

# BIOLOGIE DES CELLULES ENDOTHÉLIALES RÉNALES

par

R. COYLE et B. J. BALLERMANN\*

## CELLULES ENDOTHÉLIALES GLOMÉRULAIRES : ULTRASTRUCTURE ET FONCTION

Les cellules endothéliales sont un composant important de la paroi capillaire glomérulaire. Comme les autres cellules endothéliales, elles se trouvent à l'interface entre les compartiments sanguins et tissulaires [1] et ont pour fonction de réguler le tonus vasomoteur [2], l'hémostase [3] et le trafic des leucocytes [4].

La paroi capillaire glomérulaire constitue une membrane d'ultrafiltration hautement spécialisée, capable de filtrer de grands volumes de plasma tout en retenant efficacement les protéines dans l'espace vasculaire. Elle est composée de trois couches : l'endothélium hautement fenêtré, la membrane basale glomérulaire (MBG) et les pieds des podocytes glomérulaires [5]. L'endothélium forme une couche cellulaire extrêmement fine ( $< 0,15 \mu\text{m}$ ) et fortement fenêtrée, qui entoure la circonférence de la lumière des anses capillaires glomérulaires [6]. Alors que la MBG soutient la plupart de l'endothélium de la périphérie des anses capillaires, la cellule endothéliale du hile glomérulaire est en contact étroit avec les cellules mésangiales et la matrice mésangiale, sans MBG intermédiaire.

Les fenestres sont des pores circulaires de 70 à 100 nm dans la membrane plasmique, qui perforent l'endothélium glomérulaire aplati. Dans les cellules endothéliales non glomérulaires, les fenestres sont enjambées par un très fin diaphragme de 5 à 6 nm, en continuité avec la couche externe de la membrane plasmique et contenant souvent un nœud central [7]. L'analyse de ce diaphragme

\* The Albert Einstein College of Medicine of the Yeshiva University, Bronx, New York, USA.

par des techniques de congélation rapide (« deep-etch ») révèle une structure fibrillaire en « rayon de roue », partant du bord externe et s'entrelaçant en un réseau central [8].

Bien que les fenestres glomérulaires aient été longtemps considérées comme étant dépourvues de diaphragme [9], des travaux récents montrent que, comme dans le cas des autres endothélium fenêtrés et notamment les endothéliums péri-tubulaires, les fenestres glomérulaires sont enjambées par un diaphragme [10]. Chez le rat, la région fenêtrée de l'endothélium glomérulaire représente environ 54 p. 100 de la surface capillaire [11]. Les microfilaments d'actine qui entourent les fenestres, régulent la forme et le diamètre de celles-ci [12].

Les invaginations vésiculaires de la membrane plasmique, connues sous le nom de caveolae, sont particulièrement nombreuses sur les cellules endothéliales. Comme les fenestres, elles mesurent environ 70 nm de diamètre et sont traversées par des diaphragmes [13]. La protéine PV-1 est spécifiquement localisée au niveau des diaphragmes des fenestres et des caveolae dans l'endothélium péri-tubulaire et de la vasa recta ascendante, mais pas sur l'endothélium glomérulaire [14]. Les similarités structurales et moléculaires entre les caveolae et les fenestres ont amené Stan et coll. [14] à suggérer que les fenestres représenteraient une fusion de plusieurs caveolae. Esser et coll. [15] contestent cependant cette notion car ils ont rapporté que la cavéoline-1, principale protéine de structure des caveolae, n'est pas présente dans les fenestres. De même, Sorensen et coll. ont observé que la cavéoline-1 était exclue de la région fenêtrée de l'endothélium glomérulaire et surtout que des fenestres glomérulaires normales étaient observées dans les souris déficientes en cavéoline-1 (résultats non publiés, Sorensen et Ballerman). Il semble donc que les caveolae ne fusionnent pas pour former des fenestres, au moins dans l'endothélium glomérulaire.

L'endothélium glomérulaire est hautement perméable à l'eau et aux petits solutés en grande partie à cause de la forte densité en fenestres. Dans la pré-éclampsie, l'endothélium glomérulaire est enflé et la densité et la taille des fenestres sont réduites. Cette anomalie peut expliquer la diminution de la perméabilité hydraulique de l'endothélium et donc aussi la réduction du DFG [16].

L'entrée des macromolécules dans l'espace urinaire est limitée par la taille et la charge sélective de la paroi du capillaire glomérulaire [17-19]. On a longtemps considéré que les macromolécules pouvaient pénétrer dans l'endothélium glomérulaire à cause de la grande taille des fenestres, et que la MBG [20] et les diaphragmes de fente des podocytes [21] constituaient la principale barrière de filtration des protéines. Cependant Ryan et coll. [22] ont montré que l'albumine ne traversait pas la couche endothéliale glomérulaire, à moins d'une interruption du flux sanguin. En outre, l'excrétion des protéines dépasse rarement 2 p. 100 de la charge potentiellement filtrée, même dans les situations de protéinurie massive, ce qui suggère que la plupart des protéines plasmatiques ne traversent jamais l'endothélium. L'endothélium glomérulaire et ses fenestres sont recouverts d'un glycocalyx négativement chargé, composé de glycoprotéines et de protéoglycannes sulfatés [23] comme la podocalyxine [24, 25] ou les sialomucines CD34 et endoglycane [27]. Ce glycocalyx endothélial constitue probablement la principale barrière empêchant le passage des protéines [6]. En effet, Rostgaard et coll. [28] ont pu récemment conserver la structure et démontrer la présence d'un glycocalyx filamenteux sur l'endothélium glomérulaire, s'étendant aussi sur les fenestres (fig. 1).

