

PHÉNOMÈNES INFLAMMATOIRES INDUITS PAR L'ANGIOTENSINE II ET NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

par

D. N. MÜLLER, R. DECHEND, A. FIEBLER, J.-K. PARK, H. HALLER
et F. C. LUFT*

L'hypertension artérielle, un des facteurs de risque les plus importants pour les accidents vasculaires, la cardiopathie ischémique et l'insuffisance rénale, n'est pas associée classiquement à l'inflammation. Cependant, au fur et à mesure que le rôle croissant du stress oxydatif dans de nombreuses maladies incluant l'hypertension artérielle devient mieux apprécié, la notion de l'hypertension artérielle comme un processus indolent, uniquement hémodynamique, est remise en question. Les dérivés actifs de l'oxygène sont les produits terminaux de réaction de réduction de l'oxygène, conduisant à la production d'anions superoxydes (O_2^-), de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et d'eau (H_2O). Les dérivés actifs de l'oxygène influent sur des processus cellulaires normaux et pathologiques, incluant la croissance cellulaire, l'hypertrophie, le remodelage, l'oxydation des lipides, la modulation du tonus vasculaire et l'inflammation [1]. Le fait que les anions superoxydes puissent avoir une relation avec l'hypertension artérielle a été suggéré il y a une décennie [2]. Les dérivés actifs de l'oxygène peuvent aussi agir en tant que médiateurs intracellulaires dans le contrôle de la croissance, la survie et l'apoptose des cellules vasculaires [3]. La spécificité de la réponse est dictée par les cibles intracellulaires impliquées. Les cibles potentielles des dérivés actifs de l'oxygène dans les cellules endothéliales et musculaires lisses des vaisseaux sont les kinases activées par les signaux extracellulaires (ERK), les kinases activées par le stress (SABK), les caspases, le facteur NF- κ B et la kinase Akt. L'activation de NF- κ B a été associée à l'inflammation vasculaire et la survie vasculaire [4]. Akt est associée à l'effet protecteur des forces de cisaillement, aux fonctions de l'endothélium vasculaire induites par les facteurs de croissance et à la survie cellulaire [5-6].

* Clinique Fanz Volhard et Centre Max Delbrück Faculté de médecine de la Charité, Université Humboldt de Berlin, Allemagne.

Une source importante de dérivés actifs de l'oxygène est représentée par les oxydases NADH/NADPH qui sont régulées en partie par l'Ang II et certaines cytokines [7]. Il est bien établi que le système rénine-angiotensine peut opérer dans la paroi des vaisseaux en tant que système rénine-angiotensine « tissulaire ». Ce système est particulièrement actif dans les vaisseaux en cas d'athérosclérose [8]. L'activité de l'enzyme de conversion de l'Ang II est accrue dans les artères athérosclérotiques comparée aux artères témoins. Il en est de même pour l'expression du récepteur de l'Ang II de type I (AT-1) (Gross CM et collaborateurs, résultats non publiés). Ainsi, les vaisseaux athérosclérotiques montrent des effets exagérés en rapport avec l'Ang II comparés à des vaisseaux normaux. Il est démontré que l'Ang II stimule la production d'ions superoxydes dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux. Touyz et Schiffrin ont montré que dans les cellules musculaires lisses de vaisseaux résistifs chez l'homme, l'Ang II augmentait la production de H_2O_2 par une voie dépendant de la phospholipase D et des oxydases NADH/NADPH [9]. De plus, les dérivés actifs de l'oxygène jouent un rôle dans l'activation de facteur de transcription de l'Ang II. L'activation des kinases induite par les mitogènes (MAP kinase) et du facteur de transcription AP-1 a récemment été établie [10]. De plus, l'activation de NF- κ B par Ang II a aussi été décrite. Ainsi, l'hypothèse que l'Ang II soit impliquée dans les phénomènes inflammatoires a été testée [11]. NF- κ B joue un rôle-clé dans les réponses immunes et inflammatoires de nombreuses maladies [12]. NF- κ B (fig. 1) est activé par de nombreux stimulus incluant les cytokines, les activateurs de la protéine kinase C, les virus, les réponses immunes et par-dessus tout les dérivés réactifs de l'oxygène. L'activation de NF- κ B implique la phosphorylation et la dégradation protéolytique qui en résulte, d'une protéine inhibitrice, I κ B, par des kinases spécifiques de I κ B. Le NF- κ B libre, un hétérodimère comportant deux protéines p50 et p65 est transloqué dans le noyau où il se lie au site κ B dans la région promotrice de nombreux gènes impliqués dans l'inflammation. Nombre de ces gènes codent pour des cytokines, des chémokines, des enzymes, des protéines impliquées dans la coagulation, des récepteurs, des protéases et des molécules d'adhésion. Ces molécules contribuent aux altérations de structures et aux propriétés mécaniques responsables du remodelage des artères résistives dans l'hypertension artérielle [13]. Le fait que l'Ang II active NF- κ B permet de proposer que l'hypertension artérielle et certaines maladies cardiovasculaires fassent partie de phénomènes inflammatoires chroniques.

