

L'Angiotensine

L'angiotensinogène, l'angiotensine I et l'angiotensine II sont des peptides impliqués dans la maintenance du volume et de la tension artérielle. Ils jouent un rôle important dans le système rénine-angiotensine-aldostérone. **L'angiotensinogène** est le peptide précurseur de l'angiotensine. Et il est essentiellement produit et libéré dans la circulation par le foie.

Historiquement, dans un premier temps [on parlera d'une angiotonine/Hypertensine](#) ce qui est t un synonyme peu employé de **l'angiotensine**, pour la tension d'un vaisseau sanguin, un nom qui sera par la suite le seul conservé pour identifier cette protéine.

En fait dès 1940, on va trouver [des travaux concernant l'étiologie de l'hypertension due à une ischémie rénale complète](#). Il apparaît alors qu'une petite quantité de la substance pressurisée thermostable, **probablement l'angiotonine ou l'hypertensine**, est formée par la réaction de la matière pressurisée (rénine) et du plasma dans les vaisseaux du rein pendant la période d'ischémie complète.

En 1942 une [étude présente la préparation et quelques propriétés de l'hypertensine \(angiotonine\)](#). **La substance active, hypertensine ou angiotonine**, est précipitée par le sulfate d'ammonium, détruite par la pepsine et les extraits pancréatiques, et est de nature amphotère avec un champ isoélectrique entre pH 6-3 et 6-5. Ceci indique qu'il s'agit d'un pioteose. Sa formation par une action enzymatique sur les sérums-globulines biologiquement inactives peut éclairer la formation de la sécrétine, de la cholécystokinine, **de la substance P d'Euler et Gaddum et de substances actives similaires de nature protéique**.

Il y a alors une étude qui indique [une préparation et quelques propriétés de l'hypertensine \(angiotonine\)](#). L'effet d'élévation de la tension artérielle de l'extrait de rein frais a été "découvert récemment et cette action **à une substance protéique instable à la chaleur et non dialysable qu'ils ont nommée rénine**. Des recherches ultérieures ont montré que cette substance nécessitait la présence d'une autre substance présente dans le sang pour le développement de son action vasoconstrictrice. Lorsque cet "activateur" et la rénine ont pu interagir, **il s'est formé une substance vasoconstrictrice, stable à la chaleur et soluble dans l'alcool. La nouvelle substance active fut appelée angiotonine** et quelques chercheurs découvrirent que le sang veineux du rein ischémique contenait une substance pressive stable à la chaleur et dialysable qu'ils nommèrent hypertensine. ont également montré que l'incubation d'une certaine fraction de plasma sanguin ou de sérum avec la rénine conduisait à la formation **d'une substance ayant des propriétés similaires à celles de l'hypertensine**. Le présent article rend compte de quelques expériences entreprises pour étudier la formation et certaines propriétés de cette substance.

Duran les années 1940-1950 on trouve de nombreuses études sur [la nature de l'action de la rénine et de l'hypertensine sur la fonction rénale chez le lapin](#). En ce qui concerne les effets vasculaires, l'action de la rénine semble être entièrement due à la formation d'hypertensine ;

les actions des deux sont qualitativement similaires, et en l'absence d'hypertensinogène, la rénine n'a aucune action sur la pression sanguine ou les vaisseaux de l'oreille de lapin perfusée. Il a donc semblé intéressant de chercher à savoir si l'hypertension produirait chez le lapin des effets sur la fonction rénale similaires à ceux produits par la rénine. L'occasion a également été saisie pour étudier de plus près le mode d'action de ces substances.

Puis en 1954, [l'étude suivante montre l'existence de deux formes d'hypertensine](#). Deux types d'hypertensine ont été mis en évidence au moyen de la distribution à contre-courant. Le premier type est le produit de l'action de l'enzyme, la rénine, sur son substrat et a été désigné hypertensine I. Il peut être rapidement converti en un second composé à peu près aussi pressurisant, l'hypertensine II, apparemment par l'action d'une enzyme dans le plasma qui nécessite un halogénure ou un nitrate pour son activation. **Une préparation hautement purifiée contenant des hypertensines I et II de cheval a provoqué une élévation de la pression sanguine** lorsqu'elle a été injectée à des êtres humains.

Avec la même année [la purification de l'hypertensine de forme I](#) comme cela est indiqué dans l'article suivant. La purification de l'hypertensine I a ainsi été décrite. Le produit final, qui est un agent presseur quatre fois plus puissant que le 1-artérénol, est obtenu avec une récupération globale de 40 %. Le produit consiste en un seul composant en distribution à contre-courant, ayant une teneur en azote de 15,97 pour cent et une activité spécifique de 7050 unités Goldblatt par mg. d'azote ou 1125 unités par mg. de solide. L'hydrolyse acide et la chromatographie sur papier indiquent de façon préliminaire **qu'environ neuf acides aminés sont présents dans le polypeptide intact.**

Puis en 1956 [la purification de l'hypertensine de forme II](#). La conversion enzymatique de l'hypertensine I en hypertensine II est décrite ainsi que la purification ultérieure du produit par distribution à contre-courant. Des méthodes améliorées sont également présentées pour la préparation de la rénine et de son substrat, ainsi que des méthodes pour la réaction de ces matériaux et la purification de l'hypertensine I résultante.

Par ailleurs, dans les années 1960 ce sera une [nouvelle étude qui indique la production immunologique d'antiangiotensine. II. Production et détection de l'antiangiotensine.](#) L'administration parentérale de benzoylangiotensine II-azo-BGG à des lapins a produit un antisérum avec une activité antiangiotensine. L'antiangiotensine a inhibé l'action biologique de la p-aminobenzoylangiotensine II, de la valine(5)-angiotensine II (forme acide libre), de l'isoleucine(5)-angiotensine II et de la valine(5)-angiotensine II (forme amide), mais il était totalement inerte vis-à-vis de l'angiotensine I. L'activité antiangiotensine a été distinguée de celle de l'angiotensinase sérique par les observations suivantes : (a) une fraction de gamma-globuline exempte d'angiotensine contenait de l'antiangiotensine, (b) l'angiotensinase inactivait l'angiotensine II (tant la forme amide que la forme acide libre) et l'angiotensine I, contrairement à la spécificité remarquable de l'antiangiotensine pour l'angiotensine II. La démonstration sérologique de l'antiangiotensine comprend : (a) une comparaison de sa réaction de précipitation avec le complexe angiotensine BGG avec la réaction avec la BGG seule, (b) l'inhibition partielle de la réaction de précipitation avec le complexe angiotensine BGG par l'angiotensine II, (c) une réaction de précipitation avec un complexe protéique différent de l'angiotensine II (sérum de chat). **L'angiotensine II administrée par voie parentérale sous forme de polypeptide libre n'était pas antigénique.**

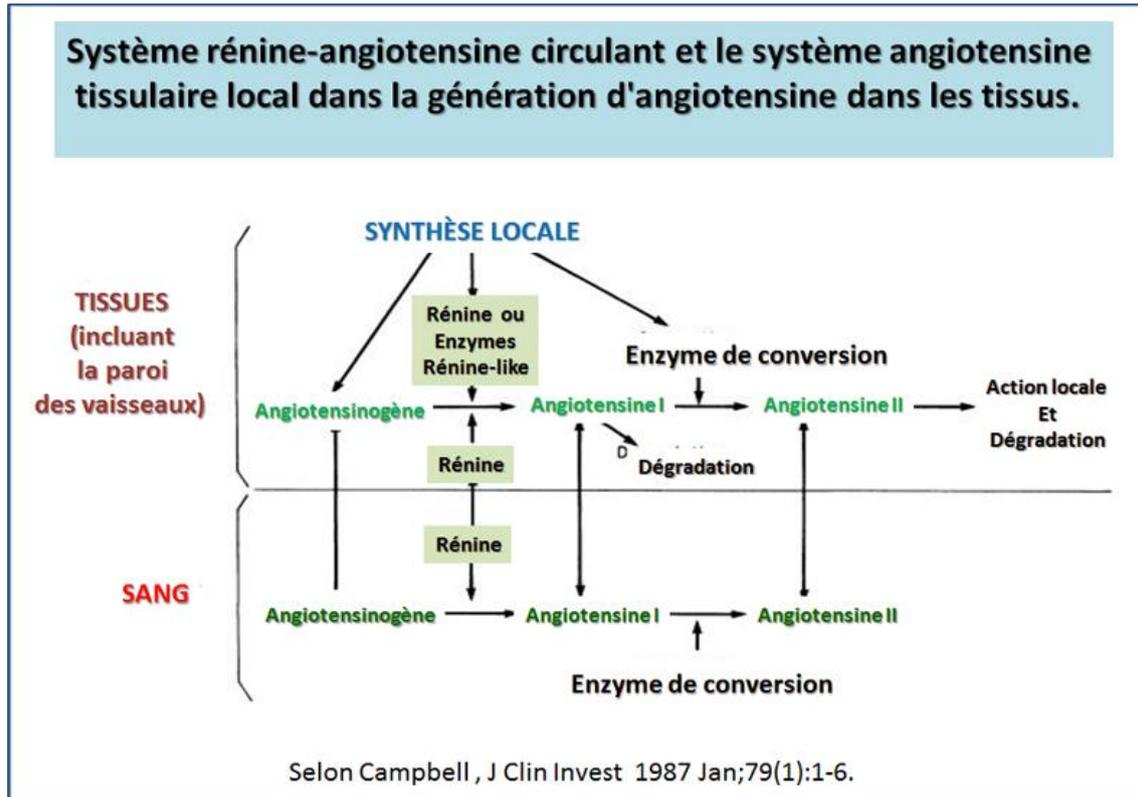
L' **angiotensine** est alors considérée comme une hormone peptidique dérivée de l'angiotensinogène qui provoque une vasoconstriction et une augmentation subséquente de la pression artérielle. Les angiotensines font partie du système rénine angiotensine aldostérone (RAS), qui est une cible importante des médicaments qui abaissent la pression artérielle. Leur rôle est une activité inhibitrice d'endopeptidase de type sérine.

En 1961, il va être décrit d'abord [l'effet de l'angiotensine \(hypertensine ou angiotonine\) sur le débit urinaire et l'excrétion des électrolytes chez les patients hypertendus.](#) Puis il y aura [la comparaison des effets circulatoires de l'angiotensine, de la vasopressine et de l'adrénaline](#) chez le chat anesthésié. Les trois substances presseuses, l'angiotensine, la vasopressine et l'adrénaline, diffèrent grandement dans leurs actions sur la circulation du chat. Les résultats des injections d'adrénaline, obtenus à des fins de comparaison, sont similaires à ceux obtenus par d'autres méthodes et chez d'autres espèces. **On a alors constaté une forte augmentation du débit cardiaque et une redistribution du sang vers les régions musculaires.**

En 1968, il va être déterminé [le taux plasmatiques de rénine et d'angiotensinogène dans les états pathologiques associés à l'œdème.](#) La présente communication rapporte des **déterminations simultanées des taux plasmatiques de rénine et d'angiotensinogène dans plusieurs états pathologiques associés à l'œdème et à l'ascite, et discute du rôle du système rénine-angiotensine dans ces états.** L'effet de l'augmentation de la pression sanguine sur la concentration de rénine plasmatique a été étudié dans plusieurs troubles rénaux associés à l'hypertension.

En 1973, une première [étude portera sur la stimulation de la formation d'angiotensinogène par la rénine et l'angiotensine.](#) Cela sera suivi la même année par une étude [sur l'effet du traitement contraceptif oral sur le système rénine-angiotensine chez les femmes normotendues et hypertendues.](#) L'activité rénine plasmatique, le substrat rénine plasmatique (angiotensinogène), l'angiotensine I (AI) et l'activité angiotensinase plasmatique ont été mesurés chez 8 femmes qui étaient devenues hypertendues pour la première fois au cours d'une période moyenne de 3,1 ans de prise de divers contraceptifs oraux, et chez 5 femmes normotendues, avant et après un cycle de pilules. Toutes ont été déterminées par dosage radio-immunologique. Au moins 8 pressions artérielles ont été prises par 2 observateurs et la moyenne a été calculée. L'activité rénine plasmatique a augmenté de 2,12 à 3,52 ng/ml/h en moyenne (p supérieur à 0,2) chez les femmes normales, et de 3,0 à 5,06 chez les hypertendues (p inférieur à 0,02). Les valeurs moyennes du substrat rénine plasmatique pour l'ensemble des deux groupes sont passées de 1881 ng/ml à 4245 ng/ml. L'angiotensine I est passée de 0,029 ng/ml/h à 0,049 chez les normaux, et de 0,027 à 0,037 chez les hypertendus. Les valeurs moyennes de l'activité angiotensinase plasmatique sont passées de 3,6 à 5,4 % de dégradation par minute chez les femmes normales et n'ont varié que de 6,5 avant et à 5,9 après un cycle de pilules chez les patientes hypertendues. **Les auteurs suggèrent que le développement de l'hypertension pendant le traitement par contraceptifs oraux pourrait être dû à une inactivation anormale de l'angiotensine.**

Déjà en 1987, une revue [présente les systèmes d'angiotensine circulants et tissulaires](#). L'objectif de cette revue étant de discuter des nouveaux concepts concernant la production d'angiotensine par le SRA (système rénine-angiotensine) circulant, de la manière dont ils sont liés à la production d'angiotensine dans les tissus, et des mécanismes possibles par lesquels les IEC abaissent la pression artérielle. **L'étude des systèmes d'angiotensine tissulaires en est encore à ses débuts**. Dans cette revue, il est tenté de synthétiser un modèle cohérent de l'interaction entre les systèmes angiotensine circulant et tissulaire, qui pourrait aider à l'interprétation des nouveaux développements dans ce domaine. Un tableau résume une relation proposée entre le SRA (système rénine-angiotensine) circulant et le système angiotensine tissulaire local dans la génération d'angiotensine dans les tissus.



Puis en 1991 il est résumé l'ensemble des connaissances acquises sur [la biologie moléculaire de l'angiotensinogène](#). Il s'agit d'une glycoprotéine sérique modérément abondante (55 000-60 000 Da) qui est le précurseur des peptides de l'angiotensine et le seul substrat naturel connu de la rénine. Elle est synthétisée par une variété de cellules, principalement les hépatocytes, les adipocytes et les astrocytes.

Avec l'ensemble des données acquises à cette date on a pu dresser un bilan sur les séquences de l'angiotensinogène permettant plus tard d'obtenir des informations supplémentaires sur l'origine de l'angiotensine et de ses diverses formes. Un tableau récapitulatif est ainsi disponible comme cela est présenté ci-contre.