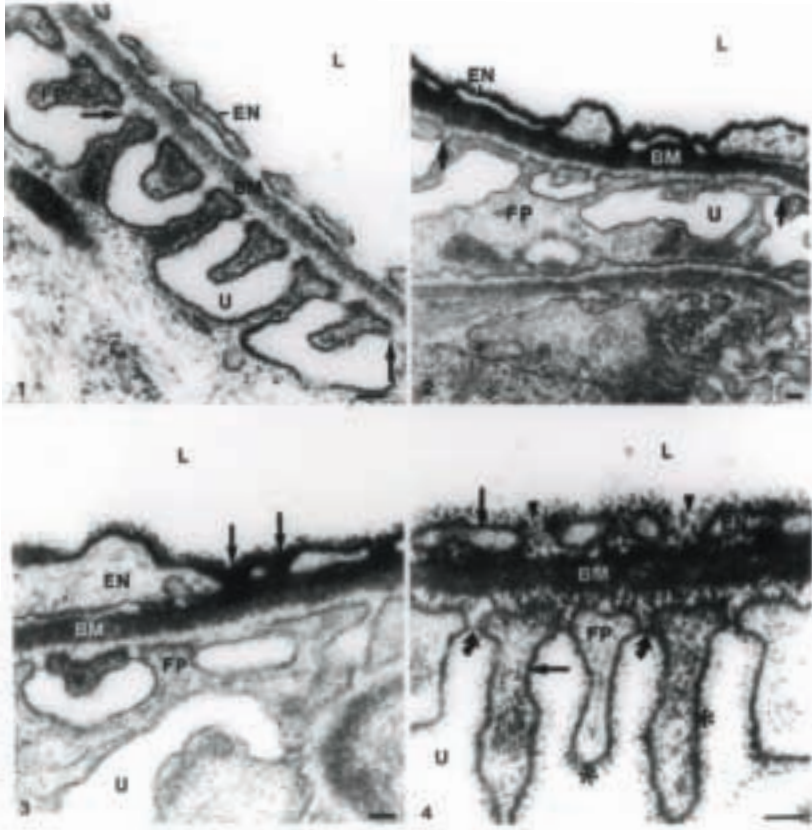


FIG. 1. — Mise en évidence du glycocalyx des cellules endothéliales glomérulaires. Rostgaard et Qvortrup ont utilisé une perfusion non anoxique et des techniques particulières de fixation post-perfusion et de coloration, puis la microscopie électronique de transmission pour obtenir des images du glycocalyx de la paroi capillaire glomérulaire. Dans le panneau 1, la microscopie électronique conventionnelle révèle des fenestrations qui semblent largement ouvertes, sans aucun diaphragme ou couche recouvrante. Dans 2, 3 et 4, les cellules endothéliales, fixées sans anoxie, sont couvertes par un glycocalyx abondant, et les fenestrations capillaires sont remplies de bouchons filamenteux. Les auteurs suggèrent que le glycocalyx des cellules endothéliales pourrait être le site principal de la barrière de filtration glomérulaire (selon Rostgaard et Qvortrup, *Cells Tissues Organs*, 2002, **170**, 132-138, avec autorisation).

### MALADIES ASSOCIÉES À UNE ATTEINTE GLOMÉRULAIRE ENDOTHÉLIALE

Les micro-angiopathies thrombotiques sont un ensemble de maladies où les cellules endothéliales glomérulaires sont atteintes de façon prédominante, sinon exclusivement. Elles incluent le syndrome hémolytique et urémique (SHU), le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et d'autres maladies micro-angiopathiques (Tableau I). La micro-angiopathie thrombotique est caractérisée

TABLEAU I. — CLASSIFICATION DES MICRO-ANGIOPATHIES THROMBOTIQUES.

CATÉGORIE DE MALADIE	MÉCANISME
1. Syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'enfant (SHU+D)	Lésions des cellules endothéliales par les Shiga (Véro-) toxines
2. Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) PTT familial TTP récidivant PTT sporadique	Activation plaquettaire due à un déficit de la protéase clivant le vWF Déficit héréditaire de la protéase Auto-anticorps antiprotéase du vWF Libération massive de vWF
3. SHU/PTT médicamenteux	Activation/Lésion endothéliale médicamenteuse
4. SHU idiopathique	Inconnu
5. SHU familial	Déficit du Facteur H
6. MAT au cours de la grossesse Pré-éclampsie Éclampsie, HELLP SHU du post-partum	Activation endothéliale (mécanisme inconnu)
7. MAT diverses Sclérodémie Hypertension maligne Immunologique (Lupus, transplantation, etc.)	Activation endothéliale ? Agression physique/ immunologique Agression physique Immunologique

par une lésion des parois capillaires et artériolaires, associant un œdème ou un détachement des cellules endothéliales, une accumulation de matériel lâche dans l'espace sous-endothélial, une thrombose plaquettaire et une obstruction partielle ou complète de la lumière vasculaire [29]. Une lésion de la cellule endothéliale est la marque du processus micro-angiopathique. Dans ces situations pathologiques, il existe souvent une diminution importante de la filtration glomérulaire liée à une diminution de la surface de filtration. Cela est lié, d'une part aux microthrombi plaquettaires qui obstruent les capillaires glomérulaires et d'autre part à la désorganisation de l'architecture des cellules endothéliales glomérulaires avec œdème cellulaire et perte des fenestrations.

### Syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'enfant

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'enfant (SHU+D) est secondaire à une diarrhée infectieuse due à des souches de *Shigella* ou d'*E. Coli* produisant une toxine *Shiga*. Les toxines de type *Shiga* sont des pentamères associant des sous-unités de liaison (B) à une sous-unité unique à activité enzymatique (A) [30]. Elles se lient avec une grande affinité à un glycosphingolipide de la surface des cellules, le globotriazosylcéramide, Gb3 [31]. La liaison des toxines *Shiga* au résidu digalactose terminal de la sous-unité B du Gb3 conduit à l'endocytose et à l'inhibition de la synthèse protéique par inactivation ribosomique [32]. Les reins expriment de grandes quantités de Gb3 [33]. In vitro, les cellules endothéliales

microvasculaires rénales expriment 50 fois plus de Gb3 que les cellules endothéliales de la veine ombilicale et sont plus sensibles à la toxine *Shiga* [34]. Par ailleurs, Gb3 est exprimé par les cellules endothéliales glomérulaires des jeunes enfants à un niveau très supérieur à celui observé chez les adultes [35]. Enfin, le LPS bactérien ainsi que le TNF-alpha et l'IL-1 stimulent l'expression du Gb3 et augmentent les effets cytotoxiques de la toxine *Shiga* à l'égard des cellules endothéliales [36-38]. L'ensemble de ces résultats suggère que le niveau d'expression de Gb3 détermine, au moins en partie, la susceptibilité des cellules endothéliales aux toxines *Shiga*.

