

# Sel et système rénine: une longue histoire évolutive

## Peut-on bloquer totalement le SRA ?

**Inserm**



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



**H E G P**

Hôpital Européen Georges Pompidou



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

# Le Collège de France



[www.college-de-france.fr](http://www.college-de-france.fr)

# Sel et rénine: une longue histoire évolutive

Emergence du SRA chez les vertébrés durant l'évolution  
Rôle dans le passage de la vie aquatique à la vie terrestre

Effet de mutations inactivant totalement le SRA chez l'homme  
Absence de redondance du SRA

Blocage combiné du SRA  
Effets bénéfiques potentiels et limites

# Claude Bernard - Le milieu intérieur

Concept énoncé dans « Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux » (1878-1879)

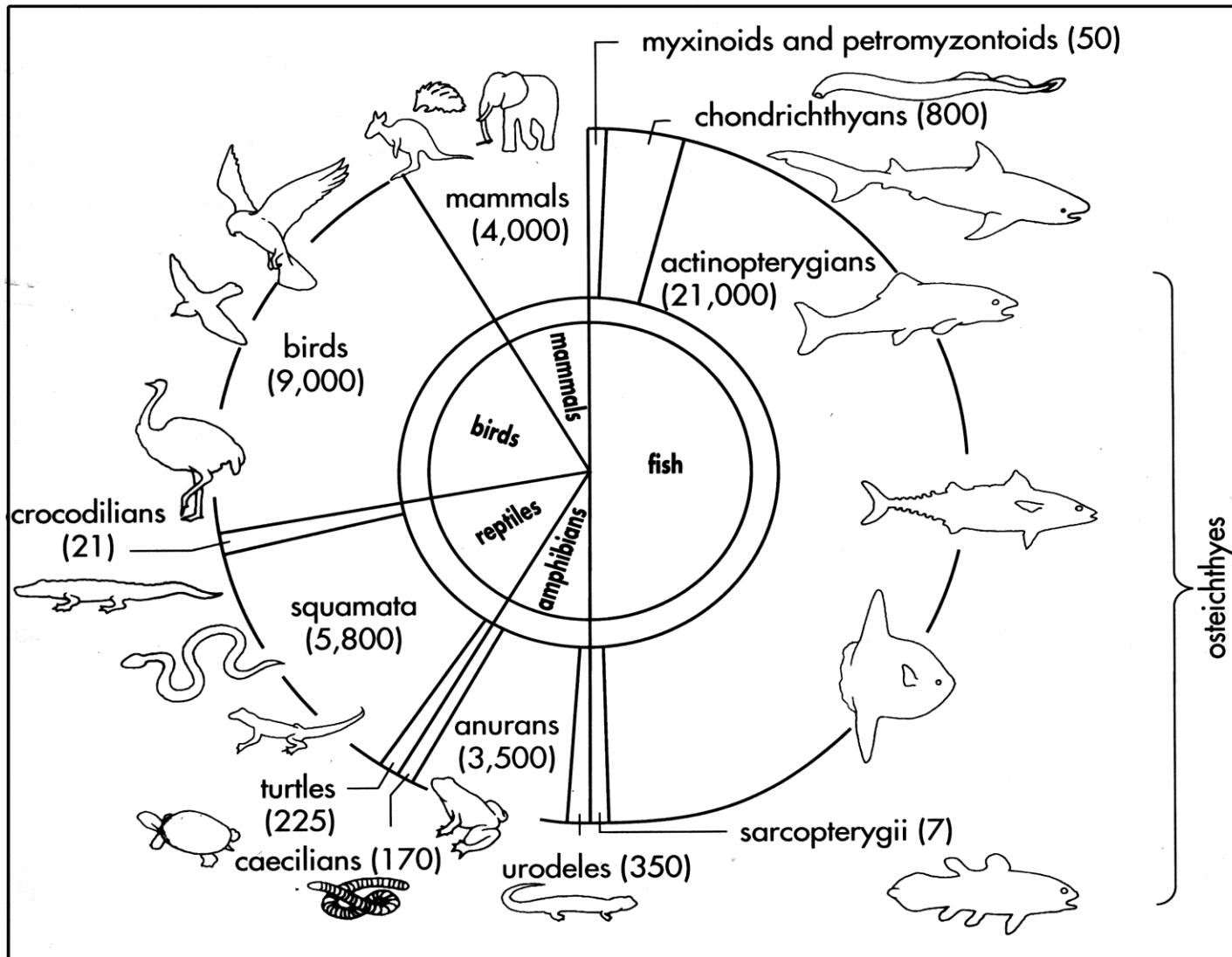
Existence de 2 milieux: un milieu extérieur changeant et un milieu intérieur formé par le liquide organique circulant (lymphe et plasma) qui entoure et baigne tous les éléments anatomiques des tissus (1854-1857)

« La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre et indépendante... »

Le sang est un milieu intérieur alcalin comme l'eau de mer (1857)

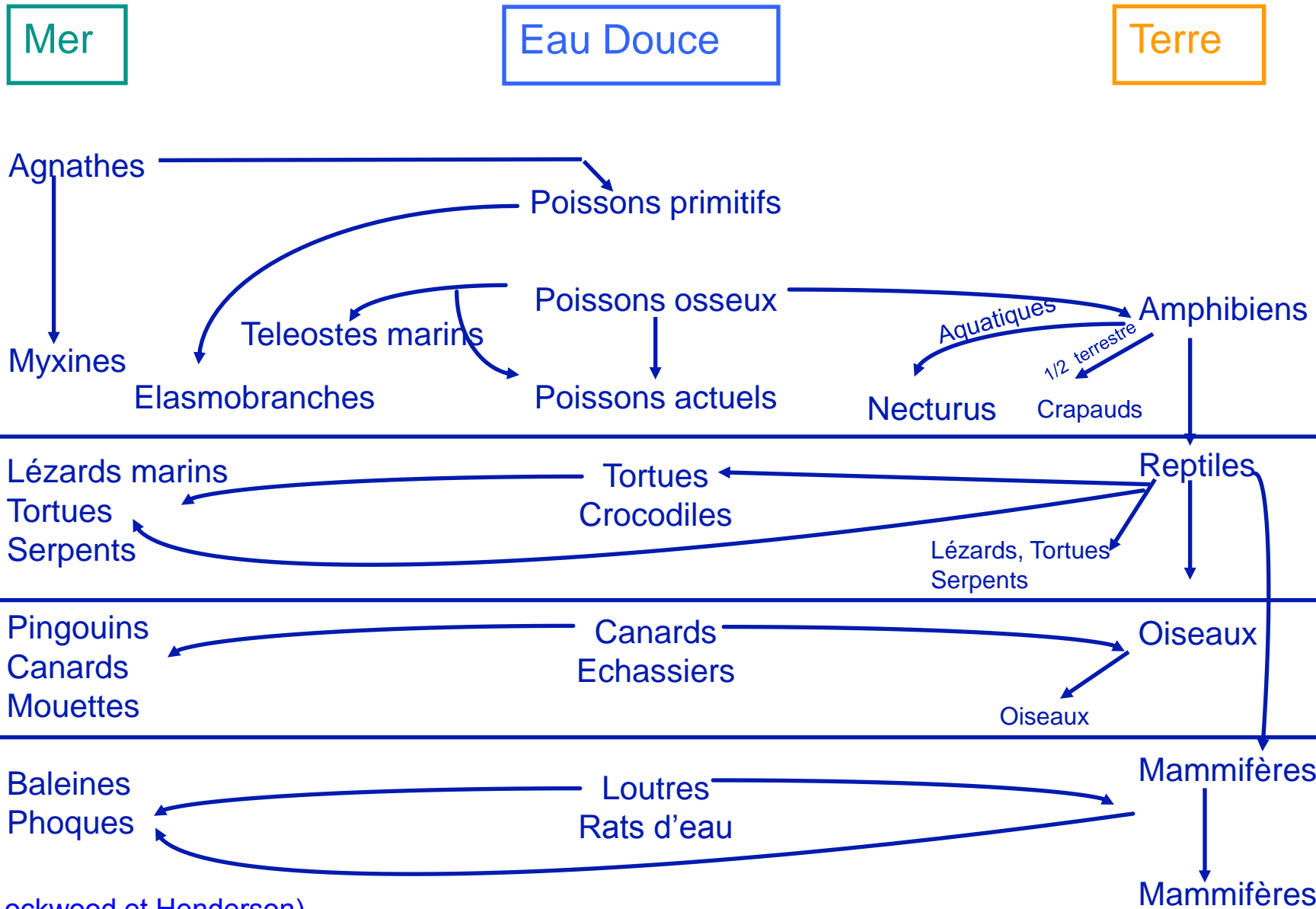
L'homme est comme « un aquarium ambulante, rempli d'une mer intérieure, dans laquelle vivent les cellules » (précis de physiologie humaine, Baillet et Nortier, p. 196, 1997 ).

