al.*, 2002). Enfin, des rats transgéniques surexprimant la prorénine au niveau hépatique présentent des lésions cardiovasculaires sans modification de la pression artérielle (Véniant *et al.*, 1996).

Toutes ces observations suggèrent un rôle biologique pour la prorénine, longtemps considérée comme un peptide sans activité biologique propre, et soutiennent le concept d'un récepteur membranaire, tissulaire, séquestrant la rénine et la prorénine circulantes.

De nombreux candidats ont été identifiés et certains caractérisés.

Plusieurs sites de liaison de la (pro)rénine ont été décrits à partir de tissus de rat mais n'ont pas été caractérisés (Campbell *et al.*, 1994 ; Sealey *et al.*, 1996).

Une protéine de liaison de la rénine (*Renin Binding Protein*) identique à la N-acyl-D-glucosamine 2-épimérase et capable d'inhiber l'activité rénine *in vitro* fut identifiée, mais l'impact *in vivo* sur la

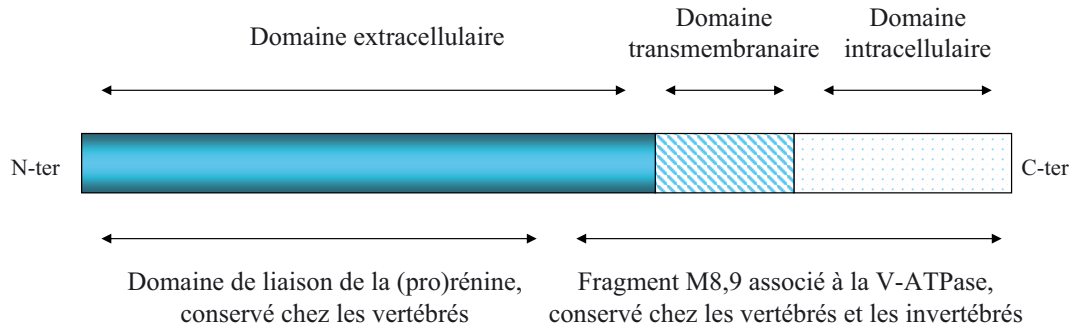


Fig. 2. Représentation schématique du récepteur de la (pro)rénine. Le (P)RR est composé d'une partie C-terminale intracellulaire associée à la V-ATPase et conservée chez les vertébrés et invertébrés, et d'un domaine N-terminal extracellulaire responsable de la liaison avec la (pro)rénine et conservé chez les vertébrés.

régulation du SRA chez des souris *RnBP^{-/-}* n'a pas été confirmé (Schmitz *et al.*, 2000; Takahashi *et al.*, 1992; Maru *et al.*, 1996).

À ce jour, seuls deux récepteurs de la (pro)rénine ont été caractérisés : le *Mannose-6-Phosphate/IGF2 Receptor* (M6PR/IGF2R) et le récepteur spécifique de la (pro)rénine.

Le récepteur mannose-6-phosphate

Le M6PR/IGF2R lie la rénine et la prorénine avec une affinité de l'ordre du nanomolaire. Les complexes formés de M6PR/rénine ou M6PR/prorénine sont internalisés en quelques minutes et la prorénine internalisée est activée par clivage de son prosegment. La liaison de la (pro)rénine au M6PR ne génère pas d'angiotensine, et la rénine (dérivée de la prorénine) est dégradée en quelques heures. Ce récepteur est considéré comme un mécanisme de clairance de la (pro)rénine (Saris *et al.*, 2001, 2002).

Le récepteur spécifique de la (pro)rénine : (P)RR

Identification

En 1996, Nguyen *et al.* ont identifié un site de liaison spécifique de la rénine en étudiant la fixation de rénine marquée à l'iode 125 sur des cellules mésangiales humaines. La liaison de la rénine provoque une augmentation de la sécrétion de l'inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) dans le milieu cellulaire des cellules mésangiales (Nguyen *et al.*, 1996).

