

## **Produits avancés de glycation AGE et complications vasculaires dans le diabète**

Le produit ultime de la glycation et de l'oxydation est la formation de produits avancés de glycation (*advanced glycation endproducts*, AGE) et leur présence dans le plasma est corrélée au développement d'anomalies cliniques. La glycation non enzymatique des protéines comme l'hémoglobine est devenue, depuis des années, un index utile en clinique diabétologique [1]. Une série de travaux récents ont mis l'accent sur le rôle pathogène des AGE dans le déterminisme des lésions tissulaires, en particulier les lésions vasculaires dans le diabète [2]. Les AGE de la paroi vasculaire en diminuent l'élasticité et augmentent la séquestration des protéines, LDL et IgG [3]. Les interactions cellulaires des AGE sont relayées par des récepteurs spécifiques, présents à la surface des cellules endothéliales et des monocytes-macrophages [4]. Le récepteur des AGE, appelé RAGE, a été identifié et son gène cloné. Le RAGE a une taille moléculaire d'environ 35 kDa et fait partie de la « superfamille » des immunoglobulines.

Il était important d'examiner l'hypothèse que les modifications AGE des protéines de la membrane érythrocytaire pourraient être responsables de l'augmentation de l'adhérence des érythrocytes de sujets diabétiques [5] et de leur fixation à l'endothélium *via* le RAGE. Utilisant des anticorps spécifiques anti-AGE ou anti-récepteurs (anti-RAGE 35), nous avons montré qu'ils inhibent l'adhérence des érythrocytes de diabétiques à l'endothélium, de même que le récepteur RAGE 35 purifié [6]. Les récepteurs RAGE n'avaient jusqu'à présent été identifiés que sur les endothélium animaux ; par immu-

noempreinte et immunohistochimie, ils ont été décelés sur l'endothélium humain en culture et sur des coupes histologiques de vaisseaux humains [6]. L'ensemble de ces résultats, ainsi que des expériences de compétition entre les érythrocytes diabétiques et les protéines glyquées pour la liaison à l'endothélium, démontrent que la liaison entre les érythrocytes de sujets diabétiques et l'endothélium se fait par l'intermédiaire des AGE de l'éry-

throcyte et du RAGE de l'endothélium. De plus, la liaison des globules rouges diabétiques à l'endothélium produit un stress oxydatif, objectivé par la formation de substances réactives à l'acide thiobarbiturique (oxydation des phospholipides membranaires) et l'activation du facteur de transcription NFκB. Ces deux réactions sont inhibées par la présence d'anticorps anti-RAGE ou d'anti-oxydants (Probucol) [6].

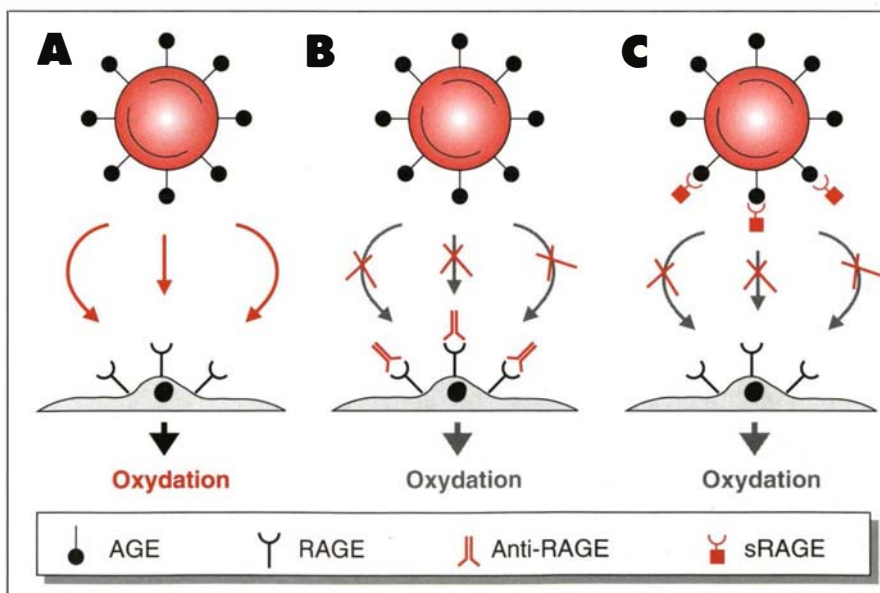


Figure 1. Représentation schématique des interactions entre l'endothélium et les érythrocytes de diabétiques via AGE (produits de glycation avancée) et RAGE (récepteur des AGE). L'adhérence des érythrocytes à l'endothélium provoque un stress oxydatif (A). Les anticorps anti-récepteur (anti-RAGE) (B) ou le récepteur soluble (sRAGE) (C) inhibent la fixation des érythrocytes de diabétiques et la génération de formes réactives de l'oxygène.