Ang II, NF- κ B et inflammation

Les premiers travaux reliant l'association de NF- κ B au système rénine-angiotensine ont montré en fait une activation du gène de l'angiotensinogène par NF- κ B et non pas l'inverse. Brasier et coll ont montré que la transcription du gène de l'angiotensinogène était activé dans des hépatocytes durant la phase aiguë de réponse impliquant une coopération entre les récepteurs glucocorticoïdes et des protéines se liant à un élément de réponse appelé « acute phase response element » (APRE) [14]. Le site APRE lie une famille de protéines constitutivement exprimées et des protéines induites par des cytokines de la famille NF- κ B. Les auteurs ont étudié les interactions de protéines purifiées avec le site APRE dans des études de liaison *in vitro* et des études de transcription *in vivo*. Il en résulte qu'on peut classer l'angiotensinogène comme un élément de réponse inflammatoire dans la phase aiguë régulée par NF- κ B. Brasier et coll ont étendu ces observations pour

montrer que l'induction de l'angiotensinogène par les cytokines était médiée par l'interaction de facteurs de transcription liant le site APRE [15]. Un de ces facteurs de transcription était NF- κ B, l'autre était C/EBP (CCAAT-Box/Enhancer Binding Protein). Le membre de la famille C/EBP impliqué était le facteur nucléaire IL-6 (NF-IL-6). NF- κ B et NF-IL-6 interagissent et se lient avec des affinités similaires sur le site APRE. Ce groupe a également montré que le facteur de transcription GAL4 : RelA induit par le TNF-alpha était également impliqué [16]. Ces travaux suggèrent que le facteur de transcription NF- κ B peut moduler l'expression du gène de l'angiotensinogène et ainsi l'activité du système rénine-angiotensine. Les travaux complémentaires du groupe de Jamaluddin ont montré le rôle de la protéine kinase C dans l'induction de NF- κ B par l'Ang II [17].

Utilisant un modèle d'athérosclérose accélérée chez le lapin, Hernandez-Presa et coll ont montré que l'Ang II pouvait induire l'infiltration de la néo-intima par les monocytes en induisant l'activation de MCP-1 (monocyte chemo-attractant protein) par NF- κ B [18]. Le résultat montre directement que Ang II peut induire une réponse inflammatoire dans la paroi vasculaire par l'activation de NF- κ B. Cette réponse était inhibée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) montrant un rôle bénéfique de cette classe thérapeutique chez les patients athéroscléreux. Ces auteurs ont ensuite montré que les IEC réduisaient l'induction de NF- κ B et de facteurs pro-inflammatoires mais sans réduire l'expression du collagène I [19]. Les résultats de l'étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) dans laquelle les patients avec facteurs de risque cardiovasculaire mais sans insuffisance cardiaque, étaient traités par des IEC, renforcent la notion que les IEC ont un rôle protecteur important, indépendant de leur effet sur la pression artérielle [20].

Morisse et Klahr ont montré que les sous-unités de NF- κ B, p50, p52, c-rel, p65, RelA et RelB étaient activées dans un modèle d'obstruction urétérale [21]. Ce modèle provoque une inflammation s'étendant au cortex rénal. L'activation de la NF- κ B était prédominante dans les cellules tubulaires rénales. Un traitement par IEC a entraîné une amélioration substantielle de l'activation de NF- κ B, montrant l'activité anti-inflammatoire de ce produit. Ruiz-Ortega et coll ont montré des résultats similaires dans un modèle de glomérulonéphrite par complexes immuns [8]. Un traitement par IEC améliorait la glomérulonéphrite dans leur modèle. Des études séparées in vitro sur les cellules mésangiales ont montré que l'Ang II augmentait l'expression de l'ARNm de MCP-1. NF- κ B était activé à la fois dans le modèle de glomérulonéphrite et dans la stimulation des cellules mésangiales par l'Ang II. Ces observations ont récemment été étendues par Ruiz-Ortega et coll qui ont montré que le produit de dégradation de l'Ang II, l'Ang III, était capable aussi d'activer NF- κ B dans les cellules rénales et mononucléaires [22]. MCP-1 était également exprimé. Les auteurs ont observé une activation de AP-1. Plus récemment, Ruiz-Ortega et coll ont montré que l'Ang II activait NF- κ B à la fois par les récepteurs AT1 et AT2 dans les cellules vasculaires musculaires lisses [23]. D'autres observations récentes concernant MCP-1, une chémokine régulée par NF- κ B, et le récepteur de chémokines, CCR2, attirent l'attention sur l'effet pro-inflammatoire de l'Ang II. Bush et coll utilisant des souris déficientes en CCR2 (chemokine receptor 2) traitées par l'Ang II ont montré que les souris avaient une diminution nette de l'infiltration des parois vasculaires par les macrophages ainsi qu'une réduction de l'hypertrophie vasculaire [24]. Ces observations soulignent le rôle des mécanismes inflammatoires dans le remodelage vasculaire.

