

> De nombreuses maladies comme l'hypertension artérielle, le diabète et l'obésité aboutissent à des complications rénales généralement irréversibles soulignant l'intérêt d'améliorer les stratégies de néphroprotection disponibles. Outre le contrôle de la glycémie chez le patient diabétique, seul le blocage du système rénine angiotensine (SRA) s'avère capable de retarder l'aggravation de la glomérulosclérose et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. L'inhibition du SRA repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IEC) et d'antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARA2). Pendant très longtemps, les effets de ces deux classes de médicaments ont été attribués principalement au blocage de la synthèse ou des effets de l'angiotensine II. Un grand nombre de travaux récents tant *in vitro* qu'*in vivo* s'accordent pour attribuer également une part de leurs effets néphroprotecteurs à l'activation du récepteur B2 de la bradykinine (RB2). Un argument convaincant est le développement d'une glomérulosclérose plus sévère chez les souris n'exprimant plus le RB2. Ces effets néphroprotecteurs du RB2 pourraient résulter d'une réduction de la protéinurie, de la fibrose initialement glomérulaire puis interstitielle, de la prolifération cellulaire ainsi que du stress oxydant par plusieurs mécanismes déjà bien documentés. Ces données suggèrent que l'activation directe et/ou indirecte du RB2 peut désormais représenter un nouveau concept thérapeutique dans le traitement des néphropathies. <

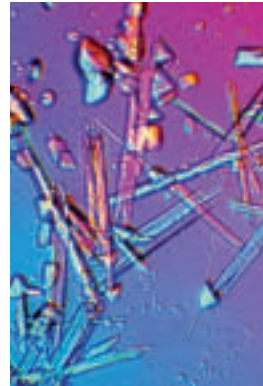
Les lésions rénales sont souvent associées à la progression de maladies comme l'hypertension artérielle ou le diabète. Elles sont caractérisées par une hyperplasie, une hypertrophie cellulaire et une accumulation de matrice extracellulaire initialement localisée dans le glomérule. Ces lésions aboutissent à la fibrose du glomérule ou glomérulosclérose, la fibrose intersti-

Bradykinine et néphroprotection

Pourquoi ? Comment ?

Perspectives

Marie Buléon, Marion Mehrenberger, Christiane Pécher, Françoise Pradauda, Réjean Couture, Ivan Tack, Jean-Pierre Girolami



M. Buléon, M. Mehrenberger, C. Pécher, F. Pradauda, I. Tack, J.P. Girolami : Inserm, U858/12MR, Remodelage rénal et cardiaque, 1, avenue Jean Poulhes, BP 84225, 31432 Toulouse Cedex 4, France.

Université de Toulouse III Paul Sabatier, Institut de Médecine Moléculaire de Rangueil, 31000 Toulouse, France.

Jean-Pierre.Girolami@toulouse.inserm.fr

R. Couture : Département de Physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, CP 6128, Succursale Centre-ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 Canada.

tielle et l'insuffisance rénale. Le blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou par les antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARA2) s'avère la meilleure stratégie thérapeutique [1] pour ralentir l'évolution et la sévérité de la glomérulosclérose. Cette revue analyse les dernières données relatives aux mécanismes de ces effets protecteurs ainsi que de nouvelles interconnexions entre le SRA et le système kallibréine-kinines (SKK), afin de mieux situer un rôle du SKK en physiopathologie rénale.

Pourquoi les kinines seraient-elles néphroprotectrices ?

Les travaux initiaux décrivant les actions vasodilatatrice, diurétique et natriurétique de la bradykinine (BK) ont suggéré que l'inactivation du SKK favoriserait l'hypertension artérielle. Le SKK est donc apparu comme un système de défense contre le SRA dont l'activation reconnue est à l'origine de nombreuses maladies rénales et vasculaires. Toutefois, la démonstration d'un rôle pathogénique et surtout le concept d'une stratégie thérapeutique s'appuyant sur le SKK ont mis du temps à s'établir.

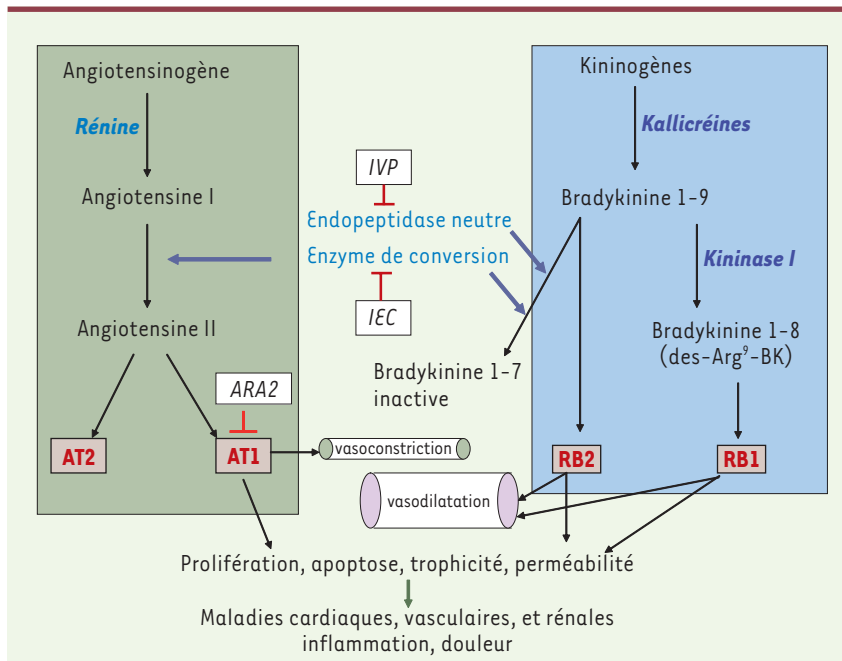


Figure 1. Organisation des systèmes rénine-angiotensine et kallibréine-kinines. Les principales cibles d'actions pharmacologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARA2) et des inhibiteurs des vasopeptidases (IVP) sont indiquées.