Ce récepteur, cloné en 2002, a la capacité de lier la rénine et la prorénine avec une affinité identique de l'ordre du nanomolaire (Nguyen *et al.*, 2002), ce qui lui a valu sa dénomination de *ProRenin Receptor* ou (P)RR. Des études récentes indiquent que l'agoniste

endogène du récepteur serait la prorénine (Batenburg *et al.*, 2007). Le (ou les) site(s) d'interaction de la (pro)rénine au (P)RR n'a pas encore été identifié. Toutefois certains résultats suggèrent que le site actif de la rénine n'est pas le site de fixation au (P)RR. En effet, la prorénine, pour laquelle le site actif est masqué, peut se lier au (P)RR. De plus l'emploi d'inhibiteur du site actif de la rénine n'empêche pas la liaison de la (pro)rénine au (P)RR. Le récepteur de la (pro)rénine est une protéine de 350 acides aminés sans homologie avec une autre protéine connue. Son gène *ATP6AP2* est porté par le chromosome X au locus p11.4. Il est composé d'un seul domaine transmembranaire, d'un large domaine extracellulaire responsable de la liaison de la (pro)rénine, et d'un court domaine cytoplasmique de 20 acides aminés (Figure 2).

Un fragment de 8,9 kDa nommé M8,9 et correspondant aux domaines intracytoplasmique, transmembranaire et à une partie du domaine extracellulaire du (P)RR coprécipite avec une sous-unité de la proton-ATPase vacuolaire dans les cellules chromaffines des glandes médullosurrénales bovines (Ludwig *et al.*, 1998). La V-ATPase joue un rôle essentiel dans l'homéostasie cellulaire pH-métrique, pourtant la signification exacte de cette association M8,9/V-ATPase n'est pas encore connue.

La comparaison des séquences orthologues de (P)RR dans différentes espèces montre une forte homologie entre l'Homme, la souris, le rat, mais aussi le poulet, le xénope et *C. elegans* en particulier pour le fragment associé à la V-ATPase. De façon plus générale, ces études révèlent chez les vertébrés et les invertébrés une forte conservation de la partie C-terminale, alors que la partie N-terminale n'est conservée que chez les vertébrés. De surcroît, il n'y a qu'un seul gène correspondant au récepteur de la (pro)rénine et à la protéine M8,9, ce qui suggère que le gène actuel du (P)RR proviendrait de la fusion de deux gènes ancestraux : l'un codant pour le fragment associé à la V-ATPase et l'autre, plus contemporain,

codant pour la partie capable de lier la rénine et la prérénine.

Cette forte conservation du gène met en relief une fonction probablement très importante du récepteur.

Sites d'expression

Chez l'Homme, l'ARNm du récepteur est détecté en quantité dans le cerveau, le cœur, le placenta, et un peu moins dans le foie, le pancréas et le rein.

Chez l'Homme et le rat, des études d'immunocytochimie et d'hybridation *in situ* révèlent la présence du récepteur dans les cellules mésangiales et les podocytes du glomérule, les cellules basolatérales des tubules rénaux distaux et du canal collecteur, ainsi que dans les cellules musculaires lisses des artères du cortex rénal et des coronaires (Nguyen *et al.*, 1996, 2002; Luetscher *et al.*, 1985; Schefe *et al.*, 2006; Kaneshiro *et al.*, 2007).

Dans le cerveau de souris, l'ARNm du (P)RR est détecté dans le cortex, les cellules pyramidales, les noyaux relais thalamiques. La protéine est détectable dans les neurones au niveau des membranes et des vésicules synaptiques (A. Contrepass, communication personnelle).

Des études en immunocytochimie sur des cardiomyocytes de rats nouveaux-nés ont montré une localisation membranaire minoritaire du (P)RR (Saris *et al.*, 2006). Un autre groupe a détecté le récepteur dans les membranes cellulaires (plasmiques et d'organites) et le réticulum endoplasmique de cellules humaines (Schefe *et al.*, 2006).

Caractéristiques biochimiques

La liaison de la rénine et de la prérénine au récepteur implique trois conséquences importantes.