Une nouvelle voie de signalisation par l'Ang II a récemment été décrite par Day et coll [25]. Leurs études de transfection ont montré que Ang II activait l'expression du promoteur du PDGF-A qui comporte des éléments de reconnaissance pour le facteur de transcription Egr-1. Ils ont ensuite montré que l'Ang II induisait la transcription d'Egr-1 et l'activation des Mapk ERK1/2, de façon analogue aux esters de phorbol. L'inhibiteur de MEK1/2 (PD98059) abolissait l'induction de PDGF-A et de Egr-1 endogène et l'expression dépendant du promoteur, inducible par l'Ang II. L'antagoniste du récepteur AT1, le losartan, inhibait l'induction de Egr-1/2 par Ang II de même que l'induction de Egr-1 et PDGF-A alors que ni un antagoniste du récepteur AT2, ni la wortmannine, un inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase et de la kinase N-terminale c-Jun n'avait cet effet. L'induction de Egr-1 et PDGF-A par l'Ang II était bloquée par un donneur de NO (SIN-1). Les auteurs ont ensuite montré que cette voie était bloquée par la surexpression de la NO synthase. Ces résultats démontrent donc que l'activation par Ang II de PDGF-A est médiée par la voie MEK/ERK/Egr-1 et par le récepteur AT1 et que ce processus est antagonisé par le NO (fig. 1).

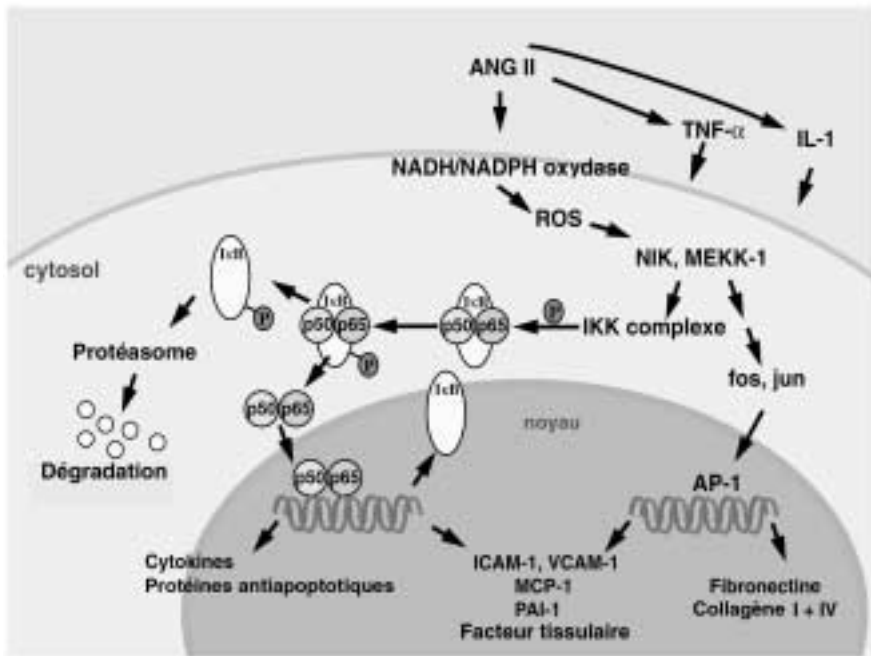


FIG. 1. — Représentation schématique de la voie d'activation du NF-κB. La génération de radicaux libres oxygénés joue un rôle important. La phosphorylation de l'inhibiteur IκB conduit au relargage des composants p50 et p65 de NF-κB qui peuvent transloquer dans le noyau et activer la transcription de divers gènes participant au processus inflammatoire. IκB est alors dégradé après ubiquitination par le protéasome. Un autre composant important de cette voie est le facteur de transcription AP-1 qui consiste en hétérodimères de fos et jun. AP-1 peut également activer des gènes importants pour la réaction inflammatoire et la production de protéines de la matrice extracellulaire.

L'expression d'Ang II et d'IL-6 dans les plaques coronariennes chez l'homme suggère un rôle potentiel de l'inflammation dans l'instabilité des plaques [26]. NF- κ B est impliqué dans ce processus. Han et coll ont montré que Ang II induisait la transcription d'IL-6 dans les cellules vasculaires musculaires lisses par une voie NF- κ B-dépendante [27]. Cet effet était complètement bloqué en inhibant la protéolyse de I- κ Ba. D'autres expériences confortent ces résultats montrant que Ang II induit NF- κ B dans la cellule vasculaire musculaire lisse. Kranzhofer et coll [28] ont montré que dans les cellules vasculaires musculaires lisses humaines, l'Ang II induisait une synthèse d'IL-6 dose dépendante. Cet effet était bloqué par un IEC. Le NF- κ B était stimulé par Ang II et inhibé par un IEC et par un inhibiteur relativement spécifique, le pyrrolidine dithiocarbamate. Pueyo et coll ont montré que Ang II stimulait l'expression de VCAM (vascular cell adhesion molecule-1) par NF- κ B dans les cellules endothéliales et que cette activation était médiée par le stress oxydatif [29]. Ainsi, dans les cellules endothéliales, les cellules vasculaires musculaires lisses et les cellules mononucléées infiltrantes, Ang II peut activer NF- κ B et les gènes dépendant de NF- κ B.