Rôle de la bradykinine dans le mécanisme d'action des IEC

Les premiers arguments en faveur du rôle néphroprotecteur de la BK sont indirects et reposent sur les effets bénéfiques des traitements par les IEC dans l'hypertension artérielle et la néphropathie diabétique. Les IEC agissent à la fois sur le SRA vasoconstricteur et le SKK vasodilatateur. L'organisation de ces systèmes est représentée dans la Figure 1. L'inhibition de l'enzyme de conversion a pour conséquences d'inhiber la production d'angiotensine II vasoconstrictrice mais également de réduire la dégradation de BK vasodilatatrice (Figure 1). La BK est un nonapeptide issu de l'hydrolyse enzymatique

de substrats hépatiques circulants, les kininogènes, par des sérine protéases, les kallibréines tissulaires. La synthèse de kallibréine tissulaire a été démontrée dans la paroi de certaines artères. *In vivo*, la BK est rapidement inactivée par deux voies enzymatiques principales, impliquant les kininases I et II. La kininase I engendre la des-Arg⁹-BK qui est l'agoniste sélectif du récepteur B1 (RB1), alors que la BK est l'agoniste préférentiel du récepteur B2 (RB2). Les deux récepteurs sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés à une protéine G et associés à l'activation d'un réseau de signalisation complexe [2]. La kininase II, plus connue sous le nom d'enzyme de conversion de l'angiotensine II, et sur laquelle vont agir les IEC, est une métalloprotéase à doigts de zinc capable d'engendrer l'angiotensine II et/ou de dégrader la BK. L'implication de la BK dans l'effet des IEC reste une source de débats contradictoires, souvent explicables par les méthodologies de mesure de la BK, celles des prélèvements sanguins, ainsi que par les conditions physiopathologiques et

expérimentales (âge, régimes alimentaires, imprégnation hormonale, hypertension) qui induisent un niveau d'activité variable du SKK.

Un nouveau mécanisme additionnel d'action des IEC reposerait sur la formation d'un complexe membranaire entre l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et le RB2 (complexe ECA/RB2) qui augmenterait la sensibilité du RB2 pour la bradykinine [3].

Par ailleurs, le traitement par les IEC entraîne l'accumulation d'angiotensine I dégradée en angiotensine 1-7 par plusieurs enzymes. L'angiotensine 1-7 induit des effets hypotenseurs et vasodilatateurs qui s'opposent à ceux de l'angiotensine II par des mécanismes inhibés par des antagonistes du RB2, impliquant donc l'activation du RB2 [4]. L'angiotensine 1-7 peut se comporter comme un inhibiteur de l'ECA et donc augmenter la biodisponibilité de la BK mais également agir sur le complexe ECA/RB2 et diminuer la désensibilisation du RB2 [5]. Ces voies de formation de l'angiotensine 1-7, associées à la stimulation potentielle du RB2, peuvent permettre de définir de nouvelles voies thérapeutiques (Figure 2). Bien que le mécanisme d'action des IEC soit complexe, l'implication des récepteurs de la BK ne peut plus être mise en doute. Les

Type cellulaire	État d'activation	Type de récepteur BK	Effet	Références
Mésangial	Quiescence	B2	prolifération	[65-67]
Muscle lisse	Quiescence	B2	prolifération	[68]
Épithélial	Quiescence	B2	prolifération	[69, 70]
Mésangial	IGF	B2	anti-prolifératif	[71]
Endothélial	Glucose	B2	anti-prolifératif	[72]
Muscle lisse	PDGF	B2	anti-prolifératif	[73, 74]
Épithélial	EGF, IGF-I	B2	anti-prolifératif	[75]
Fibroblaste	EGF, PDGF	B2	anti-prolifératif	[37]

Tableau 1. Principaux travaux *in vitro* sur l'effet prolifératif ou antiprolifératif de la bradykinine. IGF : insulin-like growth factor ; PDGF : platelet-derived growth factor ; EGF : epidermal growth factor.

effets bénéfiques des IEC sont souvent atténués par le blocage du RB2 par des antagonistes [6]. L'activation du RB2 par les IEC peut se faire par plusieurs mécanismes intriqués et additionnels : inhibition de la dégradation de la BK, mais également formation d'angiotensine 1-7 et formation d'un complexe protéique ECA/RB2.

Rôle de la BK dans le mécanisme d'action des antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine : relations entre récepteur AT2 et BK

