

FIBROSE RÉNALE ET SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE

par

A. B. FOGO*

Le rôle du système rénine-angiotensine (SRA) dans l'hypertension artérielle et la lésion d'organes cibles est établi depuis longtemps. Récemment, les progrès issus des modèles génétiques et du développement de nouveaux outils pharmacologiques ont permis de disséquer les mécanismes d'action des composants du SRA dans la fibrose rénale. De nombreuses études ont montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) sont supérieurs aux autres classes d'antihypertenseurs pour protéger le rein contre une détérioration progressive, même chez les sujets normotendus [1]. Comme les IEC, les antagonistes du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (ARAT1) améliorent ou même font régresser la glomérulosclérose dans des modèles expérimentaux chez le rat [2]. Ces constatations suggèrent que l'angiotensine II (Ang II) a des effets non hémodynamiques dans les maladies rénales progressives. On sait aussi que le SRA est impliqué dans l'induction de l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) probablement via un récepteur AT₄, promouvant ainsi thrombose et fibrose [2, 3]. Les interactions du SRA avec l'aldostérone et la bradykinine peuvent retentir sur la pression artérielle et les lésions tissulaires. L'effet bénéfique de l'inhibition du SRA sur la fibrose rénale reflète probablement le rôle central de l'angiotensine dans la régulation de la structure et de la fonction rénale, par des voies à facettes multiples. Dans cet article l'analyse de la pathogénie de la progression des maladies rénales et du remodelage de la sclérose rénale à la lumière de données antérieures et actuelles confirme les composants et les actions du SRA, l'interaction de l'Ang II avec le système immunitaire, l'interaction du système rénine-angiotensine aldostérone avec PAI-1, et la signification potentielle de ces interactions.

* Département de Pathologie, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee.

COMPOSANTS DU SRA

Enzyme de conversion de l'angiotensine et angiotensinogène

Le SRA compte plusieurs composants (fig. 1). La rénine clive l'angiotensinogène (Atg) en angiotensine I (Ang I), transformée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en Ang II active. L'ECA inactive également la bradykinine. L'hydrolyse séquentielle de l'octapeptide Ang II par l'aminopeptidase A, qui clive un acide aspartique, puis par l'aminopeptidase N, qui libère une arginine à l'extrémité N-terminale, libère un hexapeptide l'angiotensine [3-8], désigné comme l'angiotensine IV (Ang IV). L'Ang II est responsable de la plupart des actions du SRA classique, y compris la vasoconstriction et l'induction de l'aldostérone, via le récepteur AT1.

Des études récentes dans des modèles de souris invalidées ont confirmé le rôle central du SRA dans le contrôle de la pression artérielle. L'importance relative de l'ECA systémique et local a été évaluée dans un modèle murin où l'extrémité terminale de l'ECA, responsable de la liaison tissulaire, était absente. Des études ont montré que la liaison tissulaire de l'ECA est cruciale pour le contrôle de la pression artérielle et la structure du rein [4]. De même, on a montré que le gène Atg joue un rôle capital dans le contrôle de la pression artérielle [5]. Une augmentation progressive de pression artérielle a été observée chez des animaux n'ayant aucune, ou 1, 2 ou 3 copies fonctionnelles du gène Atg. Cependant, à l'âge de 3 semaines, les souris Atg^{-/-} sont caractérisées par une augmentation inattendue et importante de la sclérose vasculaire et de la masse mésangiale, malgré l'hypotension artérielle et l'absence d'angiotensine [6]. Une augmentation franche du PDGF- β et du TGF- β est observée chez les animaux Atg^{-/-}, et peut être responsable de l'accumulation matricielle [6]. Des lésions semblables ont été observées chez des souris ECA^{-/-} [7]. Ces observations suggèrent que des mécanismes de rétrocontrôle précis et complexes impliquant le SRA régulent l'intégrité vasculaire.

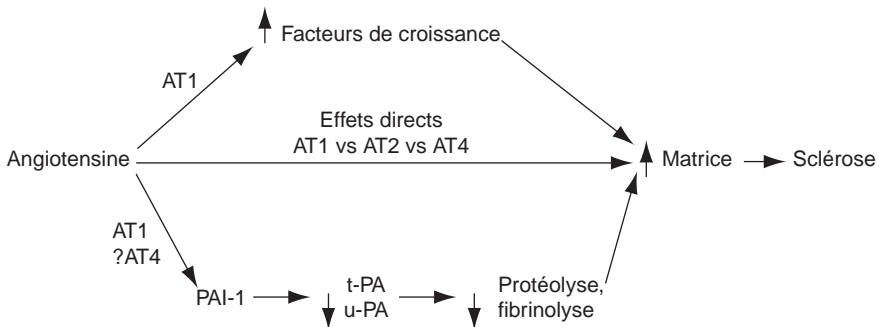


FIG. 1. — Le système rénine-angiotensine a des actions multiples pour promouvoir l'augmentation de la matrice, indice majeur de la sclérose.

Récepteurs de l'angiotensine

Des travaux *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'Ang II agissant sur les cellules glomérulaires via le récepteur AT1 pouvait directement induire une croissance cellulaire et une augmentation de la matrice [8]. Le récepteur AT1 est largement distribué, notamment dans les cellules mésangiales, les cellules épithéliales glomérulaires viscérales, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses du rein [9, 10]. Par contre, le récepteur de type 2 de l'angiotensine II (AT2) médie une vasodilatation, une différenciation cellulaire et une apoptose [11, 12]. L'apoptose peut servir de mécanisme réparateur par élimination des cellules altérées, au prix d'une mise en jeu minimale des mécanismes immuns ou inflammatoires, et des cytokines. Cependant, une apoptose excessive de cellules incapables de régénération peut avoir des conséquences délétères. À ce jour, les conséquences ultimes de l'apoptose sur la fonction d'un organe, par exemple d'un myocyte cardiaque ou d'une cellule épithéliale tubulaire rénale ne sont pas établies. Des travaux futurs devront évaluer à long terme la conséquence sur la fonction d'un organe des inhibitions sélectives du SRA qui facilitent ou bloquent l'apoptose médiée par AT2, selon que le tissu ou les cellules lésées sont ou non doués d'une capacité de régénération. Dans le rein normal adulte, le récepteur AT2 est exprimé à un faible niveau dans l'endothélium, dans le glomérule et dans les cultures de cellules épithéliales et viscérales glomérulaires [9, 10, 13]. Le récepteur AT2 est très fortement exprimé chez le fœtus, et chez l'adulte il est surexprimé en réponse aux agressions [9]. L'inhibition pharmacologique du récepteur AT2 ou son absence chez les souris invalidées aboutit à une aggravation de la fibrose du rein et du cœur dans les modèles expérimentaux. Les souris mutantes AT2 nulles ont une fibrose accrue après obstruction urétérale unilatérale, et les cobayes myopathes ont une aggravation de la fibrose cardiaque après inhibition du récepteur AT2 [14, 15]. La surexpression d'AT2 s'accompagne d'une moindre réponse néo-intimale de l'artère carotide après dilatation au ballonnet [16].