1. L'activité catalytique de la rénine est augmentée de quatre à cinq fois.
2. La prérénine est activée de façon non-protéolytique par un changement conformationnel (Nguyen *et al.*, 2002). En effet, la prérénine peut être activée de façon protéolytique par clivage de son prosegment, ce qui démasque son site actif. Cette activation qui est irréversible ne se produit que dans le rein au niveau des cellules myoépithélioïdes de l'appareil juxtaglomérulaire, qui libèrent la rénine sous sa forme active. Mais il a été montré que la prérénine peut également être activée par suite d'un changement conformationnel qui démasque le site actif de façon réversible (Derkx *et al.*, 1992).
3. Une voie de signalisation intracellulaire (Figure 1) indépendante de l'angiotensine II est activée. La liaison de rénine et de prérénine au récepteur dans

des cellules mésangiales provoque son activation par phosphorylation et une activation consécutive des MAP kinases ERK1/2 (*Extracellular Regulated Kinase 1 and 2*). Il en résulte une augmentation de l'expression de molécules pro-fibrosantes : TGF- β , PAI-1, collagène I et fibronectine, ainsi qu'une prolifération cellulaire. L'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et d'antagonistes des récepteurs AT1 et AT2 de l'angiotensine II n'abolissent pas les effets induits par la (pro)rénine; de même un siRNA ciblant le (P)RR empêche l'activation ERK1/2 et la hausse d'expression de TGF- β induites par la rénine. Ces résultats confirment que l'activation de cette nouvelle voie de signalisation intracellulaire est indépendante de l'angiotensine II et strictement due à l'activation de (P)RR par la rénine et la prérénine. (Nguyen *et al.*, 2002; Huang *et al.*, 2006; Huang *et al.*, 2007). Dans des cardiomyocytes de rats nouveaux-nés, l'activation du récepteur par la prérénine déclenche l'activation d'une MAPK p38 et d'une HSP27 impliquées dans la régulation de la polymérisation des fibres d'actine, ainsi que dans l'intégrité et la motilité cellulaires (Saris *et al.*, 2006).

Régulation

Schefe *et al.* (2006) ont récemment mis en évidence une nouvelle cascade de signalisation pour laquelle l'activation de (P)RR par la rénine provoque son interaction avec un facteur de transcription PLZF (*Promyelocytic Zinc Finger Protein*). PLZF subit ensuite une translocation nucléaire et se lie sur le promoteur de (P)RR. Cette interaction va réprimer l'expression de (P)RR, agissant ainsi comme une boucle de rétrocontrôle négatif du récepteur. De plus, une prolifération cellulaire et une diminution de l'apoptose médiées par PLZF en présence de rénine se produisent, sous-entendant une implication de (P)RR dans ces phénomènes.

Cette même équipe confirme ses résultats *in vitro* avec des souris PLZF^{-/-} en montrant une élévation de l'expression en ARN messager du (P)RR (Schefe *et al.*, 2006).

Une étude sur le modèle de rat Goldblatt hypertendu démontre une élévation de rénine et de prérénine plasmatique ainsi que de rénine rénale. Simultanément, une élévation de l'expression de (P)RR dans le rein, accompagnée de lésions de cet organe, est observée, ce qui contredirait l'existence d'un rétrocontrôle négatif du récepteur par la rénine (Krebs *et al.*, 2007).

Conséquences physiopathologiques

Chez l'Homme normal, le rapport prérénine/rénine plasmatique est de 70 à 90 %. Ce ratio peut atteindre 95 % chez la femme enceinte ou le sujet

diabétique. Chez ces derniers, les taux de prorénine sont corrélés à l'apparition de lésions rénales et rétinienne (Luetscher *et al.*, 1985). La surveillance des taux de prorénine a ainsi été proposée comme marqueur prédictif d'atteintes microvasculaires liées au diabète (Deinum *et al.*, 1999). La raison de cette augmentation de synthèse de prorénine est encore inconnue. D'autre part, l'étude de souris doublement transgéniques, surexprimant l'angiotensinogène et la prorénine mutée non activable par clivage protéolytique, montre que celle-ci est capable de générer de l'angiotensine I, suggérant qu'elle n'est donc pas totalement inactive (Methot *et al.*, 1999). La surexpression de la prorénine au niveau hépatique chez des souris a induit une augmentation de la synthèse cardiaque d'Ang I (Prescott *et al.*, 2002), ainsi que des lésions rénales et une hypertrophie cardiaque sévère, malgré une pression artérielle normale et un taux plasmatique d'Ang II normal (Véniant *et al.*, 1966). Ces observations suggèrent que la prorénine pourrait avoir une fonction en dépit de son absence d'activité enzymatique, et que cette fonction pourrait être en rapport avec l'augmentation de son activité catalytique lorsqu'elle se lie à son récepteur (Nguyen *et al.*, 2002).