Ces résultats ont été confirmés dans des expériences *in vivo* : les globules rouges de rats diabétiques transfusés à des rats normaux ont une clairance augmentée qui peut être prévenue par l'injection d'anticorps anti-RAGE. De plus, les concentrations de substances réactives à l'acide thio-barbiturique augmentent dans le foie des rats transfusés. Cette élévation n'est pas observée si les animaux ont reçu des anticorps anti-récepteurs ou des anti-oxydants [6]. Par ailleurs, nous avons observé que les érythrocytes de rats diabétiques injectés à des rats normaux augmentent la perméabilité vasculaire, confirmant l'effet général des AGE sur cette perméabilité [7]. Le facteur NFκB des cellules endothéliales est également activé, ce qui peut conduire à une augmentation de la transcription de gènes comme ceux de cytokines qui pourraient intervenir dans la perméabilité. Glycation non enzymatique et oxydation sont étroitement liées, aussi bien dans la formation des AGE que dans la capacité des AGE préparés *in vitro* d'induire des formes réactives de l'oxygène et d'oxyder les protéines et les lipoprotéines [8]. La source des formes réactives de l'oxygène est vrai-

semblablement les AGE à la surface endothéliale car la stimulation du récepteur par *cross linking* n'induit pas de stress oxydatif et les piègeurs de radicaux libres d'oxygène inhibent leur formation. D'autres mécanismes anti-oxydants présents dans les érythrocytes sont actifs, même après glycation, et peuvent limiter l'effet délétère des formes réactives de l'oxygène. La contribution des AGE associés aux érythrocytes à l'augmentation du stress oxydatif observée dans le plasma et les tissus des diabétiques n'est pas encore totalement claire ; cependant, l'interaction étroite et prolongée des érythrocytes avec l'endothélium suggère que ce mécanisme puisse être responsable de la corrélation statistique observée entre l'adhérence érythrocytaire et les complications vasculaires. Cet effet des érythrocytes diabétiques sur l'endothélium est analogue à celui des AGE solubles qui produisent aussi un stress oxydatif. La compréhension du rôle des AGE conforte donc l'idée de l'importance du contrôle de l'équilibre glycémique, de l'utilité du suivi du taux des protéines glyquées, et ouvre aussi de nouvelles orientations thérapeutiques.

J.-L.W.

1. Bunn H. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes* 1981 ; 30 : 613-7.
2. Ruderman N, Williamson J, Brownlee M. Glucose and diabetic vascular disease. *FASEB J* 1992 ; 6 : 2905-14.
3. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation endproducts in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1315-20.
4. Schmidt AM, Yan SD, Brett J, Mora R, Nowygrod R, Stern D. Regulation of human mononuclear phagocyte migration by cell surface binding proteins for advanced glycation endproducts. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 2155-68.
5. Wautier JL, Paton C, Wautier MP, Pintigny D, Abadie E, Passa P, Caen JP. Increased adhesion of erythrocytes to endothelial cells in diabetes mellitus and its relation to vascular complications. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 237-42.
6. Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM, Anderson G, Hori O, Zoukourian C, Capron L, Chappoy O, Yan S, Brett J, Guillausseau PJ, Stern D. Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: a link between surface associated AGEs and diabetic complications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 7742-6.
7. Esposito C, Gerlach H, Brett J, Stern D, Vlassara H. Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 1989 ; 170 : 1387-407.
8. Vlassara H, Valinsky J, Brownlee M, Cerami C, Nishimoto S, Cerami A. Advanced glycosylation endproducts on the erythrocyte cell surface induce receptor-mediated phagocytosis by macrophages. A model for turnover of aging cells. *J Exp Med* 1987 ; 166 : 539-49.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Une elliptocytose due à l'insertion d'un nouvel élément transposable dans le gène de la spectrine. Les elliptocytoses sont des anémies hémolytiques caractérisées par une forme en ellipse des globules rouges et ont pour origine une anomalie du squelette membranaire [1]. Des mutations d'une des chaînes de la spectrine ou de la protéine 4.1 sont le plus souvent en cause. L'équipe de Jiri Palek (Boston, MA, USA) vient de décrire une nouvelle anomalie de la spectrine, due à l'insertion d'un élément mobile dans le gène de la chaîne  $\alpha$  de la spectrine [2]. Il s'insère dans l'exon 5 du gène de la spectrine  $\alpha$  et entraîne sa délétion. La protéine résultante est donc tron-

quée et s'insère mal dans le réseau protéique sous-membranaire ; elle augmente de façon importante la présence de dimères de spectrine, protéine normalement tétramérique, ce qui explique l'anomalie de morphologie et de résistance des globules rouges. Ce n'est pas le premier exemple de maladie génétique liée à l'insertion d'éléments transposables dans un gène ; une hémophilie A a été rapportée à l'insertion d'un transposon LINE dans le gène du facteur VIII (*m/s n° 2, vol. 8, p. 169*), une neurofibromatose de type 1, survenue *de novo*, a été attribuée à la rétrotransposition d'un élément répété de type *Alu* qui empêchait l'excision normale d'un intron et entraînait

