

Compte-rendus des boursiers de la 2nde réunion jointe franco-allemande sur NO (Hambourg, Allemagne, 5-7 octobre 2006)

Xavier Loyer : NO et NOS neuronale (NOS1)

Ø Tout d'abord une très belle lecture concernant la biologie des NOSs par H Kleinert (*Department of Pharmacology, Johannes Gutenberg University, Mainz*) qui a rappelé la biologie de la NOS neuronale. Cette lecture consistait en une revue générale des trois isoformes des NOS avec une description de leurs régulations spécifiques ainsi que de leur biologie. Ainsi, nous avons pu apprécier une très belle synthèse de la biologie moléculaire de la NOS neuronale ainsi que des mécanismes contrôlant son expression et son activité.

Ø Orlando et al (*Institute of Medical neurobiology, Otto von Guericke University, Magdeburg*) présentaient une communication affichée qui portait sur l'étude des enzymes impliquées dans la synthèse des catécholamines chez la souris déficiente en NOS neuronale. Ce travail démontre qu'en réponse à un stress (nage forcée), les souris déficientes en NOS1 présentent un profil de sécrétion de catécholamines différent de celui des souris sauvages. En effet, les souris sauvages présentent une augmentation de la synthèse d'adrénaline dès 15 minutes post stress pour revenir à des valeurs basales à 60 minutes post stress. À l'opposé les souris déficientes en NOS1 présentent une diminution de la synthèse d'adrénaline des 15 min post stress pour présenter une augmentation à 60 minutes post stress. Concernant la synthèse de noradrénaline, la souris déficiente en NOS 1 présente une tendance à synthétiser plus de noradrénaline que les souris sauvages et ceci indépendamment du temps post stress. Les auteurs montrent également une différence d'expression d'une des trois enzymes clés de la synthèse des catécholamines, à savoir la phenylethanolamine N-méthyltransferase. Elle est significativement diminuée chez la souris déficiente en NOS1 comparativement aux souris sauvages. Ainsi Orlando et al suggère qu'en réponse à un stress, le NO dérivé de NOS1 stimule préférentiellement la synthèse d'adrénaline versus la noradrénaline.

Ø Fatima et al (*Institute of Medical neurobiology, Otto von Guericke University, Magdeburg*) présentaient une communication affichée concernant la NOS neuronale et l'ocytocine des cellules du noyau supra optique chez le rat déficient en vasopressine. Ces rats sont classiquement utilisés comme un modèle expérimental de diabète insipide. Les auteurs montrent une augmentation du nombre ainsi que de la co-localisation de neurones positifs pour la NOS1 et l'ocytocine au niveau du noyau supra optique chez le rat déficient en vasopressine comparé aux rats sauvages. À l'opposé, au niveau du noyau para ventriculaire, il n'existe aucune différence concernant le nombre et la co-localisation de la NOS1 et de l'ocytocine dans les deux génotypes considérés. Ainsi Fatima et al suggèrent que l'augmentation conjointe de neurones positifs pour la NOS1 et l'ocytocine au niveau du noyau supra optique pourrait être impliqué dans la réponse compensatrice à l'absence de vasopressine. Les auteurs suggèrent également que des analyses complémentaires doivent démontrer le rôle de la NOS1 dans cet effet compensateur.

Ø En compétition pour le prix des jeunes chercheurs, Xavier Loyer (*Centre de Recherche cardiovasculaire Lariboisière, INSERM U689, Paris*) présentait une communication orale portant sur le rôle de la NOS1 des cardiomyocytes dans le développement de l'insuffisance cardiaque. Le modèle expérimental a d'abord été décrit : une souris surexprimant de façon spécifique et conditionnelle la NOS1 au niveau du cardiomyocyte. Cette souris présente aucune différence de base avec les souris contrôles tant au niveau structurel qu'au niveau

fonctionnel évalué par échocardiographie bien que l'activité NOS1 soit trois fois plus élevée au niveau cardiaque. La souris transgénique NOS1 répond à une surcharge de pression induite par sténose de l'aorte ascendante par une hypertrophie cardiaque plus importante que les souris sauvages. La répression du transgène par la doxycycline prévient le sur-développement de l'hypertrophie qui reste alors équivalente à celle observée chez les souris sauvages. L'analyse fonctionnelle montre une dilatation des cavités cardiaque ainsi qu'une altération de la fonction chez la souris sauvage. À l'opposé, la souris transgénique présente une hypertrophie dite concentrique ainsi qu'un maintien de la fonction cardiaque. L'analyse des voies de signalisation impliquées montrent une activation de la voie pro-trophique (sur-expression de la calcineurine) associée à une inactivation plus marquée de la voie antitrophique (Gsk). Afin de démontrer le rôle de la NOS1 dans le processus hypertrophique, les auteurs ont utilisé la technologie de transfection de petits RNA pour réprimer spécifiquement l'expression de NOS1 dans des cardiomyocytes de rats nouveaux-nés. Les auteurs montrent ainsi que l'absence de NOS1 prévient le développement d'une hypertrophie induite par la phényléphrine. L'analyse des voies de signalisation montre que les voies impliquées sont les mêmes que celles démontrées *in vivo*, à savoir celles de la calcineurine et de la Gsk. Ainsi Loyer et al démontre pour la première fois le rôle pro trophique de la NOS1 et son implication dans le mécanisme adaptatif de l'hypertrophie cardiaque.

Ø La lecture de C Heymes (*Centre de Recherche cardiovasculaire Lariboisière, INSERM U689, Paris*) a fait l'état des connaissances actuelles sur le rôle de la NOS neuronale dans l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaque. C Heymes a rappelé que, tant en pathologie expérimentale qu'humaine, la NOS neuronale est significativement plus exprimée et active. De plus, sa localisation subcellulaire diffère. En effet, physiologiquement, elle est associée au réticulum sarcoplasmique. Dans l'insuffisance cardiaque, la NOS1 est localisée à la membrane sarcolemmale des cardiomyocytes où elle est associée à la cavéoline-3 et agit ainsi comme un bêta-bloquant endogène. Ainsi l'isoforme NOS1 apparaît être un candidat de choix à l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.