Récemment, Kitamoto et coll ont montré que l'inhibition de NO par le L-NAME pouvait induire l'activité de NF- κ B dans la paroi vasculaire [30]. Ils ont montré que NF- κ B participait à la réponse inflammatoire vasculaire précoce et par la suite, à l'épaississement de la média dans les artères coronaires du rat. Ils ont employé une élégante technique de leurre pour bloquer l'activation de NF- κ B et séparer ainsi les effets inflammatoires des effets fibrotiques. Leur hypothèse était que Ang II était impliquée dans la transmission des phénomènes inflammatoires dans leur modèle. De nouvelles informations concernant le rôle de l'inflammation et de la fibrose dans ces processus ont été apportées par des modèles de souris transgéniques. Tharax et coll ont pu séparer les voies de signalisation impliquées dans l'activation du collagène de type I par Ang II [31]. Ils ont utilisé des souris transgéniques pour un gène rapporteur luciférase sous le contrôle du promoteur de la chaîne alpha-2 du collagène de type I. Ils ont montré que Ang II induisait une activation rapide de ERK associée à une activation de c-fos et à l'induction du gène du collagène type I (fig. 1). Ceci implique une activation du facteur de transcription AP-1. Des inhibiteurs de ERK ou de AP-1 supprimaient l'activation par Ang II du collagène I. Par contre, l'inhibition de la voie NF- κ B n'avait aucun effet. La décorine, un inhibiteur du TGF- β , était capable d'antagoniser l'effet d'Ang II sur le gène du collagène I. Ces études ont ainsi très élégamment séparé les voies impliquant NF- κ B, les MAPK/ERK et AP-1 et la voie du TGF- β .

Notre groupe a étudié un modèle de rat double-transgénique. Les rats expriment à la fois les gènes de la rénine et de l'angiotensinogène humain [32]. Les systèmes rénine-angiotensine du rat et de l'homme n'interagissent pas de telle sorte que l'hypertension artérielle et la vasculopathie développées par ces rats résultent de la surexpression du système rénine-angiotensine humain. Ces rats ont été développés initialement pour étudier des inhibiteurs de la rénine humaine qui, normalement, n'ont pas d'effet chez le rat. Cependant, nous avons observé que dans ce modèle qui comporte une insuffisance rénale et une insuffisance cardiaque à l'âge de 8 semaines permet d'étudier les effets d'Ang II indépendants de la pression artérielle [33]. Nous avons observé que NF- κ B est activé dans la paroi vasculaire de ces animaux [34]. De même que MCP-1, les molécules d'adhésion et le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène) sont par la suite surexprimés. L'inhibition de NF- κ B a permis d'améliorer l'atteinte organique et de diminuer la

pression artérielle [35]. L'inhibition de la calcineurine par la cyclosporine A protégeait également contre les lésions tissulaires induites par l'Ang II, impliquant un rôle pour le facteur de transcription NF-AT3 dans le processus pathologique [36]. Pour exclure un rôle possible de l'effet médié par la pression artérielle, nous avons diminué la pression artérielle avec des agents hypotenseurs n'intervenant pas sur le système rénine-angiotensine. Cette stratégie a permis de retarder la morbidité et la mortalité d'une semaine mais n'a pas amélioré le processus inflammatoire [37]. Nous étions particulièrement intéressés au processus de thrombose active existant dans ce modèle et avons observé que l'activation de NF- κ B et d'AP-1 était impliquée dans l'expression du facteur tissulaire (fig. 1) [38]. Puisque Ang II peut induire l'expression du gène de l'endothéline, nous avons aussi testé l'hypothèse qu'une partie du processus pathologique pourrait être secondaire à l'activation du système endothéline. Nous avons montré que l'inhibiteur du récepteur de l'endothéline, le bosentan, interférait à la fois avec NF- κ B et AP-1 et diminuait grandement les lésions tissulaires, ceci de façon indépendante de la pression artérielle [39]. Ce modèle montre donc de façon convaincante l'importance de l'activation de NF- κ B et des réactions inflammatoires qui en découlent comme conséquence des événements médiés par Ang II. De plus, nos observations et celles d'autres groupes suggèrent que des drogues modulant cette activation de NF- κ B pourraient être intéressantes pour limiter les lésions tissulaires médiées par Ang II.

