

COMMUNICATION

Fibrose rénale: peut-elle être traitée ?

MOTS-CLÉS : DÉFAILLANCE RÉNALE CHRONIQUE. INSUFFISANCE RÉNALE. FIBROBLASTES. THÉRAPEUTIQUE

Can we treat Renal Fibrosis?

KEY-WORDS: KIDNEY FAILURE, CHRONIC. RENAL INSUFFICIENCY. FIBROBLASTS. THERAPEUTICS

Raphael KORMANN, Christos E CHADJICHRISTOS, and Christos CHATZIANTONIOU *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La prévalence de la maladie rénale chronique (MRC) est en augmentation continue dans le monde entier. Au cours de la dernière décennie, la caractérisation de nouveaux médiateurs de progression de la MRC et de cibles à visée thérapeutique a été au cœur de plusieurs investigations. Indépendamment de la cause initiale, la défaillance de la fonction rénale provient de l'expansion de la fibrose rénale qui résulte de la perturbation de l'équilibre entre des facteurs pro- et anti-fibrotiques. Dans cette revue, nous discutons le rôle des facteurs majeurs de la fibrose rénale et les nouveaux concepts thérapeutiques envisagés pour arrêter ou ralentir la MRC. Nous présentons aussi le rôle physiopathologique de deux nouveaux médiateurs potentiels de la maladie rénale, les protéines DDR-1 et la périostine dont le ciblage pourrait aboutir à de nouveaux traitements.

* INSERM UMR S1155, Tenon Hospital, Paris, France, Sorbonne Université, Paris, France

Tirés à part : Professeur Christos CHATZIANTONIOU, INSERM UMR-S1155, Bâtiment Recherche, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France ; e-mail : christos.chatziantoniou@upmc.fr
Article reçu le 22 mai 2017, accepté le 29 mai 2017

SUMMARY

Chronic kidney disease prevalence is continuously rising worldwide. Over the last decade, characterization of novel mediators of progression and targets for therapy of chronic kidney disease have been challenging for the scientific community. In renal diseases, independently from the initiating cause, the main structural alterations derive from the expansion of renal fibrosis which results from the impairment of a regulated balance between pro- and anti-fibrotic factors. In this review, we discuss the role of the major factors that prone renal fibrosis, both in experimental models and human diseases, as well as different therapeutic concepts to inhibit or reverse chronic renal disease. We also discuss the pathological roles of two new potential mediators of renal disease, DDR-1 and periostin that may be considered as major target for antifibrotic drugs to be introduced to therapeutic use.

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) représente un des problèmes majeurs de santé publique en France et dans le monde occidental en raison du vieillissement de la population, de la survie améliorée des patients atteints de maladies cardiovasculaires et de l'épidémie de diabète de type 2. La maladie rénale chronique peut être déclenchée par une variété de mécanismes incluant l'hypertension, le diabète ou des agressions ischémiques, immunologiques ou toxiques [1]. Ces maladies affectent différemment chacune des structures rénales incluant les vaisseaux rénaux, les glomérules et le compartiment tubulo-interstitiel, mais aboutissent toutes à une perte plus ou moins rapide des néphrons, unités fonctionnelles rénales. L'agression continue du parenchyme favorise l'inflammation chronique, qui empêche la réparation tissulaire adéquate, et participe au développement de la fibrose de ces différents compartiments et au déclin progressif de la fonction rénale. Ce déclin de la fonction rénale peut être ralenti par des thérapies basées principalement sur des inhibiteurs visant le système rénine-angiotensine (SRA) mais ils ne sont que partiellement actifs [2]. Ainsi, il est essentiel de développer des nouveaux traitements plus efficaces et spécifiques pour lutter contre l'insuffisance rénale chronique (IRC).

Il est actuellement accepté que le déclin progressif de fonction rénale est lié à l'accumulation anormale des composants de matrice extracellulaire (MEC), principalement des collagènes de type I, III ou IV, menant aux changements structurels observés dans tous les compartiments rénaux [3]. Dans des conditions normales, il existe un équilibre entre les agents ou les systèmes qui assurent la synthèse de la MEC et sa stabilisation et ceux qui favorisent sa dégradation. Au contraire, dans des conditions pathologiques, cet équilibre est altéré et la synthèse de composants de la MEC est renforcée sans compensation suffisante des systèmes de dégradation.

