

Paris, le 5 mai 2003

## Découverte d'un gène associé à l'hypercholestérolémie

Un réseau international de chercheurs coordonné par Catherine Boileau (Unité Inserm 383 « Génétique, chromosome et cancer », hôpital Necker) vient de mettre en évidence l'implication d'un nouveau gène dans le métabolisme du cholestérol. Ce gène, nommé PCSK9, assure la synthèse d'une enzyme jusque là inconnue. Cette découverte, qui apporte des éléments nouveaux dans la connaissance du métabolisme du cholestérol, pourrait ouvrir de nouvelles perspectives de traitement de la maladie et, plus largement, de prévention de l'infarctus du myocarde. Le détail des résultats de cette recherche figure aujourd'hui dans la publication en ligne de *Nature Genetics* (<http://www.nature.com/ng>)

L'athérosclérose et ses complications sont la première cause de mortalité en France. Cette maladie se traduit par la formation dans les vaisseaux sanguins de plaques d'athérome constituées d'un cœur lipidique, d'une capsule fibreuse et de cellules inflammatoires. Ces plaques peuvent grossir ou se rompre jusqu'à boucher les vaisseaux. Quand il s'agit des artères coronaires, qui irriguent le cœur, elles peuvent provoquer un infarctus du myocarde. Des parties de ces plaques peuvent aussi se détacher et circuler dans les vaisseaux plus petits, provoquant des accidents vasculaires cérébraux.

Parmi les facteurs de risque de l'athérosclérose (hypertension, tabac, anomalies lipidiques, diabète et sédentarité), l'hypercholestérolémie représente un facteur de risque majeur d'atteinte coronarienne. Deux gènes (nommés LDLR et APOB) ont déjà été mis en cause par l'étude des formes héréditaires d'hypercholestérolémie. Leur identification a permis de mieux comprendre le métabolisme du cholestérol et développer une classe de médicaments : les statines, les molécules les plus efficaces actuellement utilisées pour traiter l'hypercholestérolémie.

Cependant, les statines n'agissent pas de manière efficace pour toutes les formes d'hypercholestérolémie.

L'équipe de Catherine Boileau (unité Inserm 383, hôpital Necker) a démontré l'existence d'autres gènes, situés sur les chromosomes 1 et 16 et dont les mutations sont responsables d'hypercholestérolémie familiale. Elle vient d'identifier le gène localisé sur le chromosome 1 : PCSK9.

Ce gène assure la synthèse d'une enzyme jusqu'alors inconnue qui fait partie de la famille des subtilases. Exprimée principalement dans le foie, cette enzyme nommée NARC-1 (Neural Apoptosis Regulated Convertase-1) joue un rôle dans la régulation du taux de cholestérol dans le sang.

Dans ce travail réalisé par un réseau international rassemblant des compétences complémentaires allant du diagnostic, à la recherche clinique et à la recherche fondamentale, les chercheurs de l'Inserm apportent des éléments nouveaux sur l'aspect physiopathologique. En plus de modèles cellulaires, un modèle murin est en cours d'élaboration par le réseau et l'équipe de Montréal étudie déjà la caractérisation de l'enzyme NARC-1.

Ces connaissances nouvelles vont permettre de lever le voile sur une partie du métabolisme du cholestérol jusque là inexplorée. Une meilleure connaissance de ces mécanismes biologiques permettrait en effet d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques destinées à limiter le taux de cholestérol et prévenir l'athérosclérose.

Pour en savoir plus

➤ **Source**

**Mutations in the PCSK9 gene at 1p32 as cause of autosomal dominant hypercholesterolemia**

Marianne Abifadel<sup>1,2</sup>, Mathilde Varret<sup>1</sup>, Jean-Pierre Rabès<sup>1,3</sup>, Delphine Allard<sup>1</sup>, Khadija Ouguerram<sup>4</sup>, Martine Devillers<sup>1</sup>, Corinne Cruaud<sup>5</sup>, Suzanne Benjannet<sup>6</sup>, Louise Wickham<sup>6</sup>, Danièle Erlich<sup>1</sup>, Aurélie Derré<sup>1</sup>, Ludovic Villéger<sup>1</sup>, Michel Farnier<sup>7</sup>, Isabel Beucler<sup>8</sup>, Eric Bruckert<sup>9</sup>, Jean Chambaz<sup>10</sup>, Bernard Chanu<sup>11</sup>, Jean-Michel Lecerf<sup>12</sup>, Gerald Luc<sup>12</sup>, Philippe Moulin<sup>13</sup>, Jean Weissenbach<sup>5</sup>, Annick Prat<sup>6</sup>, Michel Krempf<sup>4</sup>, Claudine Junien<sup>1,3</sup>, Nabil G. Seidah<sup>6</sup>, Catherine Boileau<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup> INSERM U383, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

<sup>2</sup> Faculté de Pharmacie, Université Saint-Joseph, Beirut, Lebanon.

<sup>3</sup> Laboratoire de Biochimie, d'Hormonologie et de Génétique Moléculaire, CHU Ambroise Paré, Boulogne.

<sup>4</sup> Service d'Endocrinologie, CHU Hôtel Dieu, Nantes.

<sup>5</sup> Génoscope, Centre National de Séquençage, Evry.

<sup>6</sup> Laboratory of Biochemical Neuroendocrinology, Clinical Research Institute of Montreal, Canada.

<sup>7</sup> Point Médical, France.

<sup>8</sup> Laboratoire des Lipides, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris.

<sup>9</sup> Service d'Endocrinologie-Métabolisme, Hôpital Pitié Salpêtrière, France.

<sup>10</sup> Unité 505 Inserm, Institut des Cordeliers, Paris.

<sup>11</sup> Service de Médecine Interne, Hôpital Henri Mondor, Créteil.

<sup>12</sup> Service de Médecine Interne, Hôpital Huriez, Lille.

<sup>13</sup> Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Nutrition, Hôpital de l'Antiquaille, Lyon.

**Nature genetics** published online 5/04/03

➤ **Contact chercheur**

Catherine Boileau

Unité Inserm 383 «Génétique, chromosome et cancer»

Hôpital Necker

Tél : 01 44 49 44 83

Mél : boileau@necker.fr

Ou

Hôpital Ambroise Paré

Tél : 01 49 09 55 30/35

Mél : catherine.boileau@apr.ap-hop-paris.fr