Parmi les classes thérapeutiques qui pourraient moduler les effets de Ang II, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase appelés « statines » qui diminuent les taux de LDL-cholestérol pourraient être particulièrement intéressants [40]. Les raisons permettant de penser que l'emploi des statines pourrait améliorer les lésions vasculaires induites par l'Ang II proviennent de plusieurs sources [40]. Dans des expériences de cultures cellulaires clairement indépendantes des effets du LDL-cholestérol, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase a entraîné une suppression de l'induction par PDGF et Ang II de c-Jun et c-Fos, composants d'AP-1 [41]. Dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux, les esters de phorbol sont connus pour induire l'activation d'AP1 par la protéine kinase C. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont efficaces pour inhiber cette induction, laissant à penser qu'ils interagissent avec l'introduction du signal par la protéine kinase C. Cet effet protecteur était bloqué par l'addition de mévalonate, de farnésylpyrophosphate, de géranylgeranylpyrophosphate suggérant que les mécanismes impliqués mettent en jeu l'inhibition de la synthèse de mévalonate par la lovastatine. Dans une expérience de clampage aortique chez le rat, la simvastatine était aussi efficace pour réduire l'hypertrophie ventriculaire gauche que les IEC [42]. De plus, le dépôt d'hydroxyproline, l'activité de l'enzyme de conversion tissulaire et le taux d'Ang II vasculaire étaient réduits. Des essais cliniques suggèrent aussi que les statines pourraient moduler le système rénine-angiotensine. Nickening et coll ont récemment montré que les hommes hypercholestérolémiques avaient une réponse hypertensive accrue à la perfusion d'Ang II ainsi qu'un niveau d'expression élevé du récepteur AT1, en comparaison d'hommes normocholestérolémiques [43]. Un traitement par statine a conduit rapidement à une disparition de cette réponse exagérée à la perfusion d'Ang II, ainsi qu'à une « down-régulation » des récepteurs AT1. De tels résultats nous ont conduits à tester si nous pouvions améliorer les lésions tissulaires induits par l'Ang II dans notre modèle.

Nous avons montré que l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, la cérivastatine, améliorait la survie, diminuait la pression artérielle, la protéinurie et améliorait la

fonction rénale, réduisait l'hypertrophie cardiaque, réduisait la fibrose myocardique dans un modèle de lésions tissulaires dépendant de l'Ang II [44]. En étudiant les voies de signalisation impliquées, nous avons observé que l'activation de NF- κ B et d'AP-1 était diminuée. Nos résultats montrant que l'induction de NF- κ B par Ang II peut être réduite par les statines, sont en accord avec ceux de Ortego et coll qui ont montré que l'atorvastatine inhibait l'induction de NF- κ B par le TNF-alpha [45]. En conséquence, l'expression des molécules d'adhésion, l'infiltration inflammatoire, la production de facteur tissulaire et de protéines de la matrice extracellulaire, enfin la prolifération cellulaire étaient également diminuées. Nous avons commencé à étudier les voies de transduction du signal possiblement impliquées dans ce processus. Nous avons montré que la cérivastatine interférait avec l'activation des MAP kinase ERK de même qu'avec la signalisation par les PKC. Ces deux voies de signalisation pourraient donc être importantes dans les effets médiés par NF- κ B et AP-1.

Les mécanismes médiant l'effet des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont inconnus mais pourraient passer par les protéines G impliquées dans la transduction du signal couplé à des récepteurs, en particulier celles de la famille Rho. Les protéines Rho appartiennent à la superfamille Ras. Les protéines Ras alternent entre un état inactivé lié au GDP et un état activé lié au GTP, leur permettant de fonctionner comme des interrupteurs pour les signaux de croissance et de différenciation. La prénylation est un processus impliquant la liaison de groupes isoprénoïdes hydrophobiques consistant en des résidus farnésyl ou géranylgeranyl, se liant à la région carboxy-terminale des protéines de la famille Ras. Le farnésyl pyrophosphate et le géranylgeranyl pyrophosphate sont des produits métaboliques du mévalonate qui sont capables de fournir les groupes prényl nécessaires à ces réactions. La prénylation est assurée par des prényl transférases. Les groupes prényl hydrophobes sont nécessaires pour ancrer les protéines de la famille Ras à des membranes intracellulaires afin qu'elles puissent être transloquées à la membrane plasmique [46]. La fixation des protéines Ras à la membrane plasmique est nécessaire pour leur participation dans des voies spécifiques de transduction du signal. Les statines diminuent la production de mévalonate, de géranyl pyrophosphate, de farnésyl pyrophosphate et de produits dérivés impliqués dans la synthèse du cholestérol. Ainsi, les statines pourraient agir indépendamment du taux circulant de LDL, en interférant avec les fonctions des protéines de la famille Ras. Ikeda et coll ont récemment montré que les statines diminuaient l'expression de la métalloprotéinase 1 en inhibant Rho [47].

Ang II et réponses immunes et inflammatoires

Nataraj et collaborateurs ont testé l'hypothèse selon laquelle Ang II pourrait promouvoir l'activation lymphocytaire [48]. Ils ont utilisé des souris invalidées pour le récepteur AT1-A (-/-) et les souris témoins (+/+). Ang II était capable d'induire la prolifération des lymphocytes spléniques chez les souris (+/+) mais pas chez les souris (-/-). Cette activation nécessitait l'implication de la phosphatase calcineurine. Ainsi, en l'absence de signaux dépendant de Ang II, les actions de la cyclosporine sont accrues. Ces résultats sont non seulement intéressants dans le domaine de la transplantation mais également dans le domaine de l'inflammation qui caractérise les maladies vasculaires touchant le cœur et le rein.