Tableau récapitulatif des différentes séquences de l' Angiotensinogène précurseur de l'angiotensine			
Protéine	PM	Locus gène	Distribution
AGT	52kDa	1q42-q43	Muscles et non Musculaire

En 1993, il est proposé dans cette étude [un potentiel rôle de l'angiotensine dans le système extravasculaire](#). Les récepteurs de l'angiotensine sont présents dans de nombreux types de tissus, notamment le cortex surrénal, les glomérules rénaux, le cœur, l'hypothalamus, le foie, le pancréas, l'hypophyse, les plaquettes, les tubules rénaux, l'utérus et le muscle lisse vasculaire. Deux sous-types de récepteurs de haute affinité ont été identifiés par liaison « radioligand » avec des antagonistes : le losartan (DuP 753/MK954) identifie les récepteurs AT1 ; PD123177 et CGP42112A sont des marqueurs des récepteurs AT2. L'angiotensine II peut être produite localement dans des tissus extérieurs au système humoral. Par exemple, on la trouve dans le cerveau, les reins et le cœur. Dans le cerveau, l'heptapeptide angiotensine (1-7) imite certains effets de l'angiotensine II, mais peut être formé directement à partir de l'angiotensine I. Des preuves de la production d'angiotensine II non médiée par l'ACE ont été signalées dans le cœur. Les récepteurs intravasculaires de l'angiotensine II sont impliqués dans la libération centrale de vasopressine et d'autres hormones hypophysaires. Mais ils sont aussi impliqués dans l'augmentation du débit sympathique, dans la réponse à la soif et, éventuellement, dans la fonction cognitive ; dans les effets inotropes et chronotropes de l'angiotensine II sur le cœur ainsi que dans la croissance/hypertrophie ; dans le contrôle de la libération d'aldostérone et dans l'équilibre entre la sécrétion de cortisol et d'aldostérone ; et dans la modulation du transport du sodium, du chlorure et du bicarbonate dans le rein. Les effets sur le système reproducteur, le foie et le pancréas n'ont pas été établis. **Les effets pharmacologiques des antagonistes de l'angiotensine II dépendront de leurs caractéristiques de distribution ainsi que de leur affinité pour les sous-types de récepteurs spécifiques.** A l'heure actuelle, cependant, le rôle physiologique des récepteurs AT2 n'a pas encore été défini.

En 1994, l'article suivant porte sur [l'Angiotensinogène : sa régulation hormonale et son importance relative dans la génération de l'angiotensine II](#). La production d'angiotensinogène est contrôlée principalement par des hormones qui affectent la concentration de son ARNm dans les tissus. En conséquence, les hormones qui agissent sur la transcription des gènes jouent un rôle prépondérant. Cependant, d'autres facteurs peuvent moduler les effets transcriptionnels des hormones, et ceux-ci doivent être pris en compte pour apprécier les effets finaux des hormones sur la sécrétion de l'angiotensinogène. Le rôle le plus important

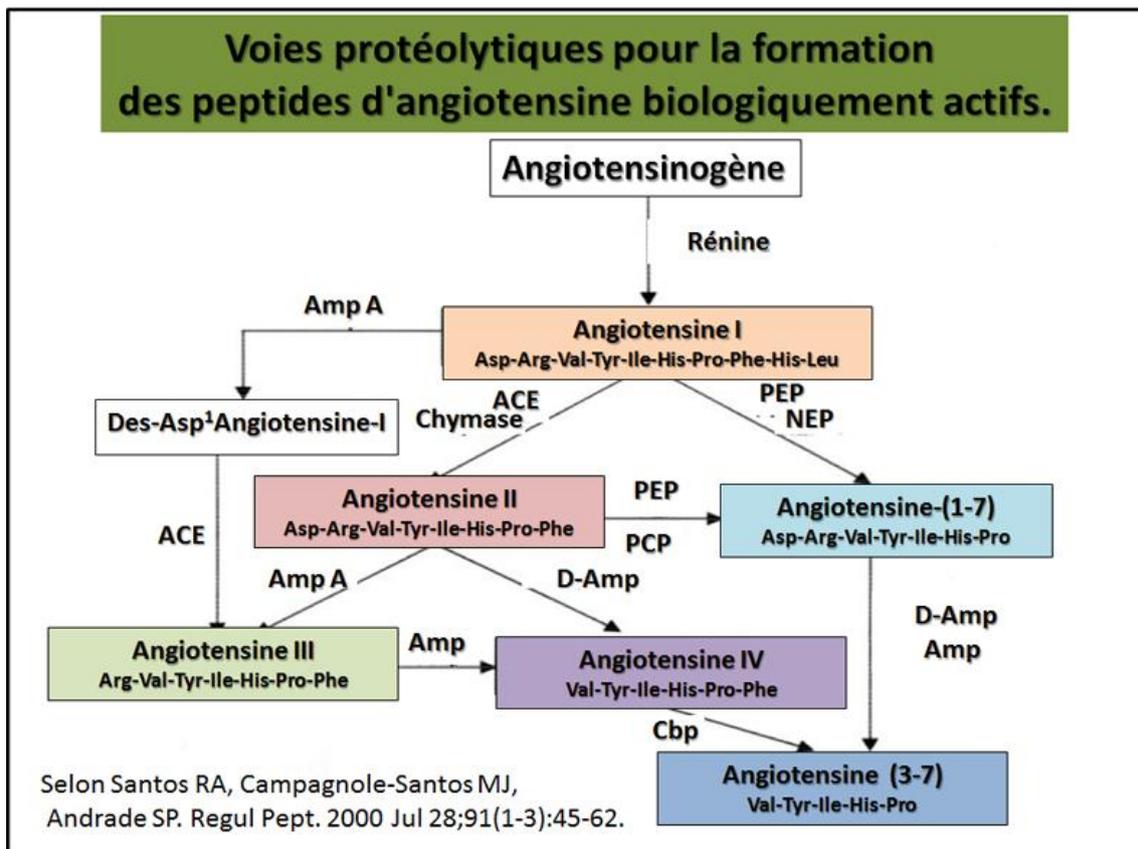
joué par les hormones dans la régulation de l'angiotensinogène peut être de maintenir sa production face à une consommation rapide par des niveaux élevés de rénine. Cependant, des taux élevés d'angiotensinogène peuvent devenir un facteur de risque dans les situations où la régulation par rétroaction de la rénine ne fonctionne pas normalement. **Enfin, la synthèse de l'angiotensinogène dans les tissus peut être régulée différemment de celle du foie, bien que l'importance exacte de ces observations soit encore mal comprise.**

En 1998, cette [analyse porte sur l' Angiotensine et l' hypertension](#). Des questions les plus importantes sont posées dans le domaine de la recherche sur l'hypertension qui concernent l'utilisation thérapeutique des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA). Les inhibiteurs du SRA ont des effets antihypertenseurs puissants, même dans les modèles expérimentaux d'hypertension et dans l'hypertension essentielle humaine, où l'activité du SRA périphérique est faible ou normale. 2. Il est suggéré ici que la détermination des mécanismes par lesquels l'activation du SRA périphérique produit l'hypertension nous aidera à déterminer les effets antihypertenseurs de ces inhibiteurs dans l'hypertension rénine-angiotensine faible/normale. 3. Trois hypothèses décrivant les effets hypertensifs de l'angiotensine sont discutées. La première hypothèse implique les effets vasoconstricteurs directs de l'angiotensine. La deuxième hypothèse suggère que l'angiotensine chronique produit une hypertension en augmentant la réabsorption du Na⁺, ce qui entraîne une expansion du volume et une hypertension. **La dernière hypothèse suggère que, dans l'hypertension induite par l'angiotensine, l'augmentation de la réabsorption du Na⁺ n'est pas associée à une expansion du volume mais plutôt à une augmentation du tonus vasculaire résultant d'une interaction entre l'angiotensine et le système nerveux.** 4. Il est également supposé que l'interaction entre l'angiotensine et le système nerveux produit une activation différentielle du débit sympathique qui épargne le rein.

Il est plus particulièrement traité [dans cet analyse de l'effet du peptide de l'angiotensine-\(1-7\) sur la libération d'oxyde nitrique](#). Les principaux effets cardiovasculaires de l'angiotensine II, et sa production à partir de l'angiotensine I par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), ont été bien établis. Cependant, les actions possibles d'un autre composant biologiquement actif du système angiotensine, l'angiotensine-(1-7), ont récemment commencé à recevoir beaucoup d'attention. **L'angiotensine-(1-7) est un heptapeptide amino-terminal qui peut être produit dans un certain nombre de tissus** ; dans le système vasculaire, sa production résulte de peptidases tissulaires agissant sur l'angiotensine I ou l'angiotensine III,2.

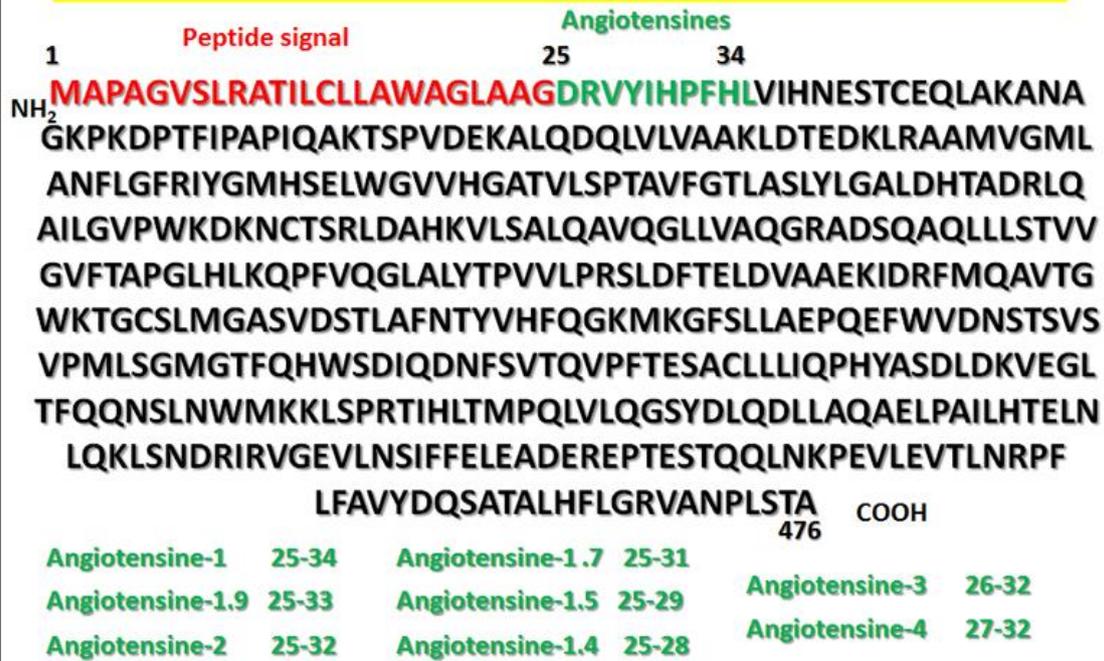
En 2000 le sujet traité est l'Angiotensine-(1-7) : une mise à jour. [Le système rénine-angiotensine est un régulateur physiologique majeur de la pression artérielle et de l'équilibre hydro-électrolytique](#). Des preuves ont maintenant été accumulées qu'en plus de l'angiotensine (Ang) II, d'autres peptides Ang [Ang III, Ang IV et Ang-(1-7)], formés lors de la protéolyse limitée de l'angiotensinogène, sont impliqués de manière importante dans la médiation de plusieurs actions du SRA. Dans cet article, il est fait le point sur nos connaissances des actions biologiques de l'Ang-(1-7) en se concentrant sur les aspects déroutants de la médiation de ses effets et de l'interaction Ang-(1-7)-kinines. En outre figure ici une tentative de résumer les preuves que l'Ang-(1-7) joue un rôle important dans les mécanismes visant à contrecarrer les effets vasoconstricteurs et prolifératifs de l'Ang II. Une illustration schématique des voies protéolytiques pour la formation des peptides d'angiotensine biologiquement actifs. ACE,

enzyme de conversion de l'angiotensine ; les légendes sont les suivantes : Amp A, aminopeptidase A ; Amp, aminopeptidases ; Cbp, carboxypeptidases ; D-Amp, dipeptidyl-aminopeptidase I-III ; NEP, neutral-endopeptidase 24.11 ; PCP, prolyl-carboxypeptidase ; PEP, prolyl-endopeptidase



Un bilan supplémentaire mis à jour avec les données connues actuellement donne sur la séquence primaire de l'angiotensinogène dans sa version humaine l'ensemble des angiotensines déjà référencées comme cela est présenté dans l'illustration ci-contre.

Séquence primaire de l'angiotensinogène Humaine



Dans cet article il est confirmé l'existence d'une [nouvelle carboxypeptidase liée à l'enzyme de conversion de l'angiotensine \(ACE2\) convertit l'angiotensine I en angiotensine 1-9](#). L'ACE2, le premier homologue humain connu de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), a été identifié à partir du séquençage en 5' d'une bibliothèque d'ADNc du ventricule d'un insuffisant cardiaque humain. L'ACE2 possède un peptide signal apparent, un site actif métalloprotéase unique et un domaine transmembranaire. Les domaines catalytiques métalloprotéases de l'ACE2 et de l'ACE sont identiques à 42 %, et la comparaison des structures génomiques indique que les deux gènes sont apparus par duplication. Contrairement à l'ACE, plus ubiquitaire, les transcrits de l'ACE2 ne se trouvent que dans le cœur, les reins et les testicules des 23 tissus humains examinés. L'immunohistochimie montre la protéine ACE2 principalement dans l'endothélium des vaisseaux coronaires et intrarénaux et dans l'épithélium tubulaire rénal. L'enzyme ACE2 active est sécrétée à partir de cellules transfectées par clivage N-terminal du domaine transmembranaire. L'ACE2 recombinante hydrolyse la leucine carboxy-terminale de l'angiotensine I pour générer l'angiotensine 1-9, qui est convertie en peptides d'angiotensine plus petits par l'ACE in vitro et par les cardiomyocytes en culture. **L'ACE2 peut également cliver la bradykinine des-Arg et la neurotensine mais pas la bradykinine ni 15 autres peptides vasoactifs et hormonaux testés.** L'ACE2 n'est pas inhibée par le lisinopril ou le captopril. L'expression de l'ACE2 spécifique de l'organe et de la cellule et son clivage unique de peptides vasoactifs clés suggèrent un rôle essentiel de l'ACE2 dans le système rénine-angiotensine local du cœur et du rein.