Après leur ingestion, les bactéries productrices de toxines adhèrent aux cellules épithéliales intestinales, où elles se multiplient et produisent de grandes quantités de toxines. Les toxines peuvent être transportées à travers les cellules intestinales en culture [39], mais elles ne circulent pas sous forme libre. Les toxines de type *Shiga* se lient rapidement aux polynucléaires neutrophiles humains (PMN), mais pas aux autres cellules circulantes, et peuvent être transférées des PMN aux cellules glomérulaires endothéliales [40]. Ainsi, les toxines de type *Shiga* semblent « chevaucher » les PMN avant de se lier aux récepteurs Gb3 des cellules endothéliales. Les cellules rénales tubulaires, mésangiales, et épithéliales ont aussi des récepteurs et sont lésées par la toxine *in vitro* [41, 42]. Les cellules endothéliales capillaires en dehors du rein sont aussi des cibles de la toxine *Shiga*, expliquant les hémorragies coliques ainsi que les manifestations neurologiques qui accompagnent parfois les SHU [43].

### **Purpura thrombotique thrombocytopénique**

Le facteur von Willebrandt (vWF) est une glycoprotéine multimérique produite par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes [44]. Les précurseurs monomériques sont polymérisés de façon covalente lors des modifications post-translationnelles. Cela entraîne la formation de multimères de haut poids moléculaire qui sont stockés dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales et dans les granules  $\alpha$  des plaquettes. Les multimères de vWF sont déposés par les cellules endothéliales dans la matrice sous-endothéliale, et ils sont libérés dans la circulation après activation des cellules endothéliales et des plaquettes. Le pont peptidique Tyr<sup>842</sup>Met<sup>843</sup> [45] des multimères de vWF est clivé dans la circulation par une métalloprotéase plasmatique de 200 kDa [46, 47]. Les forces de cisaillement sont capables de modifier la conformation des multimères de vWF, exposant leur site de liaison à leur récepteur [48] et leur site de clivage protéolytique [49, 50]. Ainsi, les forces de cisaillement activent à la fois l'agrégation plaquettaire induite par le vWF et la clairance du vWF grâce à sa protéase spécifique. Des produits de clivage dimériques sont trouvés dans la circulation [51]. Le vWF entraîne l'adhérence des plaquettes à la paroi du vaisseau lésé [52] et l'agrégation plaquettaire [53]. Le clivage du vWF est essentiel dans le contrôle de l'agrégation plaquettaire induite par le vWF, particulièrement dans les zones où les forces de cisaillement sont élevées comme dans les capillaires glomérulaires.

Des formes anormalement larges de vWF sont présentes dans le plasma des patients atteints de PTT chronique récidivant [54], suggérant que les multimères de vWF jouent un rôle important dans la formation des thrombi plaquettaires microvasculaires [55]. En effet, on observe chez ces patients un déficit de l'activité de la protéase clivant le vWF [56]. Chez les patients atteints de formes familiales

de PTT, il existe un déficit héréditaire de la protéase vWF [57]. Chez les patients atteints de formes non familiales de PTT, l'activité de la protéase vWF est réduite en raison de la présence d'auto-anticorps inhibiteurs [57, 58]. Il est intéressant de noter que les patients atteints de formes familiales et non familiales de SHU ont une activité de la protéase vWF normale durant les phases aiguës, ce qui suggère que l'activité de la protéase vWF peut distinguer les SHU des PTT (Tableau I). Finalement, chez certains patients qui récupèrent totalement d'un épisode unique de PTT, les multimères de vWF peuvent être observés durant la phase aiguë mais pas après rémission. Dans ces cas-là, une libération massive de vWF par les cellules endothéliales lésées peut être responsable d'une consommation de la protéase et dépasser transitoirement ses capacités.

### **Micro-angiopathie induite par les médicaments**

De nombreux médicaments peuvent induire un tableau clinique et/ou anatomopathologique de micro-angiopathie thrombotique. Cela est le cas pour certains agents cytostatiques, la cyclosporine A, la ticlopidine et la quinine. Les mécanismes en cause ont été largement décrits par d'autres [59-61].

### **Syndrome hémolytique et urémique idiopathique**

Ce sous-groupe comprend des cas de cause inconnue, non associés à une diarrhée ou à d'autres causes connues d'activation des plaquettes ou des cellules endothéliales. Il touche essentiellement des adultes. Le début de la maladie est insidieux, les signes neurologiques sont souvent au premier plan et le pronostic est en général mauvais [62]. La maladie peut persister ou récidiver. Le décès, une atteinte neurologique ou une insuffisance rénale séquelle sont fréquents.

### **Déficit en Facteur H et syndrome hémolytique et urémique (SHU) familial**

Des taux diminués du troisième composant du complément (C3) ont été observés chez des patients avec un SHU familial [63, 64]. Cette diminution du C3 est due à un déficit ou un dysfonctionnement du facteur H, un inhibiteur de la voie alterne du complément. La chaîne polypeptidique du facteur H comprend une répétition de 20 courtes séquences consensus (SCR), d'environ 60 amino-acides chacune et codées chacune par un exon individuel. Le facteur H lie le C3b et empêche la formation du complexe à activité C3-convertase (C3bBb). Le facteur H agit aussi comme un cofacteur pour le facteur I, qui dégrade le C3b [65]. Thompson et coll. ont les premiers décrit en 1981 un déficit en facteur H dans le SHU [66]. Il s'agissait d'un garçon de 8 mois avec un SHU et de son frère de 3 ans en bonne santé, tous deux ayant des taux dramatiquement diminués de facteur H et ayant hérité de ce déficit de parents consanguins, de façon autosomique récessive [66]. Depuis, sept mutations distinctes du gène du facteur H ont été rapportées chez des patients avec un SHU [67-69]. Trois mutations introduisent des codons stops prématurés dans les séquences SCR1, SCR8 et SCR20. Les quatre autres mutations ponctuelles affectent des résidus arginine dans le SCR20 et ont pour effet le remplacement d'un amino-acide par un autre. Toutes les mutations sont hétérozygotes, à l'exception d'une mutation/délétion du SCR20 dans une famille. Toutes les

mutations ponctuelles sont héritées de façon autosomique récessive. Les mutations non-sens donnaient des phénotypes variables, une était autosomique dominante, une autosomique récessive et une était décrite dans un cas sporadique. Au total, ces données suggèrent que les anomalies génétiques du facteur H jouent un rôle dans le SHU familial et peuvent expliquer les taux diminués de C3.

L'activation de la cascade de la voie alterne du complément, lorsqu'elle a lieu à la surface des cellules endothéliales, déclenche la formation de la C3-convertase C3bBb et la production du C5a, puissant médiateur conduisant à la libération des corps de Weibel-Palade endothéliaux. Dans les conditions normales, le facteur H inhibe l'activité de C3bBb et limite ainsi la production de C5a. En l'absence de facteur H, toute activation du complément est exagérée et la libération du vWF devient incontrôlée [70].