AGENTS FAVORISANT LA FIBROSE RÉNALE

De nombreuses protéines et voies de signalisation ont été identifiées comme jouant un rôle majeur dans les mécanismes délétères pro-fibrotiques. Parmi ceux-ci, l'angiotensine II (AngII) et le facteur- β de croissance de transformation (TGF- β) occupent une place prépondérante. Des facteurs de croissance alternatifs comme le facteur de croissance du tissu conjonctif (CTGF), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) ou le facteur de croissance épidermique (EGF) et leurs voies de signalisation ont aussi été identifiés comme des cibles possibles pour le traitement de la fibrose rénale.

— Ang II

Dans la plupart des maladies rénales, la surexpression d'AngII est étroitement liée à l'expression accrue d'autres facteurs pro-fibrosants, comme le TGF- β . Plusieurs études dans des modèles expérimentaux de néphropathies ont montré une amélioration spectaculaire après le traitement par des médicaments visant le SRA [4]. Par exemple, dans un modèle de néphropathie hypertensive par inhibition de la NO synthase, la fonction rénale est dramatiquement altérée après 4-6 semaines. La baisse de fonction rénale s'accompagne d'une expression exagérée du TGF- β , des collagènes I et IV, et une accumulation anormale de MEC dans les glomérules endommagés. À cette phase de la maladie, l'administration d'un antagoniste du récepteur de l'AngII pendant un mois normalise le phénotype cellulaire, et les paramètres structurels et fonctionnels rénaux, démontrant que la fibrose vasculaire rénale est encore réversible à ce stade. Le mécanisme de protection proposé est double : l'inhibition de la synthèse des composants de la MEC (en raison de l'inhibition de la voie de l'AngII/TGF- β) associée à une augmentation de la dégradation de la matrice liée à l'activation des metalloprotéinases 2 et 9. Des études supplémentaires ont confirmé la réversibilité de ce processus de fibrose après inhibition de l'AngII dans d'autres modèles [5]. Des études cliniques chez les patients atteints de néphropathies hypertensives et diabétiques ont démontré une efficacité rénoprotectrice des antagonistes de l'AngII (baisse de la microalbuminurie, ralentissement du déclin du débit de la filtration glomérulaire) [6-7]. Bien que ces études soient prometteuses, nous sommes très loin d'un arrêt de la progression, ou encore mieux d'un retour à la normale, ce qui est décevant lorsque l'on considère l'efficacité observée dans les modèles murins notamment.

— TGF- β

Le TGF- β est considéré comme un acteur majeur de la fibrose rénale. Le ciblage du TGF- β ou de ses voies de signalisation stoppe le développement de fibrose rénale dans différents modèles de néphropathie [8]. La stratégie initialement proposée consistait à bloquer l'action du TGF- β en utilisant la décorine, un glycoaminoglycane capable de le séquestrer, des anticorps bloquants ou des récepteurs solubles [8].

Cependant, cette stratégie est entachée de plusieurs effets secondaires indésirables amenant à son abandon chez l'homme [8].

Une étude récente a montré que le fresolimumab, un anticorps monoclonal humain qui inactive les trois isoformes du TGF- β , était bien toléré chez les patients atteints de hyalinose segmentaire et focale primitive [9]. D'autres bloqueurs du TGF- β comme la pirfenidone ont montré un effet anti-fibrosant dans la fibrose pulmonaire [10] et sont actuellement testés dans la néphropathie diabétique [11].

Des études récentes montrent que le TGF- β induit l'expression de plusieurs miRNA qui jouent un rôle pathologique dans l'inflammation et la fibrose dans plusieurs modèles de néphropathies [12, 13]. Étant donné la présence de miRNAs dans le sang et les échantillons urinaires de patients, plusieurs laboratoires pharmaceutiques développent actuellement des dispositifs thérapeutiques visant ces miRNAs pour lutter contre la progression de la fibrose rénale [14].