Alors que l'on savait que la BK pouvait intervenir dans le mécanisme d'action des IEC, les ARA2 apparaissent comme une alternative s'affranchissant d'effets dépendants de la BK. Cette affirmation n'est plus absolue car des travaux démontrent des interactions possibles et suggèrent de fortes similitudes entre leurs mécanismes d'action (Figure 2). En effet, alors que les IEC inhibent la formation d'angiotensine II et la dégradation de la BK, favorisant ainsi l'activation

du RB2, les ARA2 bloquent l'action de l'angiotensine II sur le récepteur AT1 et révèlent les effets du récepteur AT2. Si l'on a longtemps pensé que l'angiotensine II était uniquement vasoconstrictrice, des travaux récents montrent que l'activation du récepteur AT2 par l'angiotensine II induit des effets vasodilatateurs en mettant en jeu une signalisation impliquant une synthèse accrue de BK et une activation du RB2 [7]. La relation entre l'activation du récepteur AT2 et la production de BK a été confirmée chez la souris surexprimant le récepteur AT2. L'activation du récepteur AT2 entraîne une diminution du pH intracellulaire qui active la kallibréine, induisant ainsi une production accrue de bradykinine aboutissant à la stimulation du RB2 [8]. Enfin, le récepteur AT2 peut être aussi stimulé par l'angiotensine 1-7 [9]. Il a été démontré dans plusieurs modèles que la vasodilatation, dépendante de l'endothélium et induite par l'angiotensine II est fortement réduite par un antagoniste du RB2 [10]. De même, la surexpression du récepteur AT2 réduit la fibrose périvasculaire cardiaque induite par la perfusion d'angiotensine II, un effet dépendant du RB2 supprimé par un antagoniste du RB2 [11]. L'activité anti-fibrosante du récepteur AT2 ne repose toutefois pas exclusivement sur l'activation du RB2 car une stimulation de la formation de NO par le récepteur AT2 a été démontrée chez les souris n'exprimant pas le RB2 [12]. L'activation du récepteur AT2 est capable de s'opposer à certains effets

de l'AT1 en stimulant la production de GMP cyclique *via* un mécanisme partiellement dépendant des kinines. A l'instar des IEC, les ARA2 peuvent donc activer également le RB2. Ces interactions sont schématisées dans la Figure 2.

Bradykinine et néphro-protection : des arguments récents encore plus convaincants

Des preuves expérimentales très fortes en faveur d'un rôle néphroprotecteur de la BK ont été apportées par des études faites chez des souris génétiquement modifiées. Les souris exprimant de multiples copies de l'ECA, c'est-à-dire capables de dégrader de façon accrue la BK et d'aboutir ainsi à une très faible activation du RB2 [13], ainsi que les souris n'exprimant plus le RB2 [14], développent une néphropathie diabétique plus sévère que la souche sauvage. De même, la fibrose interstitielle se développant après une obstruction urétérale est aggravée chez la souris n'exprimant plus le RB2 [15]. Ces résultats suggèrent que l'absence d'expression du RB2 favorise l'aggravation des lésions rénales. La démonstration définitive d'un effet néphroprotecteur de la BK devra établir que le blocage pharmacologique du RB2 aggrave la néphropathie diabé-

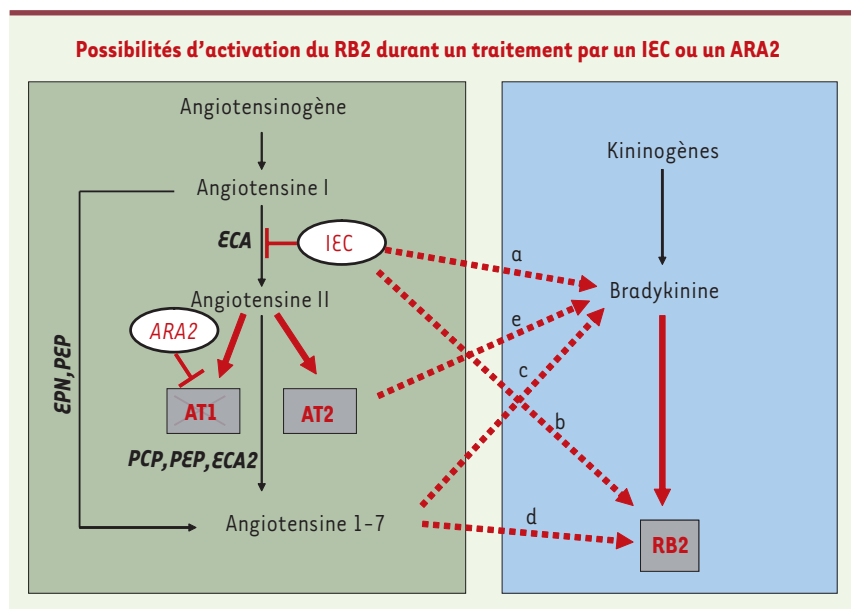


Figure 2. Possibilités d'interactions entre les récepteurs de l'angiotensine II et l'activation du RB2.

1. Durant un traitement par un IEC : **(A)** l'IEC bloque la formation d'angiotensine II et inhibe la dégradation de la BK favorisant l'activation du RB2, **(B)** certains IEC pourraient avoir une action directe sur l'activation du RB2 en formant un complexe. En l'absence de formation d'angiotensine II, il y a formation directe d'angiotensine 1-7 qui peut diminuer la dégradation de la bradykinine **(C)**, mais aussi stimuler directement le RB2 **(D)**. **2.** Durant un traitement par un ARA2. Le blocage du récepteur AT1 va révéler l'action de l'angiotensine II sur le récepteur AT2 dont l'activation est associée à celle de la kallibréine **(E)** entraînant la formation de bradykinine et l'activation du RB2. Suite à l'accumulation d'angiotensine II dont la formation n'est pas bloquée comme c'est le cas en présence d'un IEC, on va observer une formation accrue d'angiotensine 1-7 qui va aussi renforcer la stimulation du RB2 **(C et D)**. EPN : endopeptidase neutre ; PEP : endopeptidase à prolyle ; ECA2 : enzyme de conversion de l'angiotensine II ; PCP : carboxypeptidase à prolyle.

tique et, inversement, que l'activation du RB2 est capable de réduire l'évolution de cette pathologie. Nous avons récemment documenté le premier aspect chez la souris NOD (*non obese diabetic*) qui développe une glomérulosclérose accélérée au cours du vieillissement (Marie Buléon, communication personnelle). Dans cette étude, la glomé-

losclérose est prévenue par un traitement chronique de 3 mois avec un IEC, impliquant l'activation du RB2 (Figure 3). Ces résultats sur le blocage pharmacologique du RB2 sont parfaitement cohérents avec ceux obtenus chez les souris qui n'expriment plus le RB2.