Bien que concernant de manière indirecte les actions de Ang II, il est intéressant de noter que les IEC sont capables d'hydrolyser le térapeptide N-acétyl-séryl-aspartyl-lysyl-proline (Ac-SDKP). Ce peptide est un facteur régulateur de l'hématopoïèse qui peut induire l'entrée en phase S des cellules-souches et des progéniteurs hématopoïétiques [49]. En présence d'un IEC, les concentrations plasmatiques de Ac-SDKP augmentent et ainsi, ce peptide peut être utilisé comme un indicateur de l'action des IEC [50]. De façon intéressante, Ac-SDKP inhibe les contractions de l'aorte de rats induites par l'Ang I. On suppose que Ac-SDKP fonctionne comme un inhibiteur endogène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [51]. L'importance de ces résultats est soulignée par des observations très récentes montrant que Ac-SDKP inhibe la déposition de collagène dans les cœurs et les reins de rats chez qui on a induit une hypertension artérielle par le sel et l'aldostérone (Carretero OA, *communication personnelle*). Ainsi, Ac-SDKP pourrait participer à l'activité anti-inflammatoire et antifibrotique des IEC.

La phase aiguë de l'inflammation est en général associée avec le relargage hépatique de certaines protéines en réponse aux cytokines inflammatoires. Récemment, une réponse inflammatoire rénale induite par les endotoxines a été décrite impliquant la synthèse rénale de rénine. Baumann et coll ont étudié la réponse systémique aux endotoxines conduisant à l'hypotension et au collapsus cardiovasculaire [52]. Ils ont observé une expression rénale de SAA (sérum amyloïde A), d'haptoglobine, d'inhibiteurs tissulaires de la métalloprotéinase 1 (TIMP1), et une expression réduite de rénine. Ils ont montré que l'oncostatine, une cytokine pro-inflammatoire induite par l'endotoxine, était probablement responsable de l'inhibition d'expression du gène de la rénine. L'effet de l'oncostatine M implique l'activation de STAT5 et requiert un élément inhibiteur dans le promoteur de la rénine. La réponse rénale à la phase aiguë d'une inflammation est plus dépendante de facteurs pro-inflammatoires locaux que ne l'est la réponse hépatique.

Finalement, si Ang II induit des lésions vasculaires par le biais de l'inflammation, se peut-il que des stratégies anti-inflammatoires soient efficaces ? Nous avons réalisé deux types d'expériences pour tester cette hypothèse. Nous avons testé l'effet de la dexaméthasone sur l'activation de NF- κ B et les lésions tissulaires chez les rats double-transgéniques décrits précédemment [33-39]. La dexaméthasone augmentait la pression artérielle mais cependant réduisait l'albuminurie des 24 heures de 85 p. 100 et prévenait complètement la mortalité [53]. Les lésions vasculaires et la fibrose périsvasculaire étaient améliorées dans le rein et le cœur. La dexaméthasone inhibait la liaison à l'ADN de NF- κ B et l'induction de la molécule d'adhésion ICAM-1 par NF- κ B. La dexaméthasone réduisait aussi l'infiltration cellulaire et l'expression de la protéine p22phox. Dans des expériences similaires, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle l'aspirine pourrait avoir un effet favorable dans ce modèle. En effet, l'aspirine a réduit la mortalité et a bloqué l'activation de NF- κ B dans ce modèle [54]. Cet effet a été, en partie, médié par une inhibition de la I κ B kinase β .

CONCLUSION

En peu de temps, notre perception du rôle de l'angiotensine II a considérablement évolué. Au-delà des voies de signalisation conventionnelles, notre attention

s'est dirigée vers la transduction de signal impliquant des tyrosine kinases spécifiques induisant non seulement la vasoconstriction mais aussi l'expression de proto-oncogènes, la synthèse protéique, l'hypertrophie et la croissance cellulaires [55]. Plus récemment, notre attention s'est tournée vers les effets pro-inflammatoires impliquant les facteurs NF- κ B et l'expression des gènes qui en dépendent. Les mécanismes en cause ne sont pas complètement connus mais probablement comportent initialement la génération de radicaux libres oxygénés. L'activation de NF- κ B qui en découle implique probablement la participation des signaux médiés par l'endothéline et peut-être par le facteur NF-AT3. Il est très probable que d'autres molécules puissent également moduler les effets pro-inflammatoires de l'Ang II.