# La famille des vertébrés

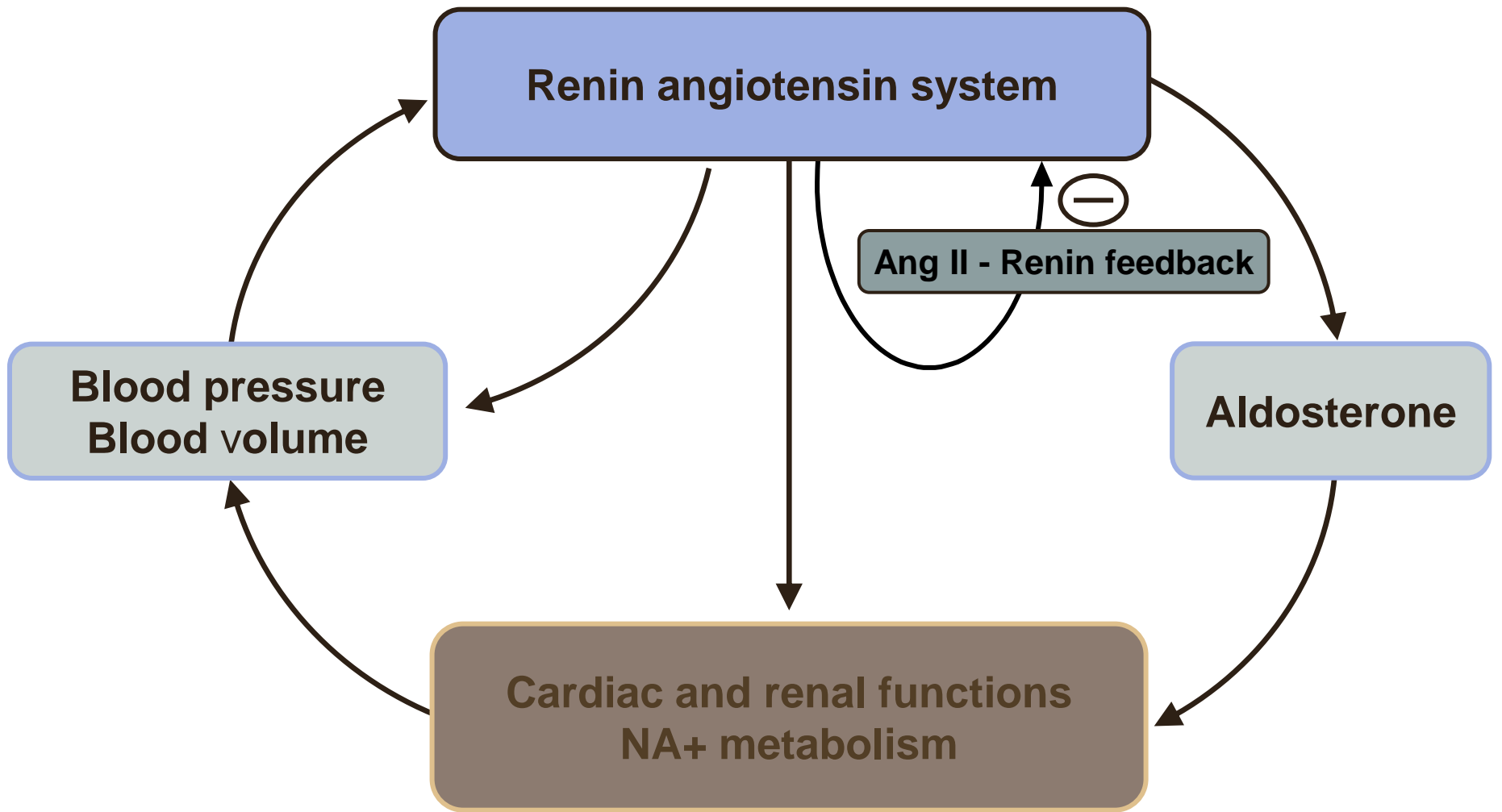


From McFarland et al., 1979

# Migration des vertébrés



(d'après Lockwood et Henderson)



# Vertebrate angiotensins

Amino-acid number										Species
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Asp	Arg	Val	Tyr	Val	His	Pro	Phe	His	Leu	Ox, turtle
Asp	-	-	-	Ile	-	-	-	His	-	Man, horse, rat, pig, rabbit, guinea pig
Asp	-	-	-	Val	-	-	-	Ser	-	Fowl
Asp	-	-	-	Val	-	-	-	Tyr	-	Snake
Asp	-	-	-	Val	-	-	-	Asn	-	Bullfrog
Asp or Asn	-	-	-	Val	-	-	-	Asn	-	Salmon
Asn	-	-	-	Val	-	-	-	His	-	Japanese goosefish
Asp or Asn	-	-	-	Val	-	-	-	Gly	-	Eel



# Le SRA: un système majeur de régulation du milieu intérieur

Fonction phylogénétique primordiale

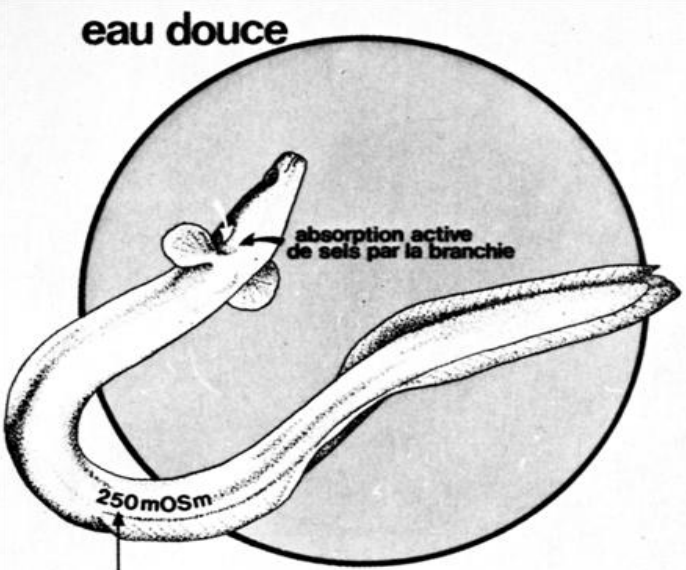
Variations considérables de l'environnement durant les migrations mer/eau douce/terre

Mer: risque de surcharge en sel et de deshydratation  
Mécanismes de natriurèse et d'antidiurèse

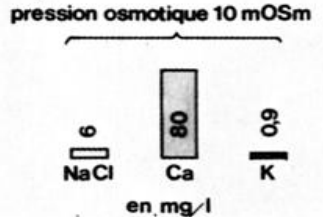
Eau douce: hyperhydratation et déplétion en NaCl  
Mécanismes de diurèse et d'antinatriurèse

Fixité de l'osmolalité des vertébrés : 250-400 mosmol/Kg  
Na<sup>+</sup> : 120-200 mosM

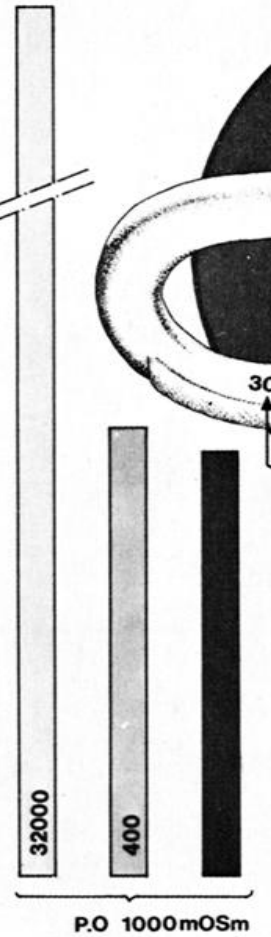
# Passage de l'anguille de l'eau douce à l'eau salée