— CTGF

Le CTGF est apparu comme un facteur pro-fibrotique important, probablement associé à l'action du TGF- β [15]. Son expression est fortement augmentée dans plusieurs types de néphropathies: glomérulonéphrites à croissants ou hypertensives [16, 17]. Chez des patients diabétiques ayant une microalbuminurie, l'administration d'un anticorps anti-CTGF a diminué l'excrétion urinaire d'albumine [18]. Des essais cliniques chez les patients avec une hyalinose segmentaire et focale et avec un diabète de type 2 sont en cours [19]. Néanmoins, cette approche thérapeutique peut entraîner des complications liées à des effets secondaires favorisant l'hypertrophie et la fibrose cardiaque [20].

— EGF

L'activation de la voie de signalisation de l'EGF a été proposée comme un facteur profibrosant important. La surexpression spécifique rénale d'un dominant négatif du récepteur de l'EGF chez des souris a empêché le développement de la fibrose interstitielle après réduction néphronique ou administration d'Ang II [21, 22]. Des inhibiteurs de l'EGF récepteur ont été développés principalement comme traitement dans le cancer. Leur utilisation dans des études précliniques a inhibé la fibrose rénale et a protégé les animaux contre l'IRC dans des modèles de néphropathie hypertensive ou de glomérulonéphrites à croissants [23, 24]. Cependant, l'inhibition de l'activation du récepteur de l'EGF semble avoir des effets délétères dans des cas d'insuffisance rénale aigüe [25].

— PDGF

L'activation du PDGF est aussi associée à la fibrose rénale. La voie de signalisation du PDGF est impliquée dans la prolifération et la migration cellulaire, l'accumulation de la MEC, la production d'agents pro-inflammatoires dans plusieurs modèles de néphropathies expérimentales [26]. Les isoformes du PDGF sont augmentés chez

les patients souffrant de néphropathies diabétiques ou à dépôts mésangiaux d'IgA, ou encore dans les rejets du greffon rénal [26]. Comme avec l'EFG, des inhibiteurs du récepteur du PDGF, développés pour traiter certaines formes du cancer du colon et du sein, ont donné des résultats prometteurs dans des études précliniques [27]. Cependant, le manque d'une spécificité très sélective de ces agents et leurs effets secondaires comme l'insuffisance cardiaque ou la dysfonction de la glande thyroïde rendent leur utilisation dans une maladie chronique problématique [28].

NOUVEAUX MÉDIATEURS DE LA FIBROSE RÉNALE

L'émergence des nouvelles approches méthodologiques (transcriptomique différentielle, protéomique) combinées à l'utilisation des animaux génétiquement manipulés a permis d'approfondir les mécanismes de la fibrose et d'apporter des nouveaux éléments sur les mécanismes conduisant à la perte de la fonction rénale. Cela a permis la découverte et l'identification des agents pouvant être utilisés potentiellement comme bio-marqueurs ou cibles thérapeutiques de la MRC. Dans les paragraphes suivants, nous présentons deux de ces agents, le récepteur à Domaine Discoïdine I (DDR1) et la périostine, dont le rôle dans la progression de la fibrose rénale a été découvert dans notre laboratoire.

— DDR1

DDR1 est un récepteur transmembranaire de type tyrosine kinase qui se lie à tous les collagènes et est exprimé dans plusieurs types cellulaires et organes [30]. Ce récepteur est particulièrement intéressant car c'est le seul récepteur du collagène connu ayant une activité de signalisation intracellulaire. En effet, suite à la liaison avec les collagènes, le DDR1 est dimerisé, et après phosphorylation de ses domaines de tyrosine kinase, active des voies de signalisation comme la P38, Erk1/2, PI3, ou JNK [30]. Il est intéressant de noter que même si les collagènes sont très abondants dans l'organisme, DDR1 n'est pas activé dans des conditions physiologiques chez l'adulte. En revanche, DDR1 participe au développement embryonnaire et est impliqué dans la différenciation, la prolifération et la migration cellulaire [31]. Dans des conditions physiopathologiques, DDR1 est activé, par exemple au cours de l'inflammation, de la fibrose pulmonaire et de la migration tumorale [32-34].