alors l'excision en bloc de deux introns et de l'exon au milieu (*m/s n° 1, vol. 8, p. 76*). Les éléments LINE (*long interspersed nuclear elements*) constituaient jusqu'à présent la seule famille connue de rétrotransposons non viraux humains [3] ; l'élément mobile décrit ici n'a pas d'analogie avec les membres de la famille LINE, ni avec les éléments SINE (*small interspersed nuclear elements*) et appartient sans doute à une nouvelle famille d'éléments transposables. [1. Delaunay J, Dhermy D. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 562-70.] [2. Hassoun H, et al. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 643-8.] [3. Vauzy C. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 1144-6.]

■ **ULTRABRÈVES ■ GÉNÉTIQUE ■**  
**Jean-Claude Dreyfus**

■ **L'ichthyose bulleuse de Siemens**, une dermatose autosomique dominante, est due à une mutation de la kératine 2e, qui fait partie des kératines de classe II. La mutation siège sur un même codon chez tous les malades examinés ; il constitue donc un point chaud de mutation.

[Rothnagel JA, *et al. Nature Genet* 1994 ; 7 : 485-90.]

■ **Dans une étude portant sur 23 cas d'avortement spontané avec absence d'embryon**, l'un d'eux montrait une anomalie chromosomique unique : une disomie uniparentale maternelle du chromosome 21. Il se pourrait donc que le 21 soit « imprimé » (*m/s n° 11 vol 10 p. 10*) et que les deux copies parentales soient nécessaires à l'embryogenèse.

[Henderson W, *et al. Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 1373-6.]

■ **Le rat LEC (*long evans cinnamon*) présente un syndrome qui rappelle cliniquement la maladie de Wilson humaine**. L'analyse du gène de l'AT-Pase transporteur du cuivre, homologue du gène de la maladie de Wilson, a montré une délétion qui enlève 900 pb dans la région codante 3', incluant le domaine de liaison de l'ATP.

[Wu J, *et al. Nature Genet* 1994 ; 7 : 541-5.]

■ **Un cas de disomie uniparentale sans contribution paternelle du**

**chromosome 13 a été observé chez un garçon normal cliniquement**. Il n'y a donc pas d'empreinte génomique sur l'allèle féminin du chromosome 13.

[Slater H, *et al. J Med Genet* 1994 ; 31 : 644-6.]

■ **Après les gènes de la rhodopsine (3q) et de la péricérine (6p), des loci anonymes pour la rétinite pigmentaire** ont été assignés aux chromosomes 7p, 7q et 8p péricentrique. Un nouveau *locus* vient d'être décrit en 17p dans une famille sud-africaine d'origine britannique.

[Grunberg J, *et al. Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 915-8.]

■ **La dystrophie du fond d'œil de Sorsby** est une dégénérescence maculaire autosomique dominante apparaissant après l'âge de 30 ans. Une analyse de liaison dans une famille étendue a localisé le gène en 22q13-qtter.

[Weber BMF, *et al. Nature Genet* 1994 ; 7 : 158-61.]

■ **Le syndrome de Cohen** est une affection autosomique récessive avec retard moteur et intellectuel, petite taille, microcéphalie. Le gène a été localisé par analyse de liaison sur le bras long du 8, dans quatre familles de Finlande.

[Tahvanainen E, *et al. Nature Genet* 1994 ; 7 : 201-4.]

■ **L'hyperinsulinisme familial** est la forme la plus commune de l'hypoglycémie hyperinsulinique néonatale. Sa transmission est autosomique récessive. Une analyse de liaison dans 15 familles (dont 12 Ashkenazes) a permis de localiser le gène en 11p14-15. Ce *locus*, important pour la régulation de la sécrétion de l'insuline par le glucose, pourrait être aussi un candidat pour d'autres maladies des cellules  $\beta$ , y compris le diabète non-insulino-dépendant.

[Glaser B, *et al. Nature Genet* 1994 ; 7 : 185-8.]

■ **Un exemple exceptionnel de dystrophie myotonique congénitale** a été rapporté au Japon : c'est en effet la première fois qu'une transmission de cette forme sévère par le père est signalée ; ce cas, bien qu'unique, remet en cause les dogmes habituels.

[Nakagawa M, *et al. J Med Genet* 1994 ; 31 : 397-400.]

■ **Sous le titre « *Genetics in art* », A. et M. Emery présentent une liste, sinon exhaustive, du moins très longue, de tableaux représentant des anomalies génétiques, une place de choix étant réservée aux nanismes**. Nul doute que les généticiens, et pas eux seulement, qui auront consulté cette liste détaillée visiteront désormais les musées avec un œil nouveau !

[Emery AEH, Emery M. *J Med Genet* 1994 ; 31 : 420-2.]