

Surexpression hépatique de SR-BI: une nouvelle arme contre l'athérosclérose?

Les lipoprotéines de haute densité, HDL (*low density lipoproteins*), favorisent l'estérification et l'efflux du cholestérol cellulaire. Elles interviennent également dans les échanges de cholestérol estérifié entre lipoprotéines circulantes et tissus. Contrairement aux lipoprotéines de faible densité (LDL), les HDL délivrent sélectivement du cholestérol estérifié aux cellules, sans être internalisées, ce qui permet le maintien dans le plasma d'une particule de HDL partiellement délipidée, qui reste efficace pour l'élimination du cholestérol. L'existence du « transport sélectif » de cholestérol estérifié est connu depuis une quinzaine d'années, mais l'implication de SR-BI (*scavenger receptor type B class I*) en tant que récepteur des HDL n'a été mise en évidence que récemment (*m/s n° 5, vol. 14, p. 652*). L'équipe de A.R. Tall vient de confirmer le rôle de ce récepteur sur un modèle de souris transgéniques surexprimant SR-BI dans le foie: le transport d'esters de cholestérol vers le foie est fortement stimulé [1]. Cependant, le plasma de ces souris se caractérise par une absence quasi totale d'HDL, d'apoAI et d'apoAII, ce qui reflète une accélération du catabolisme des protéines constitutives des HDL. Un autre effet inattendu de cette manipulation est la diminution du cholestérol porté par les LDL, associée à une baisse de l'apoB des LDL et des VLDL (*very low density lipoproteins*). Chez ces souris,

un régime riche en graisses et en cholestérol ne provoque qu'une très faible élévation de la concentration plasmatique d'apoB, ce qui suggère qu'elles pourraient être résistantes à l'induction de l'athérosclérose. Les auteurs sont conscients que la surexpression hépatique de SR-BI est loin d'être sans risque, puisqu'elle entraîne un effondrement de la concentration plasmatique des lipoprotéines cardioprotectrices, les HDL. Cependant, ils soulignent que la baisse des concentrations de lipoprotéines athérogènes, VLDL et LDL, est un point positif pouvant ouvrir des perspectives nouvelles dans la lutte contre l'athérosclérose. Pour analyser plus avant les conséquences d'une surexpression hépatique de SR-BI sur le développement de l'athérosclérose, des croisements ont été réalisés entre ces souris et des souris partiellement ou totalement dépourvues de récepteurs des LDL (LDL-R) [2]. Chez les hétérozygotes déficientes en LDL-R, la surexpression de SR-BI diminue les concentrations plasmatiques du cholestérol porté par les VLDL, les LDL et les HDL, et réduit de 80 % l'étendue des lésions aortiques induites par un régime athérogène. Chez les homozygotes sans LDL-R, la surexpression de SR-BI diminue le cholestérol des LDL et des HDL, mais augmente celui porté par les VLDL et n'a pas d'effet sur l'étendue des lésions athéromateuses. Si l'analyse combinée de ces résultats

fait apparaître une corrélation positive entre la surface des lésions aortiques et la concentration plasmatique de cholestérol des VLDL + LDL, elle ne permet pas de retrouver la corrélation négative attendue avec le taux de cholestérol des HDL. Les auteurs concluent néanmoins à un effet anti-athérogène de la surexpression hépatique de SR-BI. Étant donné le niveau d'expression atteint dans ces expériences (10 à 40 fois supérieur à celui des témoins), des études analogues méritent d'être entreprises chez des souris surexprimant modérément SR-BI dans le foie, pour obtenir des changements plus « physiologiques » des profils de lipoprotéines. Toutefois, les résultats présentés suggèrent que la surexpression hépatique de SR-BI, ou de son analogue chez l'homme, pourrait avoir des bénéfices thérapeutiques dans le domaine des maladies cardiovasculaires.

M.C.-S.
J.F.
C.S.

1. Wang N, Arai T, Ji Y, Rinninger F, Tall AR. Liver-specific overexpression of scavenger receptor BI decreases levels of very low density lipoprotein ApoB, low density lipoprotein ApoB, and high density lipoprotein in transgenic mice. *J Biol Chem* 1998; 273: 32920-6.

2. Arai T, Wang N, Bezouevski M, Welch C, Tall AR. Decreased atherosclerosis in heterozygous low density lipoprotein receptor-deficient mice expressing the scavenger receptor BI transgene. *J Biol Chem* 1999; 274: 2366-71.

GYNEWEB - Cancers génitaux