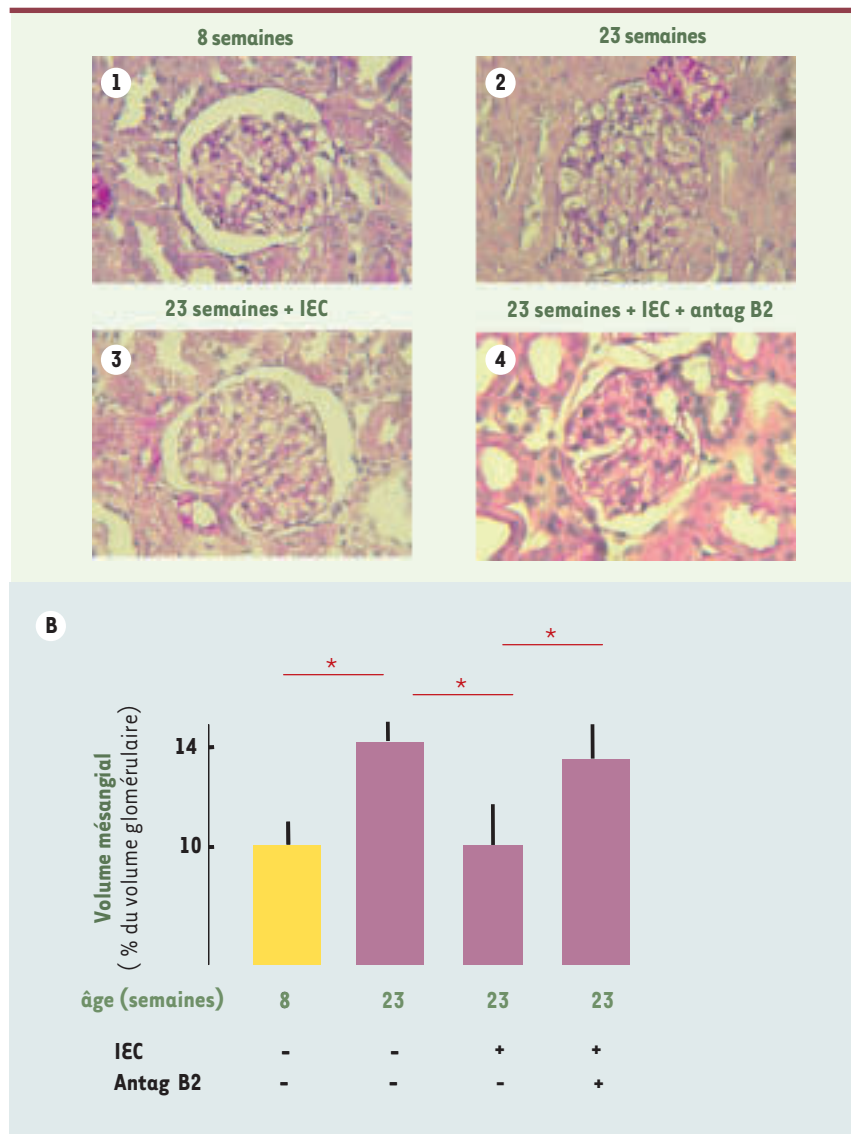


Figure 3. Effet du blocage du récepteur B2 dans l'apparition de la glomérulosclérose (GS) diabétique chez la souris NOD. Cette glomérulosclérose est évaluée par l'augmentation de l'aire mésangiale révélée par la coloration à l'acide périodique de Schiff (A) et quantifiée par analyse de surface (B). Par rapport aux souris NOD jeunes, âgées de 8 semaines (1), le volume du mésangium est plus abondant chez les souris adultes de 23 semaines (2). Chez les souris adultes traitées depuis l'âge de 8 semaines par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le volume mésangial reste sensiblement identique à celui des souris jeunes (3). En revanche, le traitement simultané IEC + antagoniste du récepteur B2 empêche l'inhibition de l'expansion mésangiale par l'IEC (4). B. La GS apparaît chez la souris adulte de 23 semaines. Elle est très significativement ralentie par un traitement chronique entre la 8^e et la 23^e semaine avec un IEC. L'action bénéfique de l'IEC est très significativement réduite en présence d'antagoniste du RB2 indiquant que l'activation du RB2 est très impliquée dans l'effet anti-GS de l'IEC.

Comment la BK pourrait-elle exercer des effets néphroprotecteurs ? Principalement via le récepteur B2 ?