Nous avons observé que les souris ayant une délétion génétique de DDR1 sont protégées de l'inflammation vasculaire et du développement de glomérulosclérose dans un modèle de néphropathie hypertensive [35]. Dans une autre étude utilisant le modèle de néphropathie chronique obstructive, par obstruction urétérale unilatérale, nous avons démontré que le DDR1 est important pour activer les macrophages et induire l'infiltration inflammatoire au sein de la fibrose interstitielle [36]. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant le modèle Alport chez la souris, dans lequel la délétion du DDR1 a retardé le développement de la fibrose en inhibant les voies de NF- κ B, Il-6, et TGF- β [37]. Récemment, nous avons montré que l'expres-

sion de DDR1 était fortement induite dans un modèle de glomérulonéphrite à croissants et que sa délétion préservait la fonction et la structure rénale et prolongeait la survie [38]. Cette activation du DDR1 était associée à un rétrocontrôle positif avec l'activation de l'IL-1 β et conduisait à un phénotype pro-inflammatoire de podocytes glomérulaires. Même si l'événement moléculaire conduisant à l'activation du DDR1 n'est pas encore identifié, ce récepteur peut être une cible très prometteuse vis-à-vis de la progression de l'inflammation et de la fibrose rénale. En effet, l'inhibition de l'expression spécifique de DDR1 en administrant des oligonucléotides antisens *in vivo* a diminué l'inflammation rénale et la protéinurie et a protégé la fonction et la structure rénale dans ce modèle de glomérulonéphrite [39]. Il est intéressant de noter que, dans des biopsies de patients atteints de néphropathie lupique, DDR1 a été détecté dans les glomérules, confortant le rationnel pour l'utilisation pharmacologique d'inhibiteurs de ce récepteur chez l'homme [40].

L'activation du DDR1 peut être bloquée soit en ciblant le site de liaison avec les collagènes soit en inhibant la phosphorylation des tyrosine kinases. Récemment, une étude a rapporté la stratégie de synthèse des inhibiteurs de DDR1, qui sont des dérivés pyrazolopyrimidine et ont une affinité sélective pour les tyrosines kinases de DDR1, et aucune pour 455 autres kinases testées. Parmi ces composés, certains peuvent être administrés par voie orale et inhibent la prolifération des cellules cancéreuses ayant une expression élevée de DDR1 [40]. En revanche, une autre étude a rapporté que d'autres inhibiteurs DDR1, capables d'inhiber la phosphorylation du DDR1, ne sont pas capables d'inhiber la prolifération tumorale dans certaines lignées cancéreuses, suggérant que bloquer uniquement l'activité des kinases de DDR1 pourrait ne pas être suffisant [41]. Toutes ces études ouvrent la voie vers une amélioration de la synthèse des inhibiteurs spécifiques du DDR1 et offrent des nouvelles possibilités de traitement contre la MRC.

— Périostine

La périostine est une protéine extracellulaire qui peut interagir avec des composants de la MEC comme la fibronectine ou la tenascine, et peut également lier des récepteurs cellulaires tels que les intégrines pour induire l'activation des voies PI3, Akt ou Erk1/2 [42]. Comme DDR1, la périostine est fortement exprimée pendant le développement tandis que son expression dans des tissus chez l'adulte est négligeable. L'AngII induit l'expression de la périostine dans certains modèles de cardiopathies expérimentales [42]. D'autres études ont montré que la périostine peut réguler la formation des fibres du collagène de type I et influencer ainsi les propriétés biomécaniques du tissu conjonctif [43]. Il est intéressant de noter que, des souris n'exprimant pas la périostine sont protégées contre la fibrose cardiaque dans un modèle d'infarctus du myocarde [44]. Plusieurs études récentes ont démontré que l'expression de la périostine est associée à l'inflammation, la fibrose et la prolifération cellulaire et peut être utilisée comme marqueur diagnostique ou cible thérapeutique dans plusieurs conditions pathologiques comme le cancer et l'asthme [45-46].

Dans le rein, nous avons montré que la périostine est induite *de novo* de façon focale dans le compartiment rénal initialement affecté dans plusieurs modèles de néphropathies expérimentales. En particulier, la périostine est exprimée dans les vaisseaux rénaux au cours de la néphropathie hypertensive [47], le tubule distal dans le modèle de l'obstruction urétérale unilatérale [48], ou dans les podocytes au cours de la glomérulonéphrite à croissants [49]. Son taux d'expression est directement corrélé à la dégradation de la fonction et des structures rénales, tandis qu'une diminution de la synthèse de la périostine a été observée quand les animaux répondaient positivement à une thérapie. D'autres auteurs ont observé que l'expression de la périostine était corrélée au degré des lésions dans des biopsies des patients avec hyalinose segmentaire et focale ou néphrite lupique [50].