### **Micro-angiopathies thrombotiques de la grossesse**

La pré-éclampsie, l'éclampsie et le syndrome HELLP sont des désordres systémiques apparentés où les cellules endothéliales microvasculaires sont activées. La pré-éclampsie touche 3 à 5 p. 100 des primigestes et apparaît presque toujours après la vingtième semaine de grossesse. Les signes cliniques de la pré-éclampsie sont une hypertension, une protéinurie, des œdèmes et une diminution de la filtration glomérulaire. L'éclampsie et le syndrome HELLP sont les formes sévères du même ensemble pathologique. À l'inverse de la situation de la grossesse normale, où existe une expansion du volume plasmatique, une vasodilatation et une augmentation du débit cardiaque, la pré-éclampsie est caractérisée par une vasoconstriction, une contraction du volume plasmatique et des stigmates de coagulation intravasculaire. La pré-éclampsie est associée à une atteinte endothéliale diffuse. Au niveau rénal, cela est marqué par un gonflement des cellules endothéliales appelé « endothéliose glomérulaire ». Ces grandes cellules endothéliales glomérulaires ont un volume cytoplasmique augmenté et contiennent des vacuoles lipidiques. Ces cellules endothéliales au volume augmenté encombrant la lumière capillaire, donnant aux glomérules une apparence exsangue [71]. Les dépôts fibrinoïdes sous-endothéliaux et l'œdème des cellules mésangiales contribuent au rétrécissement des anses capillaires et à la diminution du taux de filtration glomérulaire, alors que la MBG et les cellules épithéliales sont d'apparence normale

La pathogénie de la pré-éclampsie reste mal comprise. Des facteurs génétiques sont probablement en cause puisque la pré-éclampsie semble survenir avec une fréquence accrue dans certaines familles. Cependant, les modèles génétiques proposés, tels qu'un modèle monogénique récessif [72] ou dominant à pénétrance incomplète [73], ne rendent pas compte des discordances observées chez les jumelles identiques [74]. Des mutations des gènes codant pour l'ARNt mitochondrial ont été décrites dans deux familles avec cas multiples de pré-éclampsie et éclampsie [75]. Plusieurs gènes candidats, incluant la lipoprotéine lipase [76], les gènes du système de l'angiotensine [77, 78], le facteur V Leiden [79], l'apolipoprotéine E [80] et le TNF- $\alpha$  [81] ont été étudiés en tant que gènes candidats prédisposant à la pré-éclampsie, sans que des conclusions claires ne puissent être aujourd'hui posées.

Des facteurs immunologiques pourraient être impliqués. Les fœtus masculins sont plus immunogéniques que les fœtus féminins et il existe une association significative entre fœtus masculin et pré-éclampsie [82]. Les antigènes du liquide

séminal ont des réactions croisées avec les antigènes du trophoblaste [83] et un changement de paternité constitue un facteur de risque pour la pré-éclampsie.

Une placentation anormale avec défaut de perfusion placentaire joue un rôle important dans le développement de la pré-éclampsie. Normalement, au cours du premier trimestre de la grossesse, les artérioles spiralées provenant des artères utérines sont envahies par le cytotrophoblaste [84]. Ces cellules remplacent les cellules endothéliales et musculaires des artérioles spiralées, conduisant à la formation d'une circulation utéroplacentaire faite de vaisseaux à paroi fine, de faible résistance et de grande capacité, capable d'apporter au fœtus les volumes importants de sang nécessaire à sa croissance. Ce phénomène est terminé à la 18<sup>e</sup> semaine d'une grossesse normale. Dans la pré-éclampsie, l'invasion du cytotrophoblaste est incomplète et les cellules trophoblastiques sont incapables de conduire à un phénotype d'endothélium vasculaire [85]. En conséquence, les vaisseaux à résistance élevée conservent leur couche musculaire et persistent, entraînant l'ischémie placentaire [86]. Cependant, une relation causale entre l'ischémie placentaire et les lésions endothéliales diffuses, éventuellement par le biais d'une génération de radicaux libres oxygénés et de peroxydation lipidique, n'a pas été formellement démontrée [87]. Une autre théorie propose que les cellules du cytotrophoblaste circulent en nombre accru chez les mères pré-éclampsiques [88] et qu'elles sont directement toxiques pour l'endothélium [89].

## ENDOTHÉLIUM PÉRITUBULAIRE : STRUCTURE ET FONCTION

Tous les vaisseaux péricapillaires viennent des artérioles efférentes. La circulation péricapillaire comprend les capillaires péricapillaires corticaux, les vasa recta médullaires avec leurs branches descendantes et ascendantes et le plexus capillaire médullaire péricapillaire. L'endothélium des capillaires péricapillaires et des veinules rénales est de type fenêtré alors que l'endothélium des vasa recta n'est fenêtré que dans la partie profonde de la médulla interne. La paroi capillaire péricapillaire consiste en un fin endothélium aplati, entouré par une membrane basale et ces capillaires sont souvent entourés, de façon lâche, par des péricytes de type fibroblastique [90]. Dans les régions non nucléaires, les cellules endothéliales des capillaires péricapillaires contiennent des successions denses et régulières de fenestrations, chacune traversée par un fin diaphragme de 5 à 6 nm. Les protéines et les protéoglycannes des diaphragmes des fenestrations sont organisés en fibrilles de 7 nm de diamètre disposées en étoile partant du bord des fenestrations et s'entrelaçant en un réseau central [8]. Comme dans le cas des capillaires glomérulaires, un glycocalyx filamenteux couvre les capillaires péricapillaires et des bouchons filamenteux, larges de 5 à 10 nm et longs de 100 à 200 nm, sont ancrés dans le feuillet externe de la membrane plasmique et dépassent des fenestrations dans la lumière capillaire [10].

Récemment, Stan et coll. ont identifié une glycoprotéine transmembranaire, PV-1, qui est localisée spécifiquement au niveau des diaphragmes des fenestrations endothéliales, des stomata cavéolaires et des canaux trans-endothéliaux [14]. Il est intéressant de noter que, dans le rein, PV-1 n'est observée que dans les capillaires péricapillaires et non dans les fenestrations de l'endothélium glomérulaire. Ainsi, les

diaphragmes des fenestreae endothéliales des capillaires péri-tubulaires différent, au niveau moléculaire, de ceux qui sont présents dans les glomérules.