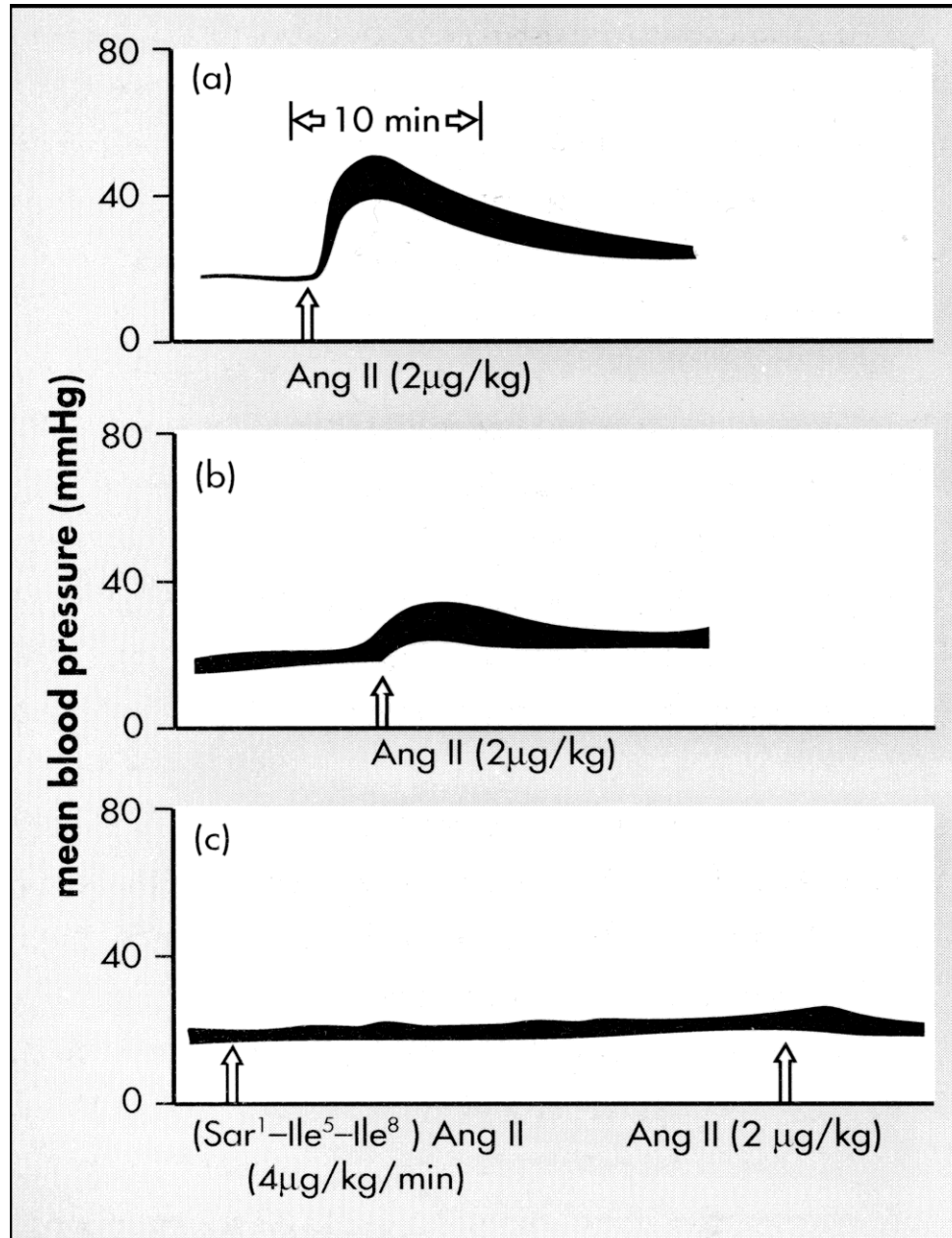
Sérum  
 Na 3,5g/l  
 Ca 120mg/l  
 K 78 mg/l  
 Cl 3,5g/l



Sérum  
 Na 4g/l  
 Ca 120mg/l  
 K 100mg/l  
 Cl 4,2g/l



# Effect of AngII on blood pressure in turtle



AngII (bolus)

AngII after  $\alpha$ -blockade

Ang II after  $\alpha$ -blockade  
and AngII antagonist

JERBOA MICE- Egyptian, Dynasty 12,  
Heliopolis (1991-1786 B.C.)



**Jerboa mice:** an animal model for  
exploring the role of the RAS and  
vasopressin in a state of extreme  
dehydration



# Rôle de la rénine et de la vasopressine dans l'adaptation à la canicule chez la gerboise

## Paramètres Biologiques Plasmatiques

	<b>Gerboise</b>	<b>Homme</b>
Hématocrite (%)	57 ± 1	44 ± 3
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	155 ± 4.4	142 ± 4
Osmolarité (mOsm/Kg)	340 ± 11	280 ± 5
ARP (pmolAI/ml/h)	25.1 ± 12	3 ± 1
Aldostérone (pmol/ml)	5.15 ± 2.16	2.1 ± 0.9
Vasopressine (fmol/ml)	225 ± 252	32 ± 13

# Actions du SRA dans les différents groupes de vertébrés

	elasmobranchs	teleosts	lungfish	amphibians	reptiles	birds	mammals
<b>exogenous Ang</b>							
vasopressor action	[bar]						
		increase blood pressure					
steroidogenic action		[bar] cortisol		[bar] aldosterone and/or corticosterone			[bar] aldosterone
renal action		[bar] glomerular diuresis/antidiuresis		[bar] glomerular diuresis tubular antidiuresis		[bar] glomerular diuresis antidiuresis, tubular natriuresis	
catecholamine release	[bar]					[bar]	
drink stimulation		[bar]		[bar]★		[bar]	

(From Nishimura H. et al., 1978)

# Rôle du SRA au cours de l'évolution

Rôle dans le métabolisme hydrique

Effet dipsogénique de l'AngII

Stimulation de l'AVP (hormone antidiurétique)

Rôle dans le métabolisme sodé

Action anti-natriurétique: action sur les surrénales et le rein

Rôle dans l'adaptation à un environnement de faible gravité

Effet sur le système cardiovasculaire

# Variants du SRA favorisant l'épargne de Na<sup>+</sup> : un avantage adaptatif à l'origine de l'humanité

## Angiotensinogène - polymorphisme 235T

40 %      Caucasiens

80 %      Asiatiques

93 %      Nigériens

Faible effet de l'AGT 235T sur la PA(~ 3 mmHg)

## Sous-unité $\beta$ du canal épithélial sodique - (ENaC) – polymorphisme 594M

~ 0 %      Caucasiens

8 %      Africains



# Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the Out-of-Africa expansion

Young JH et al. PLoS Genetics 2005 1(6):e82



Worldwide distribution of the 53 populations of the CEPH human Genome Diversity Cell Line Panel

# Variants géniques favorisant l'adaptation au climat chaud et humide

Angiotensinogen: G-6A, G-217A

Increase in gene transcription rate

Epithelial sodium channel

ENaC  $\gamma$  subunit :A-946G

Increase in promoter activity

Epithelial sodium channel

ENaC  $\beta$  subunit: A-173G

Increase in promoter activity

G protein beta 3 subunit:

GNB3: C825T

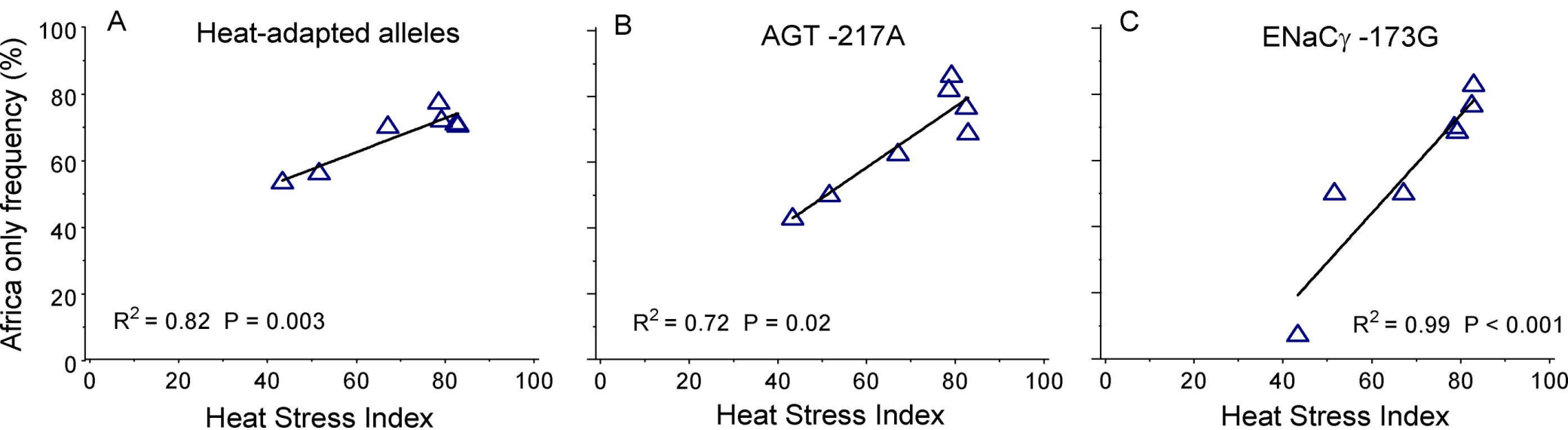
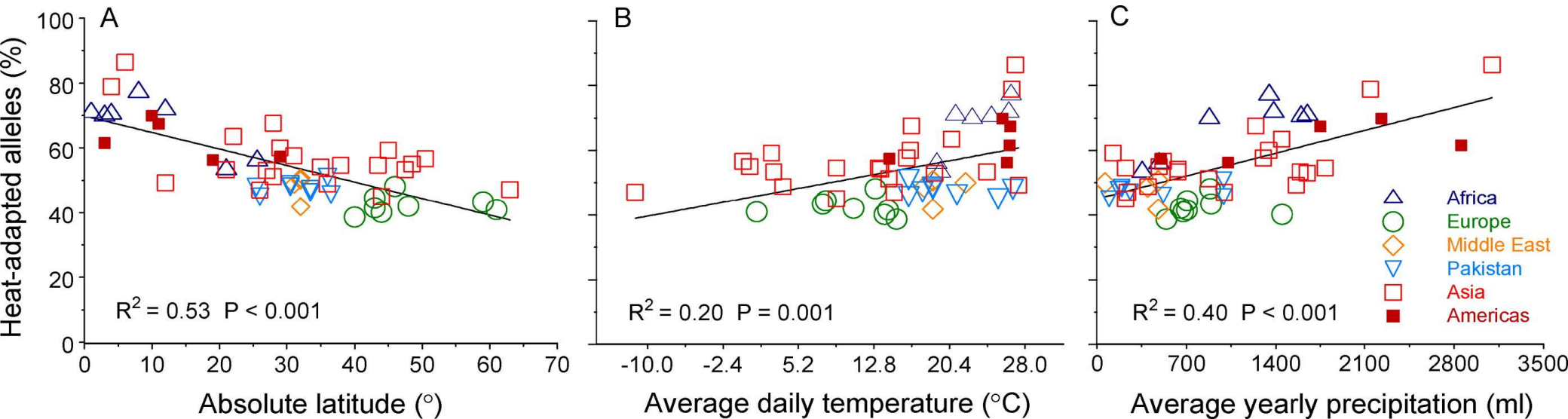
Increase in vascular reactivity