L'hexapeptide Ang IV se lie préférentiellement au récepteur AT4. Ce récepteur a été impliqué dans le transport du sodium dans les tubules proximaux [17]. L'activation d'AT4 produit une augmentation dose-dépendante du flux sanguin rénal cortical, peut être médié par l'oxyde nitrique, sans modifier la pression systémique [18]. Le récepteur AT4 n'a pas encore été cloné, mais sa distribution tissulaire est importante et inclut les segments tubulaires rectilignes dans le cortex du rein de rat, ainsi que ceux de la médullaire externe et les canaux collecteurs, comme documenté par des études autoradiographiques de liaison. C'est la sous-unité alpha qui médie la liaison de l'Ang IV [19]. L'activation du récepteur AT4 s'oppose à l'activation du récepteur AT1 pour stimuler l'expression génique immédiate/précoce après distension mécanique [20]. Cependant le récepteur AT4 favorise aussi la thrombose et la fibrose par l'induction de PAI-1 (voir ci-dessous) [2, 21]. La résultante globale est une augmentation de la fibrose rénale lorsque les trois récepteurs de l'angiotensine sont activés par liaison des ligands.

Rénine

Classiquement on considérait que la rénine était active par sa seule activité protéolytique de conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I. La sclérose vasculaire observée récemment dans les situations d'hyperréninisme sans génération

simultanée d'angiotensine II suggère la possibilité d'effets directs de la rénine. Des données obtenues *in vitro* suggèrent l'existence de sites de liaison de la rénine sur les cellules mésangiales qui médient l'hypertrophie de ces cellules et augmentent l'expression de PAI-1. Ces effets ne sont pas médiés par le site d'activité enzymatique de la rénine [22], renforçant l'idée que la rénine promeut directement la sclérose.

Bradykinine

L'inhibition du SRA est obtenue par les IEC qui inhibent la formation d'Ang II et inhibent également la dégradation de la bradykinine. Deux effets indésirables attribués à la bradykinine, la toux et l'œdème angioneurotique sont moins fréquents avec les ARAT1 qu'avec les IEC. Théoriquement, une augmentation de la bradykinine pourrait avoir un effet bénéfique sur la sclérose en favorisant la vasodilatation et l'induction de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) [23]. Le t-PA active le plasminogène en plasmine et exerce ainsi des effets anti-thrombotiques mais également anti-fibrosants (voir ci-dessous). Chez le rat, les expériences de micro-ponction ont montré qu'une augmentation de la bradykinine succédant à l'usage d'IEC diminue la pression capillaire glomérulaire par baisse de la résistance de l'artériole efférente, un effet non observé avec les ARAT1 [24]. Chez l'homme, on a montré récemment que la bradykinine contribuait significativement à l'effet anti-hypertenseur des IEC [25].

COMPARAISON DES MÉCANISMES HÉMODYNAMIQUES DÉPENDANTS DE L'ANGIOTENSINE, ET DES MÉCANISMES NON HÉMODYNAMIQUES

Dans un modèle de rat néphrectomisé, l'étude initiale du groupe de Brenner a montré qu'à contrôle identique de la pression artérielle systémique par IEC ou trithérapie (réserpine, hydralazine et hydrochlorothiazide), l'IEC conférait une meilleure protection contre une glomérulosclérose progressive [26]. Cette amélioration est liée à une diminution de la pression capillaire intra-glomérulaire, ce qui suggérerait que l'hypertension intra-glomérulaire constitue le médiateur principal des lésions rénales progressives par un cercle vicieux auto-entretenu [27]. La perte de néphrons due à la sclérose augmente le débit et la pression dans les glomérules restants, aggravant la sclérose et perpétuant l'agression.

Cependant, les micro-ponctions sériées complétées par une analyse morphologique des glomérules ponctionnés ont montré qu'individuellement il n'y avait pas de corrélation entre le degré de sclérose globale et la pression ou le débit de filtration glomérulaire. Ces observations amènent à considérer que des mécanismes non-hémodynamiques pourraient contribuer à la variabilité de la sclérose. En effet, dans le modèle de diversion urétérale, la glomérulosclérose et l'hypertrophie glomérulaire sont minimales : l'uretère d'un rein y est dérivé vers le péritoine avec une néphrectomie partielle controlatérale et aboutit à une hyperfiltration, et à une augmentation de la pression, et surtout de la perfusion glomérulaire. À l'inverse, dans le modèle du rein restant, une hypertrophie glomérulaire franche et étroitement

associée à la glomérulosclérose est observée. La taille glomérulaire et la sclérose sont étroitement corrélées dans un glomérule donné, avec une distribution biphasique, et une corrélation positive entre l'accroissement du glomérule et de la sclérose à la phase précoce de la sclérose (c'est-à-dire lorsque moins de 50 p. 100 des anses sont atteintes) et une corrélation négative avec une taille réduite lorsque les glomérules évoluent vers une sclérose globale [28].

L'efficacité des IEC pour améliorer la sclérose est liée à l'inhibition de l'augmentation de taille du glomérule [29]. Fait notable, les IEC ne sont pas uniformément actifs aux stades de fibrose : une détérioration progressive se poursuit dans les glomérules dont la sclérose est la plus avancée, alors que la progression est inhibée dans les glomérules où la sclérose est débutante. Ces observations suggèrent que différents mécanismes sont en cause dans les glomérules dont les lésions sont hétérogènes, avec une réponse potentiellement différente au traitement et au remodelage.

SRA, SYSTÈME IMMUNITAIRE ET FIBROSE

L'angiotensine interagit avec le système immunitaire. Des récepteurs de l'angiotensine sont exprimés sur des cellules circulantes, lymphocytes T, polynucléaires et macrophages, ainsi que sur les cellules parenchymateuses rénales [9]. Par le récepteur AT1, l'angiotensine provoque la prolifération des lymphocytes spléniques, selon un mécanisme dépendant de la calcineurine [30]. De plus, l'absence de récepteurs AT1 accentue les effets immunosuppresseurs de la cyclosporine, un inhibiteur de la calcineurine. L'inhibition de l'angiotensine peut donc diminuer la réponse immune et les mécanismes profibrosants dépendant de l'activation lymphocytaire. L'absence d'angiotensine réduit aussi les lésions à médiation immunologique. Dans un modèle de maladie anti-MBG chez des souris invalidées pour le récepteur AT1A, les lésions sont moins sévères avec une diminution du facteur chimiotactique-1 monocytaire, des macrophages infiltrants, de la protéinurie et l'absence d'hypertension artérielle [31].

