

## Information presse, 5 octobre 2001

**Une nouvelle apolipoprotéine est identifiée : l'Apo AV. Elle influence le niveau plasmatique des triglycérides, marqueurs de risques des maladies cardio-vasculaires.**

L'équipe de chercheurs dirigée par le Professeur Jean-Charles Fruchart (Service de recherche sur l'athérosclérose Institut Pasteur de Lille – Unité Inserm U 545 – Université de Lille II) vient, en collaboration avec des équipes américaines de Berkeley, Stanford et Dallas, d'identifier une nouvelle protéine : l'apolipoprotéine AV (APO AV) et de montrer qu'elle joue un rôle essentiel dans le niveau de concentration des triglycérides dans le sang.

Cette découverte publiée dans la revue *SCIENCE* (5 octobre 2001) s'appuie sur des études génétiques comparatives menées chez l'homme et la souris. L'Apo AV est produite par un gène localisé sur le chromosome 11. Chez la souris, sa surexpression fait baisser de 2/3 la concentration de triglycérides dans le sang. A l'inverse, son absence entraîne une concentration quatre fois plus importante des triglycérides.

Chez l'homme, les chercheurs ont montré que l'expression de l'Apo AV était directement associée à une baisse des triglycérides, lesquels constituent un facteur de risques dans l'apparition des maladies cardio-vasculaires.

Le cholestérol et les triglycérides qui circulent dans notre sang constituent des marqueurs de risque pour les maladies cardio-vasculaires, le diabète de type 2, le syndrome métabolique de graisse abdominale.

Les triglycérides – qui sont produits par l'intestin et le foie et amenés par nos aliments – sont pris en charge par des lipoparticules de très basse densité (VLDL) qui assurent leur transport dans le sang. Lorsque la quantité de ces lipoparticules augmente de façon conséquente, le risque d'accident cardio-vasculaire s'accroît fortement.

Grâce au séquençage du génome humain et notamment du chromosome 11, on avait déjà mis en évidence qu'un groupe de trois gènes (cluster) était impliqué dans la production de lipoparticules HDL (Apo AI et Apo AIV) et de lipoparticules VLDL (Apo C III).

Par une étude comparative du génome de la souris et de l'homme, à proximité de ce cluster, les auteurs ont mis en évidence l'existence d'un gène exprimant une nouvelle apolipoprotéine : l'Apo AV.

Ils ont ensuite développé des souris transgéniques (qui expriment la protéine humaine AV) et montré que la présence surexprimée de cette protéine fait baisser de 2/3 la concentration de triglycérides dans le sang.

A l'inverse, le développement de souris Knock-out (où le gène de la protéine AV est supprimé) a montré que l'absence de cette protéine entraîne une concentration quatre fois plus importante de triglycérides.

Les auteurs ont ensuite étudié les polymorphismes (les mutations) de ce gène chez l'homme, chez 500 individus ayant absorbé des repas plus ou moins chargés en graisse, puis chez 298 individus présentant des taux faibles de triglycérides, et chez 161 individus présentant des taux élevés de triglycérides. Ils ont ainsi pu montrer que ces polymorphismes (mutations) étaient directement associés à la concentration de triglycérides.

Cette découverte ouvre la voie à d'autres travaux de recherche menés par l'équipe lilloise :

- celle-ci a pu élaborer des anticorps dirigés contre cette apolipoprotéine AV, ce qui ouvre la voie au développement de moyens de dosage de cette protéine dans le sang et affine ainsi l'évaluation des risques de maladies cardio-vasculaires ;
- l'étude de la régulation de ce gène est déjà entreprise ;
- des médicaments actuels ou en développement vont pouvoir être testés pour connaître leur action sur le fonctionnement du gène de l'Apo AV.

En conclusion, cette découverte ouvre une nouvelle voie de diagnostic et de nouvelles approches thérapeutiques pour la lutte contre les maladies cardio-vasculaires.

---

## ÿÿ Pour en savoir plus

### Source

« *An Apolipoprotein identified through comparative sequence analysis that influence triglyceride levels in humans and mice* ».

Len A. Pennachio<sup>(1)</sup>, Michel Olivier<sup>(2)</sup>, Jaroslav A. Hubacek<sup>(3)</sup>, Jonathan C. Cohen<sup>(3)</sup>, David R. Cox<sup>(2)</sup>, Jean-Charles Fruchart<sup>(4)</sup>, Ronald M. Krauss<sup>(1)</sup>, Edward M. Rubin<sup>(1)</sup>.

(1) Genome Sciences Department, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, CA, 94720, USA.

(2) Stanford Human Genome Center, Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, 975 California Avenue, Palo Alto, CA, 94304, USA.

(3) Center for Human Nutrition and McDermott, Center for Human Growth and Development, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas TX, 75390-9052, USA.

(4) Department of Atherosclerosis-INSERM U545, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur Calmette, 59019 Lille cédex, France and Faculté de Pharmacie, University of Lille, 59006 Lille cédex, France.

### Science

à paraître le 5 octobre 2001

### Contact chercheur :

Professeur Jean-Charles FRUCHART - Tél. 03 20 87 77 52 - Fax. 03 20 87 73 60

e-mail : jean-charles.fruchart@pasteur-lille.fr

Service de recherche sur l'athérosclérose – Institut Pasteur de Lille – Unité Inserm U 545 – Université de Lille II