Remerciements

Nous remercions très vivement le Professeur Bertrand Knebelmann qui a bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEXANDER RW. Theodore Cooper Memorial Lecture: Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis, oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension*, 1995; **25**: 155-161.
2. NAKAZONO K, WATANABE N, MATSUNO K ET AL. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; **88**: 10045-10048.
3. IRANI K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ Res*, 2000; **87**: 179-183.
4. BAICHWAL VR, BAEUERLE PA. Activate NF-kappaB or die? *Curr Biol*, 1997; **7**: R94-R96.
5. CHAN TO, RITTENHOUSE SE, TSICHLIS PN. AKT/PKB and other D3 phosphoinositide-regulated kinases: kinase activation by phosphoinositide-dependent phosphorylation. *Annu Rev Biochem*, 1999; **68**: 965-1014.
6. DATTA SR, BRUNET A, GREENBERG ME. Cellular survival: a play in three acts. *Genes Dev*, 1999; **13**: 2905-27.
7. GRIENGLING K, MASUKO U-F. NADH/NADPH oxidase and vascular function. *Trends Cardiovasc Med*, 1997; **7**: 301-307.
8. FUKUHARA M, GEARY RL, DIZ DI ET AL. Angiotensin-converting enzyme expression in human carotid artery atherosclerosis. *Hypertension*, 2000; **35**: 353-9.
9. TOUYZ RM, SCHIFFRIN EL. Ang II-stimulated superoxide production is mediated via phospholipase D in human vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 1999; **34**: 976-82.
10. VIEDT C, SOTO U, KRIEGER-BRAUER HI ET AL. Differential activation of mitogen-activated protein kinases in smooth muscle cells by angiotensin II: involvement of p22phox and reactive oxygen species. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; **20**: 940-8.
11. RUIZ-ORTEGA M, BUSTOS C, HERNANDEZ-PRESA MA ET AL. Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in experimental immune complex nephritis through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein-1 synthesis. *J Immunol*, 1998; **161**: 430-9.
12. BARNES PJ, KARIN M. Nuclear factor- κ B – a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*, 1997; **336**: 1066-1078.
13. INTENGAN HD, SCHIFFRIN EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension*, 2000; **36**: 312-318.

14. BRASIER AR, RON D, TATE JE, HABENER JF. A family of constitutive C/EBP-like DNA binding proteins attenuate the IL-1 alpha induced, NF kappa B mediated trans-activation of the angiotensinogen gene acute-phase response element. *EMBO J*, 1990; **9**: 3933-44.
15. BRASIER AR, LI J, COPLAND A. Transcription factors modulating angiotensinogen gene expression in hepatocytes. *Kidney Int*, 1994; **46**: 1564-6.
16. BRASIER AR, LI J, WIMBISH KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension*, 1996; **27**: 1009-17.
17. JAMALUDDIN M, MENG T, SUN J ET AL. Angiotensin II induces nuclear factor (NF)-kappaB1 isoforms to bind the angiotensinogen gene acute-phase response element: a stimulus-specific pathway for NF-kappaB activation. *Mol Endocrinol*, 2000; **14**: 99-113.
18. HERNANDEZ-PRESA M, BUSTOS C, ORTEGO M ET AL. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation*, 1997; **95**: 1532-41.
19. HERNANDEZ-PRESA MA, BUSTOS C, ORTEGO M ET AL. ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF-kappaB-dependent proinflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1998; **153**: 1825-37.
20. JUSUF S., SLEIGHT P., POGUE J ET AL. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high risk patients. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000; **342**: 145-53.
21. MORRISSEY JJ, KLAHR S. Rapid communication. Enalapril decreases nuclear factor kappa B activation in the kidney with ureteral obstruction. *Kidney Int*, 1997; **52**: 926-33.
22. RUIZ-ORTEGA M, LORENZO O, EGIDO J. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF-kappaB and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells. *Kidney Int*, 2000; **57**: 2285-98.
23. RUIZ-ORTEGA M, LORENZO O, RUPEREZ M ET AL. Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappaB through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res*, 2000; **86**: 1266-72.
24. BUSH E, MAEDA N, KUZIEL WA ET AL. CC chemokine receptor 2 is required for macrophage infiltration and vascular hypertrophy in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*, 2000; **36**: 360-363.
25. DAY FL, RAFTY LA, CHESTERMAN CN, KHACHIGIAN LM. Angiotensin II (ATII)-inducible platelet-derived growth factor A-chain gene expression is p42/44 extracellular signal-regulated kinase-1/2 and Egr-1-dependent and mediated via the ATII type 1 but not type 2 receptor. Induction by ATII antagonized by nitric oxide. *J Biol Chem*, 1999; **274**: 23726-33.
26. SCHIEFFER B, SCHIEFFER E, HILFIKER-KLEINER D ET AL. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*, 2000; **101**: 1372-8.
27. HAN Y, RUNGE MS, BRASIER AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circ Res*, 1999; **84**: 695-703.
28. KRANZHOFER R, SCHMIDT J, PFEIFFER CA ET AL. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999; **19**: 1623-9.
29. PUEYO ME, GONZALEZ W, NICOLETTI A ET AL. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; **20**: 645-51.
30. KITAMOTO S, EGASHIRA K, KATAOKA C ET AL. Increased activity of nuclear factor-kappaB participates in cardiovascular remodeling induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Circulation*, 2000; **102**: 806-812.
31. THARAUX P-L, CHATZIANTONIOU C, FAKHOURI F, DUSSAULE J-C. Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving MAP/ER kinase pathway. *Hypertension*, 2000; **36**: 330-336.
32. BOHLENDER J, FUKAMIZU A, LIPPOLDT A ET AL. High human renin hypertension in transgenic rats. *Hypertension*, 1997; **29**: 428-434.
33. LUFT FC, MERVAALA EMA, MÜLLER DN ET AL. Hypertension-induced end-organ damage: a new transgenic approach to an old problem. *Hypertension*, 1999; **33**: 212-218.

