

LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE UN EXEMPLE DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

par

P. CORVOL*

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est un superbe exemple de l'application en clinique humaine des données de la recherche fondamentale. La découverte et l'utilisation des inhibiteurs du système rénine, qu'il s'agisse d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou actuellement d'inhibiteurs de la rénine illustrent bien ce que l'on appelle aujourd'hui « *la recherche translationnelle* ».

L'étude de l'ACE montre bien aussi le passage fructueux de la recherche à la clinique. L'ACE de mammifère possède deux sites catalytiques situés dans les domaines N- et C-terminaux de l'enzyme, appelés « N- et C-domaines ». Les deux principaux substrats de l'ACE, l'angiotensine I et la bradykinine, sont clivés de façon similaire par les deux domaines. Nous avons découvert que le N-domaine de l'ACE est impliqué de façon sélective dans le métabolisme du térapeptide acétyl-séryl-aspartyl-lysyl-proline (AcSDKP), un régulateur négatif de l'hématopoïèse [1]. L'AcSDKP est un substrat physiologique de l'ACE et son taux plasmatique et urinaire s'élève de façon marquée sous inhibiteur d'ACE [2]. Le dosage d'AcSDKP dans le plasma ou les urines est actuellement le meilleur marqueur d'inhibition de l'activité de l'ACE et donc un excellent indicateur de surveillance de l'observance des patients sous inhibiteurs d'ACE [3].

Nous avons montré que l'inactivation du gène de l'ACE entraînait une anémie normochrome isolée chez la souris [4]. Cette observation était à mettre en parallèle à celle déjà faite en clinique humaine de l'anémie induite par les inhibiteurs du SRA chez certains patients, notamment au cours de l'insuffisance rénale chronique. Nous avons donc émis l'hypothèse que l'inhibition de l'ACE pouvait provoquer cette anémie par l'élévation des taux d'AcSDKP, du fait de l'effet d'AcSDKP sur le blocage du passage des cellules progénitrices hématopoïétiques de la phase Go à la phase Gs. Une molécule bloquant sélectivement le domaine N-terminal, qui

* INSERM U36, Collège de France, Paris.

est spécifiquement impliqué dans le métabolisme d'AcSDKP, a été synthétisée [5] : le RXP407 bloque *in vitro* et *in vivo* le métabolisme d'AcSDKP sans modifier la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II qui est alors entièrement assurée par le site catalytique du C-domaine de l'ACE [6]. Nous avons exploré la possibilité que l'AcSDKP ou d'autres inhibiteurs du SRA puissent protéger l'hématopoïèse médullaire lors d'une agression telle que l'irradiation sublétales en bloquant la transition des précurseurs hématopoïétiques de la phase Go à la phase Gs. De fait, les inhibiteurs du SRA (inhibiteurs de l'ACE ou bloqueurs du récepteur de l'angiotensine II) accroissent la survie des souris soumises à une irradiation et ont un effet protecteur sur l'hématopoïèse médullaire. En revanche, le RXP407 (ou la perfusion d'AcSDKP) est sans effet [7], suggérant que l'AcSDKP n'a pas d'effet démontrable sur l'hématopoïèse dans cette circonstance.

Finalement, le rôle du SRA dans l'hématopoïèse primitive a été exploré dans un modèle d'hématopoïèse embryonnaire bien établi, l'embryon de poulet. Nous avons découvert que tous les éléments du SRA étaient exprimés dans l'aire extra-embryonnaire, avant même que la circulation ne s'établisse. Ils sont localisés à proximité des îlots sanguins où s'élabore la maturation des précurseurs hématopoïétiques. Nous avons montré que le blocage du SRA par inhibiteurs d'ACE ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II s'accompagnait d'une baisse de l'hématocrite, montrant la participation du SRA à l'hématopoïèse primitive [8]. L'ensemble de ces résultats montre que le système hématopoïétique constitue une nouvelle niche pour le système rénine angiotensine [9].

BIBLIOGRAPHIE

1. ROUSSEAU A, MICHAUD A, CHAUVET M-T et al. The hemoregulatory peptide N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro is a natural and specific substrate of the N-terminal active site of human angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem*, 1995 ; **270** : 3656-3661.
2. AZIZI M, ROUSSEAU A, EZAN F 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** : 839-844.
3. AZIZI M, EZAN E, NICOLET L et al. High plasma level of N-acetyl-aspartyl-lysyl-proline : a new marker of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*, 1997 ; **30** : 1015-1019.
4. COLE J, ERTOY D, LIN H et al. Lack of angiotensin II-facilitated erythropoiesis causes anemia in angiotensin-converting enzyme deficient mice. *J Clin Invest*, 2000 ; **106** : 1391-1398.
5. DIVE V, COTTON J, YIOTAKIS A et al. RXP 407, a phosphinic peptide, is a potent inhibitor of angiotensin I converting enzyme able to differentiate between its two active sites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999 ; **96** : 4330-4335.
6. JUNOT C, GONZALES M-F, EZAN E et al. RWP 407, a selective inhibitor of the N-domain of angiotensin I-converting enzyme, blocks *in vivo* the degradation of hemoregulatory peptide acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro with no effect on angiotensin I hydrolysis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001 ; **297** : 606-611.
7. CHARRIER S, MICHAUD A, BADAoui S et al. Inhibition of angiotensin I-converting enzyme induces radioprotection by preserving murine hematopoietic short-term reconstituting cells. *Blood*, 2004 ; **104** : 978-985.
8. SAVARY K, MICHAUD A, FAVIER J et al. Role of the renin-angiotensin system in primitive erythropoiesis in the chick embryo. *Blood*, 2005 ; **105** : 103-110.
9. HUBERT C, SAVARY K, GASC JM, Corvol P. The hematopoietic system : a new niche for the renin angiotensin system. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2006 ; **3** : 80-85.