La BK participerait à la réduction de la protéinurie

L'apparition de traces d'albumine (micro-albuminurie) dans les urines est un signe précoce d'altération de la filtration glomérulaire. La réduction de cette micro-albuminurie est considérée comme un index d'efficacité de traitements néphroprotecteurs. Les IEC réduisent la protéinurie dans plusieurs situations. Bien que les premiers travaux dans un modèle de néphrose toxique aient montré une absence de participation de la BK, chez le rat diabétique, la réduction de la protéinurie par un IEC est atténuée par le blocage pharmacologique du RB2 [16]. Comment la protéinurie pourrait-elle être réduite par la BK ? Le polymorphisme du gène de RB2 apparaît comme un marqueur de susceptibilité de progression de la néphropathie diabétique ; le polymorphisme +/+ de l'exon 1 du RB2 serait associé à une faible excrétion d'albumine, alors qu'une élévation du rapport albumine/créatinine est observée dans le polymorphisme +/- [17]. L'absence d'expression du RB2 est associée à une augmentation importante de l'expression de la néphrine et de la megsine lors de l'apparition du diabète [14]. L'expression de ces deux protéines est importante pour la stabilité du filtre glomérulaire. Une modification de l'expression de la néphrine est observée dans le syndrome néphrotique finlandais caractérisé par une très forte protéinurie en rapport avec une mutation homozygote du gène *NPHS1*. La néphrine mutée est associée à un détachement des podocytes pouvant conduire à une altération précoce du filtre glomérulaire. Par ailleurs, une augmentation de la néphrine a été aussi démontrée lors de l'instauration d'un diabète de type I chez le rat [18]. La

mégline est un inhibiteur de métalloprotéases et donc de la dégradation de protéines matricielles. L'accumulation de mégline en l'absence du RB2 pourrait aboutir à l'accumulation de matrice, et être ainsi en partie responsable de l'instauration de la fibrose glomérulaire [19].

La BK inhibe l'inhibiteur-1 des activateurs du plasminogène (PAI-1) et active la dégradation de la matrice.

Un grand nombre d'observations cliniques et expérimentales démontrent une atténuation de la fibrose rénale par les IEC et les ARA2. Cependant, la réduction de l'expression du PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), comme mécanisme de l'effet anti-fibrosant des IEC, via l'activation du RB2, n'a été évoquée que récemment [20]. La diminution de la synthèse de PAI-1 a pour conséquence une moindre inhibition des métalloprotéases, ce qui favorise la dégradation de la matrice dans un modèle de fibrose interstitielle.

La BK active ou inhibe la prolifération et l'hypertrophie cellulaire

Les premiers travaux effectués sur plusieurs types cellulaires cultivés en l'absence de facteurs de croissance ont montré un effet prolifératif de la BK.

Des travaux plus récents, réalisés cette fois sur des cellules proliférantes, ont démontré un effet inverse. Les principaux résultats, résumés dans le *Tableau I*, ne sont nullement contradictoires, mais indiquent qu'en fonction de l'état d'activation cellulaire, la BK peut exercer des effets opposés. Cela suggère le recrutement de voies de signalisation distinctes. Les activations de la phospholipase C et de la protéine kinase C (PKC) semblent associées à l'effet prolifératif. En revanche, plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'effet anti-prolifératif : une augmentation de la production de PGE2 (*prostaglandin E2*) dans des fibroblastes [21], l'activation d'une tyrosine phosphatase capable de déphosphoryler les MAP kinases Erk1/2 dans les cellules mésangiales [22], et l'activation de la phosphatase PTP responsable de la transinactivation du récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*) dans des cellules épithéliales. Par ailleurs, le récepteur EGF peut être désensibilisé par l'activation de plusieurs récepteurs, dont le RB2, par un autre mécanisme impliquant la PKC [23]. Outre son effet anti-prolifératif, la BK peut exercer des effets anti-hypertrophiques

dans le cœur et les reins [24]. La BK est capable d'inhiber l'hypertrophie de cardiomyocytes induite par l'angiotensine II. Cet effet nécessite la présence de cellules endothéliales et implique la production de NO et de GMP cyclique [25].

La BK module l'expression et la signalisation des récepteurs des cytokines et des facteurs de croissance

Plusieurs travaux indiquent que l'activation du RB2 peut moduler de façon positive ou négative l'activation des récepteurs des cytokines et des facteurs de croissance. Les premiers travaux ont montré que l'activation du RB2 restaure la sensibilité musculaire à l'insuline en stimulant à la fois la phosphorylation du résidu tyrosine du récepteur de l'insuline et celle de son substrat IRS-1 [30]. La BK est capable d'améliorer l'insulino-résistance dans les muscles en induisant la translocation du transporteur insulino-dépendant GLUT-4 via le RB2 [27]. Cet effet est d'ailleurs confirmé chez la souris invalidée pour le gène du RB2 qui présente un état d'insulino-résistance. Cette participation du RB2 au contrôle de la glycémie, via la stimulation de l'utilisation musculaire du glucose, peut aussi contribuer aux effets néphroprotecteurs. Par ailleurs, la BK est capable de réduire l'auto-phosphorylation du récepteur de l'EGF sur la cellule mésangiale [23]. Nous avons montré, chez le rat diabétique, que l'expression des récepteurs glomérulaires de certaines