34. MERVAALA EM, MÜLLER D, PARK J-K ET AL. Monocyte infiltration and adhesion molecules in a rat model of high human renin hypertension. *Hypertension*, 1999; **33**: 389-395.
35. MÜLLER DN, DECHEND R, MERVAALA EM ET AL. NF- κ B inhibition ameliorates angiotensin II-induced inflammatory damage in rats. *Hypertension*, 2000; **35**: 193-201.
36. MERVAALA EM, MÜLLER DN, PARK J-K ET AL. Cyclosporine A protects against angiotensin II-induced end-organ damage in double transgenic rats harbouring human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension*, 2000; **35**: 360-366.
37. MERVAALA E, MÜLLER DN, SCHMIDT F ET AL. Blood pressure-independent effects in rats with human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension*, 2000; **35**: 587-594.
38. MÜLLER DN, MERVAALA EMA, DECHEND R ET AL. Angiotensin AT1 receptor blockade reduces tissue factor in angiotensin II-induced cardiac vasculopathy. *Am J Pathol*, 2000; **157**: 111-122.
39. MÜLLER DN, MERVAALA EMA, SCHMIDT F ET AL. Effect of bosentan on NF- κ B, inflammation, and tissue factor in angiotensin II-induced end-organ damage. *Hypertension*, 2000; **36**(2): 282-290.
40. FAGGIOTTO A, PAOLETTI R. State-of-the-Art lecture. Statins and blockers of the renin-angiotensin-system: vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension*, 1999; **34**: 987-96.
41. KREUZER J, WATSON L, HERDEGEN T ET AL. Effects of HMG-CoA reductase inhibition on PDGF- and angiotensin II-mediated signal transduction: suppression of c-Jun and c-Fos in vascular smooth muscle cells in vitro. *Eur J Med Res*, 1999; **4**: 135-43.
42. LUO JD, ZHANG WW, ZHANG GP ET AL. Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin-converting enzyme activity in rats with aortic stenosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999; **11**: 903-8.
43. NICKENIG G, BAUMER AT, TEMUR Y ET AL. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*, 1999; **100**: 2131-4.
44. PARK J-K, MÜLLER DN, MERVAALA EMA ET AL. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure- and cholesterol-lowering effects. *Kidney Int*, 2000; **58**: 1420-30.
45. ORTEGO M, BUSTOS C, HERNANDEZ-PRESA MA ET AL J. Atorvastatin reduces NF- κ B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 1999; **147**: 253-61.
46. MAGEE T, MARSHALL C. New insights into the interaction of Ras with the plasma membrane. *Cell*, 1999; **98**: 9-12.
47. IKEDA U, SHIMPO M, OHKI R ET AL K. Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Hypertension*, 2000; **36**: 325-329.
48. NATARAJ C, OLIVERIO MI, MANNON RB ET AL. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *J Clin Invest*, 1999; **104**: 1693-701.
49. AZIZI M, ROUSSEAU A, EZAN E ET AL. Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest*, 1996; **97**: 839-44.
50. AZIZI M, EZAN E, NICOLET L ET AL. High plasma level of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline: a new marker of chronic angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*, 1997; **30**: 1015-9.
51. BOULANGER CM, EZAN E, MASSE F ET AL. The hemoregulatory peptide N-acetyl-ser-asp-lys-pro impairs angiotensin I-induced contractions in rat aorta. *Eur J Pharmacol*, 1998; **363**: 153-6.
52. BAUMANN H, WANG Y, RICHARDS CD ET AL. Endotoxin-induced renal inflammatory response. Oncostatin M as a major mediator of suppressed renin expression. *J Biol Chem*, 2000; **275**: 22014-9.
53. MÜLLER DN, DECHEND R, HAMPICH F ET AL. Dexamethasone inhibits NF- κ B, p22phox, and protects against angiotensin II-induced inflammation. *Hypertension*, 2000; **36** (abstract): 723.
54. MÜLLER DN, HEISSMEYER V, DECHEND R ET AL. Aspirin inhibits NF- κ B and protects from angiotensin II-induced organ damage. *Hypertension*, 2000; **32** (abstract): 693.
55. BERK BC. Angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle: pathways activated by specific tryrosine kinases. *J Am Soc Nephrol*, 1999; **11**: S62.