Pour étudier le rôle du récepteur AT1 du macrophage dans la fibrose rénale, nous avons effectué des greffes de moelle chez des souris sauvages, puis une reconstitution avec les macrophages sauvages ou provenant des souris invalidées pour AT1A. Après obstruction urétérale unilatérale, la fibrose interstitielle était plus intense chez les souris dont les macrophages étaient dépourvus du récepteur AT1A, alors même que le nombre de macrophages infiltrants était moindre que chez les souris non invalidées. Une diminution de l'infiltration par les macrophages invalidés pour AT1A était ainsi associée à une augmentation de la fibrose rénale. Ces résultats montrent que le récepteur AT1A des macrophages peut dans certaines circonstances protéger le rein de la fibrogenèse [32].

ANGIOTENSINE ET PAI-1 : TRAIT D'UNION ENTRE SYSTÈMES VASOACTIF ET THROMBOTIQUE

PAI-1 est le principal inhibiteur physiologique de t-PA, l'activateur tissulaire du plasminogène et de l'activateur du plasminogène proche de l'urokinase, u-PA.

Tous deux activent le plasminogène en plasmine, favorisant ainsi la fibrinolyse et la protéolyse, ainsi que l'activation d'autres métalloprotéases de la matrice [2]. C'est par son métabolite Ang IV que l'angiotensine induit PAI-1 avec une fixation *in vitro* sur les cellules musculaires lisses vasculaires et sur les cellules endothéliales de l'aorte de bœuf [3, 21] (fig. 2). *In vitro*, l'induction de PAI-1 par l'angiotensine s'effectue directement à la phase précoce, avec une composante tardive dépendant de la co-induction de TGF- β par l'angiotensine [33]. L'augmentation d'activité du SRA provoquée par la perfusion exogène de quantités physiologiques d'Ang II ou médiée par l'augmentation endogène secondaire au polymorphisme DD de l'ECA élève les concentrations de PAI-1 chez l'homme sans effet sur t-PA [2, 34]. Une modulation génétique de l'activité de PAI-1 provient également du polymorphisme banal 4G/5G localisé à 675 paires de base en amont de l'initiation de la transcription de PAI-1. Les patients homozygotes pour l'allèle 4G ont une concentration de PAI-1 augmentée, et un risque de maladie cardiovasculaire accru. L'homozygotie composite des polymorphismes de l'ECA et de PAI-1 (IEC D/D + PAI-1 4G/4G) est associée à un risque cardiovasculaire ou rénal accru, et associée à une incidence supérieure des complications macrovasculaires chez les patients diabétiques [35]. C'est peut-être la résultante des effets conjoints de PAI-1 et du SRA qui promeuvent thrombose et fibrose : en effet dans un modèle expérimental, les inhibiteurs du SRA diminuaient significativement la formation de thrombus [36].

Une augmentation de PAI-1 est aussi associée à une fibrose. Dans un modèle d'irradiation où la thrombose progressait vers la glomérulosclérose, l'expression de PAI-1 était étroitement corrélée aux sites de lésions glomérulaires [37]. La manipulation pharmacologique par un IEC ou un ARAT1 qui diminuent PAI-1 réduit aussi les lésions expérimentales [37, 38]. Une modulation de PAI-1 par les IEC est également obtenue chez l'homme : après un infarctus du myocarde, l'inhibition de l'angiotensine par l'IEC diminue significativement l'antigène PAI-1 et son activité, sans modifier la concentration de l'antigène t-PA [39]. C'est ainsi que le choix d'un inhibiteur du SRA, selon qu'il affecte AT4 qui induit PAI-1 au moins *in vitro*, ou qu'il augmente la bradykinine qui stimule t-PA, a potentiellement des conséquences importantes sur l'équilibre thrombose/fibrose versus fibrinolyse/dégradation de la matrice extracellulaire (voir ci-dessous).

INTERACTIONS DU SRA ET DE L'ALDOSTÉRONE

L'Ang II peut modifier la sclérose via l'aldostérone. Dans les modèles de glomérulosclérose expérimentale, l'adjonction d'un antagoniste de l'aldostérone à un inhibiteur de l'angiotensine a des effets bénéfiques [40, 41]. Un travail chez les souris invalidées *Atg*^{-/-} a révélé un mécanisme d'induction de l'aldostérone indépendant de l'angiotensine chez les animaux soumis à un régime pauvre en sel : en régime désodé, la kaliémie joue un rôle capital pour maintenir l'induction de l'aldostérone et la pression artérielle dans la souche sauvage et chez les mutants *Atg*^{-/-} [42]. Dans le modèle de rat hypertendu développant des accidents cérébraux, le seul antagoniste de l'aldostérone diminue les lésions vasculaires [43, 44]. Fait notable l'aldostérone stimulait *in vitro* l'induction de l'inhibiteur 1 de l'acti-