$\beta$ 2 adrenergic receptor

ARB2: A47G, C79G

Desensitization to the vasodilatory effect of isoproterenol

# Heat adaptation is strongly associated with latitude, temperature and precipitation



# Comparaison des régimes au temps néolithique et actuel aux USA

## Régime paléolithique

## Régime américain

Protéines*	34 %	12 %
Carbohydrates	45 %	46 %
Lipides	21 %	42 %
Fibres	45 g/ jour	19 g/jour
Sodium (g/jour)	0.69	7.0

\* % de la dépense énergétique totale

# Vivre sans SRA fonctionnel ?

## Yes, if you are a mouse

Effects of the inactivation of the genes of the renin angiotensin system

- *In utero* : normal development

- **At birth** :

- Difficulty to thrive, salt supplementation for survival in perinatal period

- No anuria

- No kidney lesion or modest delay in glomerular maturation

- **In adults** :

- low blood pressure (- 35 mmHg)

- Renal insufficiency. Atrophic papilla, defect in concentration/dilution ability

- Renal artery thickening

Similar phenotype whatever is the gene inactivated (renin, ACE, AGT, AT1R)

## In humans ?

# Chez l'homme: dysgénésie tubulaire rénale

- Maladie autosomale récessive
- Anurie foetale et mort péri-natale
- Hyoplasie pulmonaire due à un oligohydramnios précoce
- Quasi absence de tubules rénaux proximaux différenciés
- Anomalies d'ossification des os du crane

## Mécanisme

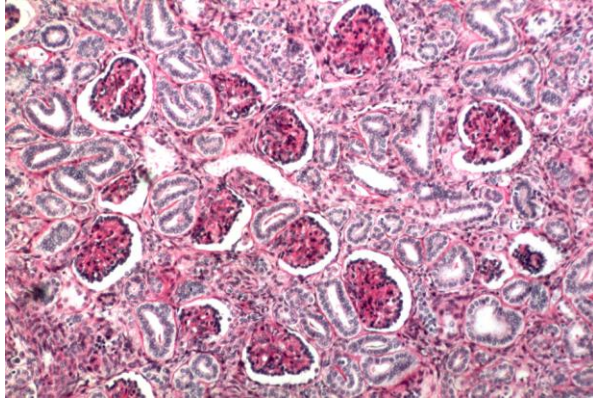
- Mutation provoquant l'inactivation de l'un des 4 gènes du SRA (1,2)
- Lésions rénales et anurie liées à l'hypoperfusion du rein

(1) (Gribouval O et al, Nature Genetics, 2005)

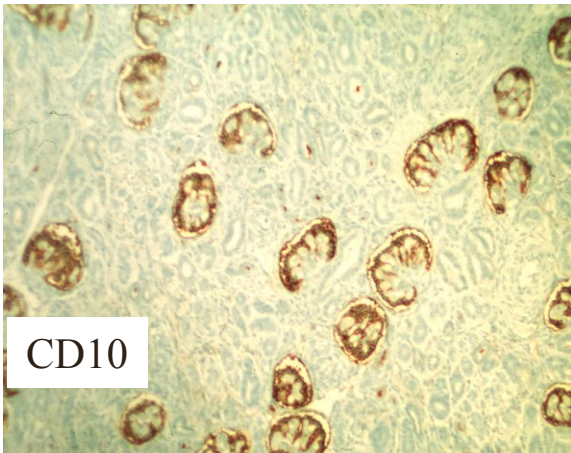
(2)(Lacoste M et al, J Am Soc Nephrol, 2006)

# Autosomal recessive renal tubular dysgenesis

## Morphological, IHC and ISH findings

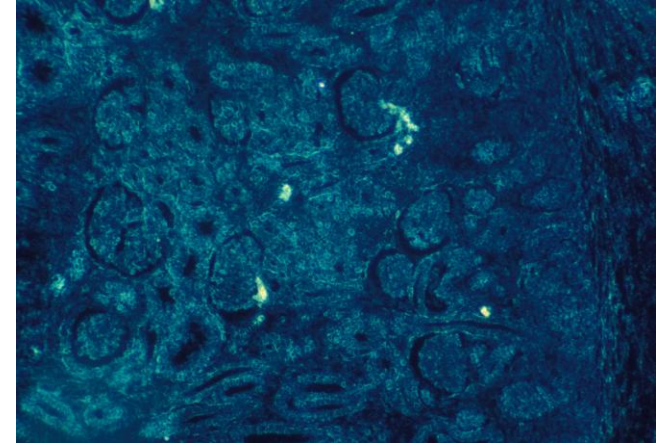


Densely packed glomeruli  
Absence of recognizable PT

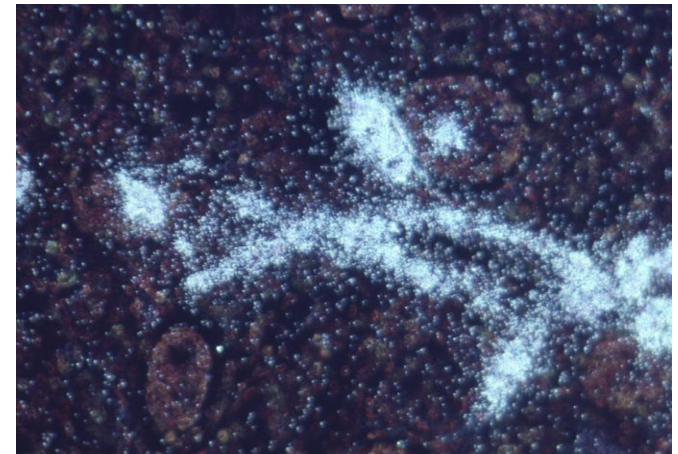


No tubule express CD10,  
a marker of podocytes and proximal tubules.

