

Paris, le 29 janvier 2010

**Information presse**

## Découverte d'une nouvelle cible d'intérêt thérapeutique dans l'hypertension artérielle

Des chercheurs de l'unité Inserm 915 « Institut du thorax » à Nantes ont mis en évidence le rôle d'une nouvelle protéine dans l'hypertension artérielle : l'Arhgef1. Impliquée dans le système rénine-angiotensine-aldostérone, à l'origine de nombreuses pathologies vasculaires, Arhgef1 est une cible potentielle pour l'émergence de nouveaux traitements. Les travaux de ces scientifiques, déjà en ligne, paraissent dans le journal *Nature Medicine* du 4 février 2010.

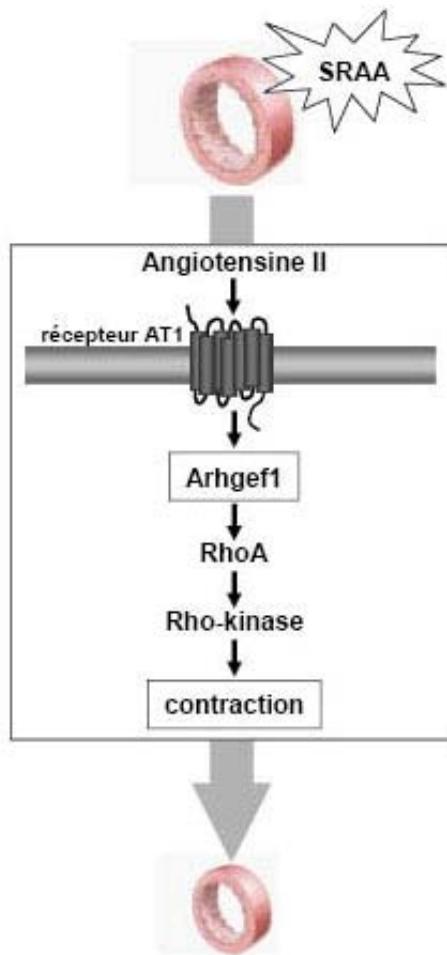
Les maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, insuffisance cardiaque, artériopathies des membres inférieurs, insuffisance rénale...) représentent en France, comme dans bien d'autres pays développés, un enjeu majeur de santé publique. L'hypertension artérielle (HTA) est le facteur de risque cardiovasculaire le plus important et le plus fréquent. Elle atteint 31 % de la population française adulte (18-74 ans) mais seulement 52 % des hypertendus sont au fait de leur HTA. Parmi eux, 82 % sont traités mais uniquement 50 % ont une pression artérielle contrôlée<sup>1</sup>. Ainsi, malgré des avancées thérapeutiques importantes au cours des dix dernières années, l'HTA reste aujourd'hui insuffisamment détectée, traitée et contrôlée.

Il est reconnu que l'HTA est due à une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques. Elle est associée à plusieurs changements physiologiques et biochimiques dans la paroi des artères mais les mécanismes moléculaires impliqués restent mal connus.

Le système hormonal rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est au centre des recherches en raison de son premier rôle démontré dans le développement et le maintien de l'hypertension artérielle. Le blocage de ce système est une stratégie thérapeutique incontournable dans le traitement de cette pathologie. C'est en inhibant la production ou les effets de l'angiotensine II, possédant un pouvoir vasoconstricteur puissant, que ce blocage est réalisé. Malgré cela, une inhibition insuffisante de ce système et la persistance d'une production d'angiotensine II expliquent l'échec partiel des traitements de l'HTA. L'enjeu des recherches en cours est donc de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, en particulier de bloquer plus efficacement le SRAA afin de mieux protéger les patients à haut risque cardio-rénal.

<sup>1</sup> Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) réalisés par l'Institut de Veille Sanitaire, BEH thématique 49-50 / 16 décembre 2008

Gervaise Loirand et son équipe de l'unité Inserm 915 « Institut du thorax », dirigé par Pierre Pacaud, à Nantes, viennent de découvrir le rôle indispensable d'une nouvelle protéine, Arhgef1, dans l'hypertension induite par l'angiotensine II. Ils ont démontré que des souris qui n'expriment pas cette protéine sont totalement résistantes à l'hypertension dépendante de l'angiotensine II. Arhgef1, activée par la stimulation du récepteur AT1, joue un rôle essentiel dans la vasoconstriction induite par l'angiotensine II : son absence entraîne la disparition de la contraction de la paroi artérielle en réponse à l'angiotensine II. Les scientifiques ont également totalement décodé les mécanismes moléculaires qui mettent en jeu Arhgef1.



L'angiotensine II, produite lors de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) active Arhgef1 dans les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle, via son récepteur AT1. L'activation de Arhgef1 produit à son tour l'activation de la protéine RhoA et de son effecteur Rho kinase pour induire la contraction de la paroi de l'artère. La vasoconstriction qui en résulte provoque l'élévation de la pression artérielle.

© Inserm, G. Loisand/U915

Cette protéine représente donc une nouvelle cible potentielle thérapeutique dont l'inhibition pourrait permettre d'optimiser le blocage du SRAA et d'interrompre également des mécanismes de synergie existant entre l'angiotensine II et d'autres molécules vasoactives telles que l'aldostérone.

Afin de valider ce nouveau concept, les chercheurs travaillent déjà avec un partenaire industriel pour développer des inhibiteurs de la protéine Arhgef1 utilisables comme médicament.

Ce travail a été soutenu par la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM).

## **Pour en savoir plus**

- **Source :**

*The Rho exchange factor Arhgef1 mediates the effects of angiotensin II on vascular tone and blood pressure*

Christophe Guilluy<sup>1,2,8</sup>, Jérémie Brégeon<sup>1,2,8</sup>, Gilles Toumaniantz<sup>1,2</sup>, Malvyne Rolli-Derkinderen<sup>1,2</sup>, Kevin Retailleur<sup>3</sup>, Laurent Loufrani<sup>3</sup>, Daniel Henrion<sup>3</sup>, Elizabeth Scalbert<sup>4</sup>, Antoine Bril<sup>4</sup>, Raul M Torres<sup>5</sup>, Stephan Offermanns<sup>6</sup>, Pierre Pacaud<sup>1,2</sup> & Gervaise Loirand<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Inserm, U915, Nantes, France.

<sup>2</sup>University of Nantes, l'institut du thorax, Nantes, France.

<sup>3</sup>Inserm, U771 and CNRS UMR6214, Faculté de Médecine Angers, France.

<sup>4</sup>Institut de Recherches Servier, Suresnes, France.

<sup>5</sup>Integrated Department of Immunology, University of Colorado, Denver, Colorado, USA.

<sup>6</sup>Department of Pharmacology, Max-Planck-Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim, Germany.

<sup>7</sup>CHU Nantes, l'institut du thorax, Nantes, France.

<sup>8</sup>These authors contributed equally to this work.

*Nature Medicine*, 4 Février 2010, online <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2079>

- **Contacts chercheurs :**

**Gervaise Loirand**

Unité Inserm 915 « Institut du thorax », Nantes.

Tél : 33 (0)2 28 08 01 16 / [gervaise.loirand@univ-nantes.fr](mailto:gervaise.loirand@univ-nantes.fr)

- **Contact presse :**

**Amélie Lorec** / Tél : +33 (0)1 44 23 60 73 / [presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)