Puis cela sera l'existence d'un [homologue humain de l'enzyme de conversion de l'angiotensine](#). Clonage et expression fonctionnelle en tant que carboxypeptidase insensible au captopril. Une nouvelle métalloprotéase de zinc humaine qui présente une homologie considérable avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) humaine (40 % d'identité

et 61 % de similarité) a été identifiée. Cette métalloprotéase (homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACEH)) contient un seul domaine de liaison au zinc HEXXH et conserve d'autres résidus critiques typiques de la famille ACE. La séquence protéique prédite est constituée de 805 acides aminés, y compris une séquence potentielle de peptide signal N-terminal de 17 acides aminés et un ancrage membranaire C-terminal putatif. L'expression dans des cellules ovariennes de hamster chinois d'une forme soluble et tronquée de l'ACEH, dépourvue des domaines transmembranaire et cytosolique, produit une glycoprotéine de 120 kDa, qui est capable de cliver l'angiotensine I et l'angiotensine II mais pas la bradykinine ni l'His-His-Leu. Dans l'hydrolyse des angiotensines, l'ACEH fonctionne exclusivement comme une carboxypeptidase. L'activité de l'ACEH est inhibée par l'EDTA mais pas par les inhibiteurs classiques de l'ACE tels que le captopril, le lisinopril ou l'énalaprilat. L'identification de la séquence génomique de l'ACEH **a montré que le gène de l'ACEH contient 18 exons, dont plusieurs présentent une similarité de taille considérable avec les 17 premiers exons de l'ACE humaine.** Le gène est localisé sur le chromosome Xp22. L'analyse par transfert de Nord a montré que la transcription de l'ARNm de l'ACEH est d'environ 3,4 kilobases paires et qu'elle est plus fortement exprimée dans les testicules, les reins et le cœur. Il s'agit du premier rapport d'un homologue mammalien de l'ACE et il a des implications pour notre compréhension de la fonction cardiovasculaire et rénale.

En 2001, ce nouveau travail concerne [la spironolactone et le captopril atténuent le remodelage cardiaque induit par l'isoprotérénol chez le rat](#). Le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le remodelage cardiaque a été étudié dans l'hypertrophie cardiaque induite par l'isoprotérénol chez le rat. Les effets du captopril et de la spironolactone ont été comparés. Le traitement par l'isoprotérénol a augmenté le rapport ventriculaire/poids corporel (4,6 vs 3,7) et la surface de collagène (22,6 vs 8,2 %), et a réduit la pression systolique (89,93 vs 107,5 mm Hg) et diastolique (59,6 vs 70,8 mm Hg). Chez ces animaux, le captopril a diminué la pression systolique (67,4 mm Hg) et diastolique (31,9 mm Hg), tandis que **la spironolactone a ramené la pression systolique aux valeurs de contrôle (101,2 mm Hg)**. Le captopril et la spironolactone ont empêché l'hypertrophie cardiaque (4,01 et 3,95). Cependant, seule la spironolactone a empêché la fibrose myocardique (11,3 %).

Il est question dans cette étude [de l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine \(=angiotensin converting enzyme \(ACE\) inhibitors \(ACEI\)\) améliore le captage neuronal cardiaque de la noradrénaline chez les rats spontanément hypertendus](#). Il est conclu que l'ACEI augmente le captage neuronal des catécholamines chez les rats spontanément hypertendus (SHR) d'une manière indépendante de la pression artérielle. Cet effet se produit de façon aiguë et est indépendant de l'activité sympathique centrale. Par conséquent, nous émettons l'hypothèse que **les ACEI modulent l'activité du transporteur cardiaque de la noradrénaline par activation directe**. L'amélioration de l'absorption de la noradrénaline peut contribuer aux effets antihypertenseurs et cardioprotecteurs des ACEI.

Cette analyse porte sur [ERK et p38 MAPK, mais pas NF-kappaB, protéines qui sont impliquées de manière critique dans l'induction de l'IL-6 par l'angiotensine II dans les fibroblastes cardiaques, médiée par les espèces d'oxygène réactif](#). Il a d'abord été confirmé que l'antioxydant N-acétylcystéine, le piègeur de superoxyde Tiron et le DPI supprimaient l'expression de l'IL-6 induite par l'Ang II. Comme nous avons observé que le H₂O₂

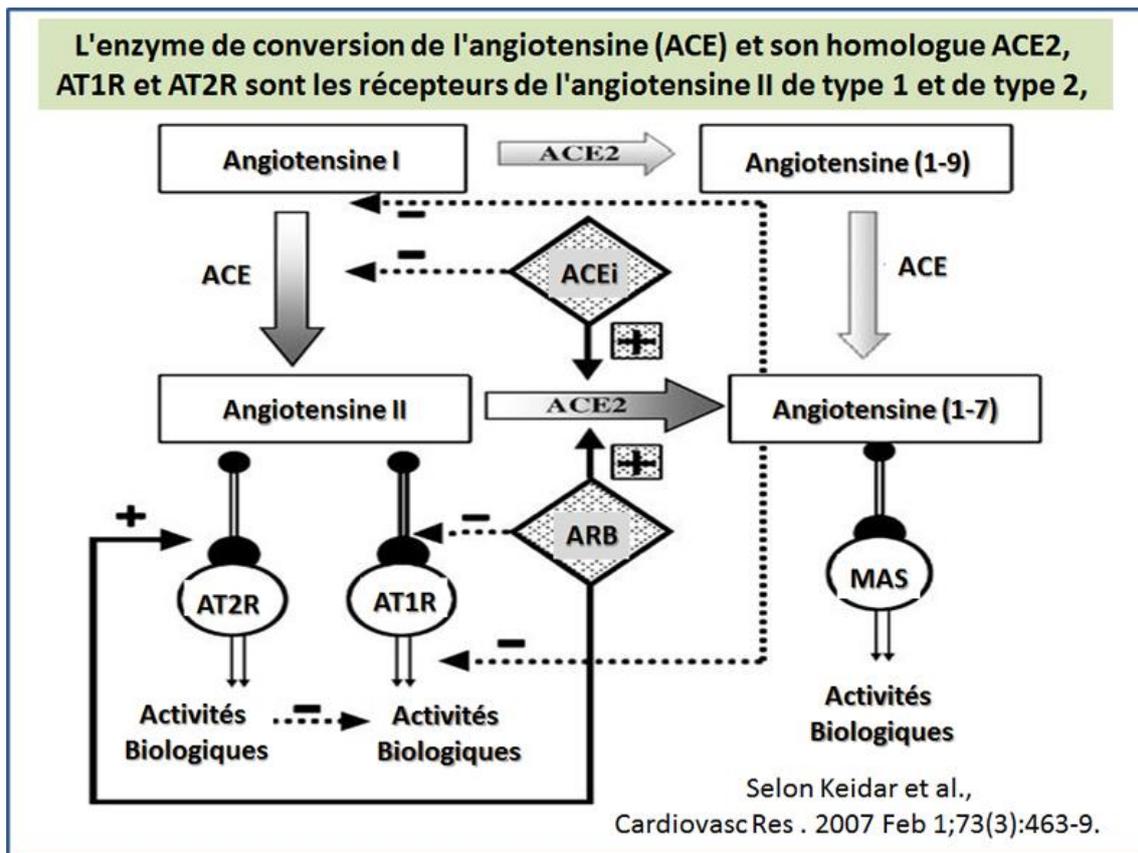
exogène augmentait également l'ARNm de l'IL-6, nous avons comparé les voies de signalisation en aval de l'Ang II et du H₂O₂ exogène. L'Ang II, ainsi que l'H₂O₂ exogène, ont activé ERK, p38 MAPK et JNK, qui ont été significativement inhibés par la N-acétylcystéine et le DPI. Contrairement à l'H₂O₂ exogène, cependant, l'Ang II n'a pas influencé la phosphorylation et la dégradation d'IkappaB-alpha/beta ou la translocation nucléaire de p65, et n'a pas augmenté l'activité du promoteur de NF-kappaB. Le PD98059 et le SB203580 ont inhibé l'expression de l'IL-6 induite par l'Ang II. Une analyse de troncature et de mutation du promoteur du gène de l'IL-6 a montré que la CRE était un élément cis important dans l'expression du gène de l'IL-6 induite par l'Ang II. Le site de liaison au NF-kappaB était important pour l'expression basale de l'IL-6, mais n'était pas activé par l'Ang II. L'Ang II a phosphorylé CREB par les voies ERK et p38 MAPK de manière sensible aux ROS. Collectivement, ces données indiquent que l'Ang II a stimulé la production de ROS par le biais du récepteur AT1 et de la NADH/NADPH oxydase, et que ces ROS ont servi de médiateur à l'activation des MAPK, **ce qui a abouti à l'expression du gène IL-6 par une voie dépendante de CRE, mais non dépendante de NF-kappaB, dans les fibroblastes cardiaques.**

En 2002 il est indiqué que [l'hydrolyse de peptides biologiques par la carboxypeptidase humaine liée à l'enzyme de conversion de l'angiotensine](#). La carboxypeptidase liée à l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) humaine est une métalloprotéase de zinc dont l'homologue le plus proche est l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. Pour commencer à élucider le rôle physiologique de l'ACE2, cette dernière a été purifiée et son activité catalytique a été caractérisée. L'activité protéolytique de l'ACE2 a un pH optimal de 6,5 et est augmentée par des anions monovalents, ce qui correspond à l'activité de l'ACE. L'activité de l'ACE2 est multipliée par 10 environ par Cl⁻ et F⁻ mais n'est pas affectée par Br⁻. L'activité hydrolytique de l'ACE2 a été testée sur un panel de 126 peptides biologiques, en utilisant la détection par chromatographie liquide et spectrométrie de masse. Onze des peptides ont été hydrolysés par l'ACE2, et dans chaque cas, l'activité protéolytique a entraîné l'élimination du résidu C-terminal uniquement. L'ACE2 hydrolyse trois des peptides avec une efficacité catalytique élevée : angiotensine II () ($k(\text{cat})/K(\text{m}) = 1,9 \times 10(6) \text{ m}(-1) \text{ s}(-1)$), apeline-13 ($k(\text{cat})/K(\text{m}) = 2,1 \times 10(6) \text{ m}(-1) \text{ s}(-1)$) et dynorphine A 1-13 ($k(\text{cat})/K(\text{m}) = 3,1 \times 10(6) \text{ m}(-1) \text{ s}(-1)$). L'efficacité catalytique de l'ACE2 est 400 fois plus élevée avec l'angiotensine II () comme substrat qu'avec l'angiotensine I (). L'ACE2 hydrolyse aussi efficacement la des-Arg(9)-bradykinine ($k(\text{cat})/K(\text{m}) = 1,3 \times 10(5) \text{ m}(-1) \text{ s}(-1)$), mais il n'hydrolyse pas la bradykinine. Un alignement **des substrats peptidiques de l'ACE2 révèle une séquence consensus de : Pro-X((1-3 résidus))-Pro-Hydrophobe, où l'hydrolyse se produit entre la proline et l'acide aminé hydrophobe.**

En 2003, un article propose [la preuve d'une augmentation de l'activité de formation de l'angiotensine-\(1-7\) dans les ventricules du cœur humain défaillant](#) : preuve de la régulation à la hausse de l'homologue ACE2 de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'activité de formation de l'Ang-(1-7) à partir de l'Ang I et de l'Ang II était accrue dans les ventricules cardiaques humains défaillants, mais elle était médiée par au moins deux angiotensinases différentes. La première, qui a montré une préférence pour le substrat de l'Ang I, était de type

endopeptidase neutre (NEP). La seconde était l'ACE2, comme l'ont démontré le Western blotting et l'inhibition de l'activité par le C16.

En 2007, cette analyse porte sur l'ACE2 du cœur : [De l'angiotensine I à l'angiotensine \(1-7\)](#). L'axe ACE-Ang II-AT1R (angiotensin type 1 receptor) a été remis en question au cours des dernières années par des composants du SRAA capables de contrebalancer les effets de l'axe principal. L'homologue de l'ACE, ACE2, hydrolyse efficacement l'Ang II pour former l'Ang (1-7), un peptide qui exerce des actions opposées à celles de l'Ang II. Contrairement à l'axe de l'Ang II, le rôle de l'axe ACE2-Ang (1-7) dans la fonction cardiaque est largement obscur. L'Ang (1-7) est présent dans le myocarde viable, et sa formation dépend de l'Ang II comme substrat. L'expression de ce peptide est associée au remodelage cardiaque : elle est perdue dans la zone infarctée et significativement augmentée dans la zone frontière. De faibles doses d'Ang (1-7) améliorent le débit cardiaque et antagonisent la vasoconstriction induite par l'Ang II. Le type d'activité biologique de l'Ang (1-7) est spécifique du tissu et dépend de la dose. Ces résultats indiquent un rôle protecteur possible de l'Ang (1-7) dans la réduction des actions induites par l'Ang II. L'expression élevée de l'Ang (1-7) dans le tissu cardiaque défaillant est parallèle à l'expression de son enzyme de formation, l'ACE2. Plusieurs observations et preuves expérimentales suggèrent un rôle bénéfique de l'ACE2 dans la fonction cardiovasculaire. L'expression élevée de l'ACE2 au stade initial de plusieurs pathologies, qui diminue avec la progression de la maladie, pourrait indiquer un rôle protecteur de l'ACE2. Les manipulations génétiques de l'expression de l'ACE2, qu'il s'agisse d'une perturbation ciblée ou d'une surexpression, indiquent l'importance possible de cette enzyme dans la fonction cardiaque. Sur la base de ce qui précède, une approche thérapeutique qui amplifierait l'axe ACE2-Ang (1-7) pourrait apporter une protection supplémentaire contre le développement des MCV. Il s'avère que les mérites des médicaments actuellement utilisés - inhibiteurs de l'ACE, bloqueurs de l'AT1R et bloqueurs des récepteurs minéralocorticoïdes (MRB) - vont au-delà de leurs effets directs sur la suppression de l'axe ECA-Ang II-AT1R, car ils augmentent également de manière significative l'ECA2 et l'Ang (1-7) cardiaques. Un schéma illustre De l'angiotensine I à l'angiotensine (1-7) : effet des médicaments. Ce schéma, issu de l'article en référence, illustre les interactions entre les angiotensines, leur enzyme de formation et les récepteurs. Les lignes pleines et en pointillés indiquent respectivement une influence positive ou négative. **L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et son homologue ACE2, AT1R et AT2R sont les récepteurs de l'angiotensine II de type 1 et de type 2**, Mas est le récepteur de l'Ang (1-7), ACEi est un inhibiteur de l'ACE et ARB est un bloqueur de l'AT1R.