Fonctionnellement, les capillaires péri-tubulaires sont hautement perméables à l'eau et aux petits solutés, favorisant leur rôle dans la récupération du fluide tubulaire réabsorbé. Cependant, leur perméabilité est beaucoup plus faible que celle des capillaires glomérulaires. Par ailleurs, les lymphocytes de surveillance, dans les conditions basales, et les cellules inflammatoires, dans les conditions d'activation, adhèrent aux capillaires péri-tubulaires.

## ENDOTHÉLIUM DES CAPILLAIRES PÉRITUBULAIRES DANS LES MALADIES RÉNALES PROGRESSIVES

Une maladie rénale progressive est caractérisée par une glomérulosclérose et une fibrose interstitielle évolutives. Le degré des lésions tubulo-interstitielles et de la fibrose est, en effet, le meilleur élément histologique de prédiction dans pratiquement toutes les néphropathies glomérulaires humaines.

Les mécanismes responsables de la progression des lésions tubulo-interstitielles sont incomplètement compris. Le dépôt de phosphate de calcium, l'acidose métabolique avec accumulation d'ions ammonium dans l'interstitium, le développement de réponses immunologiques, le trafic et le dépôt des protéines filtrées en excès ont tous été impliqués dans la physiopathologie de la fibrose tubulo-interstitielle. À l'échelle moléculaire, la plupart des études de la progression des maladies rénales se sont concentrées sur les podocytes et les cellules mésangiales dans le glomérule, et sur les cellules tubulaires et les fibroblastes dans l'interstitium. Le rôle de la microvascularisation dans la progression et la fibrose a été peu considéré.

Une perte des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires a été notée dans certains modèles animaux et chez l'homme, lors de la progression des maladies rénales. Par exemple, Bohle et coll. [91] ont observé, dans la fibrose interstitielle chez l'homme, une perte des capillaires péri-tubulaires, qui est corrélée avec la diminution de la fonction rénale. Ces auteurs ont proposé que les lésions tubulo-interstitielles sont associées à une diminution du nombre et de la surface des capillaires glomérulaires au fur et à mesure que la fibrose interstitielle progresse et que l'augmentation des résistances capillaires post-glomérulaires et l'ischémie localisée contribueraient aux lésions tubulo-interstitielles.

Chez les rats âgés qui développent aussi une fibrose interstitielle, Thomas et coll. ont montré, par rapport à de jeunes rats, une diminution diffuse du marquage de eNOS dans tout le cortex avec une augmentation focale du marquage de eNOS dans les tubules et les cellules mononucléées infiltrantes. Une diminution focale de l'immunoréactivité eNOS péri-tubulaire était observée dans les régions où existaient une dilatation tubulaire, une atrophie tubulaire et une fibrose. Ces régions de fibrose et d'hypocellularité étaient associées à une augmentation de l'apoptose des cellules tubulaires et interstitielles. Ces résultats pourraient refléter une diminution de l'expression de eNOS par les cellules endothéliales capillaires péri-tubulaires ou une diminution de la densité des capillaires péri-tubulaires [92].

Dans un modèle de glomérulonéphrite progressive par anticorps anti-MBG, Ohashi et coll. ont observé une diminution significative du nombre de capillaires péri-tubulaires en 3 à 8 semaines. Celle-ci était accompagnée par une accumulation

franche de macrophages, de lymphocytes T et de matériel fibreux. L'étude en microscopie électronique montrait que la membrane basale des capillaires péri-tubulaires était partiellement rompue et fragmentée, qu'il existait des cellules endothéliales desquamées dans les lumières capillaires et que l'architecture normale des capillaires péri-tubulaires était en grande partie détruite. De plus, des cellules endothéliales capillaires péri-tubulaires apoptotiques étaient présentes [93]. Cette étude suggère que les capillaires péri-tubulaires, comme les capillaires glomérulaires, peuvent être lésés directement, en partie par les macrophages infiltrants. Dans la mesure où les régions de fibrose interstitielle, d'atrophie tubulaire et de sclérose sont colocalisées avec les régions où les capillaires péri-tubulaires sont lésés, il est également possible que les lésions des capillaires péri-tubulaires soient responsables d'une hypoxie localisée, entraînant à son tour une atrophie et une sclérose du tissu tubulo-interstitiel. Une réparation capillaire ou une angiogenèse défailtantes pourraient aussi contribuer à la disparition des capillaires péri-tubulaires dans les maladies rénales interstitielles progressives. Dans le modèle du rein restant chez le rat, Kang et coll. [94] ont observé une phase initiale de prolifération cellulaire accrue des cellules endothéliales capillaires péri-tubulaires et glomérulaires, suivie d'une phase de décroissance progressive des taux de prolifération des cellules endothéliales [94]. Une disparition focale des capillaires péri-tubulaires était observée précocement, dès la deuxième semaine après la néphrectomie et augmentait avec le temps. Une augmentation de l'expression interstitielle de la thrombospondine-1 (TSP-1), facteur anti-angiogénique, et une diminution de l'expression tubulaire de VEGF, facteur pro-angiogénique, étaient également observées. Dans une étude récente, le même groupe a observé que l'administration de VEGF dans un modèle de rein restant, stimulait la prolifération des cellules endothéliales des capillaires glomérulaires et péri-tubulaires. En conséquence, la raréfaction des capillaires péri-tubulaires était diminuée et la densité en capillaires péri-tubulaires maintenue. Chez les rats traités par le VEGF, le dépôt de collagène, la fibrose interstitielle et les lésions des cellules épithéliales tubulaires étaient diminués, la fonction rénale était préservée indépendamment de la pression artérielle ou de la protéinurie, en comparaison avec les rats du groupe contrôle [95]. Ainsi, une réponse proliférative des cellules endothéliales défailtantes, à cause d'une diminution de l'expression du VEGF ou de l'augmentation locale de la concentration en TSP-1, pourrait contribuer à la perte des capillaires péri-tubulaires, et l'administration de VEGF pourrait être une option thérapeutique nouvelle dans la progression de l'insuffisance rénale.

Une perte définitive des capillaires péri-tubulaires à la suite de lésions ischémiques aiguës pourrait aussi contribuer à la récupération incomplète et/ou au développement d'une insuffisance rénale chronique progressive qui complique parfois les insuffisances rénales aiguës ischémiques. Chez les rats soumis à 60 minutes d'ischémie rénale bilatérale, suivie de reperfusion, le nombre des capillaires péri-tubulaires diminue, principalement dans la partie interne de la médulla externe, à 4, 8 et 40 semaines par comparaison avec les animaux contrôles. Bien qu'il existe de nombreuses preuves d'une réparation tubulaire à 4 et 8 semaines après l'ischémie, la morphologie rénale était profondément perturbée à 40 semaines, avec une sclérose glomérulaire et une fibrose interstitielle marquées [96].