Renin ISH

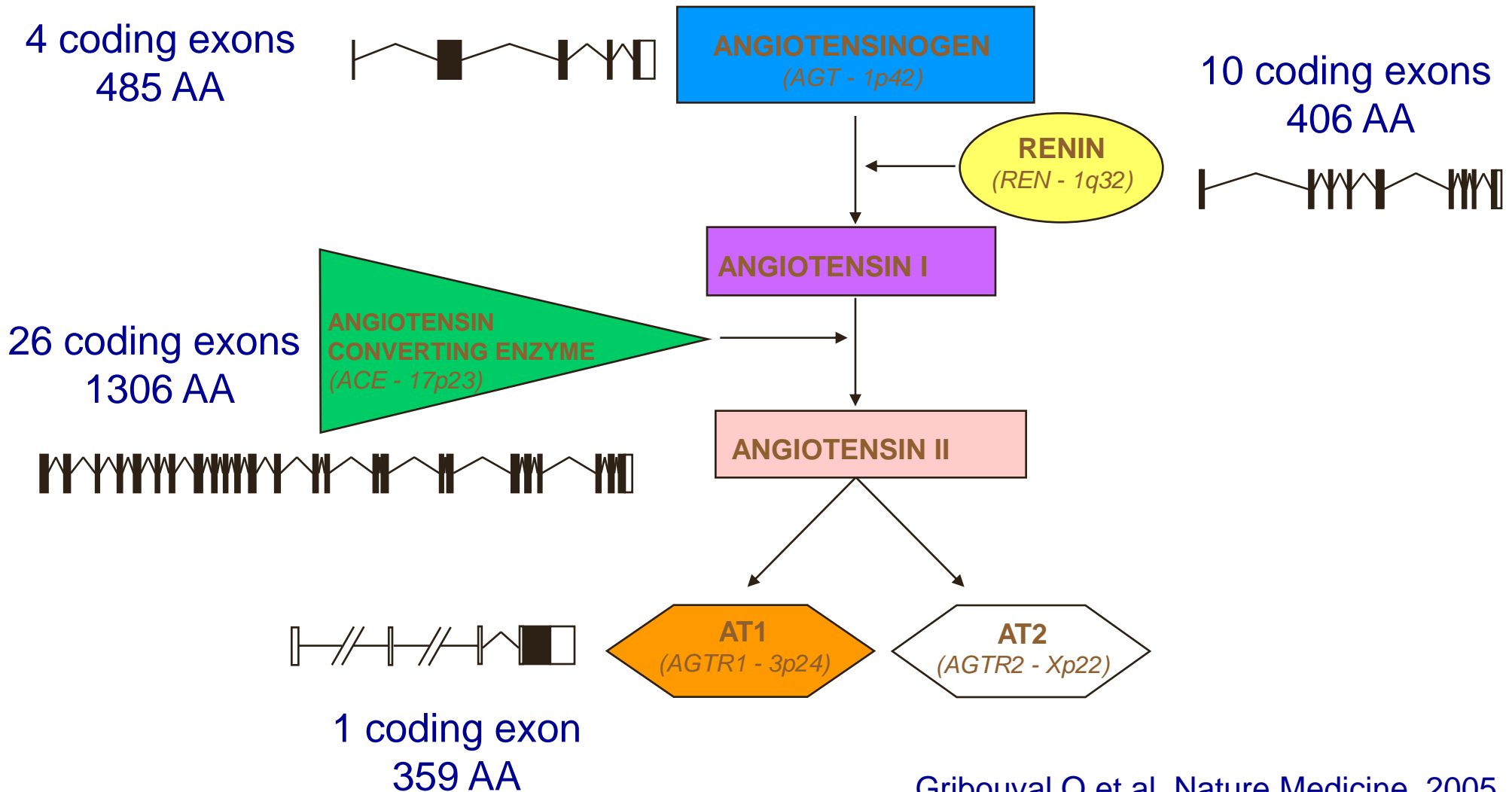


Normal kidney



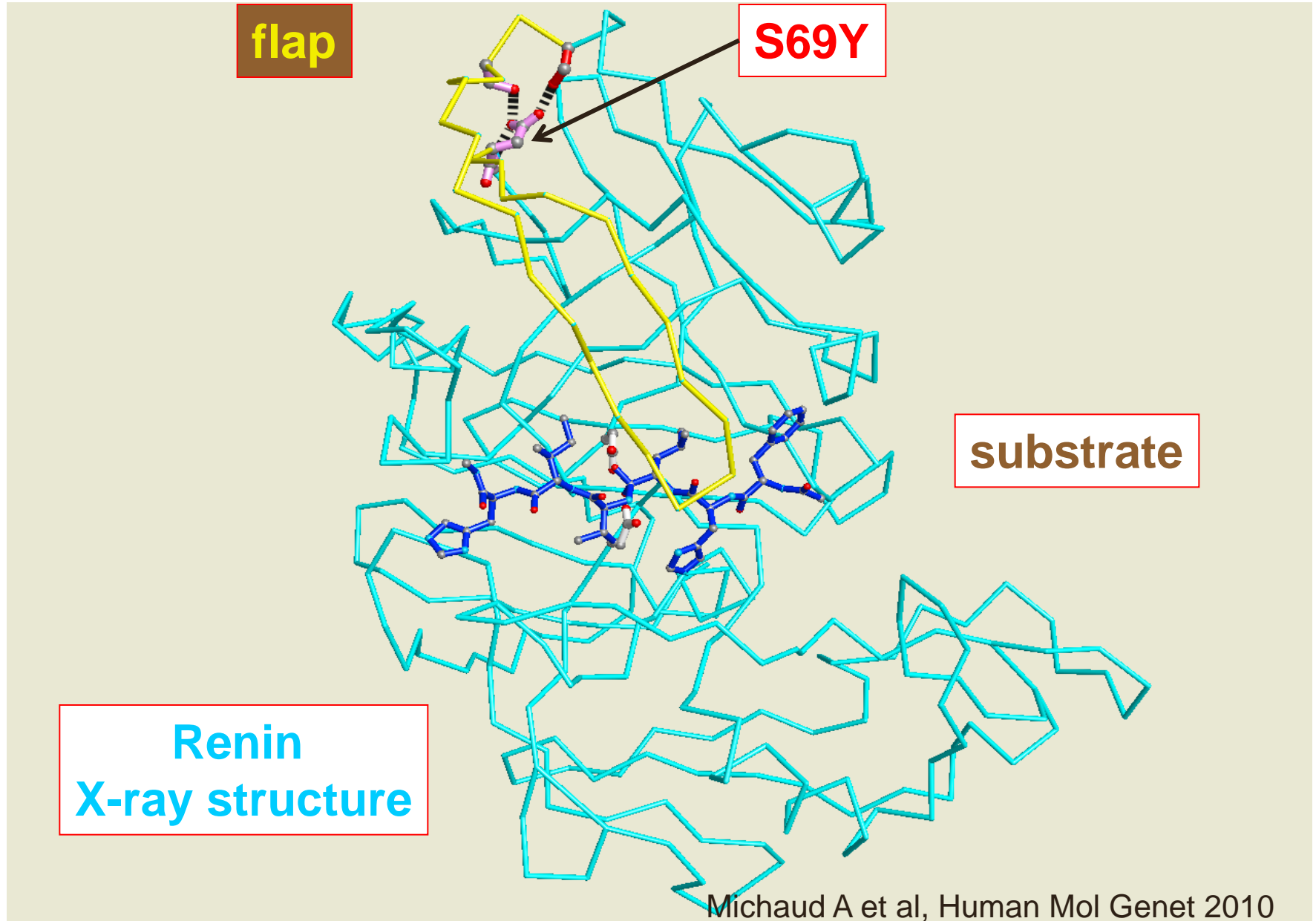
RTD kidney

# Inactivation of the genes of the RAS in familial RTD





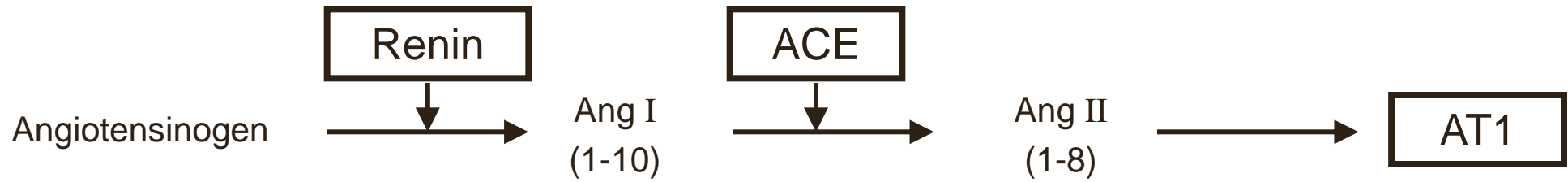
# Modeling of renin and S69Y mutant



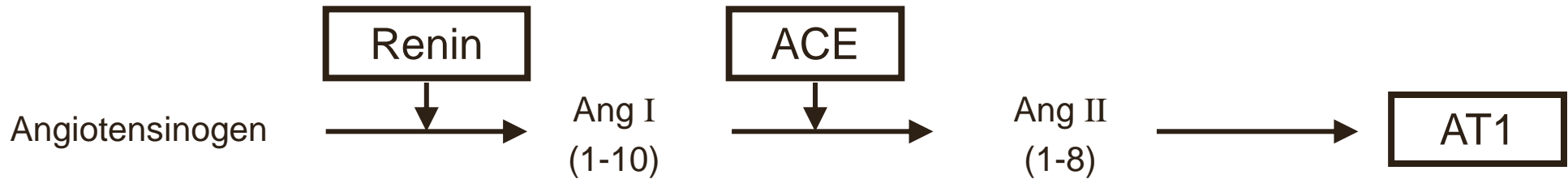
# Autosomal recessive renal tubular dysgenesis

- First identification of a renal mendelian disorder linked to genetic defects in the renin-angiotensin system.
- Crucial role of the renin system in human kidney development. Renal lesions and anuria likely result from chronic low perfusion pressure of the fetal kidney.
- The clinical and morphological phenotype is similar regardless the gene mutated.
- There is no redundancy of the renin-angiotensin system in humans.
- The human phenotype is more severe than in mice, which might be due to the post-natal kidney maturation in mice.
- In anuric fetuses, with nearly normal kidneys at sonography, this disease should be evoked.

