

## Déficiencia en kallikréine tissulaire et anomalies artérielles chez l'homme

Michel Azizi, Pierre Boutouyrie, François Alhenc-Gelas, Stéphane Laurent, Xavier Jeunemaitre

M. Azizi : Centre d'Investigations Cliniques 9201, AP-HP, Inserm.

P. Boutouyrie, S. Laurent : Service de Pharmacologie ; Inserm EMI-U 0107. F.

Alhenc-Gelas : Inserm

U.367. X. Jeunemaitre :

Département de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou ; Université Paris 5, 20, rue Leblanc, 75015

Paris, France.

[michel.azizi@](mailto:michel.azizi@)

[egp.ap-hop-paris.fr](http://egp.ap-hop-paris.fr)

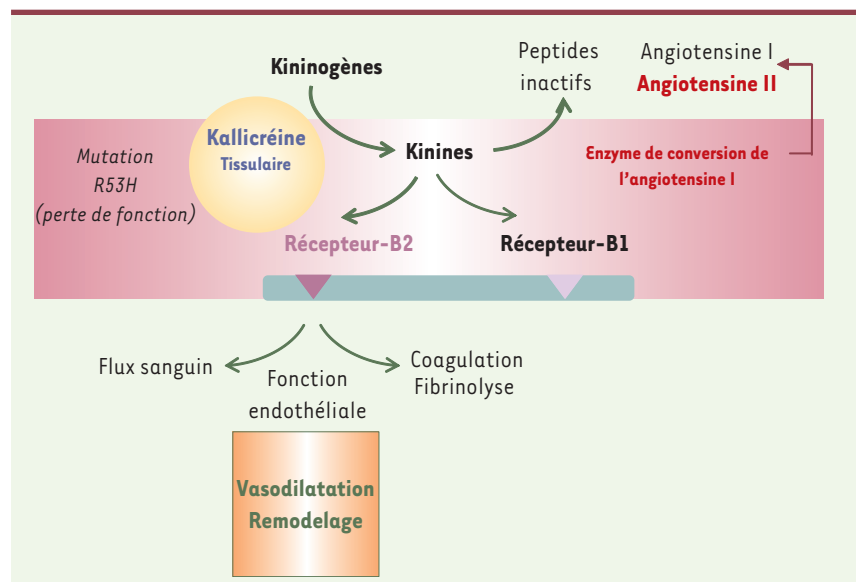
sauvage.

Cela s'explique par

la situation de l'Arg 53 dans un sous-site de liaison du substrat [3]. Il s'agit de la première mutation fonctionnelle identifiée dans le système kallikréine-kinine chez l'homme, et l'une des bases moléculaires de la ressemblance familiale de l'activité kallikréine urinaire décrite auparavant. Cette mutation est présente, à l'état hétérozygote, chez 5 à 7 % des sujets appartenant aux populations d'origine caucasienne, et 14 % de ceux appartenant aux populations d'origine africaine.

La kallikréine tissulaire est la principale enzyme impliquée dans la production des kinines par clivage enzymatique du kininogène. Le système kininogène-kallikréine-kinine est présent dans les cellules endothéliales et musculaires lisses de la paroi vasculaire où les kinines générées localement ont un puissant effet vasodilatateur dépendant de l'endothélium (Figure 1). Cet effet est lié à l'activation du récepteur B2 de la bradykinine, couplé à la libération de monoxyde d'azote (NO), de prostacycline et de facteurs hyperpolarisants. L'inactivation du gène codant pour la kallikréine chez la souris a montré l'importance du système kallikréine-kinine dans la physiologie artérielle : les souris déficientes en kallikréine ont, en effet, un dysfonctionnement endothélial avec une perte de la vasodilatation liée au flux, un processus important de régulation de l'apport sanguin aux organes [1, 2]. La kallikréine est également synthétisée en abondance dans le rein, dans la partie terminale du tubule distal et la partie corticale du tubule collecteur. Elle est libérée dans l'urine et dans la circulation et l'interstitium périrubulaire. Le système kallikréine-kinine rénal agit de concert avec le système rénine-angiotensine pour réguler le flux sanguin médullaire et papillaire. L'excrétion urinaire de la kallikréine reflète la synthèse de l'enzyme par le rein. On sait depuis de nombreuses années que l'activité kallikréine urinaire est influencée par des facteurs génétiques, car il existe une ressemblance familiale de cette acti-

tivité. Elle est régulée également par les apports sodiques et potassiques. L'étude moléculaire du gène humain codant pour la kallikréine (*hKLK1*) a permis récemment de mettre en évidence plusieurs polymorphismes siégeant sur les parties codantes et non-codantes du gène. Parmi les différentes variations observées, la mutation faux-sens R53H est associée à une réduction de l'ordre de 50 % de l'activité urinaire de kallikréine chez les sujets hétérozygotes. La synthèse d'un variant recombinant de la kallikréine porteur de cette mutation montre qu'elle entraîne un effondrement de l'activité enzymatique réduite à 1 % de celle de la protéine



**Figure 1. Le système kallikréine-kinine.** Le système kininogène-kallikréine-kinine est présent dans les cellules endothéliales et musculaires lisses de la paroi vasculaire. Les kinines, produites localement à partir des kininogènes, activent le récepteur B2 de la bradykinine. Cette activation induit un puissant effet vasodilatateur qui est dépendant de l'endothélium.