Les mécanismes conduisant aux lésions des capillaires péri-tubulaires, en réponse à une agression, sont incomplètement compris. Les fragments peptidiques de l'angiotensine dépendant du plasminogène inhibent l'angiogenèse et augmentent

l'apoptose des cellules endothéliales. L'angiostatine a été récemment montrée comme étant augmentée chez les rats soumis à une manœuvre d'ischémie/reperfusion (ASN Meeting, 2001, A4120). De même, l'endostatine, un fragment dérivé de l'extrémité carboxy-terminale du collagène XVIII, est fortement exprimée dans l'interstitium dans un modèle de ligature urétérale unilatérale (ASN Meeting, 2001, 2666). L'angiostatine et l'endostatine peuvent être l'une et l'autre considérées comme des médiateurs de la perte des capillaires à la suite d'une lésion ischémique aiguë ou d'une obstruction urétérale, respectivement.

Pourquoi les lésions interstitielles apparaissent-elles si fréquemment après une atteinte glomérulaire, et pourquoi la sclérose interstitielle est-elle presque toujours évolutive ? Il est possible que les mécanismes impliquant les microvaisseaux post-glomérulaires représentent l'élément majeur pour les deux phénomènes. Il est possible que les modifications de débit et de pression dans les capillaires glomérulaires soient transmises au réseau capillaire périrubulaire avec comme conséquence une lésion des cellules endothéliales et une perte des capillaires périrubulaires [26]. Il est également possible qu'une agression directe, en réponse à des anticorps anti-MBG, ou l'action de médiateurs de l'angiogenèse, comme la thrombospondine-1, l'angiostatine et l'endostatine, jouent un rôle. Une angiogenèse et/ou une prolifération des cellules endothéliales défailantes pourraient alors limiter la revascularisation des régions lésées. La conséquence de la perte des capillaires périrubulaires peut être une diminution de l'apport en oxygène au compartiment tubulo-interstitiel, susceptible à son tour d'entraîner des lésions hypoxiques des cellules tubulaires et interstitielles, particulièrement dans les régions déjà relativement hypoxiques et à activité métabolique intense que sont les régions externe et interne de la médullaire. L'hypoxie est un puissant régulateur de l'expression des gènes, notamment du TGF- $\beta$ 1, un médiateur essentiel dans de nombreux processus fibrotiques. Le TGF- $\beta$ 1 stimule la transdifférentiation de la cellule épithéliale vers le fibroblaste et l'expression de Fas des cellules épithéliales, favorisant ainsi l'apoptose des cellules épithéliales tubulaires. La fibrose interstitielle secondaire à l'ischémie, lorsqu'elle est suffisamment importante, altère de plus en plus le débit sanguin en oblitérant les capillaires adjacents. Cela entretient un cercle vicieux qui conduit à une aggravation de l'ischémie tubulaire et de la fibrose interstitielle.

En conclusion, les lésions puis la destruction des capillaires périrubulaires semblent jouer un rôle important dans le processus de fibrose tubulo-interstitielle et dans la progression des maladies rénales. Il est donc tentant de spéculer sur l'intérêt futur de traitements visant à prévenir la perte des cellules endothéliales des capillaires périrubulaires, ou visant à stimuler la croissance de nouveaux vaisseaux périrubulaires dans le but de prévenir la progression des maladies rénales.

## Remerciements

Nous remercions très vivement le Docteur Lise Mecarelli et le Professeur Philippe Lesavre qui ont bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SAVAGE CO. The biology of the glomerulus : endothelial cells. *Kidney Int*, 1994, **45**, 314-319.
2. KING AJ, BRENNER BM. Endothelium-derived vasoactive factors and the renal vasculature. *Am J Physiol*, 1991, **260** (4 Pt 2), R653-R662.
3. GROSS PL, AIRD WC. The endothelium and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*, 2000, **26**, 463-478.
4. TAKANO T, BRADY HR. The endothelium in glomerular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1995, **4**, 277-286.
5. DEEN WM, LAZZARA MJ, MYERS BD. Structural determinants of glomerular permeability. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, **281**, F579-F596.
6. TISHER CC, BRENNER BM. Structure and function of the glomerulus. *Renal Pathology*, ed. C.C. Tisher, Brenner, BM, 1994, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, pp 143-161.
7. CLEMENTI F, PALADE GE. Intestinal capillaries. I. Permeability to peroxidase and ferritin. *J Cell Biol*, 1969, **41**, 33-58.
8. BEARER EL, ORCI L. Endothelial fenestral diaphragms : a quick-freeze, deep-etch study. *J Cell Biol*, 1985, **100**, 418-428.
9. JORGENSEN F, The ultra structure of the normal glomerulus. 1966, Copenhagen Ejnar Munksgaard.
10. ROSTGAARD J, QVORTRUP K. Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvasc Res*, 1997, **53**, 1-13.
11. BULGER RE, EKNOYAN G, PURCELL DJ et al. Endothelial characteristics of glomerular capillaries in normal, mercuric chloride-induced, and gentamicin-induced acute renal failure in the rat. *J Clin Invest*, 1983, **72**, 128-141.
12. VASMANT D, MAURICE M, FELDMANN G. Cytoskeleton ultra structure of podocytes and glomerular endothelial cells in man and in the rat. *Anat Rec*, 1984, **210**, 17-24.
13. BRUNS RR, PALADE GE. Studies on blood capillaries. I. General organization of blood capillaries in muscle. *J Cell Biol*, 1968, **37**, 244-276.
14. STAN RV, KUBITZA M, PALADE GE. PV-1 is a component of the fenestral and stomatal diaphragms in fenestrated endothelia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**, 13203-13207.
15. ESSER S, WOLBURG K, WOLBURG H et al. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations invitro. *J Cell Biol*, 1998, **140**, 947-959.
16. LAFAYETTE RA, DRUZIN M, SIBLEY R et al. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int*, 1998, **54**, 1240-1249.
17. CHANG RS, ROBERTSON CR, DEEN WM et al. Perm selectivity of the glomerular capillary wall to macromolecules. I. Theoretical considerations. *Biophys J*, 1975, **15**, 861-886.
18. CHANG RL, VEKI IF, TROY JL et al. Perm selectivity of the glomerular capillary wall to macromolecules. II. Experimental studies in rats using neutral dextran. *Biophys J*, 1975, **15**, 887-906.
19. CHANG RL, DEEN WM, ROBERTSON CR et al. Permselectivity of the glomerular capillary wall : III. Restricted transport of polyanions. *Kidney Int*, 1975, **8**, 212-218.
20. FARQUAR MG, WISSIG SL, PALADE GE. Glomerular permeability. I. Ferritin transfer across the normal glomerular wall. *J. Exp. Med*, 1961, **113**, 47-66.
21. GRAHAM RC, KARNOVSKY Jr MJ. Glomerular permeability. Ultra structural cytochemical studies using peroxidases as protein tracers. *J Exp Med*, 1966, **124**, 1123-1134.
22. RYAN GB, KARNOVSKY MJ. Distribution of endogenous albumin in the rat glomerulus : role of hemodynamic factors in glomerular barrier function. *Kidney Int*, 1976, **9**, 36-45.
23. AVASTHI PS, KOSHY V. Glomerular endothelial glycocalyx. *Contrib Nephrol*, 1988, **68**, 104-113.
24. HORVAT R, HOVORKA A, DEKAN G et al. Endothelial cell membranes contain podocalyxin--thamajorsialoprotein of visceral glomerular epithelial cells. *J Cell Biol*, 1986, **102**, 484-491.
25. KERSHAW DB, THOMAS PE, WHARRAM BL et al. Molecular cloning, expression, and characterization of podocalyxin-like protein 1 from rabbit as a transmembrane protein of glomerular podocytes and vascular endothelium. *J Biol Chem*, 1995, **270**, 29439-29446.
26. FINE LG, ORPHANIDES C, NORMAN JT. Progressive renal disease : the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int Suppl*, 1998, **65**, S74-S78.
27. SASSETTI C, VAN ZANTE A, ROSEN SD. Identification of endoglycan, a member of the CD34/podocalyxin family of sialomucins. *J Biol Chem*, 2000, **275**, 9001-9010.