# A simple view of the circulating renin angiotensin system



# A simple view of the circulating renin angiotensin system

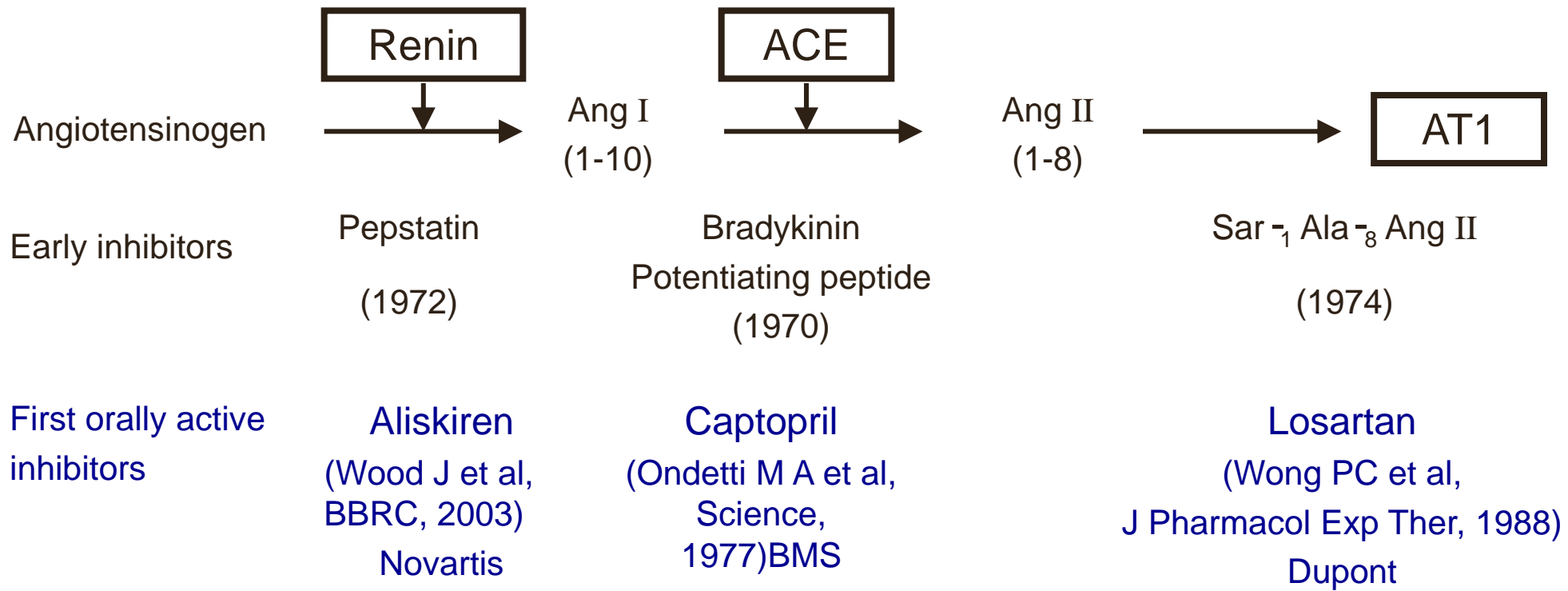


Vasoconstriction  
Aldosterone production  
Thirst  
Sodium retention  
Sympathetic nervous system activation



Hypertension  
Organ damage

# A simple view of the circulating renin angiotensin system



# Six classes of antihypertensive drugs (France - 2011)

	Princeps	Generics
Diuretics	12	46
$\beta$ -blockers	15	68
ACEI	16	92
ARB	11	19
Calcium blockers	15	59
Combinations	46	80
Others	8	19
Total	124	383

More than 500 antihypertensive drugs...  
... cumulative costs, cumulative risks...

# Prescription of antihypertensive drugs (amount of different classes)

	France	UK
Billion Standard Units	7.3	7.6
<b>RAS Inhibitors</b>		
ACEI	15%	24%
ARB	22%	10%
DRI	0.5%	-
<b>Total</b>	<b>37.5%</b>	<b>34%</b>
Diuretics	15%	22%
$\beta$ -blockers	24%	19%
Calcium blockers	18%	20%
Others	5.5%	5%

# Prescription of antihypertensive drugs (cost)

	France	UK
Total costs (Billion €)	2.2	0.8
<b>RAS Inhibitors</b>		
ACEI	19%	13%
ARB	43%	38%
DRI	0.9%	-
Total	63%	51%
Diuretics	6%	9%
$\beta$ -blockers	13%	13%
Calcium blockers	14%	21%
Others	4%	6%



# Mieux bloquer le SRA ?

IECs et ARA2: bénéfiques thérapeutiques similaires

- Contrôle de la PA et réduction du risque d'AVC
- Réduction de la néphropathie diabétique
- Réduction de la morbidité et de la mortalité dans l'IC

Mais...

- Persistance d'évènements CV et de mortalité due à l'IC (HOPE, LIFE)
- Persistance de la progression des IRC
- Mortalité encore élevée de l'ICC

Nécessité de nouvelles stratégies:

- Addition de 2 inhibiteurs agissant à différents niveaux du SRA ?
- Autres stratégies de blocage du SRA ?

# Avantages potentiels d'un blocage double (combiné) du SRA

Abaissement supplémentaire de la TA (+ 4 mmHg) par traitement combiné  
(IEC + ARA2 ou ARA2 + IEC)

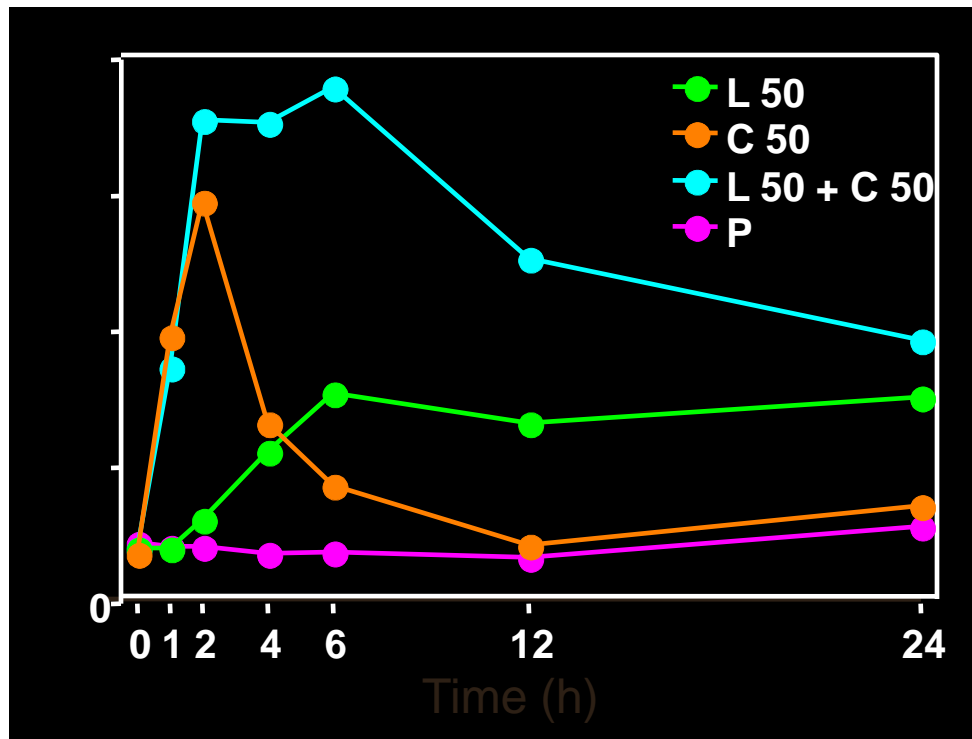
Méta-analyse de 14 essais (Doulton T et al, Hypertension, 2005)

Suppression de l'effet de l'Ang II possiblement générée par des voies alternes  
du SRA

Suppression des effets de contre-régulation du SRA par blocage d'un seul  
composant du système rénine

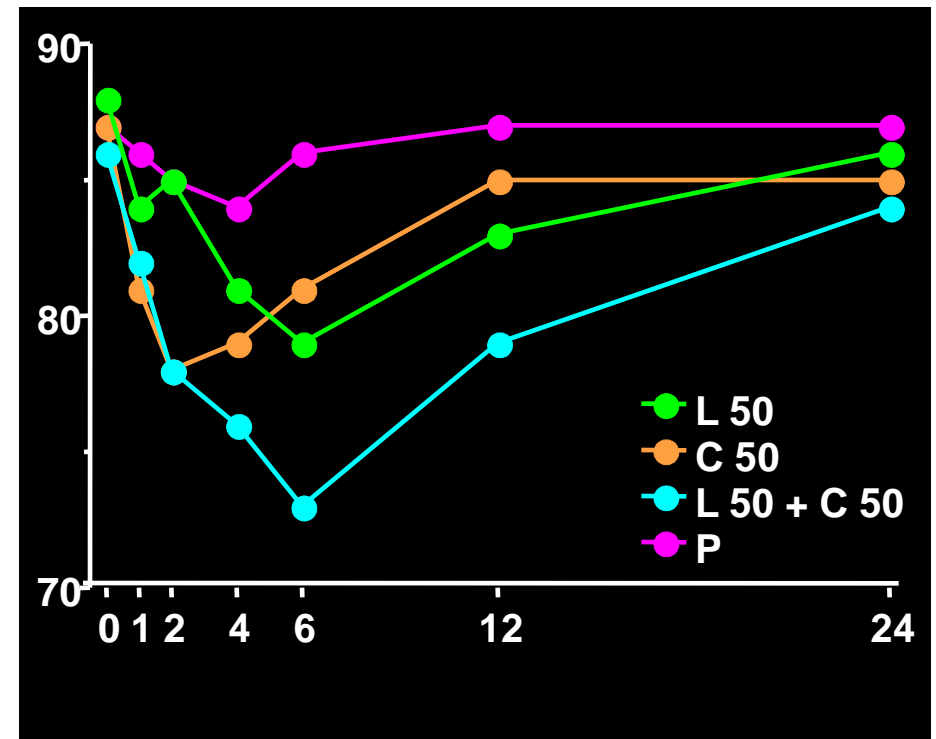
# Effects of a captopril-losartan combination in sodium deplete normotensive subjects