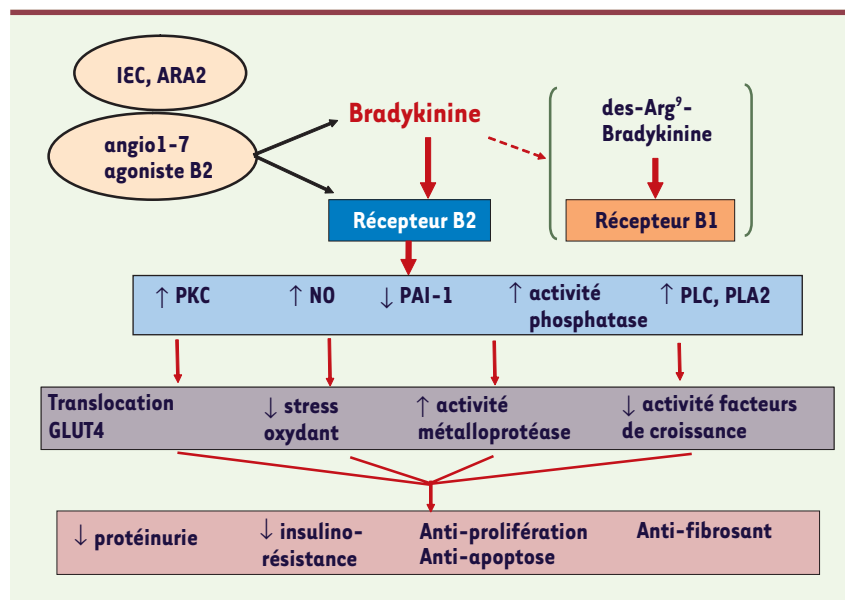


Figure 4. Différents mécanismes possibles de néphroprotection associés à l'activation du récepteur de la bradykinine. Les effets potentiellement néphroprotecteurs peuvent résulter de l'activation de plusieurs voies de signalisations telles que : les phospholipases C (PLC) et A2 (PLA2), la protéine kinase C mais aussi des voies moins classiques comme la tyrosine phosphatase SHP2, l'inhibition des inhibiteurs d'activateurs du plasminogène (PAI), la formation de monoxyde d'azote NO. L'activation de ces voies peut induire plusieurs réponses telles que : l'augmentation d'activité des métalloprotéases, la diminution du stress oxydant et de l'activité de plusieurs facteurs de croissance, ou encore la translocation de GLUT 4 dans certains types cellulaires. L'ensemble de ces actions va être associée à une diminution des mécanismes de fibrose, d'apoptose, de prolifération et de la protéinurie.

cytokines (IGF-1, *insulin-like growth factor -1*, TGF- β , *transforming growth factor*) est augmentée lors du blocage du RB2 [28]. Ces travaux sont par ailleurs en accord avec une observation récente indiquant que la surexpression du récepteur du TGF- β est augmentée chez les souris n'exprimant plus le RB2 [29].

La BK pourrait limiter le stress oxydant et améliorer le profil lipidique

Il est maintenant bien établi que l'état d'hyperglycémie chronique entraîne la formation de produits avancés de glycation (AGE) fortement toxiques pour la cellule [30]. Plusieurs travaux montrent une diminution de la formation des AGE par les IEC et les ARA2, si bien qu'une réduction du stress oxydant semble un dénominateur commun aux mécanismes d'action de ces médicaments. Si la suppression des propriétés pro-oxydantes de l'angiotensine II est responsable d'une grande partie de ces effets, une action anti-oxydante supplémentaire pourrait résulter du recrutement du RB2. Un des premiers travaux rapporte la réduction de certains paramètres du stress oxydant par la BK chez le rat diabétique de type I [31]. Une réduction de la formation de radical superoxyde et des concentrations sériques en triglycérides et cholestérol a été démontrée après transfert du gène de la kallibréine [32-34]. Inversement, une aggravation du profil du stress oxydant a été décrite chez les souris n'exprimant pas le RB2 [29]. Enfin, chez le rat diabétique, notre groupe a décrit une augmentation de l'accumulation de protéines complexées à des dérivés 4-HNE (index de la peroxydation lipidique) lors du blocage du RB2 [28]. L'activation du RB2 pourrait donc contrôler en partie le stress oxydant, vraisemblablement par la production tonique de NO.

Et le récepteur B1 ?

Un seul travail est en faveur d'un rôle néphroprotecteur du RB1, montrant que le blocage pharmacologique de ce récepteur aggrave la fibrose rénale [35]. Le RB1 peut aussi avoir des effets anti-prolifératifs car il réduit l'hyperplasie de la média lors de lésions de la carotide chez le rat [36]. Cependant, l'hypothèse actuelle est celle d'un effet délétère de l'activation du RB1 avec le blocage du RB1 comme perspective thérapeutique, ce qui s'avère bénéfique dans les syndromes douloureux, en particulier dans les neuropathies diabétiques [37].

Perspectives

Bien que l'idée qu'une stimulation du RB2 de la BK puisse induire des effets thérapeutiques bénéfiques reste encore novatrice, ce concept émerge finalement des travaux de plusieurs groupes indépendants [28, 29, 32-34]. Plusieurs agonistes non peptidiques sont disponibles et ont été testés dans des modèles différents [38-40]. Par ailleurs, si l'on peut imaginer que les propriétés pro-inflammatoires de la BK constituent une limitation à l'administration d'agonistes B2, on peut aussi émettre quelques hypothèses pour limiter ces effets secondaires prévisibles : (1) la réponse vasodilatatrice de la BK pourrait être réduite chez un animal diabétique comme cela est déjà documenté pour l'acétylcholine ; (2) certaines voies de signalisation du RB2 ne seraient stimu-

lables qu'en situation pathologique ou en fonction de l'état d'activation cellulaire, ce qui pourrait expliquer le paradoxe effet prolifératif/anti-prolifératif ; (3) l'état du récepteur est variable selon la maladie. Un travail récent montre que le traitement avec un agoniste du RB2 réduit l'hypertension pulmonaire et l'hypertrophie ventriculaire dans un modèle d'hypertension pulmonaire chez le rat, sans modification de la pression sanguine artérielle systémique [40]. Tout récemment, un travail très démonstratif montre que l'infusion directe de bradykinine empêche l'inflammation et la fibrose rénale chez le rat Dahl soumis à une surcharge sodée, en inhibant la stimulation du stress oxydant et l'activation des MAP-kinases [41]. Une autre approche d'activation du SKK repose sur le traitement par injection de gènes codant pour la kallibréine avec comme résultat attendu l'augmentation de la synthèse de BK et donc l'activation du RB2. Le transfert du gène de la kallibréine réduit la glycémie, restaure le profil lipidique et protège la fonction cardiaque chez le rat diabétique de type I [32]. Cette approche montre aussi des effets bénéfiques en améliorant la fibrose rénale chez le rat hypertendu [33, 34].

