

Mutations du gène de l'ATP binding cassette-1 (ABC1) dans la maladie de Tangier et la déficience familiale en HDL

La maladie des amygdales oranges ou maladie de Tangier a été caractérisée, il y a presque quarante ans, chez un jeune garçon de 6 ans et sa sœur benjamine dont les amygdales étaient hypertrophiées, lobulées et oranges [1]. Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique récessive, très rare, puisque seule une cinquantaine de cas ont été décrits [2], mais son étude a permis des avancées considérables dans la compréhension de l'homéostasie lipidique. On observe en effet, chez les patients, une réduction importante des lipoprotéines de haute densité (HDL) et une infiltration lipidique des cellules, en particulier celles dérivées des lignées monocytaires [2]. L'apparition de neuropathies périphériques et l'augmentation de l'incidence des maladies coronariennes sont les conséquences principales de cette maladie. Une autre forme génétique plus fréquente de déficit en HDL a également été décrite mais, contrairement à la maladie de Tangier, cette forme est asymptomatique et de transmission autosomique dominante [2, 3]. La découverte récente du gène responsable de la maladie de Tangier et de la déficience familiale en HDL a permis de franchir une nouvelle étape dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces deux maladies.

Mutations du gène ABC1 et maladie de Tangier

En utilisant des techniques de criblage génomique et de *microarrays*, plusieurs groupes ont montré que la maladie de Tangier est due à des mutations du gène ABC1 (*ATP binding cassette1*) codant pour la *cholesterol efflux regulatory protein* (CERP) [4-

8]. Différentes mutations ont été décrites (*figure 1*), et les sujets atteints de maladie de Tangier sont soit homozygotes, soit hétérozygotes composites. Les patients atteints de déficience familiale en cholestérol sont, eux, hétérozygotes [9]. Cependant, l'étude de la fratrie des patients atteints de maladie de Tangier montre que, dans certains cas, les sujets hétérozygotes présentent une diminution modérée des HDL [4]. Cela suggère l'existence d'un continuum entre maladie de Tangier, déficit familial en HDL et fratrie hétérozygote des patients atteints de maladie de Tangier, que seule la

poursuite des études génétiques et une meilleure connaissance de la fonction de la protéine CERP permettront de confirmer.

Rôle de ABC1/CERP dans le transport du cholestérol

Dans la cellule, l'homéostasie du cholestérol dépend de quatre facteurs contrôlés de façon étroite (*figure 2*): (1) la synthèse endogène du cholestérol; (2) le captage du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL); (3) l'estérification du cholestérol qui permet son stockage dans la cellule sous forme d'esters de cholestérol.

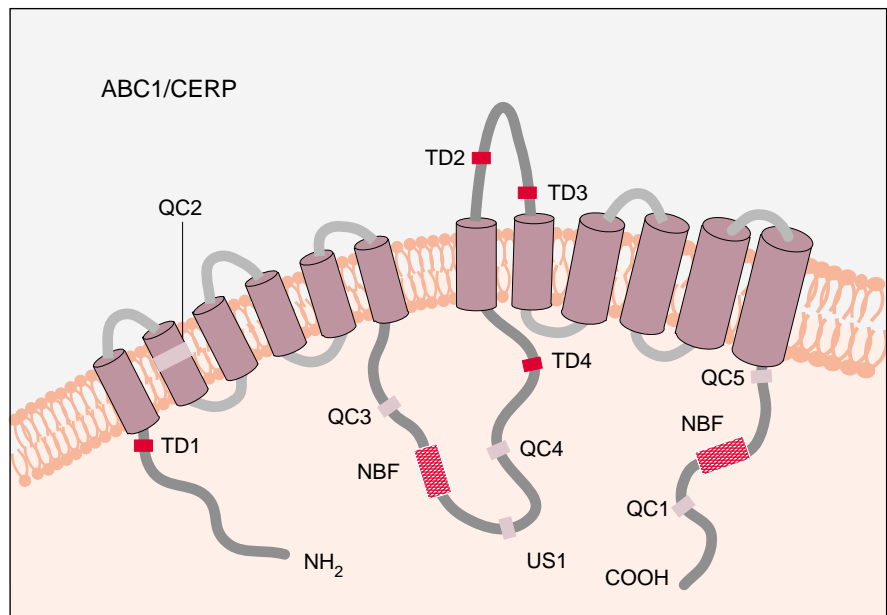


Figure 1. Structure supposée de la protéine cholesterol efflux regulatory protein (CERP), produit du gène ABC1. Sont représentées les mutations identifiées chez les patients atteints de maladie de Tangier (TD) et dans les familles, explorées aux États-Unis (US) et au Québec (QC), de patients atteints de déficience familiale en HDL.