28. ROSTGAARD J, QVORTRUP K. Sieve plugs in fenestrae of glomerular capillaries – site of the filtration barrier ? *Cells Tissues Organs*, 2002, **170**, 132-138.
29. REMUZZI G, RUGGIENETI P, BERTANI T. Thrombotic micro angiopathy, in *Renal Pathology : with clinical and functional correlations*, CC Tisher, Brenner BM, Editor. 1994, J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
30. JACKSON MP. Structure-function analyses of Shiga toxin and the Shiga-like toxins. *Microb Pathog*, 1990, **8**, 235-242.
31. LINGWOOD CA. Verotoxins and their glycolipid receptors. *Adv Lipid Res*, 1993, **25**, 189-211.
32. REISBIG R, OLSNES S, EIKLID K. The cytotoxic activity of Shigella toxin. Evidence for catalytic inactivation of the 60 S ribosomal subunit. *J Biol Chem*, 1981, **256**, 8739-8744.
33. BOYD B, LINGWOOD C. Verotoxin receptor glycolipid in human renal tissue. *Nephron*, 1989, **51**, 207-210.
34. OBRIG TG, LOUISE CB, LINGWOOD CA et al. Endothelial heterogeneity in Shiga toxin receptors and responses. *J Biol Chem*, 1993, **268**, 15484-15488.
35. LINGWOOD CA. Verotoxin-binding in human renal sections. *Nephron*, 1994, **66**, 21-28.
36. LOUISE CB, OBRIG TG. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome : combined cytotoxic effects of shiga toxin and lipopolysaccharide (endotoxin) on human vascular endothelial cells in vitro. *Infect Immun*, 1992, **60**, 1536-1543.
37. KAYE SA, LOUISE CB, BOYD B et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome : interleukin-1 beta enhancement of Shiga toxin cytotoxicity toward human vascular endothelial cells in vitro. *Infect Immun*, 1993, **61**, 3886-91.
38. VAN SETTEN PA, VAN HINSBERGH VW et al. Effects of TNF alpha on verocytotoxin cytotoxicity in purified human glomerular microvascular endothelial cells. *Kidney Int*, 1997, **51**, 1245-1256.
39. ACHESON DW, MOORE R, DE BREUCKER S et al. Translocation of Shiga toxin across polarized intestinal cells in tissue culture. *Infect Immun*, 1996, **64**, 3294-3300.
40. TE LOO DM, MONNENS LA, VANDER VELDEN T et al. Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood*, 2000, **95**, 3396-3402.
41. MEYERS KE, KAPLAN BS. Many cell types are Shiga toxin targets. *Kidney Int*, 2000, **57**, 2650-2651.
42. HUGHES AK, STRICKLETT PK, SCHMID D et al. Cytotoxic effect of Shiga toxin-1 on human glomerular epithelial cells. *Kidney Int*, 2000, **57**, 2350-2359.
43. RICHARDSON SE, ROTMAN TA, JAY V et al. Experimental verocytotoxemia in rabbits. *Infect Immun*, 1992, **60**, 4154-4167.
44. RUGGERI ZM, WARE J. Von Willebrand factor. *Faseb J*, 1993, **7**, 308-316.
45. DENT JA, BERKOWITZ SD, WARE J et al. Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87**, 6306-6310.
46. FURLAN M, ROBLES R, LAMIE B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*, 1996, **87**, 4223-4234.
47. GERRITSEN HE, ROBLES R, LAMMIE B et al. Partial amino acid sequence of purified vonWillebrand factor-cleaving protease. *Blood*, 2001, **98**, 1654-1661.
48. SIEDLECKI CA, LESTINI BJ, KOTTKE-MARCHANT KK et al. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood*, 1996, **88**, 2939-2950.
49. TSAI HM, SUSSMAN II, NAGEL RL. Shear stress enhances the proteolysis of vonWillebrand factor in normal plasma. *Blood*, 1994, **83**, 2171-2179.
50. TSAI HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*, 1996, **87**, 4235-4244.
51. DENT JA, GALBUSERA M, RUGGERI ZM. Heterogeneity of plasma von Willebrand factor multimers resulting from proteolysis of the constituent subunit. *J Clin Invest*, 1991, **88**, 774-782.
52. SAVAGE B, SALDIVAR E, RUGGERI ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest on to fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell*, 1996, **84**, 289-297.
53. PETERSON DM, STATHOPOULOS NA, GIORGIO TD et al. Shear-induced platelet aggregation requires vonWillebrand factor and platelet membrane glycoproteins Ib and IIb-IIIa. *Blood*, 1987, **69**, 625-628.