La manipulation pharmacologique du SSK apparaît complexe car elle ne peut obéir à un schéma général directeur mais doit être évaluée en fonction des maladies (hypertension, diabète, inflammation...) et des organes cibles. Les résultats obtenus dans plusieurs modèles expérimentaux, dont les animaux génétiquement modifiés, montrent, sans trop de doute, que l'activation directe (agonistes) et/ou indirecte (via l'angiotensine 1-7, le récepteur AT2, l'IEC) du RB2 de la BK peut désormais représenter un nouveau concept thérapeutique dans le traitement de la néphropathie diabétique ou d'autre origine. \diamond

SUMMARY

New perspectives for bradykinin B2 receptor in nephroprotection

Various diseases such as arterial hypertension, diabetes and obesity result in renal diseases which are often irreversible and resistant to currently available therapies. Beside the control of glycemia in diabetic patients, only the blockade of the renin-angiotensin system is effective in reducing the occurrence of glomerulosclerosis and its development towards terminal renal failure. Inhibition of this system is based on the use of angiotensin-1 converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin AT1 receptor antagonists. For many years, the beneficial effects of these two classes of drugs were attributed mainly to their interference with angiotensin II. However, recent in vitro and in vivo evidences strongly suggest that bradykinin B2 receptor is also involved in the nephroprotective effects of these drugs. A compelling evidence is the finding that the development of glomerulosclerosis is more severe in knock-out B2 receptor mice. The nephroprotective effect of

B2 receptor could be the consequence of a reduction of proteinuria, glomerular and interstitial fibrosis, cell proliferation and of the oxidative stress through the contribution of several well identified mechanisms. It is proposed that B2 receptor agonists can offer a novel therapeutic avenue in the treatment of nephropathies associated with diabetes or other vascular diseases. ♦