Plus récemment nous avons montré que la périostine peut être aussi une cible thérapeutique de l'IRC. Nous avons montré que la périostine se lie aux intégrines pour activer plusieurs voies intracellulaires conduisant à l'inflammation, la prolifération cellulaire et la fibrose [48, 49].

En revanche, l'utilisation des animaux ayant une délétion génétique de la périostine ou l'administration des oligonucléotides bloquant son expression a protégé les reins du développement de l'IRC. L'ensemble de ces résultats montre que la périostine a non seulement le potentiel d'être un marqueur reflétant les altérations de la fonction rénale mais peut être aussi une cible thérapeutique. Des études sont actuellement en cours pour valider des tests diagnostiques et synthétiser des inhibiteurs spécifiques de la périostine.

Le tableau 1 regroupe l'ensemble des facteurs suscités, et décrit leurs caractéristiques principales et leurs mécanismes d'actions supposés (Table 1).

CONCLUSION

Malgré des années d'utilisation et l'expérience accumulée autour des antagonistes du SRA, nous ne sommes pas encore capables de stopper la progression de l'IRC. Des thérapies qui ont suscité l'espoir et qui sont basées sur le blocage de la signalisation des différents facteurs de croissance (TGF- β , EGF, PDGF) ont montré des limites et des effets secondaires importants rendant leur utilisation problématique. L'espoir est actuellement porté par la découverte des nouveaux médiateurs de l'IRC disposant des caractéristiques suivantes: agents ne participant à une fonction importante chez l'adulte, activés localement et uniquement dans des conditions pathologiques, et faciles à cibler (récepteurs membranaires, protéines circulantes). Le DDR1 et la périostine en sont des exemples typiques. Dans un futur proche nous verrons si l'espoir qu'ils suscitent pourra être traduit dans des thérapies efficaces de l'IRC.

Nom	Caractéristiques	Produit par	Récepteur(s) connu(s) et mode d'action	Régulation	Effets sur les cellules cibles dans les maladies rénales chroniques
Transforming Growth Factor β (TGFβ)	Facteur de croissance. Forme latente inactive stockée dans le tissu cible, associée à LAP (Latency-Associated Peptide).	Toutes les cellules résidentes rénales	Fixe le récepteur de type II du TGF β , qui recrute le type I. Active la voie SMAD par phosphorylation, ainsi que les voies non SMAD : TAB/TAK1 et Ras/Raf/MEK/ERK	De très nombreux stimuli d'agression entraînent la production de TGF β par les cellules résidentes rénales	Production de matrice extra-cellulaire, transdifférenciation épithélio-mésenchymateuse épithélio-endothéliale, différenciation des cellules inflammatoires, dont transition M1/M2 des macrophages, apoptose des podocytes/cellules endothéliales/cellules tubulaires et prolifération des fibroblastes/cellules mésangiales/myofibroblastes
Angiotensine II (AngII)	Système rénine-Angiotensine-Aldostérone	Produit après clivage de l'angiotensinogène en angiotensine I par la rénine, puis conversion de l'angiotensine I en angiotensine II après action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.	Fixe le récepteur à l'angiotensine de type 1 (AT1) et le 2 (AT2). Active les voies ERK1/2 et MAPKinases, la voie TGF β , production de cytokines pro-inflammatoires	L'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) peut dégrader l'angiotensine I et II, et médier des effets anti-inflammatoires inverses des effets de l'AngII.	Vasoconstriction des artérioles rénales, dysfonction endothéliale, effets pro-thrombotiques, pro-inflammatoires, et profibrotiques et prolifératifs, synthèse de collagène