Pathologies cardiovasculaires

L'expression du (P)RR humain dans les cellules musculaires lisses chez des rats transgéniques induit une hypertension modérée et une augmentation de la fréquence cardiaque, suggérant un rôle direct de (P)RR dans la survenue de l'hypertension artérielle (Burcklé *et al.*, 2006).

De plus, des arguments en faveur d'un impact du (P)RR dans les pathologies cardiaques sont apportés par des études menées chez des rats spontanément hypertendus. Ces derniers présentent une augmentation de l'expression cardiaque de (P)RR associée à une fibrose, une augmentation de l'activité du SRA cardiaque et de l'activation non-protéolytique de la (pro)rénine (Ichihara *et al.*, 2006).

Pathologies rénales

La surexpression ubiquitaire du récepteur de la (pro)rénine induit la survenue d'une glomérulo-sclérose et d'une protéinurie, en l'absence d'hypertension ou de diabète (Kaneshiro *et al.*, 2007). La surexpression de (P)RR serait également responsable d'une augmentation de l'expression de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX2), provoquant une hyperfiltration glomérulaire qui déclenche et aggrave la néphropathie diabétique (Kaneshiro *et al.*, 2006).

Dans des modèles d'hémi-néphrectomie diabétique, l'administration d'un peptide présumé bloqueur

du (P)RR, le HRP (*Handle Region Peptide*), a des conséquences surprenantes, en prévenant la protéinurie et la glomérulo-sclérose. Ces résultats suggèrent que l'activation du (P)RR et l'activation non-protéolytique de la prorénine sont des déterminants majeurs de la néphropathie diabétique (Ichihara *et al.*, 2004).

Des rats transgéniques qui surexpriment la rénine de souris TG(mRen-2)27 sont hypertendus et lorsqu'ils sont traités par un inhibiteur de la rénine, ils présentent une nette amélioration de leur fonction rénale, associée à une diminution de l'expression de TGF- β , de collagène 1 et de (P)RR dans le cortex rénal (Feldman *et al.*, 2008).

Enfin chez les rats Goldblatt hypertendus, les ARNm de la rénine et du récepteur de la (pro)rénine augmentent. Les animaux traités par un anti-hypertenseur montrent la même augmentation, ainsi que des atteintes rénales indépendantes de l'Ang II (Krebs *et al.*, 2007).

Tous ces résultats indiquent que le (P)RR joue un rôle important dans les pathologies rénales.

Pathologies oculaires

Trois maladies oculaires ont montré une implication du (P)RR : l'uvéite induite par endotoxine; la rétinopathie du prématuré; la néovascularisation choroïdale induite par laser.

L'uvéite est une maladie qui conduit à de sévères pertes de vision, voire à la cécité. Cette pathologie peut être reproduite par administration intrapéritonéale de lipopolysaccharide (LPS) qui induit l'expression de nombreux médiateurs d'inflammation, comme l'interleukine-6, le *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). La présence de ces médiateurs inflammatoires participe au développement de l'uvéite qui provoque une rupture de la barrière sanguine oculaire, une infiltration des leucocytes dans l'humeur vitrée et la fuite des protéines dans la chambre antérieure de l'oeil. L'inflammation de l'uvéite est inhibée par des antagonistes du récepteur AT1 de l'Ang II. L'administration du HRP, l'antagoniste du (P)RR, supprime l'infiltration rétinienne de leucocytes et réduit l'expression des molécules inflammatoires (Satofuka *et al.*, 2006).