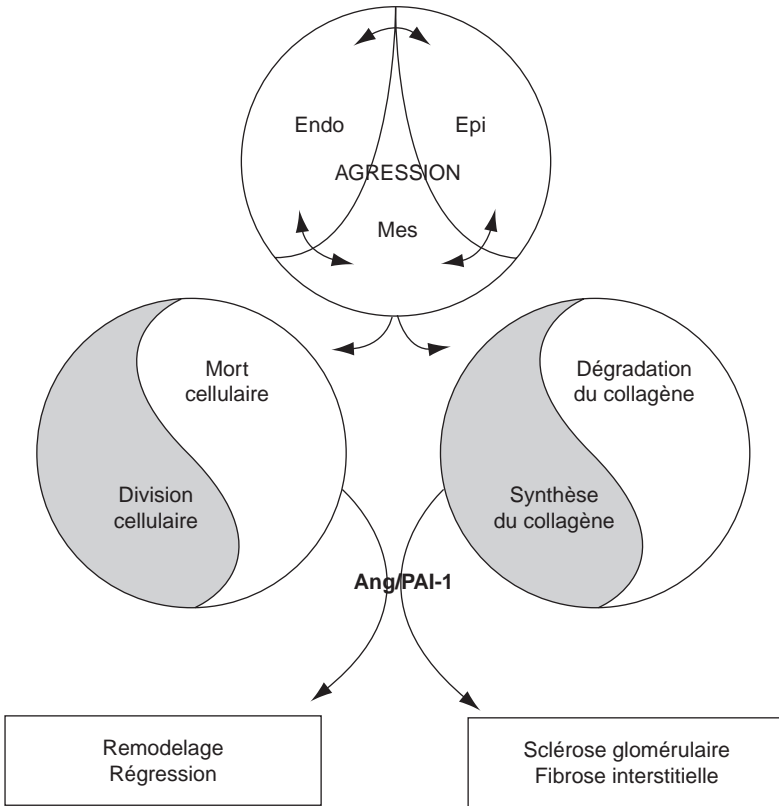


FIG. 2. — Les interactions de cellules mésangiales (Mes), endothéliales (Endo) et épithéliales (Epi) en réponse à l'agression initiale déterminent l'effet global sur la croissance cellulaire et l'accumulation de la matrice. Dans les maladies aboutissant à une sclérose, la balance est en faveur d'une croissance des cellules normales et d'une synthèse de la matrice. Remodelage et régression sont possibles si survient une augmentation de la dégradation de la matrice et que l'apoptose contre-balance la croissance cellulaire ; dans les autres cas, la sclérose progresse. L'angiotensine et PAI-1 sont présumés être des facteurs clés de ces réponses.

vateur du plasminogène (PAI-1) par l'angiotensine. Cet effet dépend probablement d'un élément de réponse aux glucocorticoïdes dans le promoteur de PAI-1. Chez l'homme les concentrations sériques de PAI-1 sont corrélées à l'aldostéronémie [45, 46]. De manière intéressante, les patients en régime désodé traités par IEC ont des concentrations plasmatiques d'aldostérone plus basses que ceux traités par ARAT1 [46]. Ces données lient l'aldostérone à des mécanismes potentiellement profibrosants dans les maladies humaines. Dans le modèle expérimental de néphropathie radique sans hypertension artérielle, la spironolactone qui est un antagoniste du récepteur de l'aldostérone améliore la sclérose. Cet effet n'est pas lié à une modification de la pression artérielle ni de la protéinurie, mais est étroitement associé à une baisse de l'expression de PAI-1 [47]. Ces résultats montrent que l'inhibition de l'aldostérone peut diminuer PAI-1 in vivo et suggère que le ciblage

simultané de l'angiotensine et de l'aldostérone peut être nécessaire pour un effet optimal sur PAI-1 et la progression des néphropathies.

LA SCLÉROSE SECONDAIRE À UNE MALADIE PEUT-ELLE RÉGRESSER ?

Bien que le glomérule scléreux semble acellulaire et « mort », il est le siège d'un renouvellement cellulaire, suggérant que même à un stade avancé de sclérose, la modulation de la croissance cellulaire et en conséquence une régénération peuvent survenir [48]. La croissance glomérulaire et l'apoptose sont influencées par de nombreuses cytokines et des hormones, dont l'Ang II. Le récepteur AT1 est impliqué dans l'hypertrophie et/ou l'hyperplasie des cellules, et est largement exprimé dans le rein. L'apoptose est induite par un grand nombre de facteurs, dont une voie dépendante du récepteur AT2. Les cellules mésangiales et endothéliales ont une réelle possibilité de prolifération et de reconstitution après une agression. L'inhibition pharmacologique de l'angiogenèse de la prolifération mésangiale dans le modèle de rein restant, s'accompagne d'une anomalie de réparation [49]. À l'inverse, dans le modèle de rein restant, l'apoptose excessive de cellules endothéliales aboutit à une sclérose [50]. De multiples facteurs de croissance modulent ces réponses trophiques. VEGF est un mitogène spécifique des cellules endothéliales produit par les cellules épithéliales viscérales glomérulaires et qui régule spécifiquement en physiologie et en pathologie la croissance des cellules endothéliales et la perméabilité glomérulaire. Des résultats récents montrent que VEGF est un facteur de survie nécessaire pour les cellules endothéliales *in vivo* [51] ; l'inhibition de VEGF empêche la réparation après agression anti-Thy1 [52].

Contrairement à la possibilité qu'ont les cellules mésangiales et endothéliales de contribuer au remodelage, la croissance éprouve la cellule de l'épithélium glomérulaire viscéral : sous sa forme mature, sa capacité de prolifération est limitée et s'accompagne d'une expression élevée d'un inhibiteur de kinase dépendant de la cycline, p27kip1 [53]. La croissance inappropriée de la cellule épithéliale viscérale donnerait lieu à des zones de déhiscence et de suffusion des protéines plasmatiques, où surviennent les adhésions et la sclérose [54]. Des données récentes montrent que p21, un autre inhibiteur de kinase dépendant de la cycline semble nécessaire au développement des lésions après néphrectomie des 5/6^e chez la souris, soulignant l'importance capitale des réponses de croissance cellulaire dans la réponse à l'agression [55].

La croissance cellulaire est également associée à une anomalie de différenciation cellulaire : la cellule mésangiale exprime l' α -actine du muscle lisse dans les situations de sclérose, reflétant un phénotype plus proche du myofibroblaste [56]. La dédifférenciation des cellules épithéliales et viscérales est associée à la sclérose dans la « collapsing glomerulopathy » chez l'homme, une affection caractérisée par un collapsus sévère, une sclérose et une agression de la cellule épithéliale. Il y a perte de l'expression de l'antigène de la tumeur de Wilms, WT-1 et d'autres marqueurs de différenciation, ainsi qu'une prolifération et peut-être une apoptose des cellules épithéliales viscérales dans les segments agressés [57].

SYNTHÈSE ET DÉGRADATION DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

L'accumulation de matrice extracellulaire (MEC) qui caractérise la fibrose rénale progressive résulte de l'augmentation de sa synthèse et d'une diminution de sa protéolyse. De nombreux facteurs de croissance ont la propriété d'augmenter la synthèse de la matrice, par exemple les proto-oncogènes, TGF- β , le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et des agents vasomoteurs comme l'Ang II et l'endothéline. Le TGF- β favorise l'accumulation de MEC à la fois par augmentation de sa production et possiblement par une diminution de sa dégradation dépendant partiellement d'une induction de PAI-1 [58]. Le PDGF-B et l'Ang II augmentent TGF- β et l'Ang II favorise aussi la conversion de TGF- β vers sa forme active. La plasmine pourrait jouer un rôle dans cette activation [58]. Les métalloprotéases MMP-2 (gélatinase A) et MMP-9 (gélatinase B) de la matrice sont exprimées dans les glomérules et dégradent le collagène IV, un composant majeur de la MBG, ainsi que des constituants de la matrice mésangiale tels que protéoglycane et fibronectine [59]. Les cellules mésangiales expriment constitutivement TIMP-2, un inhibiteur tissulaire des protéases de la matrice, alors que TIMP-1 est surexprimé en réponse à de nombreuses agressions. In vitro, TIMP-1 est induit par l'angiotensine et inhibé par TGF- β , alors que TIMP-2 est surexprimé en présence de TGF- β , contribuant à l'accumulation de MEC [60].