S
E
T
E
N
O
M

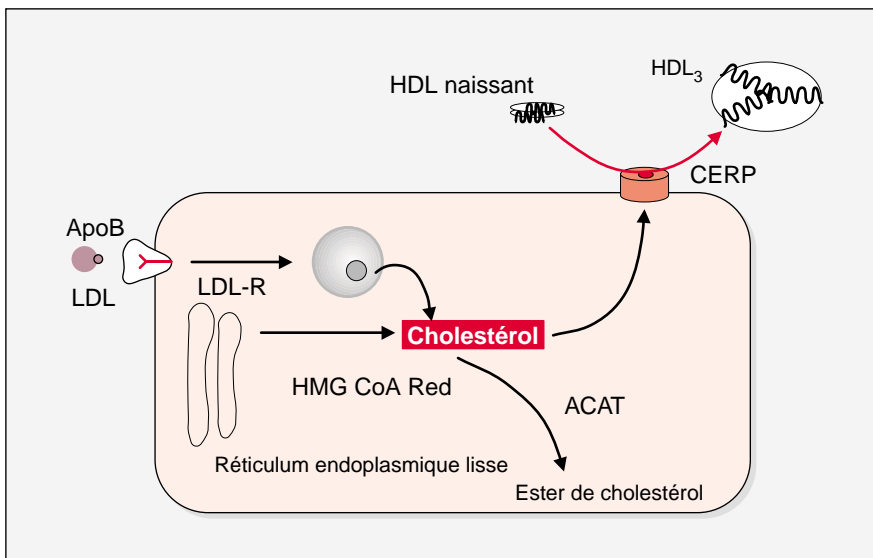


Figure 2. **Représentation schématique de l'homéostasie cellulaire du cholestérol.** L'homéostasie du cholestérol cellulaire dépend de quatre facteurs contrôlés de façon étroite dans la cellule: (1) la synthèse endogène du cholestérol contrôlée par le gène de l'hydroxy-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG CoA Red); (2) le captage des lipoprotéines de faible densité (LDL) par le récepteur des LDL (LDL-R); (3) l'estérification du cholestérol cellulaire par l'enzyme acyl-CoA cholestérol acyltransférase (ACAT) qui permet le stockage des esters de cholestérol; (4) la voie de flux sortant qui permet la translocation et le transfert du cholestérol libre vers la membrane plasmique puis son transfert sur des particules HDL naissantes. C'est cette dernière voie qui implique le gène de l'ABC1/CERP.

térol; (4) le flux sortant du cholestérol libre qui permet son transfert sur des particules HDL naissantes riches en apolipoprotéine A-I (ApoA-I) puis son « transport inverse » notamment vers le foie, principal site de catabolisme du cholestérol [10]. C'est cette dernière voie qui implique la protéine ABC1/CERP dont le déficit entraîne une diminution de la sortie du cholestérol cellulaire. On observe en effet, dans les fibroblastes isolés de patients atteints de maladie de Tangier, un défaut de transport et de flux sortant du cholestérol cellulaire vers les lipoprotéines contenant l'ApoA-I. De plus, l'inhibition de l'expression de la protéine CERP dans des fibroblastes normaux en culture, provoque une diminution du flux sortant du cholestérol cellulaire [4-7] tandis que la surexpression de la protéine l'augmente [7]. Ce défaut de transport du cholestérol pourrait être responsable de l'accumulation d'esters de cholestérol dans les cellules des patients atteints de maladie

de Tangier. Des études cinétiques de métabolisme, chez ces patients et ceux présentant une déficience familiale en HDL, ont permis de montrer que le taux de production de l'apoA-I est normal mais que son catabolisme est 4 à 5 fois supérieur à la normale. Les particules HDL naissantes, restant appauvries en cholestérol, ne parviennent donc pas à maturité et sont rapidement catabolisées [11], ce qui a pour résultat une diminution importante de la concentration de cholestérol-HDL et d'ApoA-I.

