Un récepteur membranaire pour la rénine : et l'enzyme devient hormone

Geneviève Nguyen, Céline Burcklé, Jean-Daniel Sraer

➤ Le système rénine-angiotensine (SRA) est connu de longue date pour son rôle essentiel dans le contrôle du tonus vasculaire, de la pression artérielle et de la balance hydro-sodée. Plus récemment, de nombreux travaux ont démontré l'implication du SRA dans d'autres processus physiologiques et pathologiques tels que le développement, le remodelage tissulaire, l'inflammation, l'hypertrophie cardiaque et vasculaire [1, 2]. Ces dernières années, un nouveau concept a émergé, indiquant que ces effets sont en relation avec un SRA spécifiquement tissulaire, indépendant du SRA circulant. En ce qui concerne le système cardiovasculaire, de nombreux arguments cliniques, pharmacologiques et expérimentaux ont montré un effet bénéfique des antagonistes du SRA sur la structure et la fonction cardiovasculaires, effet indépendant de l'action anti-hypertensive de ces molécules [3, 4].

Le rein est considéré comme l'unique organe de synthèse et de sécrétion de rénine active et la rénine trouvée dans d'autres organes proviendrait d'une capture plasmatique [5]. Des données récentes suggèrent non seulement que la rénine a des effets cellulaires indépendants de ceux de l'angiotensine II (Ang II) [6], mais également que la pro-rénine possède une activité catalytique avant tout clivage en rénine [7]. Ces observations expliquent que des équipes aient cherché un récepteur cellulaire de la rénine. Plusieurs sites de fixation de la rénine ont été décrits [8, 9]. Très

récemment, un groupe hollandais a montré que la rénine et la pro-rénine se fixent au récepteur mannose-6-phosphate et que cette fixation est suivie d'une internalisation puis d'une activation de la pro-rénine [10, 11].

Notre groupe a cloné récemment un récepteur fonctionnel de la rénine [12]. En criblant une banque d'expression de rein humain avec de la rénine marquée, nous avons isolé un ADN complémentaire codant pour une protéine de 350 acides aminés n'ayant aucune homologie avec d'autres protéines connues. La transfection stable de cette séquence dans des cellules qui en sont dépourvues confère à celles-ci la capacité de fixer spécifiquement la rénine et la pro-rénine. La fixation de la rénine et de la pro-rénine à ce récepteur est associée à deux événements majeurs : d'une part, une augmentation de l'activité catalytique de la rénine pour son substrat, l'angiotensinogène, et l'apparition d'une activité catalytique de la pro-rénine fixée, identique à celle de la rénine ; d'autre part, une activation des MAP-kinases ERK1/2 (*extracellular regulated kinases*) dont on connaît le rôle dans les processus de différenciation, d'hypertrophie et de prolifération cellulaires.

L'ARN messager de ce récepteur est très abondamment exprimé dans le cœur, le cerveau et le placenta, et, à un moindre degré, dans le rein, le foie et le pancréas. L'analyse immuno-histochimique de coupes de cœur et de rein humains normaux montre que le récepteur de la

Insert U.489,
Hôpital Tenon,
4 rue de la Chine,
75020 Paris, France.

rénine est présent dans les artères coronaires et rénales, ainsi que

dans les glomérules. Le récepteur est associé aux cellules musculaires lisses vasculaires et aux cellules mésangiales glomérulaires, mais pas aux cellules endothéliales.

L'augmentation de l'activité catalytique de la rénine et le démasquage d'une activité enzymatique de la pro-rénine, immobilisée à la surface cellulaire, pourraient avoir un retentissement fonctionnel maximal dans les cellules musculaires lisses : la conversion de l'angiotensine I en Ang II serait plus efficace du fait de la proximité de l'enzyme de conversion membranaire et les effets biologiques de l'Ang II, engendrée au voisinage des ses récepteurs, seraient optimisés.

Chez des souris dont les gènes du SRA ont été invalidés et chez des rats exprimant le transgène de la pro-rénine dans le foie, il existe des anomalies cardiovasculaires sévères associées à une fibrose tissulaire en l'absence même d'hypertension artérielle (pour revue, voir [12]). L'activation de ERK1/2, constatée *in vitro* après fixation de la rénine sur son récepteur, suggère un rôle des MAP-kinases dans ces modèles expérimentaux.

En conclusion, la découverte de ce récepteur élève la rénine au statut d'hormone. Il est responsable d'effets cellulaires directs de la rénine et poten-

tialise la production d'Ang II à la surface cellulaire. Cette observation devrait permettre la mise au point de molécules capables de bloquer spécifiquement ce système au niveau cellulaire sans interférer avec le système rénine-angiotensine circulant. ♦

A renine membrane receptor : and the enzyme became hormone

RÉFÉRENCES

1. Tamura T, Said S, Harris J, Lu W, Gerdes AM. Reverse modeling of cardiac myocyte hypertrophy in hypertension and failure by targeting of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2000 ; 102 : 253-9.
2. Guron G, Friberg P. An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for renal development. *J Hypertens* 2000 ; 181 : 23-37.
3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 145-53.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-60.
5. Danser AJH, Van Kats JP, Admiraal PJJ, et al. Cardiac renin and angiotensins. Uptake from plasma versus *in situ* synthesis. *Hypertension* 1994 ; 24 : 37-48.
6. Nguyen G, Delarue F, Berrou J, Rondeau E, Sraer JD. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 1897-903.
7. Methot D, Silversides DW, Reudelhuber TL. *In vivo* enzymatic assay reveals catalytic activity of the human renin precursor in tissues. *Circ Res* 1999 ; 84 : 1067-72.
8. Campbell DJ, Valentijn AJ. Identification of vascular renin binding proteins by chemical cross-linking: inhibition of binding of renin by renin inhibitors. *J Hypertens* 1994 ; 12 : 879-90.
9. Sealey JE, Catanzaro DF, Lavin TN, et al. Specific prorenin/renin binding (proBP). Identification and characterization of a novel membrane site. *Am J Hypertens* 1996 ; 9 : 491-502.
10. Admiraal PJJ, Van Kesteren CA, Danser AH, Derckx FH, Sluiter W, Schalekamp MA. Uptake and proteolytic activation of prorenin by cultured human endothelial cells. *J Hypertens* 1999 ; 17 : 621-9.
11. Saris JJ, Derckx FHM, Lamers JMJ, Saxena PR, Schalekamp MADH, Danser AHJ. Cardiomyocytes bind and activate native human prorenin. Role of soluble mannose-6-phosphate receptors. *Hypertension* 2001 ; 37 : 710-5.
12. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 1417-27.

solutions for life science

Famille de produits de dialyse haute performance

Récupérez sans perte vos échantillons !

Récupérez plus de 90% de vos échantillons de petit volume avec la famille de produits de dialyse Pierce.

Slide-A-Lyzer® MINI Dialysis Units

- Pour la préparation de petits échantillons (10 - 100 µl)
- Récupérez 9 - 10 µl après dialyse d'échantillon de 10 µl
- Dialyse très rapide

Slide-A-Lyzer® Dialysis Cassettes

- Pour des échantillons de 0,1 - 12 ml
- Structure solide, sans fuite

SnakeSkin® Dialysis Tubing

- Pour des échantillons de 10 - 100 ml

Perbio Science France

Tél vert : 0 800 50 82 15 Fax vert : 0 800 69 83 23 e-mail : euroinfo@perbio.com
www.perbio.com