En 2008, il semble évident que le [facteur de croissance du tissu conjonctif est bien surexprimé dans les muscles de la dystrophie musculaire humaine](#). Dans la présente étude, l'immunolocalisation et l'expression de l'ARNm du facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF) dans des muscles humains normaux et dystrophiques ont été examinées dans le but d'élucider la fonction physiopathologique du CTGF dans la dystrophie musculaire. Des biopsies de muscles congelés provenant de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), de dystrophie musculaire de Becker, de dystrophie musculaire congénitale, d'amyotrophie spinale et de myopathie congénitale ont été analysées à l'aide d'un anticorps polyclonal anti-CTGF. Une réaction de transcription inverse-polymérase en chaîne (RT-PCR) a également été réalisée pour évaluer l'expression de l'ARNm du CTGF dans les muscles dystrophiques. Dans le muscle normal, les jonctions neuromusculaires et les vaisseaux étaient immunopositifs pour le CTGF, ce qui suggère un rôle physiologique du CTGF dans ces sites. Dans les muscles dystrophiques, l'immunoréactivité du CTGF était localisée dans la lame basale des fibres musculaires, dans les fibres en régénération et dans l'interstitium. Un triple marquage immunologique a révélé que les fibroblastes activés étaient immunopositifs pour le CTGF et le facteur de croissance transformant-beta1 (TGF-beta1). **L'analyse RT-PCR a révélé des niveaux accrus d'ARNm du CTGF dans les muscles des patients atteints de DMD.** La co-localisation du TGF-beta1 et du CTGF dans les fibroblastes activés suggère que l'expression du CTGF est régulée par le TGF-beta1 par un mécanisme paracrine/autocrine. En conclusion, la voie TGF-beta1-CTGF pourrait jouer un rôle dans la fibrose qui est couramment observée dans la dystrophie musculaire.

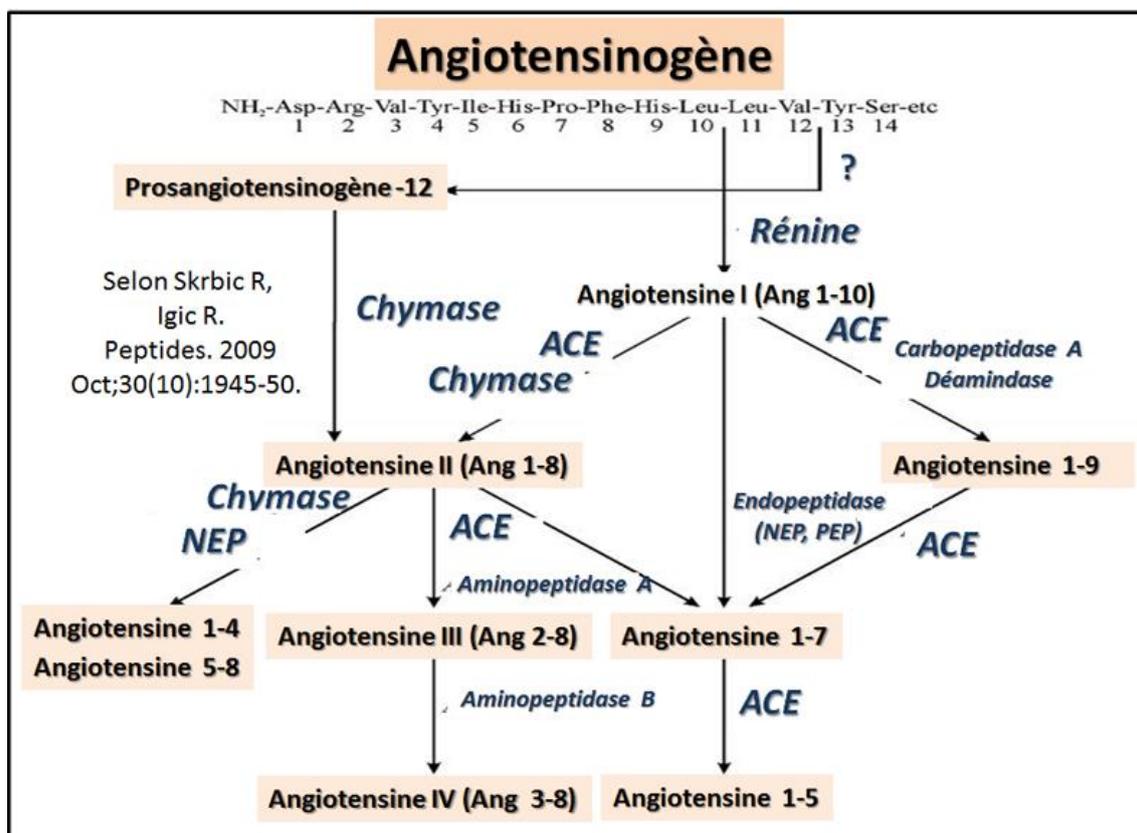
Puis on aura selon [ce travail des avancées récentes dans l'axe de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2-angiotensine\(1-7\)-récepteur Mas](#). Ainsi au cours des dernières années, le concept classique du système rénine-angiotensine (SRA) a connu des changements conceptuels importants. L'identification du récepteur de la rénine/prénorine ;**puis de**

L'homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'ACE2, en tant qu'enzyme de transformation du peptide de l'angiotensine et récepteur viral du syndrome respiratoire aigu sévère, en tant que récepteur de l'angiotensine (1-7) [Ang(1-7)-Mas], et de la possibilité d'une signalisation par l'ACE ont contribué à modifier notre compréhension du SRA, qui est passée de la cascade linéaire classique à protéolyse limitée à une cascade comportant de multiples médiateurs, de multiples récepteurs et des enzymes multifonctionnelles. En ce qui concerne l'Ang(1-7), l'identification de l'ACE2 et de Mas comme récepteur impliqué dans ses actions a contribué à établir de manière décisive cet heptapeptide comme un membre biologiquement actif de la cascade du SRA. Dans cette revue, nous nous concentrerons sur les découvertes récentes relatives à l'axe ACE2-Ang(1-7)-Mas et, en particulier, sur son rôle putatif en tant qu'axe contre-régulateur des récepteurs ACE-Ang II-AT(1) au sein du SRA.

Enfin il y aura de nouvelles données [sur les résidus affectant la régulation du chlorure et la sélectivité du substrat des enzymes de conversion de l'angiotensine \(ACE et ACE2\) identifiés par mutagenèse dirigée](#). L'ACE et l'ACE2 ont toutes deux une activité catalytique sensible aux chlorures qui est causée par la présence des sites de liaison aux chlorures CL1 et CL2 dans l'ACE et du site CL1 dans l'ACE2. La régulation de l'activité par le chlorure est également dépendante du substrat. La mutagenèse dirigée a été utilisée pour élucider quels résidus des sites CL1 et CL2 sont responsables de la sensibilité au chlorure. Les résidus du site CL1 Arg186, Trp279 et Arg489 de l'ACE testiculaire et les résidus équivalents de l'ACE2 Arg169, Trp271 et Lys481 se sont avérés critiques pour la sensibilité au chlorure. L'Arg522 de l'ACE testiculaire a également été confirmé comme étant vital pour la régulation du chlorure médiée par le site CL2. En outre, l'Arg514 de l'ACE2 a été identifié comme un résidu critique pour la sélectivité du substrat, le mutant R514Q, par rapport au type sauvage, possédant une sélectivité quatre fois supérieure pour la formation de l'angiotensine-(1-7) vasodilatatrice à partir de l'angiotensine II vasoconstrictrice. L'augmentation du clivage de l'angiotensine II par l'ACE2 R514Q était le résultat d'une augmentation de 2,5 fois de la V(max) par rapport au type sauvage. L'inhibition de l'ACE2 s'est également avérée sensible aux chlorures, comme pour l'ACE testiculaire, les résidus Arg169 et Arg514 de l'ACE2 étant identifiés comme influençant la puissance de l'inhibiteur MLN-4760 spécifique de l'ACE2. **Par conséquent, des informations importantes sur la sensibilité au chlorure, la sélectivité du substrat et l'inhibition de l'ACE testiculaire et de l'ACE2 ont été élucidées.**

En 2009, finalement, [c'est Sept décennies d'angiotensine \(1939-2009\) que résumant le travail ici rapporté](#). Deux groupes de recherche d'Amérique du Nord et du Sud ont découvert indépendamment que la rénine libérait un nouvel agent vasopresseur. Le groupe argentin l'a nommé hypertensine, et a appelé son substrat protéique plasmatique hypertensinogène. Le groupe des États-Unis l'a nommée angiotonine. En 1958, Braun Menendez et Irvine Page ont suggéré que le peptide soit nommé angiotensine. Le nom combiné a fini par être communément utilisé pour éviter toute confusion linguistique. Les chercheurs et les médecins **reconnaissent aujourd'hui que les études du système rénine-angiotensine (SRA)** ont considérablement amélioré notre compréhension de plusieurs maladies. La pratique médicale a certainement bénéficié de manière significative de la synthèse et de l'application de nombreux agents pharmacologiques qui antagonisent soit la biosynthèse, soit les réponses pharmacologiques de l'angiotensine II générée de manière endogène.

En définitive, la découverte du système rénine-angiotensine a donné lieu à de nombreuses études qui ont débouché sur des thérapies pour les maladies vasculaires. **Cet article passe brièvement en revue les recherches liées à la découverte de l'angiotensine et indique l'importance d'autres études liées au SRA.** . Une illustration montre la production et le métabolisme de l'angiotensine (Ang II) et de l'Ang 1-7. Le peptide Ang 1-7 s'oppose aux actions vasculaires de l'Ang 1-8 (angiotensine II) et potentialise les effets de la bradykinine en augmentant la libération de NO et d'acide arachidonique. **La proangiotensine-12 (ProAng-12) est libérée de l'angiotensinogène dans divers tissus du rat par une enzyme encore inconnue.** Les actions de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) vont au-delà de la libération de l'Ang II et de l'Ang 1-7 et de l'inactivation de la bradykinine ; l'ECA participe également au métabolisme d'autres peptides, dont la bradykinine, la substance P, l'Ang 1-9 et la chaîne B de l'insuline. ACE2 : **homologue de l'ACE** ; NEP : **endopeptidase neutre 24.11 (néprilysine)** ; PEP : **prolyl endopeptidase.**



Toujours en 2009, il apparaît évident que l'angiotensine 2 produit ses effets biologiques en se fixant aux récepteurs AT1 et AT2. Outre son implication dans la pathologie rénale, le système rénine-angiotensine est également activé dans les dystrophies musculaires : sur des biopsies musculaires de patients DMD, BMD et porteurs de dystrophie musculaire congénitale, [Sun et al. ont rapporté une surexpression de AT2 et de l'ECA au sein des fibres musculaires en régénération, des fibroblastes et des macrophages infiltrant les fibres nécrotiques.](#) Il existe par ailleurs une colocalisation de l'ACE avec le TGFβ dans les fibroblastes situés dans l'endomysium et le périnysium des muscles dystrophiques. L'article suivant révèle ainsi que dans le muscle normal, l'ACE était exprimée dans les cellules endothéliales vasculaires et les jonctions neuromusculaires (NMJ), tandis que l'AT1 était immunolocalisée dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins et les rameaux nerveux intramusculaires. L'AT2

était immunolocalisé dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins. Ces résultats suggèrent que le SRA a un rôle fonctionnel dans les nerfs périphériques et les NMJs. L'immunoréactivité de l'ACE et de l'AT1, mais celle de l'AT2, était nettement accrue dans les muscles dystrophiques par rapport aux témoins. L'ACE et l'AT1 étaient fortement exprimés dans le cytoplasme et les noyaux des fibres musculaires en régénération, des fibroblastes et dans les macrophages infiltrant les fibres nécrotiques. Le double marquage immunologique a révélé que les fibroblastes activés dans l'endomysium et le péri-mysium des muscles DMD et CMD étaient positifs pour l'ACE et l'AT1. Le triple immunomarquage a démontré que le facteur de croissance transformant-bêta1 (TGF-bêta1) et l'ACE étaient colocalisés dans le cytoplasme des fibroblastes activés dans le muscle dystrophique. De plus, le Western blotting a montré une augmentation de l'expression des protéines ACE et TGF-beta1 dans le muscle dystrophique, ce qui coïncide avec nos résultats immunohistochimiques. **La surexpression de l'ACE et de l'AT1 dans le muscle dystrophique entraînerait probablement une production accrue d'Ang II, qui pourrait agir sur ces cellules de manière autocrine via l'AT1.** L'activation de l'AT1 peut induire la formation de tissu fibreux par la surexpression du TGF-beta1, qui active puissamment la fibrogenèse et supprime la régénération. En conclusion, ces résultats impliquent que la voie intramusculaire RAS-TGF-beta1 est activée dans la dystrophie musculaire humaine et joue un rôle au moins partiel dans la physiopathologie de cette maladie.

En 2012, on va disposer de plus d'informations sur [les effets pro-fibrotiques induits par l'angiotensine II nécessitent l'activité de p38MAPK et l'expression du facteur de croissance transformant bêta 1 dans les cellules musculaires squelettiques.](#) Il a été précédemment démontré que les myoblastes répondaient à l'Ang-II par une augmentation des niveaux de protéines ECM médiée par les récepteurs AT-1, impliquant une espèce réactive de l'oxygène (ROS) induite par l'Ang-II par un mécanisme dépendant de la NAD(P)H oxydase. Dans cet article, il est démontré que dans les myoblastes, l'Ang-II induit l'augmentation de l'expression du facteur de croissance transformant bêta 1 (TGF- β 1) et du facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF) par l'intermédiaire de son récepteur AT-1. Cet effet dépend des ROS induits par la NAD(P)H oxydase (NOX), comme l'indique une diminution de l'expression des deux facteurs pro-fibrotiques lorsque la production de ROS est inhibée par l'apocynine, un inhibiteur de NOX. L'augmentation des niveaux de facteurs pro-fibrotiques était parallèle à une augmentation de la phosphorylation de p38MAPK et ERK1/2 en réponse à l'Ang-II. Cependant, seule l'activité p38MAPK était critique pour les effets fibrotiques induits par l'Ang-II, comme l'indique la diminution de l'expression du TGF- β 1 et du CTGF et des niveaux de fibronectine induits par l'Ang-II par le SB-203580, un inhibiteur de la p38MAPK, mais pas par l'U0126, un inhibiteur de la phosphorylation ERK1/2. De plus, il a été montré que **l'activation de p38MAPK dépendante de l'Ang-II, mais pas la phosphorylation de ERK1/2, était nécessaire pour les ROS dérivés de NOX.** De plus, il fut démontré que l'expression du TGF- β 1 était nécessaire pour les effets pro-fibrotiques induits par l'Ang-II, évalués en utilisant le SB-431542, un inhibiteur de l'activité kinase du TGF- β RI, et en éliminant les niveaux de TGF- β 1 par la technique du shRNA. Ces résultats suggèrent fortement que la réponse fibrotique à l'Ang-II est médiée par le récepteur AT-1 et nécessite la phosphorylation de p38MAPK, les ROS induits par NOX et l'augmentation de l'expression de TGF- β 1 médiée par l'Ang-II dans les cellules musculaires squelettiques.