<p>Connective Tissue Growth Factor (CTGF)</p>	<p>Appartient à la famille des " Extracellular Matrix (ECM) associated signaling proteins "</p>	<p>Les cellules résidentes rénales</p>	<p>Lie les intégrines, les protéoglycane heparan sulfate et les récepteurs aux lipoprotéines de faible densité. Lie également la fibronectine, augmente l'activité du TGFβ, augmente la production et l'activité des intégrines, du VEGF; inhibe les protéines anti-fibrotiques telles que BMP7 et BMP4</p>	<p>Principalement induit par le TGFβ</p>	<p>Renforce l'activité du TGFβ sur les cellules mesenchymateuses (fibroblastes, cellules mesangiales). Autres effets possibles sur l'inflammation en cours d'étude.</p>
<p>Epidermal Growth Factor (EGF)</p>	<p>Facteur de croissance. Système complexe avec plusieurs ligands initialement inactifs, secondairement clivés, libérés et activés par des métalloprotéinases, et interagissant de manière autocrine, paracrine et endocrine avec plusieurs types de récepteurs possibles selon les cellules concernées.</p>	<p>Les cellules résidentes rénales (récepteurs différemment exprimés selon les portions du néphron)</p>	<p>Il existe 4 types de récepteurs à l'EGF, qui s'homodimérisent ou s'hétérodimérisent et s'activent par autophosphorylation (activité tyrosine kinase). L'effet dépend de la combinaison ligand-récepteur : activation des voies MAPK/ERK, PI3K/Akt and JAK/STAT</p>	<p>Activé dans le développement, la physiologie et la réparation rénale.</p>	<p>En condition physiologique : Homéostasie du sodium, calcium et du magnésium. Dans les maladies rénales chroniques : augmente l'expression et active le TGFβ, entraîne le blocage du cycle cellulaire des cellules épithéliales tubulaires en phase G2/M, augmente l'infiltrat inflammatoire et la production de cytokines pro-inflammatoires délétères.</p>

<p>Platlet Derived Growth Factor (PDGF)</p>	<p>Facteur de croissance (5 dimères différents)</p>	<p>Les cellules mesenchymateuses (cellules mésangiales, fibroblastes, pericytes, cellules musculaires lisses artérielles) en condition physiologique mais également les cellules épithéliales tubulaires en cas d'agression rénale</p>	<p>Lie les récepteur au PDGFs (trois dimères possibles). L'effet dépend de la combinaison ligand-récepteur : activation des voies Jak/STAT, PI3K, PLC-γ ou RAS-MAPK.</p>	<p>Nécessaire au développement rénal. Activé et produit par les cellules résidentes rénales après agression. CCN3 inhibiteur de l'action des PDGFs.</p>	<p>Prolifération, Migration et survie des cellules mésangiales, favorisant la glomérulosclérose. Effets possibles sur la prolifération des fibroblastes et activation en myofibroblastes. Remodelage vasculaire et athérosclérose.</p>
<p>Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1)</p>	<p>Récepteur des collagènes</p>	<p>Produit au niveau de la membrane basale des cellules résidentes agressées (tubulaires épithéliales et podocytes notamment) / Effets direct sur les cellules inflammatoires infiltrantes (macrophages) ?</p>	<p>Dimérisation après liaison au collagène et phosphorylation des domaines tyrosine kinase. Active les voies P38, Erk1/2, PI3K, ou JNK</p>	<p>Inconnue. Activé dans les cellules subissant un stress (selon le modèle)</p>	<p>Activation de voies de signalisations intracellulaires pro-inflammatoires délétères.</p>
<p>Pertostin</p>	<p>Appartient à la famille des " Extracellular Matrix (ECM) associated signaling proteins "</p>	<p>Sécrété dans l'interstitium par les cellules résidentes rénales agressées : tubules, cellules mésangiales, podocytes, cellules musculaires lisses des vaisseaux artérielles</p>	<p>Lie les intégrines, notamment αVβ3. Active les voies de signalisation FAK, AKT, ERK.</p>	<p>Expression activée par le NF-κB et par le TGFβ <i>in vitro</i>.</p>	<p>Activation de voies de signalisations intracellulaires pro-inflammatoires délétères. Augmente la production de collagène par les cellules mésangiales. Limite la survie podocytaire. Augmente l'infiltrat inflammatoire, notamment macrophagique et lymphocytaire.</p>

