

3. Boczkowski J, Lanone S, Ungureanu-Longrois D, Danialou G, Fournier T, Aubier M with the technical assistance of Mechighel P. Induction of diaphragmatic nitric oxide synthase after endotoxin administration in rats. Role on diaphragmatic contractile dysfunction. *J Clin Invest* 1996; 98: 1550-9.
4. Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Okada I, Simmons W, Kobzik L, Lowenstein C, Kunkel S, Michel T, Kelly R, Smith T. Contractile responsiveness of ventricular myocytes to isoproterenol is regulated by induction of nitric oxide synthase activity in cardiac microvascular endothelial cells in heterotypic primary culture. *Circ Res* 1995; 77: 486-93.
5. Van Surell C, Boczkowski J, Pasquier C, Du Y, Franzini E, Aubier M. Effects of N-acetylcysteine on diaphragmatic function and malondialdehyde content in *E. coli* endotoxemic rats. *Am Rev Resp Dis* 1992; 146: 730-4.
6. Beckman J, Beckman T, Chen J, Marshall P, Freeman B. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1620-4.
7. Viner R, Huhmer A, Bigelow D, Schoneich C. The oxidative inactivation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase by peroxynitrite. *Free Rad Res* 1996; 24: 243-59.
8. Cassina A, Radi R. Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrite on mitochondrial electron transport. *Arch Biochem Biophys* 1996; 328: 309-16.

CERLIB

3^{es} Conférences de Recherche Hivernales
9-14 mars 1997

Les Arcs 1800

Latitudes/l'Hôtel du Golf Les Arcs 1800
73700 Bourg-St-Maurice - France
Tél.: (33) 04 79 41 43 34
Fax: (33) 04 79 07 34 28

9-10 mars

Proteins and free radicals, from radical enzymes to damages
Marc Fontecave - Jean-Louis Pierre

11-12 mars

Oxidative effects of radiations on biomolecules and cells
Jean Cadet - Jean-Claude Beani

13-14 mars

Oxidative Stress and apoptosis
Alain Favier - Jacques Mathieu

Pour tout renseignement
sur le CERLIB, contacter:

**Arlette Alcaraz - Laboratoire
de Biochimie C - CHU Grenoble BP 217
38043 Grenoble Cedex 9**
Tél.: (33) 04 76 76 57 54
Fax: (33) 04 76 76 56 64
CERLIB@ujf-grenoble.fr

■■■■ FGF et hypertension artérielle.

On n'avait encore jamais rapporté d'état pathologique à une concentration basse de FGF (*fibroblast growth factor*). L'équipe de Cuevas (Madrid, Espagne) propose aujourd'hui que le manque de FGF serait à l'origine de l'hypertension artérielle des rats spontanément hypertendus (rats SH). Cette équipe avait observé il y a quelques années que l'injection systématique de ces facteurs en concentration extrêmement faible (<1 nmol/kg) entraînait une vasodilatation aiguë qui pouvait être prévenue par les inhibiteurs de synthèse du monoxyde d'azote (NO) [1]. Ils ont poursuivi leurs études sur les rats SH [2]. Cette souche de rats Wistar-Kyoto a été développée en croisant entre eux des sujets spontanément hypertendus, jusqu'à obtenir une souche à hypertension artérielle stable; elle s'est révélée un bon modèle de l'hypertension artérielle essentielle humaine du fait de son développement progressif, accompagné d'anomalies neuro-endocriniennes qui pourraient être en cause dans le maintien de l'élévation de pression. Mais ce qui déclenche initialement l'hypertension lorsque le rat à 2-3 mois est resté mystérieux. Étudiant l'effet vasodilatateur des FGF sur ces animaux, les auteurs ont observé qu'une injection de aFGF purifié entraînait une baisse immédiate de la pression artérielle, suivie d'une remontée à son niveau antérieur dans l'heure suivante; mais, fait très surprenant, le lendemain la pression était à nouveau basse et ne remontait que très progressivement, retrouvant son niveau initial au bout de huit jours. Cet effet de longue durée, observé chez les rats SH tant jeunes (5 mois) qu'âgés (14 mois) était absent chez les animaux témoins. Le FGF injecté en bolus disparaît rapidement de la circulation, séquestré par les héparinoïdes à la surface de l'endothélium vasculaire. Il pouvait donc être capté par l'endothélium et compenser un déficit. C'est ce qui apparaît sur les coupes vasculaires où

le FGF est détecté par immunohistochimie. Le FGF, déjà en très faible quantité dans l'endothélium vasculaire des rats SH de 5 mois, diminue avec l'âge et est quasiment absent avant traitement chez les rats SH de 18 mois. Après injection de FGF, on observe son accumulation à la surface de l'endothélium, de même qu'après transfert de son gène. Le mécanisme de baisse de la pression artérielle en présence de FGF fait intervenir la synthèse de NO synthase endothéliale constitutive (ecNOS) et la production de NO. L'abondance de ecNOS dans l'endothélium est corrélée très étroitement à celle du FGF: faible chez le rat SH de 5 mois, à l'état de trace chez le rat SH de 18 mois, elle se normalise sous l'effet du FGF. Le dysfonctionnement endothélial chez les rats SH serait donc lié au manque de ecNOS dont la synthèse dépend du FGF. En l'absence de régulation par le NO, la résistance vasculaire chez ces animaux est extrêmement sensible aux amines adrénérgiques. Cette sensibilité disparaît après traitement par le FGF qui restaure la présence de ecNOS. Sans doute le rôle trophique du FGF ne s'arrête-t-il pas à la synthèse de ecNOS et ce facteur mitogène stimule-t-il la synthèse d'autres protéines, mais c'est la ecNOS qui semble jouer un rôle central dans la vasomotricité et la trophicité de la paroi artériolaire [3-5]. L'avenir dira si on a trouvé là le véritable orchestrateur de la vasomotricité et des expériences de transfection du gène de FGF devraient permettre l'étude à plus long terme de ce système. Encore des projets de thérapie génique en vue...

[1. Cuevas P, *et al. Science* 1991; 254: 1208-10.]

[2. Cuevas P, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11996-2001.]

[3. Corvol P. *Med Sci* 1993; 9: 1031-3.]

[4. Corvol P, *et al. Med Sci* 1993; 9: 1050-61.]

[5. Michel J, Arnal J. *Med Sci* 1993; 9: 1061-7.]