La rétinopathie du prématuré résulte d'une désorganisation de la croissance des vaisseaux sanguins de la rétine, entraînant son décollement. Elle peut se résoudre spontanément, mais peut également entraîner la cécité dans les cas les plus graves. On peut reproduire cette pathologie de manière expérimentale chez des souris C57BL/6 en élevant des mères et leur portée dans un environnement enrichi en oxygène (80 %) du 7^e jour postnatal (P7) à P12, ce qui provoque la formation de zones non vascularisées

sur la rétine. Les portées et leurs mères sont ensuite replacées en normoxie, pour 5 jours, ce qui induit une ischémie. En réponse à cette ischémie, de nouveaux vaisseaux apparaissent pour compenser le manque d'oxygène, on parle de néovascularisation rétinienne. Il a été montré récemment que des bloqueurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine avaient un effet inhibiteur sur la néovascularisation rétinienne dans le modèle murin d'ischémie rétinienne (Nagai *et al.*, 2005). Il semble donc légitime d'étudier le rôle de (P)RR et de la prorénine dans cette pathologie. L'équipe de Satofuka a montré que l'injection de HRP durant la phase de normoxie atténuait significativement la néovascularisation rétinienne en diminuant l'adhésion leucocytaire et l'expression de facteurs de croissance endothéliaux, tels que VEGF, VEGFR-1 et 2 ou ICAM-1 (Satofuka *et al.*, 2007).

La néovascularisation choroïdale se caractérise par le développement anormal des vaisseaux sanguins sous la partie centrale de la rétine, appelée *macula lutea* ou tache jaune. L'atteinte de ces vaisseaux entraîne un processus de cicatrisation responsable de la destruction de la vision centrale. Cette pathologie est reproduite chez l'animal par une photocoagulation de la rétine au laser, ce qui entraîne une prolifération des vaisseaux de la choroïde. Le traitement chronique avec le HRP réduit l'infiltration macrophagique et a des effets bénéfiques supérieurs à ceux obtenus avec des bloqueurs des récepteurs AT1 (Satofuka *et al.*, 2008).

Dans leur ensemble, ces résultats indiquent un rôle décisif de la prorénine et du (P)RR dans ces pathologies oculaires (Wilkinson-Breka *et al.*, 2008).

Invalidation, mutation du gène du (P)RR et propriétés inattendues

Une mutation du gène codant pour (P)RR chez le poisson zèbre est associée à une absence de pigmentation, un sous-développement du foie et des viscères, une diminution de la taille de la tête ainsi qu'à une nécrose du système nerveux central, menant à la mort de l'embryon avant la fin de l'embryogenèse (Amsterdam *et al.*, 2004).

Chez l'Homme une mutation du gène *(P)RR* entraîne un retard mental et une épilepsie (Ramser *et al.*, 2005). Cette mutation du récepteur est associée à une absence de signalisation ERK1/2 qui est importante pour la consolidation de la mémoire et sa potentialisation à long terme (Adams *et al.*, 2002).

Les thérapeutiques actuelles

Le blocage du système rénine-angiotensine est depuis de nombreuses années une thérapeutique clé dans la lutte contre l'hypertension artérielle et le diabète.

La première classe thérapeutique introduite en clinique fut celle des IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), il y a maintenant 25 ans. Les IEC ont montré leur efficacité dans le traitement de l'hypertension artérielle, avec de surcroît, un effet cardio- et néphro-protecteur. L'effet secondaire majeur de cette classe thérapeutique est l'apparition d'une toux irritative chez 5 à 10 % des patients.

La seconde classe thérapeutique, apparue il y a près de 10 ans, est celle des antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine, communément appelés sartans ou ARA2. Ces molécules préviennent également la dégradation fonctionnelle rénale dans la néphropathie diabétique (Kresinski *et al.*, 2006).