RÉFÉRENCES

- Catran DC, Greenwood C, Ritchie S. Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin a nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 : 247-54.
- Bascands JL, Schanstra JP, Couture R, Girolami JP. Bradykinin receptors: towards new pathophysiological roles. *Med Sci (Paris)* 2003; 19 : 1093-100.
- Chen Z, Deddish PA, Minshall RG, et al. Human ACE and bradykinin B2 receptors for a complex at the plasma membrane. *FASEB J* 2006; 20 : 2611-70.
- Li P, Chappell MC, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1-7) augments bradykinin-induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide. *Hypertension* 1997; 29 : 394-400.
- Chen Z, Tan F, Erdos EG, Deddish PA. Hydrolysis of angiotensin peptides by human angiotensin I-converting enzymes and the resensitization of B2 receptors. *Hypertension* 2005; 46 : 1368-73.
- MacLaughlin M, Monserrat AJ, Muller A, Matoso M, Amorena C. Role of kinins in the renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in experimental chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1998; 21 : 329-34.
- Liu YH, Yang XP, Sharov VG, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 1997; 99 : 1926-35.
- Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, et al. Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 1999; 104 : 925-35.
- Walters PE, Gaspari TA, Widdop RE. Angiotensin-(1-7) acts as a vasodepressor agent via angiotensin II type 2 receptors in conscious rats. *Hypertension* 2005; 45 : 960-6.
- Hannan RE, Davis EA, Widdop RE. Functional role of angiotensin II AT2 receptor in modulation of AT1 receptor-mediated contraction in rat uterine artery: involvement of bradykinin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 2003; 140 : 987-95.
- Kurisu S, Ozono R, Oshima T, et al. Cardiac angiotensin II type 2 receptor activates the kinin/NO system and inhibits fibrosis. *Hypertension* 2003; 41 : 99-107.
- Abadir PM, Carey RM, Siragy HM. Angiotensin AT2 receptors directly stimulate renal nitric oxide in bradykinin B2-receptor-null mice. *Hypertension* 2003; 42 : 600-4.
- Huang W, Gallois Y, Bouby N, et al. Genetically increased angiotensin I-converting enzyme level and renal complications in the diabetic mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 : 13330-4.
- Kakoki M, Takahashi N, Jennette JC, Smithies O. Diabetic nephropathy is markedly enhanced in mice lacking the bradykinin B2 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 : 13302-5.
- Schanstra JP, Neau E, Drogoz P, et al. In vivo bradykinin B2 receptor activation reduces renal fibrosis. *J Clin Invest* 2002; 110 : 371-9.
- Tschope C, Seidl U, Reinecke A, et al. Kinins are involved in the antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Int Immunopharmacol* 2003; 3 : 335-44.
- Maltais I, Bachvarova M, Maheux P, et al. Bradykinin B2 receptor gene polymorphism is associated with altered urinary albumin/creatinine values in diabetic patients. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80 : 323-7.
- Aaltonen P, Luimula P, Astrom E, et al. Changes in the expression of nephrin gene and protein in experimental diabetic nephropathy. *Lab Invest* 2001; 81 : 1185-90.
- Miyata T, Inagi R, Nangaku M, et al. Overexpression of the serpin meginin induces progressive mesangial cell proliferation and expansion. *J Clin Invest* 2002; 109 : 585-93.
- Okada H, Watanabe Y, Kikuta T, et al. Bradykinin decreases plasminogen activator inhibitor-1 expression and facilitates matrix degradation in the renal tubulointerstitium under angiotensin-converting enzyme blockade. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 : 2404-13.
- McAllister BS, Leeb-Lundberg F, Olson MS. Bradykinin inhibition of EGF- and PDGF-induced DNA synthesis in human fibroblasts. *Am J Physiol* 1993; 265 : C477-84.
- Duchene J, Schanstra JP, Pecher C, et al. A novel protein-protein interaction between a G protein-coupled receptor and the phosphatase SHP-2 is involved in bradykinin-induced inhibition of cell proliferation. *J Biol Chem* 2002; 277 : 40375-83.
- Grewal JS, Luttrell LM, Raymond JR. G protein-coupled receptors desensitize and down-regulate epidermal growth factor receptors in renal mesangial cells. *J Biol Chem* 2001; 276 : 27335-44.
- Tsuchida S, Miyazaki Y, Matsusaka T, et al. Potent antihypertrophic effect of the bradykinin B2 receptor system on the renal vasculature. *Kidney Int* 1999; 56 : 509-16.
- Ritchie RH, Marsh JD, Lancaster WD, et al. Bradykinin blocks angiotensin II-induced hypertrophy in the presence of endothelial cells. *Hypertension* 1998; 31 : 39-44.
- Carvalho CR, Thirone AC, Gontijo JA, et al. Effect of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. *Diabetes* 1997; 46 : 1950-7.
- Kishi K, Muromoto N, Nakaya Y, et al. Bradykinin directly triggers GLUT4 translocation via an insulin-independent pathway. *Diabetes* 1998; 47 : 550-8.
- Cellier E, Mage M, Duchene J, et al. Bradykinin reduces growth factor-induced glomerular ERK1/2 phosphorylation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284 : F282-92.
- Kakoki M, Kizer CM, Yi X, et al. Senescence-associated phenotypes in Akita diabetic mice are enhanced by absence of bradykinin B2 receptors. *J Clin Invest* 2006; 116 : 1302-9.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414 : 813-20.
- Mikrut K, Paluszak J, Kozlik J, et al. The effect of bradykinin on the oxidative state of rats with acute hyperglycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 51 : 79-85.
- Montanari D, Yin H, Dobrzynski E, et al. Kallikrein gene delivery improves serum glucose and lipid profiles and cardiac function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2005; 54 : 1573-80.
- Xia CF, Bledsoe G, Chao L, Chao J. Kallikrein gene transfer reduces renal fibrosis, hypertrophy, and proliferation in DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289 : F622-31.
- Bledsoe G, Shen B, Yao Y, et al. Reversal of renal fibrosis, inflammation, and glomerular hypertrophy by kallikrein gene delivery. *Hum Gene Ther* 2006; 17 : 545-55.
- Hagiwara M, Murakami H, Ura N, et al. Renal protective role of bradykinin B1 receptor in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2004; 27 : 399-408.
- Agata J, Miao RQ, Yayama K, et al. Bradykinin B(1) receptor mediates inhibition of neointima formation in rat artery after balloon angioplasty. *Hypertension* 2000; 36 : 364-70.
- Couture R, Girolami JP. Pivotal roles of kinin receptor in the therapeutic effects of angiotensin I-converting enzyme inhibitors in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol* 2004; 500 : 467-85.
- Borlongan CV, Emerich DF. Facilitation of drug entry into the CNS via transient permeation of blood brain barrier: laboratory and preliminary clinical evidence from bradykinin receptor agonist, Cereport. *Brain Res Bull* 2003; 60 : 297-306.
- Asano M, Hatori C, Sawai H, et al. Pharmacological characterization of a nonpeptide bradykinin B2 receptor antagonist, FR165649, and agonist, FR190997. *Br J Pharmacol* 1998; 124 : 441-6.
- Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius R, Stewart JM, et al. Treatment of severe pulmonary hypertension: a bradykinin receptor 2 agonist B9972 causes reduction of pulmonary artery pressure and right ventricular hypertrophy. *Peptides* 2005; 26 : 1292-300.
- Chao J, Li HJ, Yao Y, et al. Kinin infusion prevents renal inflammation, apoptosis and fibrosis via inhibition of oxidative stress and mitogen-activated protein kinase activity. *Hypertension* 2007; 49 : 490-7.
- Bascands JL, Pecher C, Rouaud S, et al. Evidence for existence of two distinct bradykinin receptors on rat mesangial cells. *Am J Physiol* 1993; 264 : F548-56.
- Velarde V, de la Cerda PM, Duarte C, et al. Role of reactive oxygen species in bradykinin-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *Biol Res* 2004; 37 : 419-30.
- Greco S, Elia MG, Muscella A, et al. Bradykinin stimulates cell proliferation through an extracellular-regulated kinase 1 and 2-dependent mechanism in breast cancer cells in primary culture. *J Endocrinol* 2005; 186 : 291-301.
- Alric C, Pecher C, Cellier E, et al. Inhibition of IGF-I-induced Erk 1 and 2 activation and mitogenesis in mesangial cells by bradykinin. *Kidney Int* 2002; 62 : 412-21.
- Yasunari K, Maeda K, Watanabe T, et al. Converting enzyme inhibitor temocaprilat prevents high glucose-mediated suppression of human aortic endothelial cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42 (suppl 1) : S55-60.
- Dixon BS, Evanoff D, Fang WB, Dennis MJ. Bradykinin B1 receptor blocks PDGF-induced mitogenesis by prolonging ERK activation and increasing p27Kip1. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283 : C193-203.
- Patel KV, Schrey MP. Inhibition of DNA synthesis and growth in human breast stromal cells by bradykinin: evidence for independent roles of B1 and B2 receptors in the respective control of cell growth and phospholipid hydrolysis. *Cancer Res* 1992; 52 : 334-40.

TIRÉS À PART

M. Buléon