Des données récentes indiquent que PAI-1 appartient à ce groupe de modulateurs de la matrice du rein : en inhibant l'activation des activateurs du plasminogène, PAI-1 inhibe la fibrinolyse mais également la protéolyse. La plasmine peut cliver la plupart des protéines de la MEC [61, 62] ; t-PA et u-PA jouent des rôles importants dans le remodelage vasculaire, l'angiogenèse et les métastases tumorales [62]. Le t-PA module en premier lieu la fibrinolyse, alors que u-PA a moins d'activité sur la fibrine, mais dégrade intensément la matrice [62]. L'expression de PAI-1 est normalement très faible dans le rein ; in vitro, elle est observée dans de nombreuses cellules, dont les cellules endothéliales et les cellules épithéliales viscérales [2, 62]. L'agression vasculaire par la thrombose ou la fibrose augmente PAI-1 [2]. Des concentrations élevées de PAI-1 sont associées à la maladie cardiovasculaire, qu'elles soient dues au polymorphisme fonctionnel 4G/4G du promoteur du gène de PAI-1 ou à toute autre cause [63]. Les effets d'induction de la fibrose par TGF- β pourraient partiellement être dépendants des actions de PAI-1 : dans les cellules endothéliales en culture, TGF- β 1 induit PAI-1 davantage que ne le fait u-PA, et favorise ainsi la fibrose [64].

PREUVES DE RÉGRESSION DE LA GLOMÉRULOSCLÉROSE

Chez l'homme, l'étude de biopsies rénales montre que les IEC ne se contentent pas de réduire le déclin progressif du DFG ; ils préviennent aussi les remaniements structurels évolutifs. Dans une étude de patients diabétiques traités par IEC ou bêtabloquants, des biopsies rénales itératives ont été pratiquées : sur une période de 3 ans, une augmentation discrète de la matrice de la média de l'artériole afférente a été observée dans le groupe traité par bêtabloquant, alors

qu'aucune augmentation n'était observée dans le groupe IEC [65]. Dans une autre étude, les IEC prévenaient l'expansion interstitielle chez les patients hypertendus ayant une néphropathie diabétique [66]. Des résultats encore plus spectaculaires ont été observés chez des patients diabétiques ayant une néphropathie dont le diabète était guéri par transplantation pancréatique, avec une régression de la glomérulosclérose et de la fibrose interstitielle [67] : les biopsies répétées à 10 ans d'intervalle montraient une régression de l'expansion mésangiale, une proportion accrue d'anses capillaires fonctionnelles et une diminution proportionnelle de la fibrose tubulo-interstitielle [67].

Les modèles expérimentaux ont clarifié certains mécanismes en cause dans la régression de la glomérulosclérose. Une régression spontanée de l'accumulation de la matrice mésangiale est observée dans le modèle anti-Thy-1 avec des modifications connexes de la prolifération cellulaire et une activité accrue des métalloprotéases [68]. Dans un modèle de rat diabétique, la régression de l'expansion de la matrice résultait de la greffe du pancréas [69]. De même, dans le modèle de glomérulosclérose induit par la puromycine, l'étude d'animaux sacrifiés à des dates successives après un traitement différé par IEC ou régime hypoprotidique montre une régression de la glomérulosclérose [70]. Dans ce modèle, nous avons nous même confirmé la régression de la sclérose en réponse à une forte inhibition de l'angiotensine en comparant chez les mêmes rats la sclérose observée sur des biopsies puis à l'autopsie [71]. Cependant dans ce modèle dépourvu d'hypertension artérielle, la sclérose était très discrète. Nous avons donc regardé si une régression était obtenue dans un modèle hypertendu avec une sclérose initiale peu sévère : la gravité de la glomérulosclérose était évaluée par biopsie rénale 8 semaines après une néphrectomie des 5/6^e chez le rat [72]. Les animaux étaient alors séparés en trois groupes, non-traité, ou traitement par une dose « banale » d'IEC (c'est-à-dire la dose minimale requise pour normaliser la pression artérielle) ou une posologie 4 fois supérieure d'IEC, réputée avoir une plus grande activité sur la sclérose par les effets non hémodynamiques de l'angiotensine. La pression artérielle systémique et la pression glomérulaire étaient normalisées par les deux posologies d'IEC, sans que des effets hémodynamiques supplémentaires soient observés avec la posologie la plus élevée. Une progression de la sclérose a été observée chez les animaux non traités, avec une diminution de la progression chez les rats traités par une posologie normale d'IEC. Chez 3 des 5 rats recevant une posologie élevée d'IEC, la sclérose à l'autopsie était moins importante que sur la biopsie effectuée 4 semaines plus tôt. Un ARAT1 avait une efficacité comparable, avec une régression chez la moitié des rats [73]. La fibrose tubulo-interstitielle régressait parallèlement aux lésions glomérulaires.

La régression d'une sclérose préexistante implique une dégradation et un renouvellement accru de la matrice. Nos résultats suggèrent que l'inhibition de PAI-1 contribue à ce remodelage. L'augmentation de l'expression de PAI-1 est localisée à l'endroit même de la sclérose, et une diminution de PAI-1 est associée à sa résolution. Chez les rats dont la sclérose régresse, la fonction rénale s'améliore. Ces observations impliquent dans la régression de la glomérulosclérose une inhibition de PAI-1 par une posologie élevée d'ARAT1 ou d'IEC, et une augmentation consécutive de la dégradation de la matrice.

Le lien entre l'expression de PAI-1 et la sclérose est également établi dans un modèle de néphropathie radique où l'agression endothéliale précoce est suivie d'une sclérose tardive [73]. L'expression de l'ARN messager de PAI-1 étudiée par

hybridation *in situ* est étroitement associée aux sites de lésions glomérulaires observés par analyse morphologique sériée. Dans les glomérules, l'ARNm de PAI-1 est localisé aux zones mésangiales et endothéliales agressées, avec une expression focale dans les cellules épithéliales viscérales et pariétales des glomérules : des effets autocrines sont donc impliqués puisque ces cellules expriment aussi des récepteurs pour l'angiotensine (les récepteurs AT1 et, possiblement, AT4). Le traitement par ARAT1 ou IEC inhibe significativement la surexpression de l'ARNm de PAI-1 sans affecter l'expression de t-PA ou d'u-PA. Fait important, la sclérose rénale est prévenue par le traitement par IEC ou ARAT1.