Active renin (pg/ml)



Time (h)

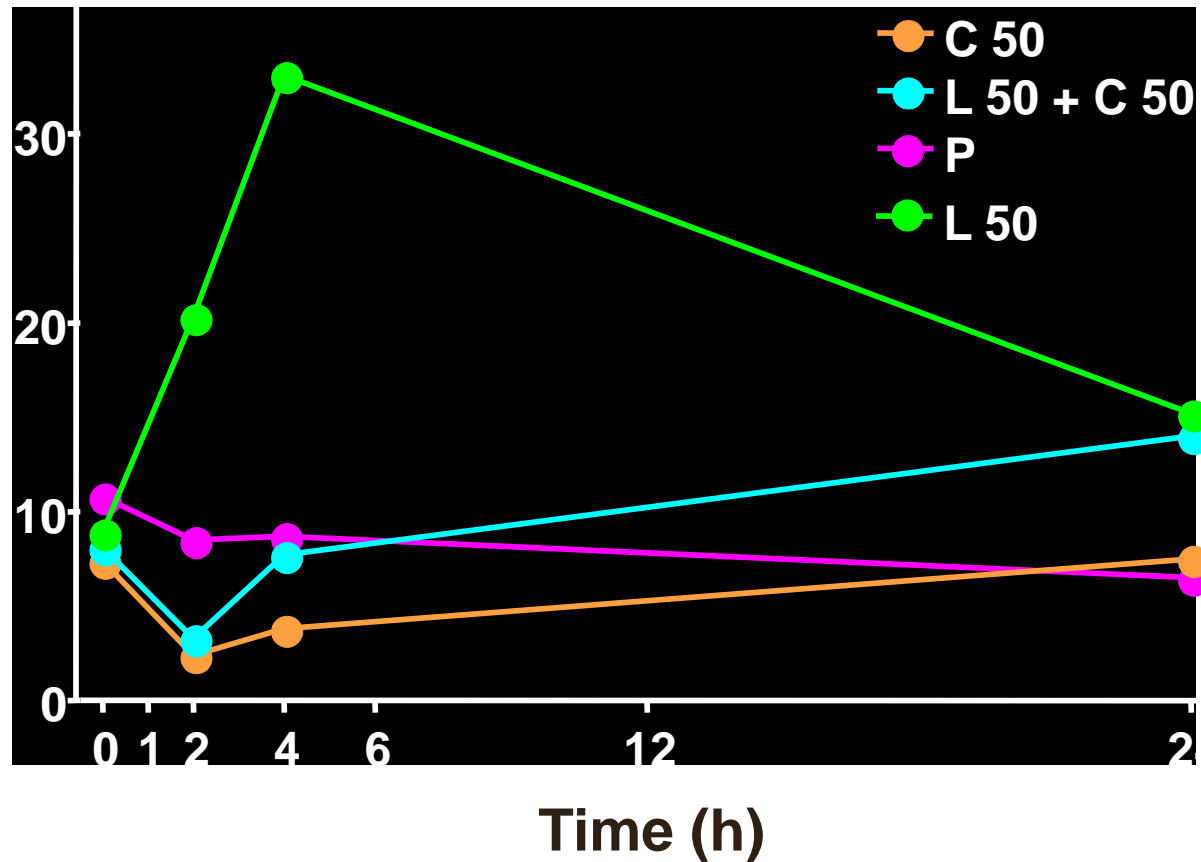
MAP (mmHg)



Time (h)

# Captopril neutralizes the losartan-induced plasma Ang II increase

## Plasma Angiotensin II



# Effect of combined RAS blockade in heart failure

## Cardiac failure

Slight cardioprotective effect

- CHARM-added (McMurray J.J. *et al.*, Lancet 2003)  
15 % RR reduction in cardiovascular death and admission to hospital
- VALIANT (Pfeffer M.A. *et al.*, N. Engl. J. Med., 2003)  
No reduction of cardiovascular mortality  
Decrease in admission for recurrent MI or HF

# Effect of combined RAS blockade

## ONTARGET trial

Cardiovascular events in patients with a high cardiovascular risk at baseline (N. Engl. J. Med., 2008)

- Comparison of an ARB (telmisartan 80 mg) to an ACEI (ramipril 10 mg) in patients at high cardiovascular risk)
- Is the combination superior ?
- Primary outcome : cardiovascular death, MI, stroke, CHF hospitalization

733 centers, 40 countries (n = 25,620)

56 months follow-up

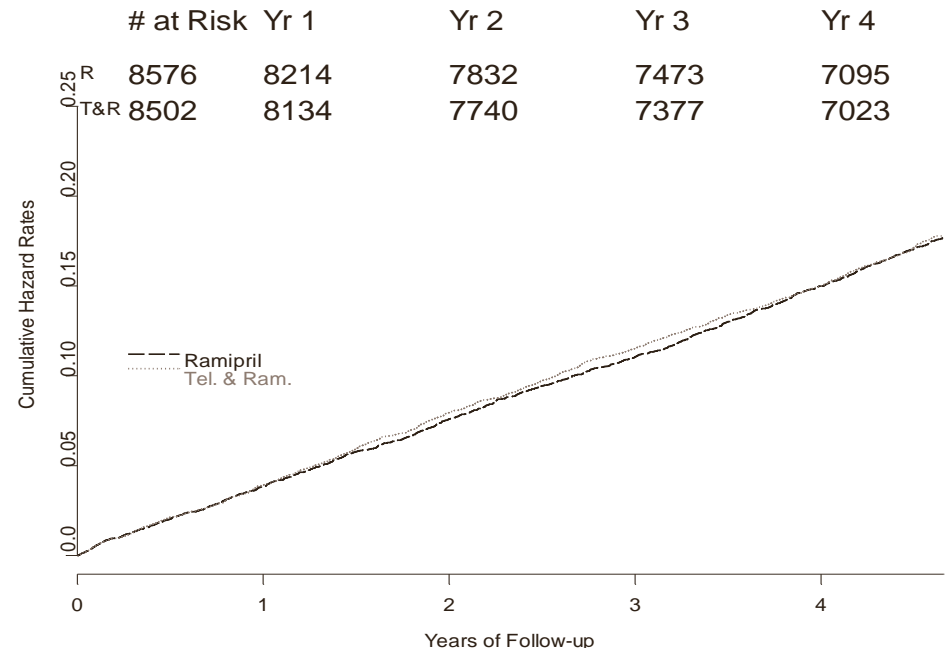
# ONTARGET

## Change in BP (mmHg)

	Ramipril	Telmisartan	Combination
Systolic	- 6.0	- 6.9	- 8.4
Diastolic	- 4.6	- 5.2	- 6.0

Telmisartan is « non-inferior » to ramipril, with most of the benefits preserved

**Combination therapy** does not reduce the primary outcome (CV death, CV events, hospitalization for CHF) to a greater extent compared to ramipril alone and has higher adverse events



