

Les récepteurs membranaires des LDL oxydées : leur rôle dans l'athérogenèse

F. Laporte

Laboratoire de biologie du stress oxydant, MENRT JE 538 et Laboratoire de biochimie A, CHU de Grenoble

De nombreux travaux ont montré l'implication des LDL modifiées, et plus particulièrement des LDL oxydées, dans l'athérogenèse. Ces LDL oxydées ne sont plus reconnues par les récepteurs des LDL natives mais sont captées par d'autres protéines de surface regroupées sous l'appellation de récepteurs « poubelles ». Les deux familles de récepteurs diffèrent non seulement par la nature de leurs ligands mais aussi par leur distribution tissulaire et par leur mode de régulation : les récepteurs des LDL oxydées sont localisés surtout à la surface des cellules présentes dans la paroi vasculaire et ils sont régulés positivement par leurs ligands (tableau 1). Ces propriétés favorisent la formation des cellules spumeuses qui s'accumulent dans l'espace sous-endothélial pour constituer les stries lipidiques, premier stade de l'athérosclérose visible en anatomopathologie. Une dizaine de récepteurs capables de lier avec une affinité élevée les LDL modifiées ont été identifiés à ce jour et leur rôle dans l'athérogenèse commence à être mieux connu (Greaves et coll., 1998). D'abord considérée comme un moyen d'éliminer des métabolites toxiques, la capture des lipides oxydés par des récepteurs spécifiques apparaît aujourd'hui comme une voie de régulation de l'activité des macrophages et des cellules endothéliales.

- La liaison des LDL oxydées aux récepteurs de la classe A (SR-A) active une cascade de kinases dans les macrophages ce qui a par exemple pour effet d'augmenter la synthèse de l'activateur du plasminogène uPA (Hsu et coll., 1998). Par ailleurs, la double inactivation des gènes de l'apo E (apo E^{-/-}) et SR-A (SR-A^{-/-}) chez la souris diminue la taille des lésions d'athérome par rapport aux souris contrôles apo E^{-/-}.

- Le récepteur SR-BI, impliqué dans l'exocytose du cholestérol pourrait favoriser l'élimination du cholestérol des cellules spumeuses (Ji et coll., 1997). Il est présent dans les plaques d'athérome chez l'homme.

- CD36 est également important comme régulateur de l'expression génique dans les macrophages. Récemment, deux métabolites de l'acide linoléique (9-HODE et 13-HODE) ont été identifiés qui sont des activateurs puissants de PPAR γ in vitro. L'activation de ce récepteur nucléaire augmente la transcription de nombreux gènes dont ceux du récepteur CD36, de cytokines inflammatoires et de la différenciation des monocytes. In vivo cette voie d'activation est probablement complexe car la forme active de PPAR γ est un hétérodimère constitué avec le récepteur de l'acide rétinoïque RXR et l'activation optimale du dimère nécessite la présence simultanée de leurs ligands respectifs.

- LOX-1 a été découvert en 1997. Il est localisé à la surface des cellules endothéliales et lie spécifiquement les LDL oxydées. La structure du gène montre la présence d'éléments régulateurs sensibles aux perturbations hémodynamiques (Nagase et coll., 1998). Il a été montré que l'expression de LOX-1 est augmentée

Tableau 1 : Spécificité et distribution des principaux récepteurs des LDL oxydées.

Récepteurs	Localisation	Ligands
SR-A	macrophages, cellules musculaires lisses	LDL acétylées, LDL oxydées, phospholipides anioniques, cellules apoptotiques, polysaccharides bactériens
SR-B1	foie, ovaires, corticosurrénales	HDL, LDL natives, LDL oxydées, phospholipides anioniques, protéines modifiées, cellules apoptotiques
CD 36	plaquettes, macrophages, adipocytes, cellules endothéliales	LDL oxydées, thrombospondine, phospholipides anioniques, cellules apoptotiques, collagène
LOX-1	cellules endothéliales, macrophages	LDL oxydées

considérablement dans l'aorte de différentes souches de rats prédisposés à l'hypertension. Ce récepteur pourrait être le médiateur des effets des LDL oxydées sur les cellules endothéliales, en particulier pour le recrutement des monocytes : expression de molécules d'adhésion, de facteurs chimiotactiques, de facteurs de croissance.

L'identification des récepteurs des LDL oxydées et les progrès réalisés dans la compréhension de leur rôle dans la formation des lésions athéromateuses suscitent un grand intérêt avec, en particulier, la perspective d'une modulation pharmacologique de leur expression. Ceci paraît d'autant plus important que l'infiltration par les monocytes-macrophages et l'accumulation des lipides sont des manifestations communes aux stades précoces de l'athérosclérose et de la glomérulosclérose.

Adresse de correspondance :

Dr F. Laporte
Service de biochimie A
CHU
B.P. 217
F-38043 Grenoble Cedex 09



Références

- Greaves DR, Gough PJ, Gordon S. Recent progress in defining the role of scavenger receptors in lipid transport, atherosclerosis and host defence. *Curr Opin Lipidol* 1998 ; 9 : 425-32.
- Hsu HY, Hajjar DP, Khan KMF, Falcone DJ. Ligand binding to macrophage scavenger receptor-A induces urokinase-type plasminogen activator expression by a protein kinase-dependent signaling pathway. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 1240-6.
- Ji Y, Jian B, Wang N, Sun Y, de la Llera Moya M, Phillips MC, Rothblat GH, Swaney JB, Tall AR. Scavenger receptor B-I promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 20982-5.
- Nagase M, Abe J, Takahashi K, Hirose S, Fujita T. Genomic organization and regulation of expression of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) gene. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 33702-7.
- Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JGA, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR γ . *Cell* 1998 ; 93 : 229-40.
- Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JGA, Thomazy VA, Evans RM. PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998 ; 93 : 241-52.