54. MOAKE JL, RUDY CK, TROLL JH et al. Unusually large plasma factor VIII : von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 1982, **307**, 1432-1435.
55. MOAKE JL, TURNER NA, STATHOPOULOS NA et al. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shears-tress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest*, 1986, **78**, 1456-1461.
56. FURLAN M, ROBLES R, SOLENTHALER M et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1997, **89**, 3097-3103.
57. FURLAN M, ROBLES R, GALBUSERA M et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 1578-1584.
58. TSAI HM, LIAN EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 1585-1594.
59. REMUZZI G, BERTANI T. Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis*, 1989, **13**, 261-272.
60. BENNETT CL, WEINBERG PD, ROZENBERG-BEN-DROR K et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med*, 1998, **128**, 541-544.
61. McDONALD SP, SHANAHAN EM, THOMAS AC et al. Quinine-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol*, 1997, **47**, 397-400.
62. FITZPATRICK MM, WALTERS MD, TROMPETER RS et al. Atypical (non-diarrhea-associated) hemolytic-uremic syndrome in childhood. *J Pediatr*, 1993, **122**, 532-537.
63. ZACHWIEJA J, STRZYKALA K, GOLDA W et al. Familial, recurrent haemolytic-uraemic syndrome with hypocomplementaemia. *Pediatr Nephrol*, 1992, **6**, 221-222.
64. PICHETTE V, QUERIN S, SCHURCH W et al. Familial hemolytic-uremic syndrome and homozygous factor H deficiency. *Am J Kidney Dis*, 1994, **24**, 936-41.
65. ZIFFEL PF, SKERKA C. Complement factor H and related proteins : an expanding family of complement-regulatory proteins ? *Immunol Today*, 1994, **15**, 121-126.
66. THOMPSON RA, WINTERBORN MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol*, 1981, **46**, 110-119.
67. WARWICKER P, GOODSHIP TH, DONNE RL et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*, 1998, **53**, 836-844.
68. CAPIRIOLI J, BETTINAGLIO P, ZIFFEL PF et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome : mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 297-307.
69. BUDDLES MR, DONNE RL, RICHARDS A et al. Complement factor H gene mutation associated with autosomal recessive atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet*, 2000, **66**, 1721-1722.
70. NORIS M, RUGGENENTI P, PERNA A et al. Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura : role of factor H abnormalities. Italian Registry of Familial and Recurrent Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 281-293.
71. LINDHANER MD, KATZ AI. The kidney and Hypertension in Pregnancy, in *The kidney*, B.M. Brenner, Rector, Jr., FC, Editor. 1991, W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1551-1595.
72. COOPER DW, LISTON WA. Genetic control of severe pre-eclampsia. *J Med Genet*, 1979, **16**, 409-416.
73. ARNGRIMSSON R, BJOMSSON S, GEIRSSON RT et al. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990, **97**, 762-769.
74. THORNTON JG, ONWUDE JL. Pre-eclampsia : discordance among identical twins. *Brit Med J*, 1991, **303**, 1241-1242.
75. FOLGERO T, STORBAKK N, TORBERGSEN T et al. Mutations in mitochondrial transfer ribonucleic acid genes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, **174**, 1626-1630.
76. HUBEL CA, ROBERTS JM, FERRELL RE. Association of pre-eclampsia with common coding sequence variations in the lipoprotein lipase gene. *Clin Genet*, 1999, **56**, 289-296.
77. CURNOW KM, PHAM T, AUGUST P. The L10F mutation of angiotensinogen is rare in pre-eclampsia. *J Hypertens*, 2000, **18**, 173-178.

78. WARD K, HATA A, JEUNEMAITRE X et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet*, 1993, **4**, 59-61.
79. KAHN SR. Severe preeclampsia associated with coinheritance of factor V Leiden mutation and protein S deficiency. *Obstet Gynecol*, 1998, **91** (5 Pt 2), 812-814.
80. CHIKOSI AB, MOODLEY J, Pegoraro RJ. Apolipoprotein E polymorphism in pre-eclampsia. *S Afr Med J*, 2000, **90**, 128-9.
81. CHEN G, WILSON R, WANG SH et al. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) genepolymorphism and expression in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol*, 1996, **104**, 154-159.
82. JAMES WH. The human sex ratio. Part 1 : A review of the literature. *Hum Biol*, 1987, **59**, 721-752.
83. KAJINO T, TORRY OS, MCINTYRE JA et al. Trophoblast antigens in human seminal plasma. *Am J Reprod Immunol Microbiol*, 1988, **17**, 91-95.
84. BROSENS IA, ROBERTSON WB, DIXON HG. The role of the spiralarteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu*, 1972, **1**, 177-191.
85. ZHOU Y, DAMSKY CH, FISHER SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome ? *J Clin Invest*, 1997, **99**, 2152-2164.
86. KHONG TY, DE WOLF F, ROBERTSON WB et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986, **93**, 1049-1059.
87. HUBEL CA, ROBERTS JM, TAYLOR RN et al. Lipid peroxidation in pregnancy : new perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, **161**, 1025-1034.
88. CHUA S, et al. Trophoblast deportation in pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991, **98**, 973-979.
89. COCKELL AP, LEARMONT JG, SMARASON AK et al. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997, **104**, 235-240.
90. LEMLEY KV, KRIZ W. Structure and function of the renalvasculature, in *Renal Pathology*, C.C. Tisher, Brenner, B. M, Editor. 1994, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 981-1026.
91. BOHLE A, MACKENSEN-HAEN S, WEHRMANN M. Significance of post glomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res*, 1996, **19**, 191-195.
92. THOMAS SE, ANDERSON S, GORDON KL et al. Tubulointerstitial disease in aging : evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 231-242.
93. OHASHI R, KITAMURA H, YAMANAKA N. Peritubular capillary injury during the progression of experimental glomerulonephritis in rats. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 47-56.
94. KANG DH, JOLY AH, OH SW et al. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model : I. Potential role of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 1434-1447.
95. KANG DH, HUGHES J, MAZZALI M et al. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model : II. Vascular endothelial growth factor administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 1448-1457.
96. BASILE DP, DONOHOE D, ROETHE K et al. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubularcapillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, **281**, F887-F899.