Enfin la dernière classe thérapeutique mise sur le marché est celle des inhibiteurs de la rénine. La rénine qui contrôle l'étape limitante du SRA, est reconnue depuis longtemps comme une cible thérapeutique de choix pour bloquer le SRA à son origine. La pepsstatine fut l'un des premiers inhibiteurs utilisés dans les années 70. Elle n'a pas été commercialisée car elle est inactive par voie orale. Mais les recherches ne se sont pas arrêtées et ont abouti à la commercialisation récente de l'Aliskiren. Cette molécule a un effet anti-hypertenseur comparable à celui des IEC ou des ARA2 et certains arguments expérimentaux suggèrent que l'inhibition de la rénine pourrait s'avérer une meilleure stratégie pour réguler le SRA ; en effet, l'administration d'Aliskiren s'accompagne d'une vasodilatation rénale plus importante que celle observée avec les IEC (Fisher *et al.*, 2008).

Les thérapeutiques potentielles

Étant donné les caractéristiques du (P)RR : augmentation de la génération d'angiotensine et augmentation de la synthèse de protéines profibrotiques, il est possible qu'un antagoniste de (P)RR capable de bloquer la liaison et l'activation de la (pro)rénine ait des avantages supplémentaires sur les autres bloqueurs du SRA. De nombreuses études sont en cours afin d'établir le rôle physiopathologique de (P)RR dans les atteintes cardiovasculaires et rénales de l'hypertension et du diabète et donc sur le bien-fondé de la mise au point d'un tel antagoniste.

Conclusion

La découverte du récepteur de la prorénine permet de présenter la rénine comme une hormone et non plus comme une simple enzyme et aussi d'attribuer à présent une fonction biologique à la prorénine (Ludwig *et al.*, 1998).

Les données expérimentales *in vivo* s'accumulent et semblent confirmer l'implication directe de (P)RR dans les fibroses rénales et cardiaques.

L'invalidation conditionnelle de (P)RR ou bien la mise au point d'un inhibiteur spécifique devraient confirmer le rôle de (P)RR dans les pathologies cardiovasculaires, rénales et dans le diabète.

Remerciements. Le travail de Christelle Cousin est financé par un contrat CIFRE No. 080744 en collaboration avec l'Institut de Recherche Servier. Diane Bracquart bénéficie de l'attribution d'une allocation doctorale Région Ile-de-France.