Par ailleurs, ce nouveau travail porte sur [le blocage du récepteur de l'angiotensine II de type 1 qui diminue les dommages et la fibrose médiés par CTGF/CCN2 dans les muscles squelettiques normaux et dystrophiques](#). La surexpression du CTGF dans le muscle squelettique antérieur du tibialis à l'aide d'un vecteur adénoviral a reproduit plusieurs des caractéristiques observées dans les muscles dystrophiques, notamment les lésions et la régénération musculaires, la réponse fibrotique et la diminution de la force du muscle squelettique. Le système rénine-angiotensine est impliqué dans la genèse et la progression des maladies fibrotiques par l'intermédiaire de ses principaux composants fibrotiques : l'angiotensine-II et son récepteur transducteur AT-1. Il a été démontré que l'utilisation d'antagonistes des récepteurs AT-1 (ARA) diminue la fibrose. Dans cet article, il est indiqué l'effet du blocage des récepteurs AT-1 sur l'activité biologique dépendante du CTGF dans les cellules musculaires squelettiques ainsi que la réponse à la surexpression du CTGF dans le muscle squelettique normal. Ces résultats montrent que dans les myoblastes, l'ARA a diminué l'augmentation des niveaux de protéines ECM, la phosphorylation des kinases 1/2 régulées par le signal extracellulaire (ERK-1/2) et la formation de fibres de stress médiée par le CTGF. Dans le muscle antérieur du tibia surexprimant le CTGF à l'aide d'un adénovirus, le traitement par ARA a diminué l'augmentation des molécules de l'ECM, de l' α -SMA et des niveaux de phosphorylation de ERK-1/2 médiée par le CTGF. De façon remarquable, les ARA ont été capables de prévenir la perte de force contractile des muscles du tibialis anterior surexprimant le CTGF. Enfin, il est démontré que les ARA ont diminué les niveaux de protéines fibrotiques, de CTGF et de phosphorylation ERK-1/2 augmentée dans un muscle squelettique dystrophique de souris mdx. En conclusion il est proposé que **les ARA constituent un nouvel outil pharmacologique qui peut être utilisé pour diminuer la fibrose induite par le CTGF dans le muscle squelettique** associé aux dystrophies musculaires.

En 2013, cet article indique [une revue de mise au point sur l'ACE2, angiotensine-\(1-7\) et Mas : l'autre côté de la médaille](#). Le système rénine-angiotensine (SRA) a récemment été étendu par l'ajout d'un nouvel axe constitué de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), de l'heptapeptide angiotensine (1-7) (Ang-(1-7)) et du récepteur couplé à la protéine G Mas. L'ACE2 convertit le peptide vasoconstricteur et pro-oxydant angiotensine II (Ang II) en Ang-(1-7) qui exerce des effets vasodilatateurs et antioxydants via son récepteur Mas. Ainsi, l'ACE2 régule les actions locales du SRA dans les tissus cardiovasculaires et l'axe ACE2/Ang-(1-7)/Mas exerce des actions protectrices dans l'hypertension, le diabète et d'autres troubles cardiovasculaires. Par conséquent, **ce nouvel axe SRA représente une cible thérapeutique prometteuse pour les maladies cardiovasculaires et métaboliques**.

En 2014, il apparaît dans cette analyse que [la restauration de la force musculaire dans le muscle dystrophique passe par l'angiotensine-1-7 et par l'inhibition de la signalisation du TGF- \$\beta\$](#) . Agissant via le récepteur Mas, l'angiotensine-1-7 [Ang-(1-7)], fait partie du système rénine-angiotensine, avec un effet opposé à celui de l'angiotensine II. Il a été émise l'hypothèse que l'axe Ang-(1-7)/**récepteur Mas** pourrait protéger les tissus chroniquement endommagés comme dans le muscle squelettique du modèle de souris DMD mdx. La perfusion ou

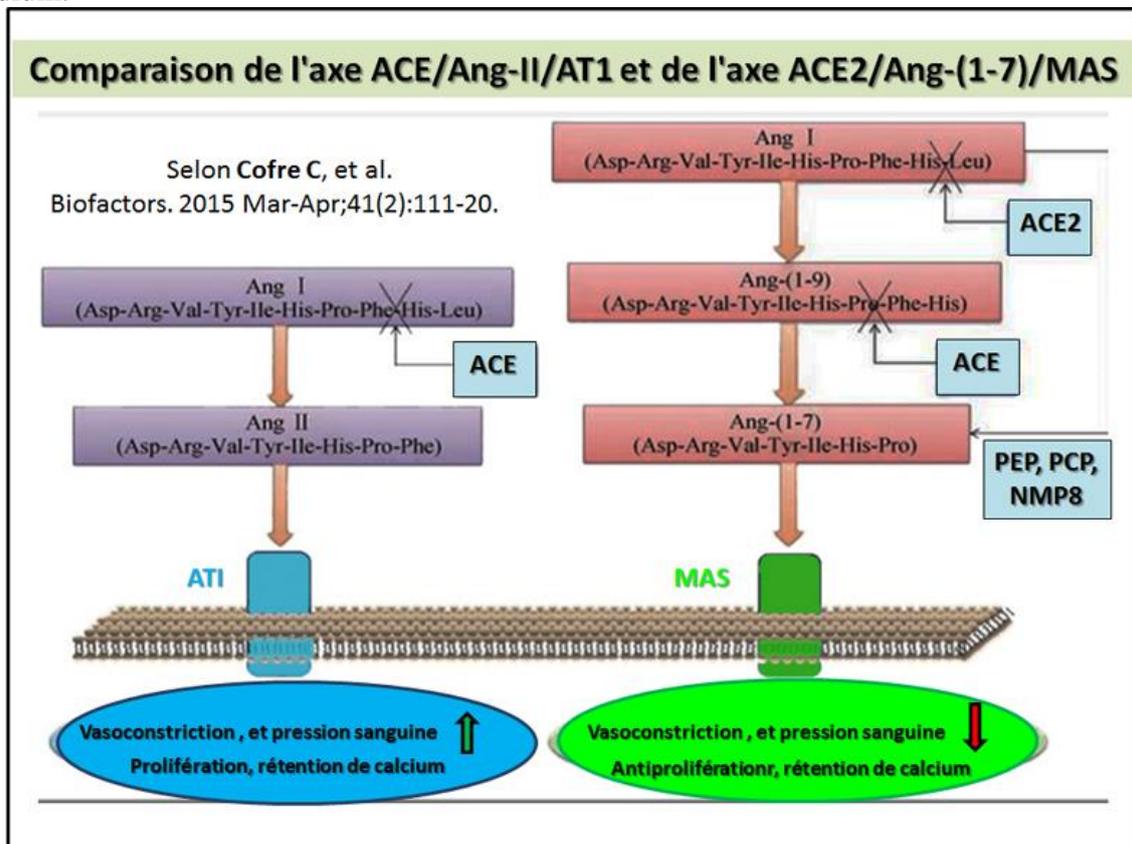
l'administration orale d'Ang-(1-7) chez les souris mdx a normalisé l'architecture du muscle squelettique, diminué la fibrose locale et amélioré la fonction musculaire in vitro et in vivo. Ces effets positifs ont été médiés par l'inhibition de la signalisation TGF- β Smad, qui a entraîné à son tour une réduction du microARN miR-21 pro-fibrotique concomitante à une réduction du nombre de fibroblastes exprimant TCF4. Les souris Mdx perfusées avec l'antagoniste Mas (A-779) et les souris Mdx déficientes pour le récepteur Mas ont montré **une architecture musculaire fortement détériorée, une augmentation de la fibrose et de la signalisation TGF- β avec une diminution de la force musculaire**. Ces résultats suggèrent que ce nouveau composé, l'Ang-(1-7), pourrait être utilisé pour améliorer la qualité de vie et retarder la mort des personnes atteintes de DMD et ce médicament devrait faire l'objet de nouveaux essais précliniques.

Ainsi comme indiqué dans le travail précédent, paradoxalement, un peptide bioactif dérivé de l'angiotensine 2, « l'angiotensine 1-7 », semble avoir un effet opposé . En effet, l'angiotensine 1-7 inhibe la voie de signalisation TGF β et la synthèse de microRNA 21 profibrotique miR-21, permettant une réduction de la fibrose et une amélioration de la fonction musculaire chez la souris mdx

En 2015, cette nouvelle analyse porte sur le [facteur de croissance transformant de type- \$\beta\$ inhibe l'expression du récepteur Mas dans les fibroblastes mais pas dans les myoblastes ou les myotubes différenciés ; pertinence pour la fibrose associée aux dystrophies musculaires](#). Le traitement par Ang-(1-7) produit des effets positifs chez la souris mdx, normalisant l'architecture des muscles squelettiques, diminuant la fibrose locale et les fibroblastes, et améliorant la fonction musculaire. Les souris mdx déficientes pour le récepteur Mas ont montré les effets opposés. Afin d'identifier le(s) type(s) cellulaire(s) responsable(s) de l'expression du récepteur Mas, et de caractériser si les effecteurs profibrotiques avaient un effet sur son expression, il a été déterminé l'effet des agents profibrotiques sur l'expression de Mas. Le TGF- β , mais pas le facteur de croissance du tissu conjonctif ou l'Ang-II, a réduit l'expression du récepteur Mas dans les fibroblastes isolés des cellules des muscles squelettiques et dans les fibroblastes de deux lignées cellulaires établies. En revanche, aucun effet n'a été observé dans les myoblastes et les myotubes différenciés. Cette inhibition a été médiée par les voies de signalisation TGF- β dépendantes de Smad (canonique) et PI3K et MEK1/2 (non canonique). Lorsque les **inhibiteurs canoniques et non canoniques des voies dépendantes du TGF- β étaient ajoutés ensemble, l'effet inhibiteur du TGF- β sur l'expression de Mas était perdu. La diminution du récepteur Mas induite par le TGF- β dans les fibroblastes a réduit la stimulation de la phosphorylation des protéines de la voie AKT médiée par l'Ang-(1-7)**. Ces résultats suggèrent que la réduction du récepteur Mas dans les fibroblastes, par le TGF- β , pourrait augmenter le phénotype fibrotique observé dans le muscle squelettique dystrophique en diminuant l'effet bénéfique de l'Ang-(1-7).

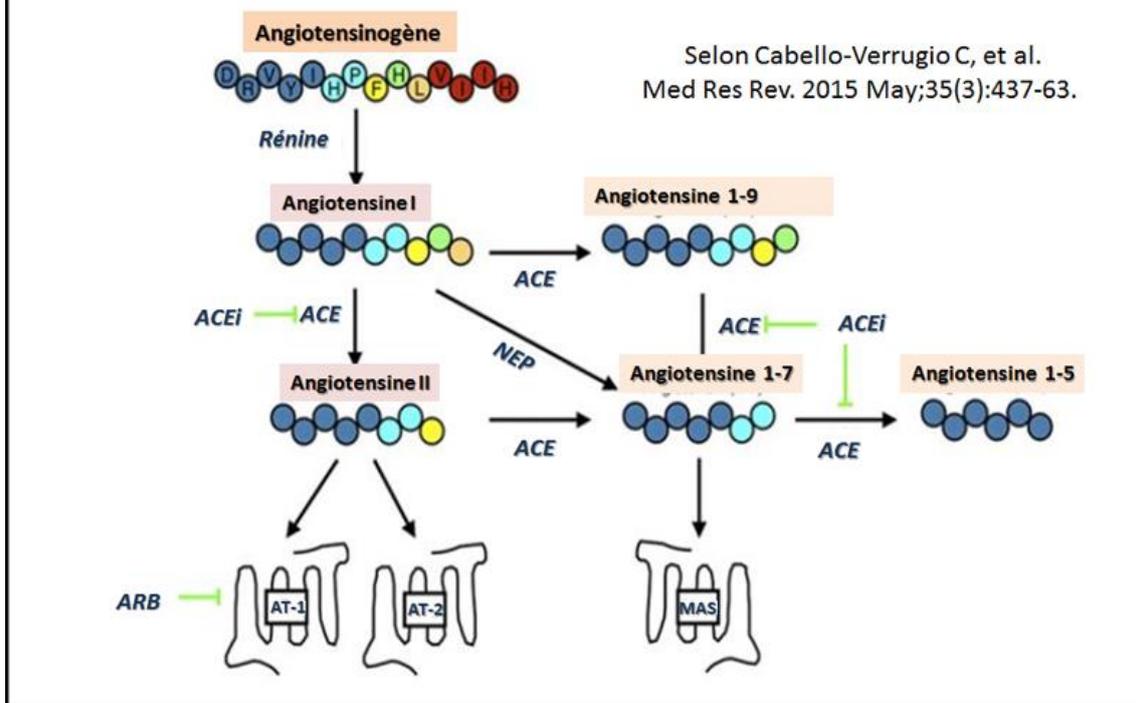
Il a ainsi été démontré que ces effets bénéfiques de l'angiotensine 1-7 sur le muscle dystrophique n'impliquent que la voie de signalisation TGF β , indépendamment de l'angiotensine 2 ou du CTGF.

Par ailleurs, un nouvel article présente [l'Angiotensine-\(1-7\) avec les nouvelles perspectives dans le traitement de l'athérosclérose](#). L'angiotensine (Ang)-(1-7) est reconnue comme un nouveau peptide bioactif du système rénine-angiotensine (SRA). L'Ang-(1-7) est un médiateur contre-régulateur de l'Ang-II qui semble être protecteur contre les maladies cardiovasculaires. Des études récentes ont montré que l'Ang-(1-7) jouait un rôle important dans la réduction de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses, dans l'amélioration de la fonction endothéliale et dans la régulation du métabolisme des lipides, ce qui entraîne une inhibition des lésions athérosclérotiques et une augmentation de la stabilité des plaques. Bien que l'application clinique de l'Ang-(1-7) soit limitée en raison de ses propriétés pharmacocinétiques, l'identification de composés stabilisés, y compris des analogues plus stables et des composés d'administration spécifiques, a permis l'application clinique de l'Ang-(1-7). Dans cette revue, il y est discuté des découvertes récentes concernant le rôle biologique de l'Ang-(1-7) et des mécanismes associés au cours du développement de l'athérosclérose. En outre, il est souligné la perspective de développer **des stratégies thérapeutiques utilisant l'Ang-(1-7) pour traiter l'athérosclérose**. Un schéma résume la **comparaison de l'axe ACE/Ang-II/AT1 et de l'axe ACE2/Ang-(1-7)/MAS**. L'Ang-I est clivé par l'ACE en Ang-II. En revanche, l'Ang-I est clivé par l'ACE2 et à nouveau clivé par l'ACE, générant l'Ang-(1-7). L'Ang-(1-7) peut contrecarrer les effets de l'Ang-II, en médiant la vasodilatation, la réduction de la pression artérielle, l'antiprolifération et la sécrétion de sodium.