On ne connaît pas encore le rôle précis de la protéine CERP, qui appartient à la famille des transporteurs à *ATP binding cassette* (ABC), dont certains membres sont aussi impliqués dans des maladies humaines [12]. On suppose cependant qu'elle pourrait fonctionner comme un canal membranaire ou comme une *flippase* permettant le flux sortant du cholestérol libre cellulaire. La protéine CERP partage d'ailleurs une forte homologie avec une protéine pré-

sente dans les cellules en bâtonnets de la rétine, la *Rim protein* (RmP), qui serait une *flippase* pour la N-rétinildène-phosphatidyléthanolamine [13]. De même, peu de données sont disponibles sur la régulation de cette protéine. Dans les fibroblastes en culture, l'expression de l'ARNm codant pour CERP est augmentée dans les conditions connues pour stimuler le flux sortant du cholestérol comme l'augmentation de l'AMPc intracellulaire ou l'apport de cholestérol [7]. Enfin, la localisation cellulaire précise de la protéine CERP reste à déterminer.

Conclusions

Ces résultats suggèrent que la responsabilité du gène *ABC1* pourrait s'étendre à d'autres affections comme les maladies coronariennes précoces, associées, dans la moitié des cas, à une diminution de la concentration plasmatique de cholestérol-HDL. De plus, une forme familiale est retrouvée dans près de 4 % des familles de patients, prévalence semblable à celle de l'hypercholestérolémie familiale [14]. Nul doute que des études génétiques sont déjà en cours pour répondre à cette question. Enfin, on peut envisager la possibilité de moduler l'activité de la protéine CERP et donc le flux sortant du cholestérol, ce qui permettrait de le redistribuer vers les voies de flux sortant plutôt que vers celle de l'estérification intracellulaire et donc du stockage dans les cellules périphériques.

La découverte du gène responsable de la maladie de Tangier boucle ainsi une longue quête scientifique et ouvre un nouveau chapitre en physiologie cellulaire et en biologie moléculaire de la cellule.

1. Fredrickson DS, Altrocchi PH, Avioli LV, Goodman DS, Goodman HC. Tangier disease. *Ann Intern Med* 1961; 55: 1016-31.
2. Assmann G, von Eckardstein A, Brewer HB Jr. Familial high density lipoprotein deficiency: Tangier disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 2053-72.
3. Marcil M, Yu L, Krimbou L, et al. Cellular cholesterol transport and efflux in fibroblasts are abnormal in subjects with familial HDL deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 159-69.

Michel Marcil
Jacques Genest Jr

Laboratoire de génétique cardio-vasculaire, Institut de recherches cliniques de Montréal, 110, Avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, H2, 1R7, Canada.

Angie Brooks-Wilson
Michael Hayden

Department of Medical Genetics, University of British Columbia, Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, Vancouver BC, Canada.

John Kastelein

Lipid Research Group, Academic Medical Centre, Amsterdam, Pays-Bas.

4. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, *et al.* Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 1999; 22: 336-45.
5. Bodzioch M, Orso E, Klucken J, *et al.* The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 1999; 22: 347-51.
6. Rust S, Rosier M, Funke H, *et al.* Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999; 22: 352-5.
7. Lawn RM, Wade DP, Garvin MR, *et al.* The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest* 1999; 104: R25-31.
8. Remaley AT, Rust S, Rosier M, *et al.* Human ATP-binding cassette transporter 1 (ABC1): genomic organization and identification of the genetic defect in the original Tangier disease kindred. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12685-90.
9. Marcil M, Brooks-Wilson A, Clee S, *et al.* Familial HDL Deficiency with defective cholesterol efflux is caused by mutations in cholesterol efflux regulatory protein (CERP/ABC1). *Lancet* 1999; 354: 1341-6.
10. Combettes-Souverain M, Milliat F, Sérougne C, Férézou J, Lutton C. SR-BI et métabolisme du cholestérol. *Med Sci* 1999; 11: 1252-8.
11. Batal R, Tremblay M, Krimbou L, *et al.* Familial HDL deficiency characterized by hypercatabolism of mature apoA-I but not proapoA-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 655-64.
12. Mourez M, Jéhanno M, Hofnung M, Dassa E. Rôle, fonctionnement et structure des transporteurs à ATP binding cassette (ABC). *Med Sci. Med Sci* 2000; 16: 386-94.
13. Weng J, Mata NL, Azarian AM, Tzekov RT, Birch DG, Travis GH. Insights into the function of RIM protein in photoreceptors and etiology of Stargardt's disease from the \bar{O} phenotype in abcr knockout mice. *Cell* 1999; 98: 13-23.
14. Genest J Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, *et al.* Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-33.