L'objectif de l'étude clinique [4] réalisée chez les sujets porteurs de la mutation R53H, qui constituent donc un « modèle » humain de déficience en kallibréine, est de confirmer chez l'homme le rôle de cette enzyme dans la fonction artérielle, à la suite des observations faites chez le souris, et de décrire les conséquences vasculaires, rénales et hormonales d'un déficit congénital partiel en activité kallibréine. L'exploration de la fonction endothéliale a été réalisée de façon non invasive au niveau de l'artère brachiale, avec étude de la vasodilatation dépendante du flux survenant après levée de l'ischémie distale au poignet induite par un brassard gonflé pendant cinq minutes au-dessus de la pression systolique, et l'étude de la réponse indépendante à l'endothélium engendrée par la trinitrine sublinguale. Les mesures ont été réalisées dans deux conditions contrastées d'apport de sodium et de potassium (régimes riche en sodium et pauvre en potassium, et pauvre en sodium et riche en potassium) pour moduler la synthèse de kallibréine.

Les résultats montrent que la réponse vasodilatatrice endothélium-dépendante au flux ainsi que la réponse à la trinitrine, ne sont pas modifiés chez les sujets R53H hétérozygotes par rapport

aux sujets homozygotes R53R. En revanche, les sujets hétérozygotes présentent une augmentation permanente des forces de cisaillements (*shear stress*), associée avec une réduction paradoxale (car on attendrait, en réponse à cette anomalie une expansion luminale) du diamètre de l'artère brachiale, témoignant d'un dysfonctionnement endothélial chronique. Ces résultats confirment l'importance de la kallibréine dans la fonction artérielle chez l'homme, et mettent en évidence une nouvelle forme de dysfonctionnement artériel, affectant 5 à 7 % de la population. Les sujets étudiés étaient des hommes jeunes et normotendus. Ces anomalies artérielles pourraient cependant prédisposer à long terme au développement des maladies vasculaires dégénératives. En outre, les souris déficientes en kallibréine ont perdu, en raison de la disparition des kinines, une partie des mécanismes de cardioprotection mis en œuvre lors de l'ischémie myocardique expérimentale [5]. Les sujets R53H pourraient donc avoir un risque accru de cardiopathie ischémique et d'infarctus du myocarde, hypothèse à confirmer par des études cliniques complémentaires. Sur le plan rénal, les sujets R53H s'adaptent normalement

aux variations en sodium et en potassium des régimes. Ils ne présentent pas d'anomalies de la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, ou des facteurs natriurétiques auriculaires. Ils présentent donc un déséquilibre permanent dans le rein entre l'activité du système rénine-angiotensine et celle du système kallibréine-kinine, dont les conséquences possibles à long terme restent à déterminer. ♦

### Polymorphism of kallikrein gene and abnormalities of the endothelial function

#### RÉFÉRENCES

1. Meneton P, Bloch-Faure M, Hagege AA, et al. Cardiovascular abnormalities with normal blood pressure in tissue kallikrein-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 : 2634-9.
2. Bergaya S, Meneton P, Bloch-Faure M, et al. Decreased flow-dependent dilation in carotid arteries of tissue kallikrein-knockout mice. *Circ Res* 2001; 88 : 593-9.
3. Slim R, Torremocha F, Moreau T, et al. Loss-of-function polymorphism of the human kallikrein gene with reduced urinary kallikrein activity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 : 968-76.
4. Azizi M, Boutouyrie P, Bissery A, et al. Arterial and renal consequences of partial genetic deficiency in tissue kallikrein activity in humans. *J Clin Invest* 2005; 115 : 780-7.
5. Griol-Charbidili V, Messadi-Laribi E, Bascands JL, et al. Role of tissue kallikrein in the cardioprotective effects of ischemic and pharmacological preconditioning in myocardial ischemia. *FASEB J* 2005 online.

## NOUVELLE

### Ins(1,4,5)P<sub>3</sub> : un messager pour entendre

Roberto Bruzzone, Martine Cohen-Salmon

► Depuis la découverte de l'implication du gène codant pour la connexine 32 (Cx32) dans la forme liée au chromosome X de la maladie de Charcot Marie-Tooth, il y a 10 ans de cela, la liste des gènes codant pour des connexines impliquées dans diverses maladies héréditaires n'a cessé de grandir. Cependant, les mécanismes

physiopathologiques en jeu ne sont que partiellement connus [1].

Les obstacles dans ce domaine tiennent à la nature même des canaux formés par l'assemblage des connexines (→), les

R. Bruzzone : Département de Neurosciences, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

M. Cohen-Salmon : Département de Neurosciences et Unité de Génétique des déficits sensoriels, Inserm U.587, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.  
[bruzzone@pasteur.fr](mailto:bruzzone@pasteur.fr)  
[mcs@pasteur.fr](mailto:mcs@pasteur.fr)

(→) m/s  
 2001, n° 2,  
 p. 244

jonctions intercellulaires de type *gap*. Ces canaux permettent l'échange passif, entre deux cellules adjacentes, d'ions et de petites molécules (d'une taille inférieure à 1 kDa, cette taille pouvant varier selon l'identité de la connexine). Une jonction *gap* est formée par l'association de deux hémicanaux, les connexons, portés chacun par la membrane plasmique de deux cellules