Puis cette étude indique plus précisément des [données sur le système rénine-angiotensine : un vieux joueur avec de nouvelles fonctions dans le muscle squelettique](#). Un facteur commun à ces pathologies est la participation du système rénine-angiotensine (SRA). Ce système peut être séparé fonctionnellement en deux axes : le SRA classique et le SRA non classique. Les principaux composants de l'axe classique du SRA sont l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), l'angiotensine II (Ang-II) et les récepteurs de l'Ang-II (récepteurs AT), tandis que l'axe non classique est composé de l'ECA2, de l'angiotensine 1-7 [Ang (1-7)] et du récepteur Mas. L'hyperactivité de l'axe classique dans le muscle squelettique a été associée à la résistance à l'insuline, à l'atrophie et à la fibrose. En revanche, les preuves actuelles soutiennent l'action du SRA non classique comme axe contre-régulateur de la voie classique du SRA dans le muscle squelettique. Dans cette revue, il y a la description des mécanismes impliqués dans les effets pathologiques du SRA classique, les avancées dans l'utilisation de molécules pharmacologiques pour inhiber cet axe, et les effets bénéfiques de la stimulation de la voie du SRA non classique sur la résistance à l'insuline, l'atrophie et la fibrose dans le muscle squelettique. Une illustration représente **les voies locales du SRA dans le muscle squelettique. Le SRA est une voie complexe qui fait intervenir plusieurs composants, notamment des enzymes extracellulaires qui métabolisent des peptides et des récepteurs membranaires pour exercer des réponses cellulaires.** L'Ang-II est le principal peptide de la voie classique ; il est produit par l'ACE et exerce son action en se liant à deux récepteurs (AT-1 et/ou AT-2). D'autre part, l'Ang (1-7) est un acteur clé de l'axe non classique du SRA, exerçant ses effets par l'intermédiaire du récepteur Mas. L'Ang (1-7) dérive du clivage hydrolytique de l'Ang-I et/ou de l'Ang-II dans des mécanismes impliquant l'ACE2 et la NEP neutre, respectivement. L'équilibre entre les deux voies du SRA (classique et non classique) dépend de l'activité de ces enzymes ainsi que de leur distribution et expression tissulaire. Ainsi, l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques tels que l'ACEi et l'ARB pourrait être des outils utiles pour étudier et évaluer les contributions des deux voies.

Système rénine-angiotensine et de nouvelles fonctions dans le muscle squelettique.



En 2016, une étude porte sur [l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 qui métabolise et inactive partiellement la pyr-apéline-13 et l'apéline-17](#) : Effets physiologiques dans le système cardiovasculaire. Il a été examiné la capacité de l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine (ACE2) à cliver et à inactiver la pyr-apéline 13 et l'apéline 17, les peptides d'apéline dominants. La modélisation assistée par ordinateur montre une liaison conservée de la pyrapéline 13 et de l'apéline 17 au site catalytique de l'ACE2. Chez les souris knock-out ACE2, l'action hypotensive de la pyr-apéline 13 et de l'apéline 17 a été potentialisée, avec une élévation correspondante plus importante des taux plasmatiques d'apéline. De même, l'inhibition pharmacologique de l'ECA2 a potentialisé l'action vasodépressive des peptides d'apéline. L'analyse biochimique a confirmé que l'ECA2 humaine recombinante peut cliver efficacement la pyr-apéline 13 et l'apéline 17, et que les peptides d'apéline sont dégradés plus lentement dans le plasma déficient en ECA2. La pertinence biologique du traitement protéolytique des peptides d'apéline médié par l'ACE2 a été confirmée par la puissance réduite de la pyrapéline 12 et de l'apéline 16 sur l'activation des voies de signalisation et la production d'oxyde nitrique des cellules endothéliales. Fait important, bien que la pyr-apéline 13 et l'apéline 17 aient sauvé la fonction contractile dans un modèle d'ischémie-reperfusion myocardique, les produits de clivage de l'ACE2, la pyr-apéline 12 et l'apéline 16, étaient dépourvus de ces effets cardioprotecteurs. Il a été conçu et synthétisé des analogues actifs de l'apéline qui ont résisté à la dégradation médiée par l'ACE2, confirmant ainsi que des analogues stables de l'apéline peuvent être conçus comme des médicaments potentiels. En conclusion il **apparaît que l'ACE2 représente un régulateur négatif majeur de l'action de l'apéline dans le système vasculaire et le cœur.**

En 2017, cet article confirme que [l'angiotensine-\(1-7\) régule la métalloprotéinase-8 matricielle induite par l'angiotensine II dans les cellules musculaires lisses vasculaires](#). Il a été constaté que l'Ang II augmentait l'expression de l'ARNm et de la protéine MMP-8 dans les

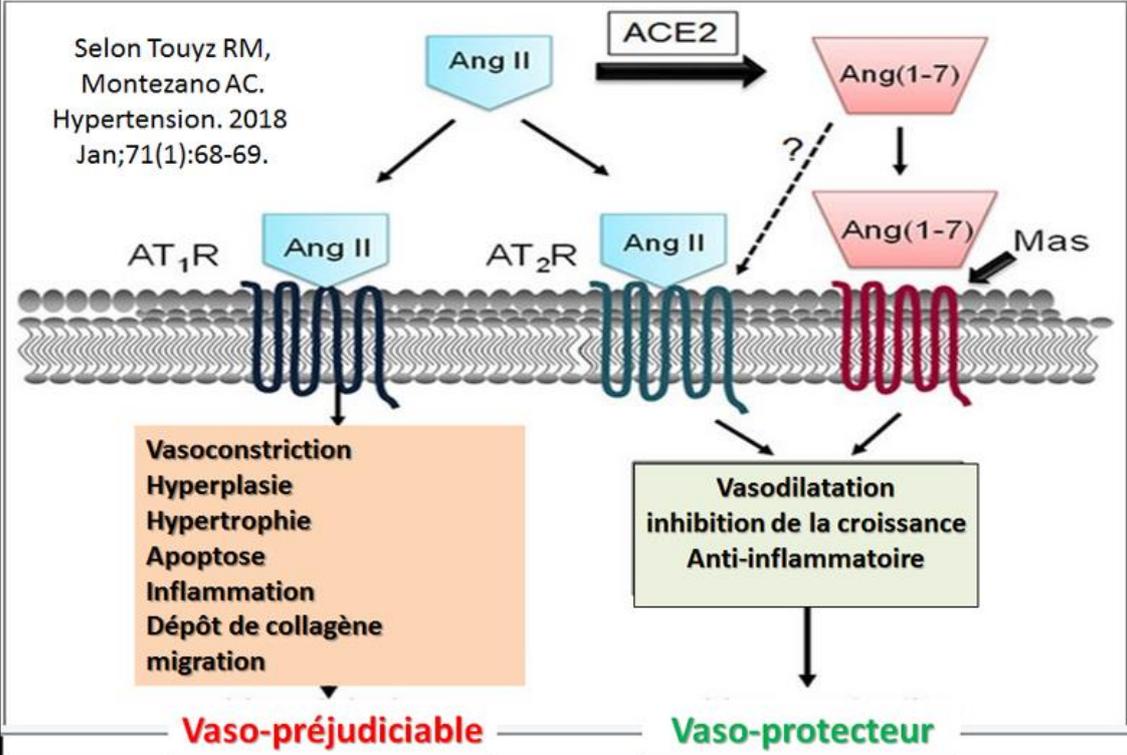
cellules musculaires lisses vasculaires, alors que l'Ang-(1-7) seul n'avait aucun effet. Cependant, l'Ang-(1-7) a inhibé l'expression de MMP-8 induite par l'Ang II. L'effet inhibiteur de l'Ang-(1-7) a pu être aboli par l'antagoniste compétitif de l'Ang-(1-7) au niveau du récepteur MAS. De plus, l'Ang II a induit l'activation de p38 MAPK, qui a été inhibée par le traitement de l'Ang-(1-7). L'expression de MMP-8 induite par l'Ang II a pu être atténuée par l'inhibiteur de p38 MAPK SB203580. L'Ang-(1-7) a également supprimé de manière significative la MMP-8 induite par l'Ang II à la fois dans les plaques d'athérome et dans le sérum des souris ApoE^{-/-}. Les plaques d'athérosclérose des souris traitées par Ang-(1-7) et Ang II sont apparues plus stables et contenaient davantage de collagène de type I que celles des souris traitées par Ang II. En conclusions : **Ces résultats suggèrent que l'Ang-(1-7) joue un rôle important dans la protection contre l'athérosclérose via la contre-régulation de la MMP-8 induite par l'Ang II.**

Il apparaît alors évident selon ce travail que [la perte musculaire squelettique était liée à un nouveau rôle du système rénine-angiotensine non classique](#). Des études récentes ont montré que l'angiotensine (1-7) [Ang-(1-7)] - un peptide vasoactif de l'axe non classique du système rénine-angiotensine (SRA) - et son récepteur Mas sont exprimés dans le muscle squelettique. L'Ang-(1-7), par l'intermédiaire de son récepteur Mas, prévient ou diminue les effets délétères induits par une maladie ou une lésion du muscle squelettique. Plus précisément, l'axe Ang-(1-7)-récepteur Mas module les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de la masse musculaire, tels que la voie de l'ubiquitine protéasome, la voie du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1/Akt (protéine kinase B), ou l'apoptose myonucléaire, ainsi que les voies de l'inflammation et de la fibrose. Résumé : Bien que des recherches supplémentaires sur ce sujet et sur les effets secondaires possibles de l'Ang-(1-7) soient nécessaires. **Ces résultats sont prometteurs et suggèrent que l'axe Ang-(1-7)-récepteur-Mas peut être considéré comme une cible thérapeutique possible** pour le traitement des patients souffrant de troubles musculaires.

En 2018, Une analyse rapporte que de [nouvelles données sur l'Angiotensine-\(1-7\) et sur sa fonction vasculaire](#). Physiologiquement, les deux systèmes jouent probablement un rôle coordonné dans la régulation de la fonction cardiovasculaire. L'hyperactivation de l'axe ACE-Ang II-AT1R entraîne généralement des effets délétères, tels que la vasoconstriction, le dysfonctionnement endothélial, l'inflammation, la fibrose, la thrombose et l'angiogenèse, et est prohypertensive, tandis que l'activation de l'axe ACE2-Ang-(1-7)-MasR (récepteur MAS) du système rénine-angiotensine (SRA) s'oppose aux effets du système classique et a donc été décrite comme le bras protecteur du SRA². Des données récentes indiquent que l'Ang-(1-7) exerce également une partie de ses effets cardioprotecteurs en agissant comme un agoniste endogène de la β -arrestine au niveau de l'AT1R.³ Outre le MasR, il a été suggéré que l'Ang-(1-7) se lie à des protéines G liées au Mas, telles que MyrD (Mas-related G-protein-coupled receptor D).⁴ Cependant, la question de savoir si cela est fonctionnellement significatif reste à confirmer, en particulier chez les humains. Comme le montre ce diagramme, les 2 axes, **le système rénine-angiotensine, et les récepteurs par lesquels l'angiotensine (Ang)-(1-7) figurent dans les vaisseaux humains**. Dans l'obésité, ils sont liés aux signaux de l'Ang-(1-7) par des voies indépendantes des récepteurs Mas (MasR), impliquant éventuellement le récepteur de l'Ang II de type 2 (AT2R), comme indiqué par la ligne hachurée.

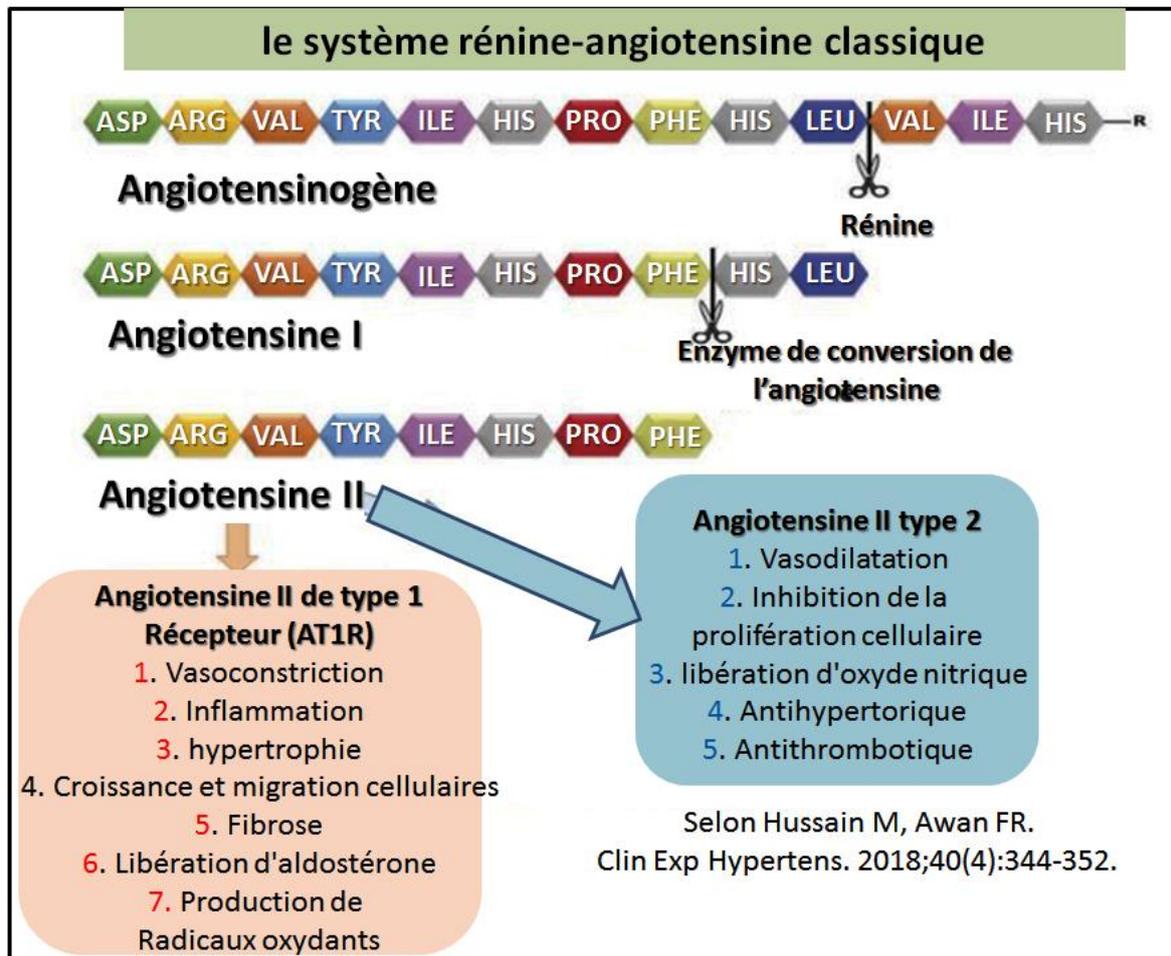
le système rénine-angiotensine dans les vaisseaux humains

Selon Touyz RM,
Montezano AC.
Hypertension. 2018
Jan;71(1):68-69.