Références

- Adams J.P., Sweatt J.D., Molecular psychology : roles for the ERK MAP kinase cascade in memory. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2002, 42, 135-163.
- Amsterdam A., Nissen R.M., Sun Z., Swindell E.C., Farrington S., Hopkins N., Identification of 315 genes essential for early zebrafish development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101, 12792-12797.
- Batenburg W.W., Krop M., Garrelds I.M., de Vries R., de Bruin R.J., Burcklé C.A., Müller D.N., Bader M., Nguyen G., Danser A.H., Prorenin is the endogenous agonist of the (pro)renin receptor. Binding kinetics of renin and prorenin in rat vascular smooth muscle cells overexpressing the human (pro)renin receptor. *J Hyperten.*, 2007, 25, 2441-2453.
- Burcklé C.A., Jan Danser A.H., Müller D.N., Garrelds I.M., Gasc J.M., Popova E., Plehm R., Peters J., Bader M., Nguyen G., Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. *Hypertension*, 2006, 47, 552-556.
- Campbell D.J., Valentijn A.J., Identification of vascular renin-binding proteins by chemical cross-linking : inhibition of binding of renin by renin inhibitors. *J Hypertens*, 1994, 12, 879-890.
- Danser A.H., van Kats J.P., Admiraal P.J., Derckx F.H., Lamers J.M., Verdouw P.D., Saxena P.R., Schalekamp M.A., Cardiac renin and angiotensins. Uptake from plasma versus *in situ* synthesis. *Hypertension*, 1994, 24, 37-48.
- Danser A.H., Saris J.J., Schuijt M.P., van Kats J.P., Is there a local renin-angiotensin system in the heart? *Cardiovasc Res*, 1999, 44, 252-265.
- Deinum J., Rønne B., Mathiesen E., Derckx F.H., Hop W.C., Schalekamp M.A., Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1999, 42, 1006-1010.
- Derckx F.H., Deinum J., Lipovski M., Verhaar M., Fischli W., Schalekamp M.A., Nonproteolytic "activation" of prorenin by active site-directed renin inhibitors as demonstrated by renin-specific monoclonal antibody. *J Biol Chem*, 1992, 267, 22837-22842.
- Dostal D.E., Baker K.M., The cardiac renin-angiotensin system : conceptual, or a regulator of cardiac function? *Circ Res*, 1999, 1, 85, 643-650.
- Feldman D.L., Jin L., Xuan H., Contrepas A., Zhou Y., Webb R.L., Mueller D.N., Feldt S., Cumin F., Maniara W., Persohn E., Schuetz H., Jan Danser A.H., Nguyen G., Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension*, 2008, 52, 130-136.
- Fisher N.D., Jan Danser A.H., Nussberger J., Dole W.P., Hollenberg N.K., Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation*, 2008, 117, 3199-3205.
- Huang Y., Wongamorntham S., Kasting J., McQuillan D., Owens R.T., Yu L., Noble N.A., Border W., Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int*, 2006, 69, 105-113.
- Huang Y., Noble N.A., Zhang J., Xu C., Border W.A., Renin-stimulated TGF-beta1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int*, 2007, 72, 45-52.
- Ichihara A., Hayashi M., Kaneshiro Y., Suzuki F., Nakagawa T., Tada Y., Koura Y., Nishiyama A., Okada H., Uddin M.N., Nabi A.H., Ishida Y., Inagami T., Saruta T., Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest*, 2004, 114, 1128-1135.
- Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T., Sakoda M., Suzuki F., Nakagawa T., Nishiyama A., Inagami T., Hayashi M., Nonproteolytic activation of prorenin contributes to development of cardiac fibrosis in genetic hypertension. *Hypertension*, 2006, 47, 894-900.
- Kaneshiro Y., Ichihara A., Takemitsu T., Sakoda M., Suzuki F., Nakagawa T., Hayashi M., Inagami T., Increased expression of cyclooxygenase-2 in the renal cortex of human prorenin receptor gene-transgenic rats. *Kidney Int*, 2006, 70, 641-646.
- Kaneshiro Y., Ichihara A., Sakoda M., Takemitsu T., Nabi A.H., Uddin M.N., Nakagawa T., Nishiyama A., Suzuki F., Inagami T., Itoh H., Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro)renin receptor-transgenic rats. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18, 1789-1795.
- Katz S.A., Opsahl J.A., Lunzer M.M., Forbis L.M., Hirsch A.T., Effect of bilateral nephrectomy on active renin, angiotensinogen, and renin glycoforms in plasma and myocardium. *Hypertension*, 1997, 30, 259-66.
- Krebs C., Hamming I., Sadaghiani S., Steinmetz O.M., Meyer-Schwesinger C., Fehr S., Stahl R.A., Garrelds