RÉFÉRENCES

- [1] Dussaule JC, Guerrot D, Huby AC, Chadjichristos C, Shweke N, Boffa JJ, et al. The role of cell plasticity in progression and reversal of renal fibrosis. *Int J Exp Pathol* 2011;92:151-57.
- [2] Lozano R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
- [3] Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:684-96.
- [4] Boffa JJ, Ying L, Placier S, Stefanski A, Dussaule JC, and Chatziantoniou C. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: Role of angiotensin II receptor antagonism and metalloproteinases. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1132-44.
- [5] Adamczak M, Gross ML, Krtil J, Koch A, Tyralla K, Amann K et al. Reversal of glomerulosclerosis after high-dose enalapril treatment in subtotaly nephrectomized rats.
- [6] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al., Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
- [7] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al., Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869
- [8] Dussaule JC, Chatziantoniou C. Reversal of renal disease: is it enough to inhibit the action of angiotensin II? *Cell Death Differ* 2007;14:1343-49.
- [9] Trachtman H, Fervenza FC, Gipson DS, Heering P, Jayne DR, Peters H, et al. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF- β antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2011;79:1236-43.
- [10] King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92
- [11] Sharma K, Cho M, Pflueger A, Dunn SR, Francos B, Sharma S, et al. Donohue M, Ramachandrarao S, Xu R, Fervenza FC, Kopp JB. Pirfenidone for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1144-51.
- [12] Zhong, X., Chung, A. C. K., Chen, H.-Y., Meng, X.-M., and Lan, H. Y. Smad3-Mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1668-1681.
- [13] Li, R., Chung, A. C., Dong, Y., Yang, W., Zhong, X., and Lan, H. Y. The microRNA miR-433 promotes renal fibrosis by amplifying the TGF-beta/Smad3-Azin1 pathway. *Kidney Int* 2013; 84:1129-1144.
- [14] Argyropoulos, C., Wang, K., McClarty, S., Huang, D., Bernardo, J., Ellis, D., et al. Urinary microRNA profiling in the nephropathy of type 1 diabetes. *PLoS ONE* 2013;8:e54662.
- [15] Bradham, D. M., Igarashi, A., Potter, R. L. and Grotendorst, G. R. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10. *J Cell Biol* 1991;114:1285-94.
- [16] Kanemoto, K. et al. Connective tissue growth factor participates in scar formation of crescentic glomerulonephritis. *Lab Invest* 2003;83:1615-25.
- [17] Ito, Y. et al. Involvement of connective tissue growth factor in human and experimental hypertensive nephrosclerosis. *Nephron Exp Nephrol* 2011;117:e9-e20.

- [18] Adler, S. G. et al. Phase I study of anti-CTGF monoclonal antibody in patients with diabetes and microalbuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1420-28.
- [19] Kok HM, Falke LL, Goldschmeding R, Nguyen TQ. Targeting CTGF, EGF and PDGF pathways to prevent progression of kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:700-11.
- [20] Yoon, P. O. et al. The opposing effects of CCN2 and CCN5 on the development of cardiac hypertrophy and fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2010;49:294-303.
- [21] Terzi, F. et al. Targeted expression of a dominantnegative EGF-R in the kidney reduces tubulointerstitial lesions after renal injury. *J Clin Invest* 2000;106:225-34.
- [22] Lautrette, A. et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med* 2005;11:867-74.
- [23] François, H. et al. Prevention of renal vascular and glomerular fibrosis by epidermal growth factor receptor inhibition. *FASEB J* 2004;18:926-28.
- [24] Bollée, G. et al. Epidermal growth factor receptor promotes glomerular injury and renal failure in rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Nat Med* 2011;17:1242-50.
- [25] He, S., Liu, N., Bayliss, G. & Zhuang, S. EGFR activity is required for renal tubular cell dedifferentiation and proliferation in a murine model of folic acid-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304:F356-66.
- [26] Boor P, Ostendorf T, Floege J. PDGF and the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29 Suppl 1:i45-i54.
- [27] Iyoda, M. et al. Imatinib suppresses cryoglobulinemia and secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:68-77.
- [28] Hartmann, J. T., Haap, M., Kopp, H. G. & Lipp, H. P. Tyrosine kinase inhibitors-a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr. Drug Metab* 2009;10:470-81.
- [29] Vogel WF, Abdulhussein R, Ford CE. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function. *Cell Signal* 2006;18:1108-16.
- [30] Vogel W, Gish GD, Alves F et al. The discoidin domain receptor tyrosine kinases are activated by collagen. *Mol Cell* 1997;1:13-23.
- [31] Curat CA, Vogel WF. Discoidin domain receptor 1 controls growth and adhesion of mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2648-56.
- [32] Matsuyama W, Faure M, Yoshimura T. Activation of discoidin domain receptor 1 facilitates the maturation of human monocyte-derived dendritic cells through the TNF receptor associated factor 6/TGF-betaactivated protein kinase 1 binding protein 1 beta/p38 alpha mitogenactivated protein kinase signaling cascade. *J Immunol* 2003;171:3520-32.
- [33] Avivi-Green C, Singal M, Vogel WF. Discoidin domain receptor 1-deficient mice are resistant to bleomycin-induced lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:420-27.
- [34] Franco C, Britto K, Wong E et al. Discoidin domain receptor 1 on bone marrow-derived cells promotes macrophage accumulation during atherogenesis. *Circ Res* 2009;105: 1141-48.
- [35] Flamant M, Placier S, Rodenas A et al. Discoidin domain receptor 1 null mice are protected against hypertension-induced renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3374-81.
- [36] Guerrot D, Kerroch M, Placier S et al. Discoidin domain receptor 1 is a major mediator of inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy. *Am J Pathol* 2011;179:83-91.
- [37] Gross O, Girgert R, Beirowski B et al. Loss of collagen-receptor DDR1 delays renal fibrosis in hereditary type IV collagen disease. *Matrix Biol* 2010;29:346-56.
- [38] Kerroch M, Guerrot D, Vandermeersch S et al. Genetic inhibition of discoidin domain receptor 1 protects mice against crescentic glomerulonephritis. *FASEB J* 2012;26:4079-91.