FONDATION FYSSSEN

194, RUE DE RIVOLI - 75001 PARIS

TÉL. : 33 (0)1 42 97 53 16 - FAX : 33 (0)1 42 60 17 95

La FONDATION FYSSSEN a pour objectif général «de promouvoir sous toutes ses formes l'analyse scientifique des mécanismes logiques du comportement animal et humain ainsi que leur développement ontogénétique et phylogénétique».

BOURSES D'ÉTUDES POST-DOCTORALES

La FONDATION FYSSSEN attribuera un certain nombre de **BOURSES D'ÉTUDES POST-DOCTORALES**.

Ces bourses doivent permettre la formation et le soutien de chercheurs de niveau post-doctoral travaillant dans des domaines de recherche qui répondent aux objectifs de la Fondation tels que l'éthologie, la paléontologie, l'archéologie, l'anthropologie, la psychologie, l'épistémologie, la logique et les sciences du système nerveux.

La Fondation souhaiterait soutenir plus particulièrement les recherches dans les domaines tels que :

ÉTHOLOGIE ET PSYCHOLOGIE : La nature et le développement des processus cognitifs chez l'homme et chez les animaux. Le déterminisme des comportements au cours de l'ontogenèse et leur évolution à travers la phylogenèse.

NEUROBIOLOGIE : Les études portant sur les bases neurobiologiques des processus cognitifs et de leur développement embryonnaire et post-natal ainsi que les mécanismes élémentaires qu'ils engagent.

ANTHROPOLOGIE-ETHNOLOGIE : L'étude :

- a) des systèmes de représentations des environnements naturels et des cultures. Analyse des principes de construction et des mécanismes de transmission de ces systèmes en mettant en évidence leurs aspects cognitifs ;
- b) des systèmes techniques développés dans les diverses formes d'organisation sociale et analysés sous tous leurs aspects (savoirs, savoir-faire, mécanismes de transmission).

PALÉONTOLOGIE HUMAINE - ARCHÉOLOGIE : L'origine et l'évolution du cerveau humain et de ses productions.

Ces bourses d'un montant maximum de 120 000 F annuel seront réservées à des chercheurs français désirant se rendre dans des laboratoires étrangers et à des chercheurs étrangers venant travailler dans des laboratoires français. Elles s'adressent aux jeunes chercheurs, moins de 35 ans, et sont normalement d'une durée maximale d'un an ; elles peuvent éventuellement être renouvelées.

Les demandes de bourses doivent être établies suivant un formulaire à demander à la Fondation de Septembre à Février. Les dossiers complets doivent être adressés en **15 exemplaires** au Secrétariat de la Fondation, 194, rue de Rivoli, 75001 PARIS.

Date limite impérative de réception des dossiers : le 31 mars 2000.

Seules seront prises en considération les demandes de bourses qui entrent explicitement dans les objectifs de la Fondation.

PRIX INTERNATIONAL

Un PRIX INTERNATIONAL de 200 000 F est attribué à un chercheur qui s'est distingué par une activité de recherche fondamentale qui correspond, directement, ou indirectement à l'objectif de la Fondation et qui concerne des disciplines telles que l'éthologie, la paléontologie, l'archéologie, l'anthropologie, la psychologie, l'épistémologie, la logique et les sciences du système nerveux. Il a été décerné à MM. les Professeurs A. LEROI-GOURHAN (1980), W.H. THORPE (1981), V.P. MOUNTCASTLE (1982), H.C. CONKLIN (1983), R.W. BROWN (1984), P. BUSER (1985), D. PILBEAM (1986), D. PREMACK (1987), J.C. GARDIN (1988), P.S. GOLDMAN-RAKIC (1989), J. GOODY (1990), G.A. MILLER (1991), P. RAKIC (1992), L.L. CAVALLI-SFORZA (1993), L.R. GLEITMAN (1994), W.D. HAMILTON (1995), C. RENFREW (1996), M. JOUVET (1997) et A. WALKER (1998).

Discipline pour le Prix International 2000 :

« INTENTIONNALITÉ ET PLANIFICATION DE L'ACTION »

Les propositions de candidature doivent comporter :

- le curriculum vitæ,
- la **liste** des publications du candidat,
- un résumé (quatre pages maximum) du travail de recherche qui justifie l'attribution du Prix.

On ne peut se porter directement candidat. La candidature doit impérativement être présentée par une personnalité scientifique reconnue et être adressée en **15 exemplaires** au Secrétariat de la Fondation, 194, rue de Rivoli, 75001 PARIS.

Date limite des propositions de candidature : le 31 OCTOBRE 2000.