UNE RÉGRESSION DE LA SCLÉROSE LIÉE AU VIEILLISSEMENT EST-ELLE POSSIBLE ?

Les animaux irradiés traités par des inhibiteurs de l'angiotensine (IEC ou ARAT1) ont une sclérose moindre que les contrôles d'âge identique, suggérant que l'inhibition de l'angiotensine modifie l'accumulation de matrice qui accompagne le vieillissement. Des études antérieures ont aussi montré l'amélioration de la sclérose glomérulaire et vasculaire liée à l'âge [71, 74]. Récemment, nous avons même montré que la sclérose glomérulaire et vasculaire du rat vieillissant pouvait être remodelée, avec une régression et une diminution du contenu en collagène en débutant chez des rats âgés un traitement par ARAT1. La sclérose du vieillissement est parallèle à une apoptose accrue des cellules tubulaires et interstitielles rénales, qui est abolie par le traitement avec un ARAT1. Avec le vieillissement, PAI-1 et TGF- β sont augmentés, alors que remodelage et régression sont associés à leur diminution. Ces résultats suggèrent que la régression de la sclérose est issue d'une diminution de la synthèse de la MEC à laquelle participe l'abaissement du TGF- β , et à une augmentation de la dégradation de la matrice à laquelle contribue l'inhibition de PAI-1 [75].

SPÉCULATIONS SUR LES CIBLES OPTIMALES EN VUE D'UNE RÉGRESSION DE LA SCLÉROSE : IEC VERSUS ARAT1

Les mécanismes d'action des IEC incluent une inhibition de la formation d'Ang II et une augmentation de la bradykinine, cette dernière n'étant pas obtenue par les ARAT1 [24]. Chez l'homme, les études sur les effets au long terme des ARAT1 ne sont pas disponibles et le nombre d'études évaluant les effets des IEC sur la structure rénale restent limités (voir ci-dessus). Plusieurs études ont montré qu'à court terme, les IEC et les ARAT1 avaient un effet antihypertenseur et antiprotéinurique semblable [76]. Dans les travaux expérimentaux comparant différents IEC aux ARAT1 aucune différence d'efficacité sur la sclérose n'a été observée [77]. Bien évidemment la somme finale des effets lésionnels ne reflète pas nécessairement des mécanismes intermédiaires identiques. Au cours d'un blocage par ARAT1, il est tout à fait possible que les effets bénéfiques potentiels liés à l'intégrité des mécanismes en aval du récepteur AT2 et discutés plus haut aient simplement une amplitude identique à la résultante de l'inhibition de la formation de

l'angiotensine (et donc des actions des deux récepteurs) combinée à un effet bénéfique possible de la bradykinine.

ARAT1 et IEC agissant en des sites différents du SRA, leur utilisation combinée pourrait avoir un bénéfice supplémentaire. Gardons à l'esprit que dans le plasma des patients traités durablement par un IEC persiste une activité mesurable de l'enzyme de conversion, indiquant l'absence de suppression complète de son activité. Chez les patients ayant une néphropathie à IgA ou une néphropathie diabétique, de petites études ont attiré l'attention sur une réduction accrue de la protéinurie par combinaison d'un IEC et d'un ARAT1, au-delà de l'effet tensionnel [78, 79]. Le résultat de ces combinaisons sur la protection à long terme du DFG ou de la structure rénale n'est pas connu. Chez l'homme, une production locale d'Ang II indépendante de l'ECA par une enzyme sensible à la chymotrypsine est possible. Le développement d'antagonistes de la rénine qui s'opposeraient à ces effets ou à ceux dus à l'accumulation de bradykinine induite par les IEC, et aux effets de la combinaison d'inhibiteurs ouvre des perspectives nouvelles en cours d'évaluation. Le traitement combiné par IEC et ARAT1 dans le modèle du rein restant n'a montré aucune supériorité sur la glomérulosclérose en comparaison à une monothérapie lorsque le contrôle de la pression artérielle est identique [80]. Toutefois dans la souche de rat (mREN-2) 27 transgénique pour la rénine, le traitement combiné était plus efficace que la monothérapie pour réduire la pression artérielle et prévenir les lésions des organes cibles [81]. Ces résultats pourraient être d'un intérêt particulier dans les situations où le contrôle de la pression artérielle est difficile, soit que la maladie responsable soit en cause, soit du fait de l'influence des polymorphismes génétiques qui modulent l'activité du SRA (voir ci-dessus).

Le traitement combinant IEC et ARAT1 a des avantages potentiels théoriques : il permet que l'angiotensine II résiduelle formée se fixe préférentiellement dans les tissus sur le récepteur AT2 et favorise la réparation et le remodelage après une agression. Cependant le récepteur AT4 serait encore en état de lier tout l'Ang IV formé, augmentant potentiellement la formation locale de PAI-1 et la transduction lésionnelle. Nous proposons que ce récepteur et le PAI-1 deviennent des cibles supplémentaires pour obtenir une régression des agressions pro-fibrosantes.

CONCLUSION

En résumé, ces données montrent que la régression d'une glomérulosclérose identifiée par biopsie peut être obtenue dans diverses situations expérimentales. L'importance potentielle du SRA dans la fibrose rénale est soulignée par l'efficacité du traitement visant à inhiber ses diverses actions, en particulier l'induction de PAI-1. Notre compréhension des interactions du SRA avec la réponse immunitaire, l'aldostérone et PAI-1 s'est modifiée ; il en va de même du contrôle dynamique de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de la régénération. Les études en cours nous préciserons la pertinence pour les maladies humaines des leçons expérimentales récentes et provoquantes ; elles nous diront aussi quel traitement optimal opposer à la progression de la sclérose, et peut-être induire sa régression.