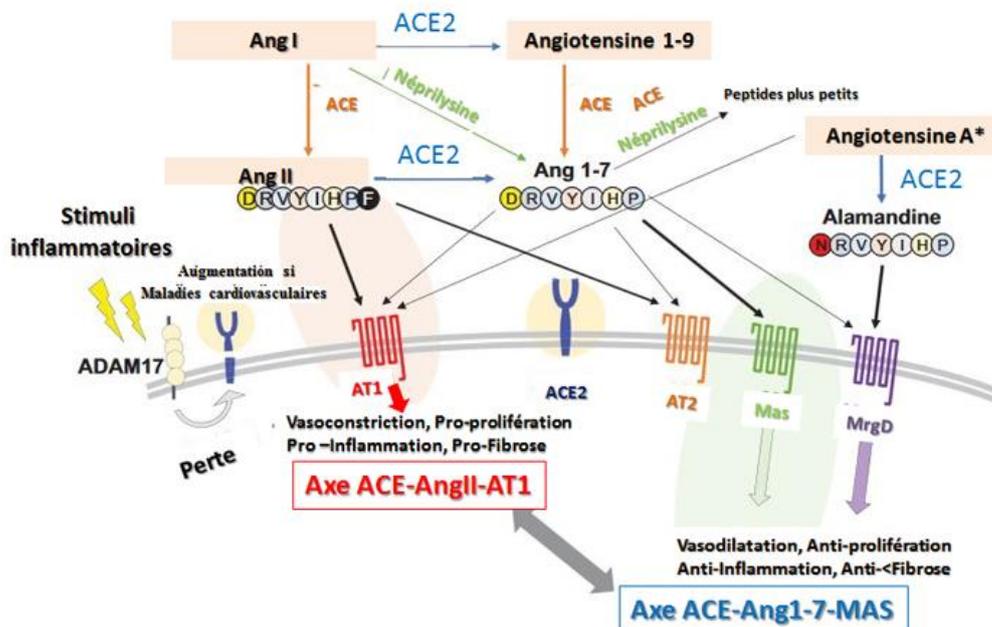
Ainsi selon cette étude [les peptides de l'angiotensine sont bien des régulateurs de l'hypertension dans la pathobiologie des maladies cardiovasculaires](#). La dérégulation du système rénine angiotensine (SRA)S a un rôle pathologique dans la cause des maladies cardiovasculaires par l'hypertension. Parmi plusieurs composants clés du SRA, les peptides de l'angiotensine, dont la longueur des acides aminés et la fonction biologique varient, jouent un rôle important dans la prévention ou la promotion de l'hypertension, des maladies cardiovasculaires, des accidents vasculaires cérébraux, du remodelage vasculaire, etc. Ces peptides sont générés par le métabolisme de l'angiotensinogène inactif ou de ses peptides dérivés par l'action hydrolysante de certaines enzymes. L'angiotensine II, l'angiotensine (1-12), l'angiotensine A et l'angiotensine III se lient principalement au récepteur de type 1 de l'angiotensine II et provoquent une vasoconstriction, l'accumulation de marqueurs inflammatoires dans la région sous-endothéliale des vaisseaux sanguins et activent la prolifération des cellules musculaires lisses. En outre, lorsqu'elle se lie au récepteur de l'angiotensine II de type 2, l'angiotensine II agit comme un peptide cardio-protecteur et arrête les signaux cellulaires pathologiques. D'autres peptides comme l'angiotensine (1-9), l'angiotensine (1-7), l'alamandine et l'angiotensine IV contribuent également à la protection contre les maladies cardiovasculaires en se liant à leurs récepteurs respectifs. Un schéma résume **le système rénine-angiotensine classique** : l'angiotensinogène est libéré par le foie sous une forme inactive, qui est ensuite clivée par l'enzyme rénine et convertie en angiotensine I, qui est ensuite clivée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine II se lie à deux récepteurs différents : le récepteur de l'angiotensine II de type 1 et le récepteur de l'angiotensine II de type 2. En se liant au

récepteur de l'angiotensine II de type 1, l'angiotensine II déclenche des fonctions pathologiques telles que la vasoconstriction, la fibrose, l'inflammation, l'hypertrophie, etc. En revanche, l'angiotensine II active des voies de signalisation antiprolifératives, antithrombotiques, antihypertrophiques et vasodilatatrices lorsqu'elle se lie au récepteur de l'angiotensine II de type 2.



En 2020, cette étude indique des [informations nouvelles sur l' ACE2, l'angiotensine 1-7 et le muscle squelettique, une revue à l'ère du COVID-19](#). Des études antérieures ont fourni des preuves abondantes suggérant que l'Ang 1-7 module de multiples voies de signalisation conduisant à une protection contre le remodelage musculaire pathologique et la résistance musculaire à l'insuline. En revanche, il existe relativement peu de preuves à l'appui du rôle protecteur de l'ACE2 dans le muscle squelettique. La contribution potentielle de l'ACE2 endogène à la régulation de la protection de ces pathologies musculaires médiée par l'Ang 1-7 est discutée dans cette revue. Des études récentes ont suggéré que l'ACE2 protège contre la perte musculaire associée au vieillissement (sarcopénie) par sa fonction de modulation de molécules extérieures au SRA. Ainsi, l'association potentielle de la sarcopénie avec l'ACE2 et les molécules associées en dehors du SRA est également présentée ici. En outre, nous présentons la régulation transcriptionnelle de l'ACE2 musculaire par les médicaments ou l'exercice, et discutons brièvement du rôle potentiel de l'ACE2 dans le développement du COVID-19. Un schéma inclus dans cette étude, indique **les diverses voies de signalisations impliquant du SRA et de l'ACE2**.

Diverses voies de signalisations impliquant du SRA et de l'ACE2.



Selon Yamamoto K, Takeshita H, Rakugi H. Clin Sci (Lond). 2020 Nov 27;134(22):3047-3062.

Cette étude confirme des informations sur [l'angiotensine \(1-7\) qui diminue la signalisation NF-kappaB induite par la myostatine et l'atrophie des muscles squelettiques](#). Le système rénine-angiotensine (SRA) régule également la masse musculaire. L'angiotensine (1-7) (Ang-(1-7)) a des propriétés anti-atrophiques dans le muscle squelettique. Dans cet article, il a été évalué l'effet de l'Ang-(1-7) sur l'atrophie musculaire et la signalisation induite par la myostatine. Les résultats montrent que l'Ang-(1-7) a empêché la diminution du diamètre des myotubes et des niveaux de protéines myofibrillaires induite par la myostatine. L'Ang-(1-7) a également aboli l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène induite par la myostatine, les expressions génétiques de l'atrogin-1, du MuRF-1 et du TNF- α et l'activation de la signalisation NF- κ B. L'Ang-(1-7) a inhibé l'activité médiée par la myostatine par le biais du récepteur Mas, comme le démontre la perte de tous les effets induits par l'Ang-(1-7) lorsque l'antagoniste du récepteur Mas A779 a été utilisé. Ces résultats montrent que les effets de l'Ang-(1-7) sur l'atrophie musculaire et la signalisation dépendantes de la myostatine sont bloqués par le MK-2206, un inhibiteur d'Akt/PKB. Ensemble, **ces données indiquent que l'Ang-(1-7) a inhibé l'atrophie et la signalisation musculaires induites par la myostatine par un mécanisme dépendant du récepteur Mas et de l'Akt/PKB.**

De plus il apparait ici que [l'angiotensine-\(1-7\) participe à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline du muscle squelettique après un exercice](#). L'objectif de cette étude était d'étudier l'implication possible de l'Ang-(1-7) dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline des muscles squelettiques après une séance d'exercice. Des rats Wistar mâles ont été forcés à nager pendant 2,5 heures. Deux heures après l'exercice, les tests de tolérance à l'insuline et l'absorption du 2-désoxyglucose dans le muscle soléaire isolé ont été évalués en l'absence ou

kinase, des niveaux plus faibles de facteur de nécrose tumorale- α dans le muscle soléaire et des niveaux plus élevés de cytokines interleukine-10. Les cellules inflammatoires et le dépôt de tissu conjonctif fibreux dans les muscles soléaires et gastrocnémiens étaient plus faibles dans le groupe traité par Ang-(1-7). Les résultats de cette étude montrent que le traitement avec une formulation orale d'Ang-(1-7) améliore le processus de réparation des lésions musculaires induites par un exercice excentrique.

Avec [ce travail il va être démontré que l'administration orale d'angiotensine-\(1-7\) diminue les dommages musculaires et prévient la fibrose chez les rats après un exercice excentrique.](#) Les groupes exercés ont été soumis à une seule séance d'exercice de contraction excentrique sur un tapis roulant incliné à -13° à une vitesse constante de 20 m/min, pendant 60 min. L'administration orale de HP β -CD Ang-(1-7) et HP β -CD a été réalisée 3 h avant le protocole d'exercice et quotidiennement en dose unique, jusqu'à la fin de l'expérience. Les échantillons ont été collectés 4, 12, 24, 48 et 72 h après la séance d'exercice. Les animaux traités avec l'Ang-(1-7) ont montré des niveaux plus faibles de créatine kinase, des niveaux plus faibles de facteur de nécrose tumorale- α dans le muscle soléaire et des niveaux plus élevés de cytokines interleukine-10. Les cellules inflammatoires et le dépôt de tissu conjonctif fibreux dans les muscles soléaires et gastrocnémiens étaient plus faibles dans le groupe traité par Ang-(1-7). Les résultats de cette étude **montrent que le traitement avec une formulation orale d'Ang-(1-7) améliore le processus de réparation des lésions musculaires induites par un exercice excentrique.**

Par ailleurs il apparaît que [l'angiotensine 1-7 prévient la perte de force excessive résultant d'une dénervation de 14 et 28 jours dans les muscles EDL et soleus de la souris.](#) Certaines souris dénervées ont été traitées avec de l'Ang 1-7 ou de l'acéturate de diminazène (DIZE), un activateur de l'ECA2, pour augmenter les niveaux d'Ang 1-7. Le traitement par Ang 1-7/DIZE a eu peu d'effet sur la perte de masse musculaire et la réduction de la surface de section transversale des fibres. L'Ang 1-7 et le DIZE ont complètement empêché la perte de la force tétanique normalisée par rapport à la surface de section transversale et ont accentué l'augmentation de la force de contraction dans le muscle dénervé. Cependant, ils n'ont pas empêché le déplacement de la relation force-fréquence vers des fréquences de stimulation plus basses. Les effets de l'Ang 1-7/DIZE sur la force de contraction et la force tétanique ont été complètement bloqués par A779, un antagoniste de MasR, et n'ont pas été observés dans les muscles MasR $^{-/-}$. L'Ang 1-7 a réduit l'ampleur de la dépolarisation de la membrane, a complètement empêché la perte d'excitabilité de la membrane et a maintenu le dépassement du potentiel d'action dans les muscles dénervés. L'Ang 1-7 n'a pas eu d'effet sur les changements de la teneur en α -actine, myosine, ou MuRF-1, atrogin-1 ou sur la teneur en Akt total ou phosphorylé, S6 et 4EPB. **Il s'agit de la première étude qui apporte la preuve que l'Ang 1-7 maintient une fonction musculaire normale en termes de force maximale et d'excitabilité membranaire pendant des périodes de 14 et 28 jours après la dénervation.**

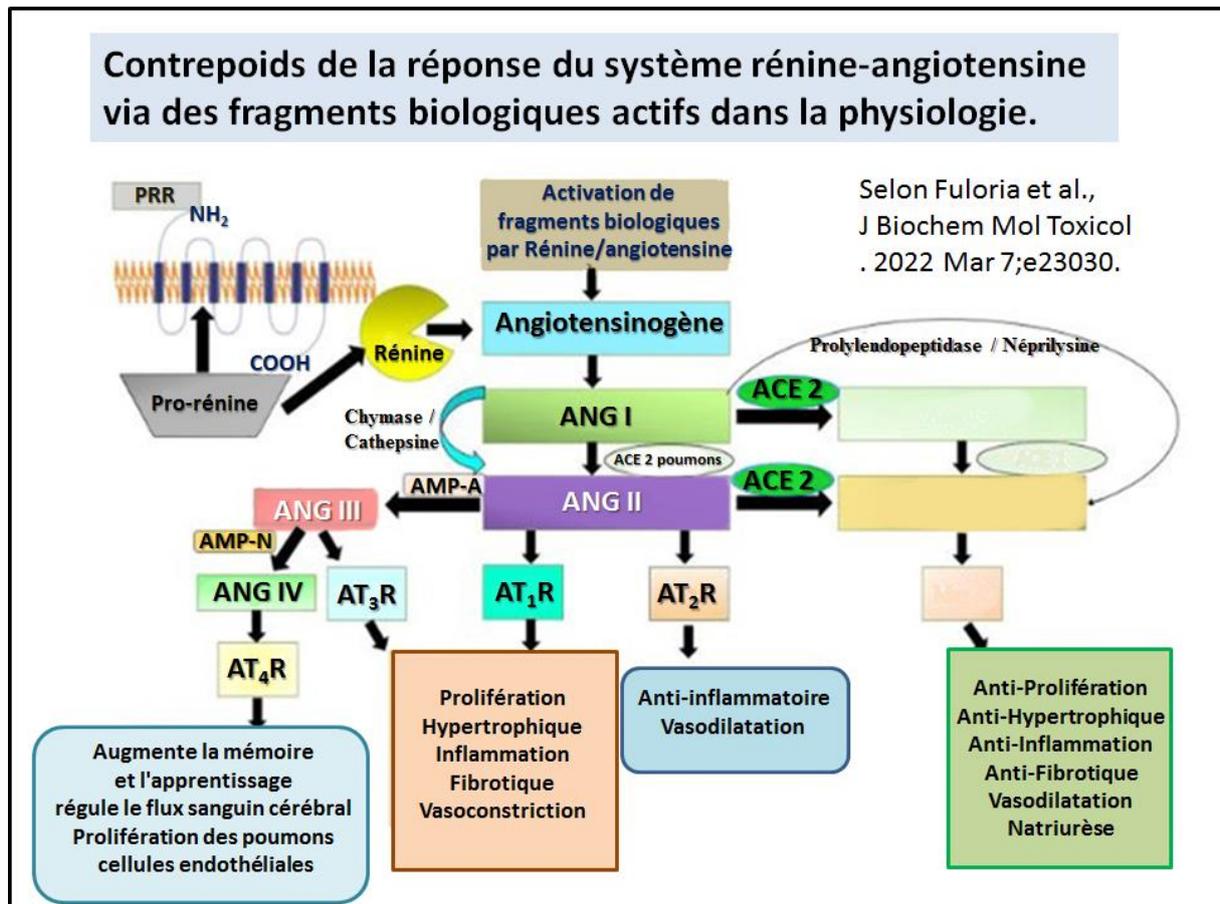
De plus, selon ce travail [l'administration combinée d'andrographolide et d'angiotensine-\(1-7\) augmente de manière synergique la fonction et la force musculaires chez les souris âgées.](#) Dans ce travail les résultats ont montré que des souris âgées (24 mois) traitées avec de l'Ang-(1-7) ou de l'Andrographolide ont amélioré leurs performances lors d'un test sur tapis roulant, leur force musculaire et le diamètre de leurs fibres par rapport aux souris âgées non traitées. L'administration combinée d'Ang-(1-7) et d'andrographolide à des souris âgées a un effet synergique accru sur la performance physique, la force musculaire et le diamètre des fibres.