- I.M., Danser A.H., van Goor H., Contrepas A., Nguyen G., Wenzel U., Antihypertensive therapy upregulates renin and (pro)renin receptor in the clipped kidney of glodblatt hypertensive rats. *Kidney Int*, 2007, 72, 725-730.
- Krzesinski J.M., Montrieux C.h., Scheen A.J., Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blocker in cardiovascular and renal pathology in 2006 : what does EBM teach us? *Rev Med Liège*, 2006, 61, 414-422.
- Ludwig J., Kerscher S., Brandt U., Pfeiffer K., Getlawi F., Apps D.K., Schägger H., Identification and characterization of a novel 9.2-kDa membrane sector-associated protein of vacuolar proton-ATPase from chromaffin granules. *J Biol Chem*, 1998, 273, 10939-10947.
- Luetscher J.A., Kraemer F.B., Wilson D.M., Schwartz H.C., Bryer-Ash M., Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med*, 1985, 312, 1412-1417.
- Maru I., Ohta Y., Murata K., Tsukada Y., Molecular cloning and identification of N-acyl-D-glucosamine 2-epimerase from porcine kidney as a renin-binding protein. *J Biol Chem.*, 1996, 271, 16294-16299.
- Methot D., Silversides D.W., Reudelhuber T.L., *In vivo* enzymatic assay reveals catalytic activity of the human renin precursor in tissues. *Circ Res*, 1999, 84, 1067-1072.
- Nagai N., Noda K., Urano T., Selective suppression of pathologic, but not physiologic, retinal neovascularization by blocking the angiotensin II type 1 receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46, 1078-1084.
- Nguyen G., Delarue F., Berrou J., Rondeau E., Sraer J.D., Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int*, 1996, 50, 1897-1903.
- Nguyen G., Delarue F., Burcklé C., Bouzahir L., Giller T., Sraer J.D., Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest*, 2002, 109, 1417-1427.
- Prescott G., Silversides D.W., Reudelhuber T.L., Tissue activity of circulating prorenin. *Am J Hypertens*, 2002, 15, 280-285.
- Ramser J., Abidi F.E., Burckle C.A., Lenski C., Toriello H., Wen G., Lubs H.A., Engert S., Stevenson R.E., Meindl A., Schwartz C.E., Nguyen G., A unique exonic splice enhancer mutation in a family with X-linked mental retardation and epilepsy points to a novel role of the renin receptor. *Hum Mol Genet*, 2005, 14, 1019-1027.
- Saris J.J., Derkx F.H., De Bruin R.J., Dekkers D.H., Lamers J.M., Saxena P.R., Schalekamp M.A., Jan Danser A.H., High-affinity prorenin binding to cardiac man-6-P/IGF-II receptors precedes proteolytic activation to renin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280, H1706-1715.
- Saris J.J., van den Eijnden M.M., Lamers J.M., Saxena P.R., Schalekamp M.A., Danser A.H., Prorenin-induced myocyte proliferation : no role for intracellular angiotensin II. *Hypertension*, 2002, 39, 573-577.
- Saris J.J., t'Hoen P.A., Garrelds I.M., Dekkers D.H., den Dunnen J.T., Lamers J.M., Jan Danser A.H., Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II. *Hypertension*, 2006, 48, 564-571
- Satofuka S., Ichihara A., Nagai N., Yamashiro K., Koto T., Shinoda H., Noda K., Ozawa Y., Inoue M., Tsubota K., Suzuki F., Oike Y., Ishida S., Suppression of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis by inhibiting nonproteolytic activation of prorenin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47, 2686-2692.
- Satofuka S., Ichihara A., Nagai N., Tsubota K., Itoh H., Ishida S., Role of nonproteolytically activated prorenin in pathologic, but not physiologic, retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48, 422-429.
- Satofuka S., Ichihara A., Nagai N., Noda K., Ozawa Y., Fukamizu A., Tsubota K., Itoh H., Oike Y., Ishida S., (Pro)renin receptor promotes choroidal neovascularization by activating its signal transduction and tissue renin-angiotensin system. *Am J Pathol*, 2008, 173, 1911-1918.
- Scheffé J.H., Menk M., Reinemund J., Effertz K., Hobbs R.M., Pandolfi P.P., Ruiz P., Unger T., Funke-Kaiser H., A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein. *Circ Res*, 2006, 99, 1355-66.
- Schmitz C., Gotthardt M., Hinderlich S., Leheste J.R., Gross V., Vorum H., Christensen E.I., Luft F.C., Takahashi S., Willnow T.E., Normal blood pressure and plasma renin activity in mice lacking the renin-binding protein, a cellular renin inhibitor. *J Biol Chem*, 2000, 275, 15357-15362
- Sealey J.E., Catanzaro D.F., Lavin T.N., Gahnem F., Pitarresi T., Hu L.F., Laragh J.H., Specific prorenin/renin binding (ProBP). Identification and characterization of a novel membrane site. *Am J Hypertens*, 1996, 9, 491-502.
- Takahashi S., Inoue H., Miyake Y., The human gene for renin-binding protein. *J Biol Chem*, 1992, 267, 13007-13013.
- Véniant M., Ménard J., Bruneval P., Morley S., Gonzales M.F., Mullins J., Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver. *J Clin Invest*, 1996, 98, 1966-1970.
- von Lutterotti N., Catanzaro D.F., Sealey J.E., Laragh J.H., Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissues. A review of experimental evidence. *Circulation*, 1994, 89, 458-470.
- Wilkinson-Berka J.L., Prorenin and the (pro)renin receptor in ocular pathology. *Am J Pathol*, 2008, 173, 1591-1594.