Remerciements

Nous remercions très vivement le Docteur Dominique Chauveau qui a bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. KASISKE BL, KALIL RS, MA JZ ET AL. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med*, 1993; **118**: 129-138.
2. FOGO AB. The role of angiotensin II and plasminogen activator inhibitor-1 in progressive glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*, 2000; **35**: 179-188.
3. KERINS DM, HAO Q, VAUGHAN DE. Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV. *J Clin Invest*, 1995; **96**: 2515-2520.
4. ESTHER CR, MARINO EM, HOWARD TE ET AL. The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice. *J Clin Invest*, 1997; **99**: 2375-2385.
5. KIM HS, KREGE JH, KLUCKMAN KD ET AL. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; **92**: 2735-2739.
6. NIIMURA F, LABOSKY PA, KAKUCHI J ET AL. Gene targeting in mice reveals a requirement for angiotensin in the development and maintenance of kidney morphology and growth factor regulation. *J Clin Invest*, 1995; **96**: 2947-2954.
7. HILGERS KF, REDDI V, KREGE JH ET AL. Aberrant renal vascular morphology and renin expression in mutant mice lacking angiotensin-converting enzyme. *Hypertension*, 1997; **29**: 216-221.
8. WOLF G, HABERSTROH U, NEILSON EG. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. *Am J Pathol*, 1992; **140**: 95-107.
9. ARDAILLOU R. Angiotensin II receptors. *J Am Soc Nephrol*, 1999; **10**: S30-S39.
10. ALLEN AM, ZHUO J, MENDELSON FA. Localization of angiotensin AT1 and AT2 receptors. *J Am Soc Nephrol*, 1999; **10**: S23-S29.
11. YAMADA T, HORIUCHI M, DZAU VJ. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; **93**: 156-160.
12. ICHIKI T, LABOSKY PA, SHIOTA C ET AL. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin II type-2 receptor. *Nature*, 1995; **377**: 748-750.
13. SHARMA M, SHARMA R, GREENE AS ET AL. Documentation of angiotensin II receptors in glomerular epithelial cells. *Am J Physiol*, 1998; **274**: F623-F627.
14. MA J, NISHIMURA H, FOGO A ET AL. Accelerated fibrosis and collagen deposition develop in the renal interstitium of angiotensin type 2 receptor null mutant mice during ureteral obstruction. *Kidney Int*, 1998; **53**: 937-944.
15. OHKUBO N, MATSUBARA H, NOZAWA Y ET AL. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation*, 1997; **96**: 3954-3962.
16. NAKAJIMA M, HUTCHINSON HG, FUJINAGA M ET AL. The angiotensin II type 2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: gain-of-function study using gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; **92**: 10663-10667.
17. HANDA RK, KREBS LT, HARDING JW ET AL. Angiotensin IV AT4-receptor system in the rat kidney. *Am J Physiol*, 1998; **274**: F290-299.
18. COLEMAN JK, KREBS LT, HAMILTON TA ET AL. Autoradiographic identification of kidney angiotensin IV binding sites and angiotensin IV-induced renal cortical blood flow changes in rats. *Pep-tides*, 1998; **19**: 269-277.
19. ZHANG JH, STOBBS JW, HANESWORTH JM ET AL. Characterization and purification of the bovine adrenal angiotensin IV receptor (AT4) using [125I]Benzoylphenylalanine-angiotensin IV as a specific photolabel. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998; **287**: 416-424.

20. YANG Q, HANESWORTH JM, HARDING JW ET AL. The AT4 receptor agonist [Nle1]-angiotensin IV reduces mechanically induced immediate-early gene expression in the isolated rabbit heart. *Regul Pept*, 1997; **71**: 175-183.
21. BROWN NJ, VAUGHAN DE. The renin-angiotensin and fibrinolytic systems. Co-conspirators in the pathogenesis of ischemic cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*, 1996; **6**: 239-243.
22. NGUYEN G, DELARUE F, BERROU J ET AL. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int*, 1996; **50**: 1897-1903.
23. BROWN NJ, NADEAU JH, VAUGHAN DE. Selective stimulation of tissue-type plasminogen activator (t-PA) in vivo by infusion of bradykinin. *Thromb Haemost*, 1997; **77**: 522-525.
24. KON V, FOGO A, ICHIKAWA I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int*, 1993; **44**: 545-550.
25. GAINER JV, MORROW JD, KING DJ ET AL. Effect of bradykinin receptor blockade on the response to angiotensin-converting enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med*, 1998; **339**: 1285-1292.
26. ANDERSON S, MEYER TW, RENNKE HG ET AL. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest*, 1985; **76**: 612-619.
27. HOSTETTER TH, OLSON JL, RENNKE HG ET AL. Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 1981; **241**: F85-F93.
28. YOSHIDA Y, FOGO A, ICHIKAWA I. Glomerular hemodynamic changes vs. hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int*, 1989; **35**: 654-660.
29. YOSHIDA Y, KAWAMURA T, IKOMA M ET AL. Effects of antihypertensive drugs on glomerular morphology. *Kidney Int*, 1989; **36**: 626-635.
30. NATARAJ C, OLIVERIO MI, MANNON RB ET AL. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *J Clin Invest*, 1999; **104**: 1693-1701.
31. HISADA Y, SUGAYA T, YAMANOUCHI M ET AL. Angiotensin II plays a pathogenic role in immune-mediated renal injury in mice. *J Clin Invest*, 1999; **103**: 627-635.
32. FUJINAKA H, YOSHIDA H, MATSUSAKA T ET AL. Protective role for the angiotensin II type 1A receptor on bone marrow-derived macrophages in the formation of renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* (abstract) 2000; **11**: 618A.
33. KAGAMI S, KUHARA T, OKADA K ET AL. Dual effects of angiotensin II on the plasminogen/plasmin system in rat mesangial cells. *Kidney Int*, 1997; **51**: 664-671.
34. RIDKER PM, GABOURY CL, CONLIN PR ET AL. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation*, 1993; **87**: 1969-1973.
35. KIMURA H, GEJYO F, SUZUKI Y ET AL. Polymorphisms of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 genes in diabetes and macroangiopathy. *Kidney Int*, 1998; **54**: 1659-1669.
36. CHABIELSKA E, PAWLAK R, GOLATOWSKI J ET AL. The antithrombotic effect of captopril and losartan on experimental arterial thrombosis in rats. *J Physiol Pharmacol*, 1998; **49**: 251-260.
37. OIKAWA T, FREEMAN M, LO W ET AL. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: a new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibition. *Kidney Int*, 1997; **51**: 164-172.
38. HAMDAN AD, QUIST WC, GAGNE JB ET AL. Angiotensin-converting enzyme inhibition suppresses plasminogen activator inhibitor-1 expression in the neointima of balloon-injured rat aorta. *Circulation*, 1996; **93**: 1073-1078.
39. VAUGHAN DE, ROULEAU JL, RIDKER PM ET AL. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. HEART Study Investigators. *Circulation*, 1997; **96**: 442-447.
40. GREENE EL, KREN S, HOSTETTER TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest*, 1996; **98**: 1063-1068.
41. IBRAHIM HN, ROSENBERG ME, HOSTETTER TH. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Semin Nephrol*, 1997; **17**: 431-440.