En conclusion : Ces résultats indiquent que chez les souris âgées, les effets de l'andrographolide et de l'Ang-(1-7) sur la fonction, la force et le diamètre des fibres musculaires sont potentialisés.

Puis ce travail confirme que [l'angiotensine 1-7 protège contre le dysfonctionnement du diaphragme induit par le ventilateur](#). La ventilation mécanique (VM) est un instrument de sauvetage utilisé pour fournir une assistance ventilatoire aux patients gravement malades et aux patients subissant une intervention chirurgicale. Malheureusement, une conséquence involontaire de la ventilation mécanique prolongée est le développement d'une faiblesse inspiratoire due à l'atrophie du diaphragme et à un dysfonctionnement contractile ; ce syndrome est appelé dysfonctionnement du diaphragme induit par le ventilateur (DDIV). Ce syndrome est appelé dysfonctionnement du diaphragme induit par le ventilateur (DDIV). Le DDIV est important d'un point de vue clinique car la faiblesse du diaphragme contribue largement aux problèmes de sevrage des patients sous ventilation mécanique. Les recherches sur la pathogénèse du DDIV révèlent que le stress oxydatif est essentiel au développement rapide du DDIV, car les perturbations redox dans les fibres du diaphragme favorisent une protéolyse accélérée. À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement standard pour prévenir le VIDD et, par conséquent, il est vital de développer une stratégie pour éviter le VIDD. Guidés par les preuves indiquant que l'activation de l'axe classique du système rénine-angiotensine (SRA) dans les fibres du diaphragme favorise le stress oxydatif et la DVID, nous avons émis l'hypothèse que l'activation de la voie de signalisation non classique du SRA via l'angiotensine 1-7 (Ang1-7) protégerait contre la DVID. En utilisant un modèle animal établi de MV prolongé, nos résultats révèlent que la perfusion d'Ang1-7 protège le diaphragme contre le dysfonctionnement contractile et l'atrophie des fibres musculaires rapides et lentes induits par le MV. De plus, l'Ang1-7 protège les fibres du diaphragme contre les dommages mitochondriaux, le stress oxydatif et l'activation des protéases induits par le MV. **Collectivement, ces résultats révèlent que le traitement par l'Ang1-7 protège contre le VIDD, en partie grâce à la diminution du stress oxydatif et de l'activation des protéases.** Ces résultats importants fournissent des preuves solides que l'Ang1-7 a le potentiel thérapeutique de protéger contre le VIDD en prévenant le dysfonctionnement contractile induit par le MV et l'atrophie des fibres musculaires lentes et rapides.

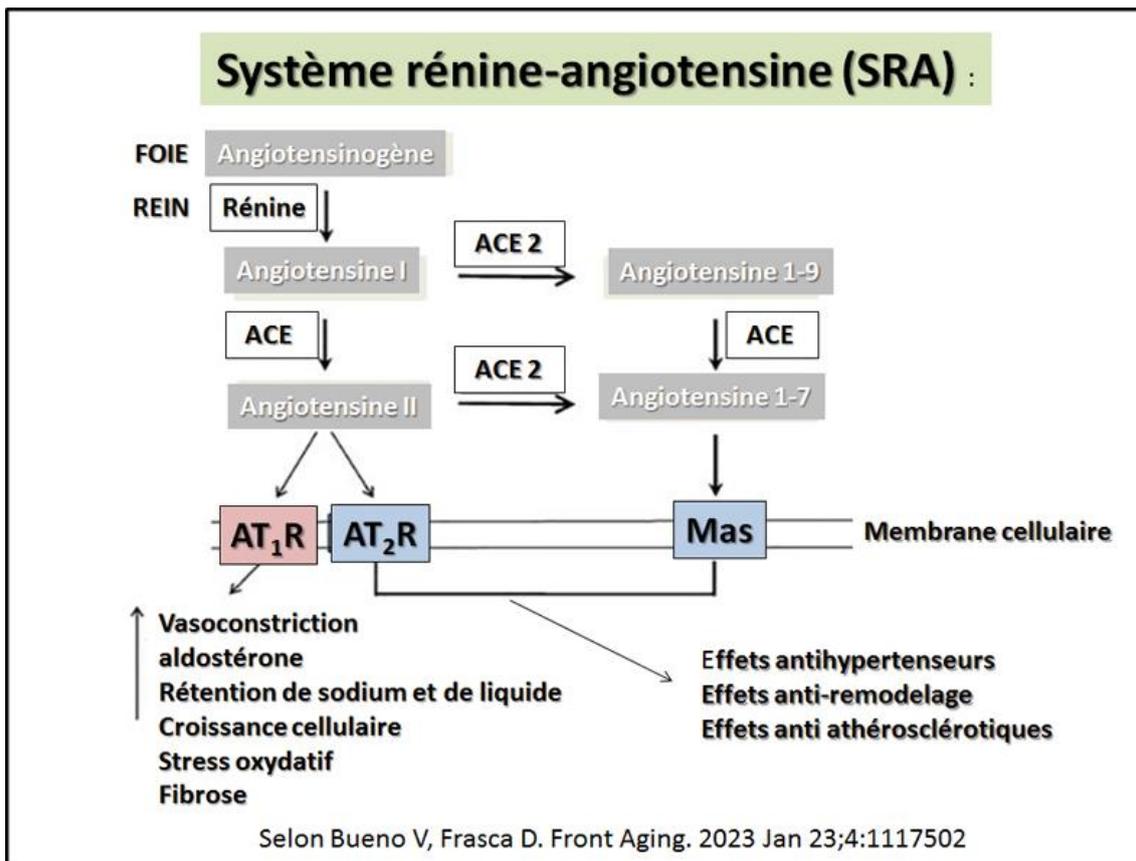
En 2022, cette analyse prouve [le rôle étiopathophysiologique du système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'affaiblissement musculaire lié à l'âge](#). C'est un rôle bénéfique indépendant du SRAA de l'ACE2 dans la faiblesse musculaire. Plusieurs mots-clés ont été utilisés pour la recherche documentaire, seuls ou en combinaison. Certains des mots-clés importants utilisés pour la recherche documentaire étaient les suivants : "Épidémiologie de la faiblesse musculaire/des troubles musculaires", "Pathogénie du SRAA dans la faiblesse musculaire", "Rôle de l'axe Angiotensine 1-7/ACE-2/Mas R dans la faiblesse musculaire" et "Correction de la physiopathologie de la faiblesse musculaire par l'ACE2". Le système rénine-angiotensine (SRAA), un important système de régulation de la pression sanguine, est un médiateur candidat qui pourrait favoriser la faiblesse musculaire associée au vieillissement. Des études antérieures ont exploré le concept de preuve de l'inhibition du SRAA en tant que cible thérapeutique. En outre, il a été signalé que le SRAA, l'angiotensine II et l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) induisent un stress du réticulum endoplasmique (RE) via l'axe protéine 78 régulée par le glucose/facteur 2 α d'initiation de la traduction eucaryote (eIF2 α)/facteur 4 d'activation de la transcription (ATF4)/CHOP dans le foie. En outre, d'autres

interactions physiques entre les mitochondries et le RE contribuent au dysfonctionnement des muscles squelettiques. Cependant, très peu d'études ont examiné la relation entre les événements physiopathologiques associés au SRAA et au stress du RE et les conséquences biologiques médiées par l'ACE2 dans la faiblesse musculaire. Cette étude a donc été conçue pour examiner le rôle bénéfique indépendant du SRAA de l'ACE2 dans la faiblesse musculaire. **Une illustration montre le contrepois de la réponse du système rénine-angiotensine via des fragments biologiques actifs dans la physiologie.**



En 2023, on dispose cette année-là [d'une Mini-revue sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 \(ACE1\) et son impact sur des maladies telles que la maladie d'Alzheimer, la sarcopénie, le cancer et le COVID-19](#). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) contrôlent la pression artérielle mais semblent également jouer un rôle dans les comorbidités telles que la maladie d'Alzheimer, la sarcopénie et le cancer. L'impact des antihypertenseurs sur les comorbidités est dû à l'expression du système rénine-angiotensine (SRA) dans plusieurs tissus et fluides corporels. L'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 (ECA1) a été associée au stress oxydatif, au métabolisme et à l'inflammation. Les niveaux et l'activité de l'ECA1 sont sous contrôle génétique et les polymorphismes ont été corrélés avec la susceptibilité à la maladie d'Alzheimer. En outre, certains résultats ont montré que les utilisateurs d'IEC et d'ARA retardent le déclin cognitif et réduisent le risque de démence. En ce qui concerne la sarcopénie, le SRA a été associé aux voies cataboliques et anaboliques pour le maintien de la masse musculaire. Dans certaines études, les personnes âgées utilisant des IEC ont tiré un grand bénéfice de l'entraînement physique. Dans le cancer, il a été démontré que le SRA et ses produits jouent un rôle

puisque leur inhibition dans des modèles animaux module le microenvironnement tumoral et améliore l'administration des médicaments chimiothérapeutiques. En clinique, l'incidence du cancer colorectal est réduite chez les patients utilisant des IEC et des ARA. **Au cours de la pandémie COVID-19, on a découvert que le récepteur ACE2 joue un rôle dans l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte.** Les génotypes ACE1 ont été associés à un risque accru de COVID-19 et de maladie grave. Dans certaines études, les patients atteints de COVID-19 qui prenaient un ARA ou un IEC présentaient de meilleurs résultats. Une figure provenant de l'article en référence montre le système rénine-angiotensine (SRA). Abréviations utilisées : ECA - enzyme de conversion de l'angiotensine, AT1R - récepteur de l'angiotensine II de type 1, AT2R - récepteur de l'angiotensine II de type 2.



En 2024 il est présenté des nouvelles informations sur [la régulation des récepteurs vasculaires de l'angiotensine II de type 1 et de type 2 et de la signalisation angiotensine-\(1-7\)/MasR au cours de la grossesse normale et de la grossesse hypertendue](#). La grossesse normale (Norm-Preg) est associée à une légère réduction de la pression artérielle (PA) et à une diminution de la réponse de la PA aux stimuli vasoconstricteurs tels que l'angiotensine II (Ang II), bien que le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) soit régulé à la hausse. La prééclampsie (PE) est une complication de la grossesse qui se manifeste par une hypertension pendant la grossesse (HTN-Preg), et un dérèglement de la biosynthèse et de la signalisation de l'angiotensine a été mis en cause. L'Ang II active les récepteurs vasculaires de l'Ang II de type 1 (AT1R) et de l'Ang II de type 2 (AT2R), tandis que l'angiotensine-(1-7) favorise la signalisation Ang-(1-7)/MasR. Le rôle de l'AT1R dans la vasoconstriction et les mécanismes cellulaires activés sont bien caractérisés. La sensibilité de l'AT1R vasculaire à l'Ang II et l'activation consécutive des mécanismes vasoconstricteurs diminuent en cas de normoprécipitation, mais augmentent considérablement en cas d'hypertension artérielle. L'ischémie placentaire en fin de grossesse pourrait également déclencher la libération d'auto-anticorps agonistes de l'AT1R (AT1AA) avec un impact significatif sur le dysfonctionnement endothélial et l'activation des voies de contraction dans le muscle lisse vasculaire, y compris le [Ca²⁺]_c et la protéine kinase C. D'autre part,

le rôle de l'AT2R et de l'Ang-(1-7)/MasR dans la relaxation vasculaire, en particulier au cours de la normoprécipitation et de la PE, est moins clair. Pendant la régulation normale, l'augmentation de l'expression/activité de l'AT2R vasculaire et de l'Ang-(1-7)/MasR favorise la production de facteurs de relaxation dérivés de l'endothélium tels que l'oxyde nitrique (NO), la prostacycline et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium, ce qui conduit à une vasodilatation généralisée. Les segments aortiques de rats Preg présentent une coloration importante de l'AT2R endothélial et une augmentation de la relaxation et de la production de NO en réponse à l'agoniste AT2R CGP42112A, et le traitement avec l'antagoniste AT2R PD123319 améliore la contraction induite par la phényléphrine. Une diminution de l'expression vasculaire de l'AT2R et de l'Ang-(1-7)/MasR et des mécanismes de relaxation vasculaire médiés par les récepteurs ont été suggérés dans les modèles animaux d'HTN-Preg, mais leur rôle dans l'EP humaine doit être testé de manière plus approfondie. **Des modifications de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) ont été observées chez les patients atteints de COVID-19, et la question de savoir si l'ACE2 influence l'évolution de l'infection/immunité virale COVID-19 dans les cas de normoprécipitation et d'EP est un domaine de recherche intrigant.**

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur le précurseur de la **protéine baptisée « Angiotensine » I.E. l'Angiotensinogène** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1.) **L'Angiotensinogène** avec son lot de références historiques.
 2.) Les principales maladies actuellement connues qui résulte d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).
- **La Protéine : ANGIOTENSINOGEN; [AGT](#)**
 - **Les Pathologies liées à l'angiotensine**
 - **RENAL TUBULAR DYSGENESIS; [RTD](#)**
 - **[HYPERTENSION, ESSENTIAL](#)**