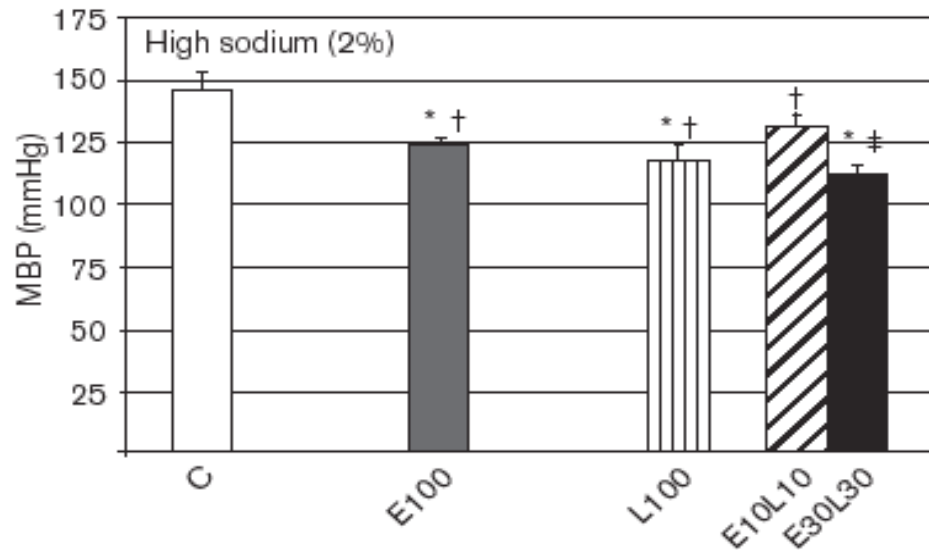
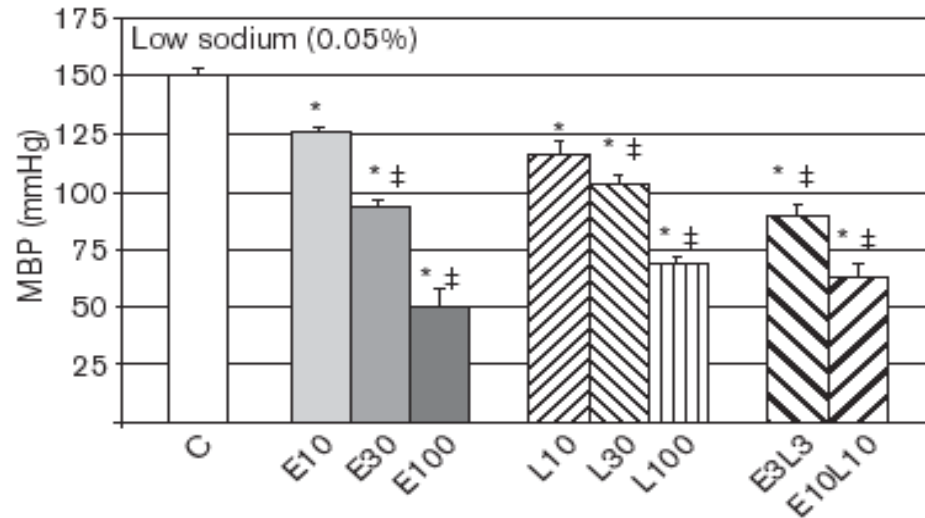
# ONTARGET - Side effects

## Reasons for permanently stopping medications

	<b>Ramipril n = 8576</b>	<b>Ramipril + Telmisartan n = 8502</b>	<b>Ramipril vs Ram. + Telm. RR</b>	<b>p</b>
Hypotension	149	406	2.75	<0.0001
Syncope	15	29	1.95	0.03
Cough	360	392	1.10	0.19
Diarrhea	12	39	3.28	0.0001
Renal impairment	60	94	1.58	0.005
Ang. discontinuation	2099	2495	1.20	<0.0001



# Hemodynamic effects of the RAS blockade in SHR

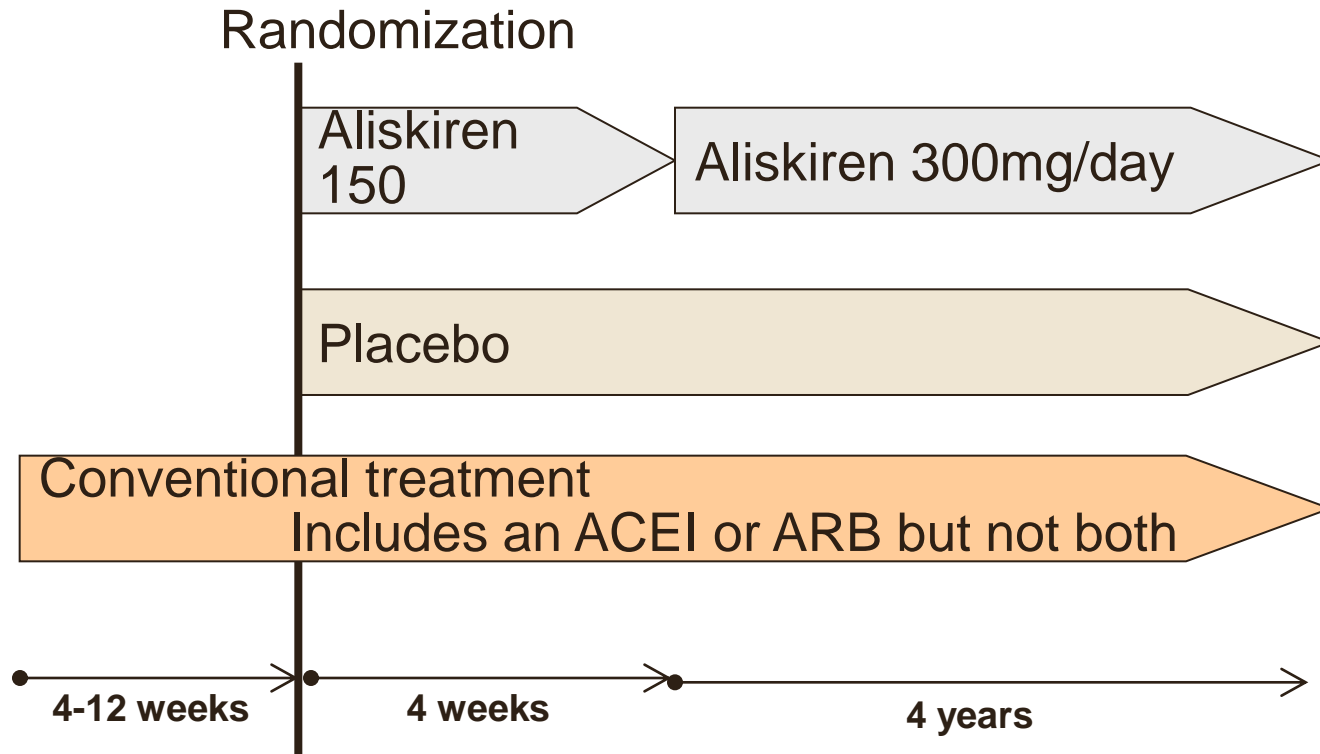


Group	Plasma creatinine (nmol/ml)
Control	31 ± 1
Enalapril 10	32 ± 1
Enalapril 30	58 ± 8 *
Losartan 10	23 ± 1
Losartan 30	23 ± 2 *
Enalapril 10 + Losartan 10	133 ± 16 **

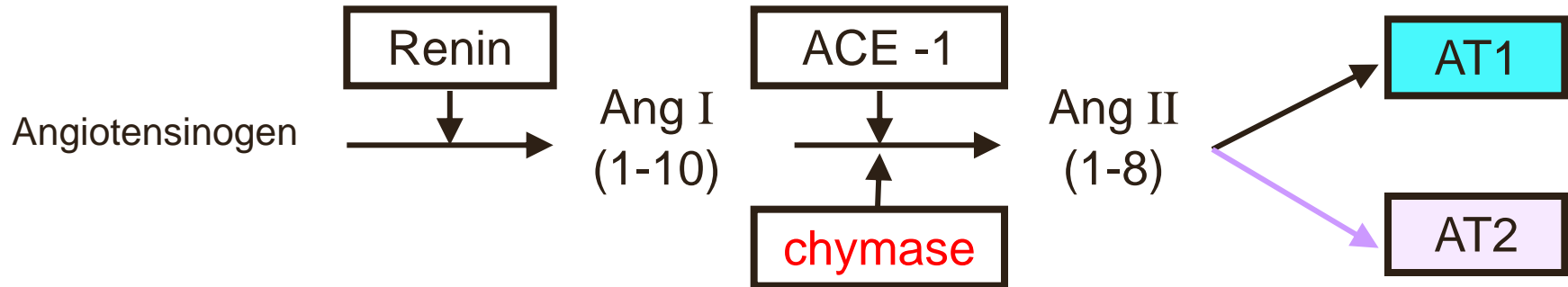
# ALTITUDE

Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal disease Endpoints

8600 patients, 48 months of follow-up



# A more accurate but more complex view of the circulating and tissue RAS



AT1 : “Classical” actions of Ang II

AT2 : Opposing effects to Ang II

Antiproliferative, VD, antifibrotic

**AT2 agonists** C21

# Emerging drugs inhibiting the RAS

Compound	Compagny	Development phase	Mechanism of action
LCZ696	Novartis	III ongoing	ATI receptor and NEP inhibitor (ARNI)
PS433540	Ligand pharmaceuticals	II completed	ATI and ETA antagonist (DARA)
TRV-120027	Trevena	III ongoing	$\beta$ -Arrestin-biased ATI ligand
LCI699	Novartis	III ongoing	Aldo synthase inhibitor

From Steckelings UM et al., Expert Opinion, Emerging Drugs 2011

# Conclusions

- 1- Les différents composants du SRA proviennent de gènes ancestraux (mutations, duplication génique, ...)
- 2- La constitution d'un système rénine intégré est apparue avec l'ère des vertébrés (500 millions d'années)
- 3- Rôle primordial du SRA dans l'adaptation au passage mer-terre, dans l'adaptation à la chaleur, à la rareté du sel
- 4- Rôle essentiel du SRA dans la régulation du milieu intérieur, la fonction CV et rénale chez les vertébrés
- 5- A l'origine de l'humanité, des variants géniques du SRA ont pu constituer un avantage sélectif
- 6- l'inactivation de l'un quelconque des gènes du SRA est létal durant la vie fœtale
- 7- Le blocage total du SRA peut être bénéfique dans certains cas mais est aussi potentiellement dangereux