- [39] Kerroch M, Alfieri C, Dorison A, Boffa JJ, Chatziantoniou C, Dussaule JC. Protective effects of genetic inhibition of Discoidin Domain Receptor 1 in experimental renal disease. *Sci Rep* 2016;6:21262.
- [40] Gao M, Duan L, Luo J, Zhang L, Lu X, Zhang Y, Zhang Z, Tu Z, Xu Y, Ren X, Ding K. Discovery and optimization of 3-(2-(Pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)ethynyl)benzamides as novel selective and orally bioavailable discoidin domain receptor 1 (DDR1) inhibitors. *J Med Chem* 2013;56:3281-95.
- [41] Kim HG, Tan L, Weisberg EL, Liu F, Canning P, Choi HG, et al. Discovery of a Potent and Selective DDR1 Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor. *ACS Chem Biol* 2013;8:2145-50.
- [42] Li L, Fan D, Wang C et al. Angiotensin II increases periostin expression via Ras/p38 MAPK/CREB and ERK1/2/TGF- β 1 pathways in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res* 2011;91:80-89.
- [43] Norris RA, Damon B, Mironov V et al. Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the biomechanical properties of connective tissues. *J Cell Biochem* 2007;101:695-711.
- [44] Oka T, Xu J, Kaiser RA et al. Genetic manipulation of periostin expression reveals a role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling. *Circ Res* 2007;101:313-21.
- [45] Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365:1088-98.
- [46] Liu GX, Xi HQ, Sun XY, Wei B. Role of periostin and its antagonist PNDA-3 in gastric cancer metastasis. *World J Gastroenterol* 2015;21:2605-13.
- [47] Guerrot D, Dussaule JC, Mael-Ainin M et al. Identification of periostin as critical marker of progression/reversal of hypertensive nephropathy. *PLoS ONE* 2012;7:e31974.
- [48] Mael-Ainin M, Abed A, Conway S, Dussaule JC, Chatziantoniou C. Inhibition of Periostin expression protects against the development of renal inflammation and fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1724-36.
- [49] Prakoura N, Kavvadas P, Kormann R, Dussaule JC, Chadjichristos CE, Chatziantoniou C. NF κ B-Induced Periostin Activates Integrin- β 3 Signaling to Promote Renal Injury in GN. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1475-1490
- [50] Sen K, Lindenmeyer MT, Gaspert A et al. Periostin is induced in glomerular injury and expressed de novo in interstitial renal fibrosis. *Am J Pathol* 2011;179:1756-67.