42. OKUBO S, NIIMURA F, NISHIMURA H ET AL. Angiotensin-independent mechanism for aldosterone synthesis during chronic extracellular fluid volume depletion. *J Clin Invest*, 1997; **99**: 855-860.
43. ROCHA R, CHANDER PN, KHANNA K ET AL. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone rats. *Hypertension*, 1998; **31**: 451-458.
44. BENETOS A, LACOOEY O, SAFAR ME. Prevention of aortic fibrosis by spironolactone in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; **17**: 1152-1156.
45. BROWN NJ, SOO K-K, CHEN Y-Q ET AL. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; **85**: 336-344.
46. BROWN NJ, AGIRBASLI M, VAUGHAN DE. Comparative effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in humans. *Hypertension*, 1999; **34**: 285-290.
47. BROWN NJ, NAKAMURA S, MA L ET AL. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int*, 2000; **58**: 1219-1227.
48. PESCE CM, STRIKER LJ, PETEN E ET AL. Glomerulosclerosis at both early and late stages is associated with increased cell turnover in mice transgenic for growth hormone. *Lab Invest*, 1991; **65**: 601-605.
49. KITAMURA H, MASUDA Y, ISHIZAKI M ET AL. The failure of glomerular repair by the inhibition of intraglomerular angiogenesis in experimental proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1998; **9**: 501A.
50. KITAMURA H, SHIMIZU A, MASUDA Y ET AL. Apoptosis in glomerular endothelial cells during the development of glomerulosclerosis in the remnant-kidney model. *Exp Nephrol*, 1998; **6**: 328-336.
51. SUGA S, KIM Y-G, PUCHARZ E ET AL. Vascular endothelial growth factor (VEGF₁₂₁) protects rats from renal infarction in a model of hemolytic uremic syndrome (HUS). *J Am Soc Nephrol*, 1999; **10**: 561A.
52. OSTENDORF T, KUNTER U, EITNER F ET AL. VEGF(165) mediates glomerular endothelial repair. *J Clin Invest*, 1999; **104**: 913-923.
53. SHANKLAND SJ. Cell cycle regulatory proteins in glomerular disease. *Kidney Int*, 1999; **56**: 1208-1215.
54. KRIZ W, GRETZ N, LEMLEY KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int*, 1998; **54**: 687-697.
55. MEGYESI J, PRICE PM, TAMAYO E ET AL. The lack of a functional p21(WAF1/CIP1) gene ameliorates progression to chronic renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; **96**: 10830-10835.
56. JOHNSON RJ, FLOEGE J, YOSHIMURA A ET AL. The activated mesangial cell: a glomerular "myofibroblast"? *J Am Soc Nephrol*, 1992; **2**: S190-S197.
57. BARISONI L, KRIZ W, MUNDEL P ET AL. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1999; **10**: 51-61.
58. SHARMA K, ZIYADEH FN. The emerging role of transforming growth factor- β in kidney diseases. *Am J Physiol*, 1994; **266**: F829-F842.
59. SCHNAPER HW. Balance between matrix synthesis and degradation: a determinant of glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, 1995; **9**: 104-111.
60. DAVIES M, MARTIN J, THOMAS GJ ET AL. Proteinases and glomerular matrix turnover. *Kidney Int*, 1992; **41**: 671-678.
61. BARICOS WH, CORTEZ SL, EL-DAHR SS ET AL. ECM degradation by cultured human mesangial cells is mediated by a PA/plasmin/MMP-2 cascade. *Kidney Int*, 1995; **47**: 1039-1047.
62. VASSALLI J-D, SAPPINO A-P, BELIN D. The plasminogen activator/plasmin system. *J Clin Invest*, 1991; **88**: 1067-1072.
63. OSSEI-GERNING N, MANSFIELD MW, STICKLAND MH ET AL. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; **17**: 33-37.
64. PEPPER MS, BELIN D, MONTESANO R ET AL. Transforming growth factor- β 1 modulates basic fibroblast growth factor-induced proteolytic and angiogenic properties of endothelial cells in vivo. *J Cell Biol*, 1990; **111**: 743-755.

65. GULMANN C, RUDBERG S, ØSTERBY R. Renal arterioles in patients with type I diabetes and microalbuminuria before and after treatment with antihypertensive drugs. *Virchows Arch*, 1999; **434**: 523-528.
66. CORDONNIER DJ, PINEL N, BARRO C ET AL. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 1999; **10**: 1253-1263.
67. FIORETTO P, STEFFES MW, SUTHERLAND DE ET AL. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*, 1998; **339**: 69-75.
68. SATO Y, FUJIMOTO S, HAMAI K ET AL. Serial alterations of glomerular matrix-degrading metalloproteinase activity in anti-thymocyte-induced glomerulonephritis in rats. *Nephron*, 1998; **78**: 195-200.
69. ORLOFF MJ, YAMANAKA N, GREENLEAF GE ET AL. Reversal of mesangial enlargement in rats with long-standing diabetes by whole pancreas transplantation. *Diabetes*, 1986; **35**: 347-354.
70. MARINIDES GN, GROGGER GC, COHEN AH ET AL. Enalapril and low protein reverse chronic puromycin aminonucleoside nephropathy. *Kidney Int*, 1990; **37**: 749-757.
71. TANAKA R, KON V, YOSHIOKA T ET AL. Angiotensin converting enzyme inhibitor modulates glomerular function and structure by distinct mechanisms. *Kidney Int*, 1994; **45**: 537-543.
72. IKOMA M, KAWAMURA T, FOGO A ET AL. Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on glomerular lesions. *Kidney Int*, 1991; **40**: 195-202.
73. OIKAWA T, FREEMAN M, LO W ET AL. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in vivo: A new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibition. *Kidney Int*, 1997; **51**: 164-172.
74. ZOJA C, REMUZZI A, CORNA D ET AL. Renal protective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in aging rats. *Am J Med*, 1992; **92**: 60S-63S.
75. MA LJ, NAKAMURA S, WHITSETT JS ET AL. Regression of vascular and renal sclerosis in aging by angiotensin II type I receptor antagonist-induced decrease in plasminogen activator inhibitor-1. *Kidney Int* (in press).
76. NIELSEN S, DOLLERUP J, NIELSEN B ET AL. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant*, 1997; **12**: S19-S23.
77. MACKENZIE HS, OTS M, ZIAI F ET AL. Angiotensin receptor antagonists in experimental models of chronic renal failure. *Kidney Int*, 1997; **63**: S140-S143.
78. HEBERT LA, FALKENHAIN ME, NAHMAN JR NS ET AL. Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol*, 1999; **19**: 1-6.
79. RUSSO D, PISANI A, BALLETTA MM ET AL. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 1999; **33**: 851-856.
80. OTS M, MACKENZIE HS, TROY JL ET AL. Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. *J Am Soc Nephrol*, 1998; **9**: 224-230.
81. RICHER C, BRUNEVAL P, MENARD J ET AL. Additive effects of enalapril and losartan in (mREN-2)27 transgenic rats. *Hypertension*, 1998; **31**: 692-698.