

Identification d'un biomarqueur de glycation de l'apoB100 associé aux anomalies métaboliques des LDL et au risque de maladies cardiovasculaires dans le diabète

Chloé Chevalier¹, Arsênio Rodrigues Oliveira^{1,2}, Victoria Pakulska³, Yohann Couté³, Cédric Caradeuc^{4,5}, Nicolas Girault^{4,5}, Gildas Bertho^{4,5}, Matthieu Wargny¹, Bertrand Cariou¹, Cédric Le May¹, Samy Hadjadj^{1,2}, Mikaël Croyal^{1,2,6}



¹Nantes Université, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, Nantes, France. ²CRNH-Ouest Plateforme « M-shark », Nantes, France. ³Université Grenoble Alpes, INSERM, UA13 BGE, CNRS, CEA, FR2048, Grenoble, France. ⁴UMS BioMedTech Facilities, Inserm US36, CNRS UAR2009, Université Paris Cité, Paris, France. ⁵LCBPT, UMR 8601 CNRS, Université Paris Cité, Paris, France. ⁶UMS BioCore, US16, SFR Bonamy, Inserm, CNRS, CHU de Nantes, Nantes Université, Nantes, France.



1 Introduction

- Les patients diabétiques de type 2 (DT2) présentent un risque cardiovasculaire (CV) élevé que les marqueurs cliniques traditionnels n'expliquent pas totalement.
- L'hyperglycémie chronique sous-jacente au DT2 induit la glycation des LDL et augmente leur athérogénicité.
- Le méthylglyoxal (MGO) est un puissant agent de glycation issu du métabolisme du glucose, associé au risque de maladies CV dans le DT2.

2 Objectif

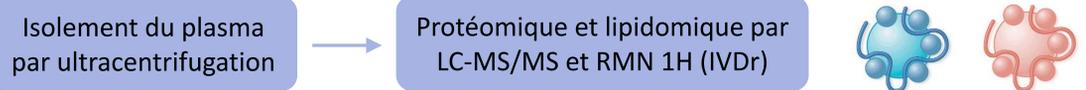
Identifier un biomarqueur de glycation de la protéine fonctionnelle des LDL, l'apoB100, associé au risque CV et aux dysfonctions métaboliques des LDL dans le DT2.

3 Approches méthodologiques

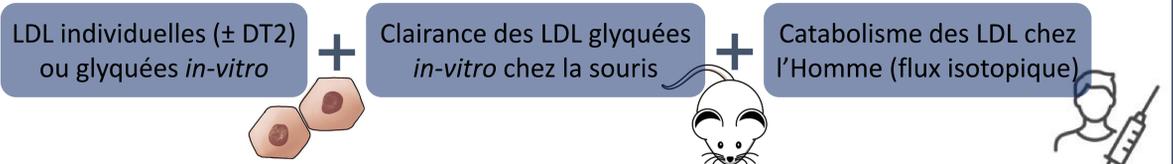
1. Biomarqueur de glycation de l'apoB100 par le MGO



2. Biomarqueur et composition moléculaire des LDL



3. Biomarqueur et catabolisme hépatique des LDL



4. Biomarqueur et risque CV dans le DT2



4 Résultats

Figure 1. Identification du biomarqueur d'apoB100 glyquée par le MGO.

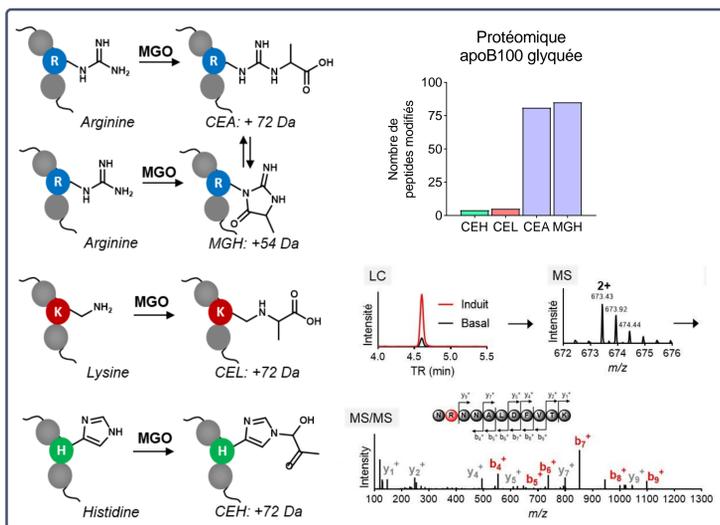
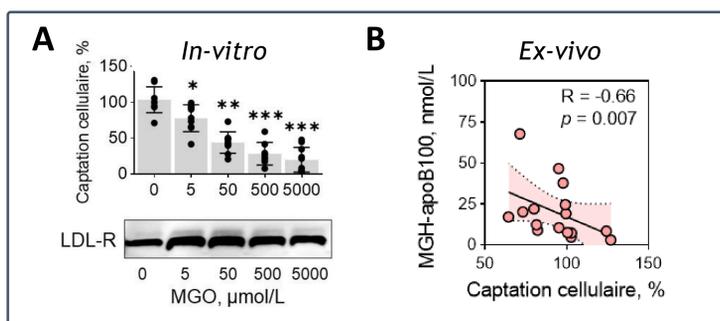


Figure 5. La glycation de l'apoB100 par le MGO réduit l'internalisation hépatique des LDL *in-vivo* (A) et *ex-vivo* (B).



Le peptide signature de l'apoB100 glyquée (MGH-apoB100, Fig.1-2) est associé à une réduction du catabolisme hépatique des LDL *in-vitro*, *ex-vivo* et *in-vivo* (Fig. 5-6) ainsi qu'au risque de coronaropathie dans le DT2 (Fig. 7).

Figure 2. Localisation du peptide sélectionné dans la séquence de l'apoB100 (domaine de reconnaissance avec le LDL récepteur).

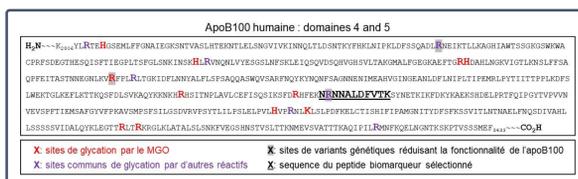


Figure 3. Concentration plasmatique du biomarqueur et distribution lipoprotéique.

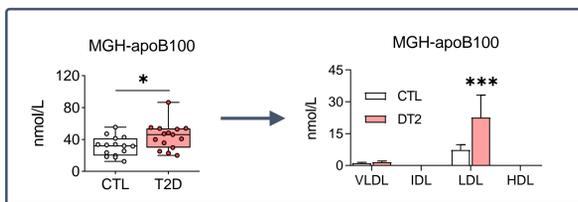


Figure 4. Composition moléculaire des LDL.

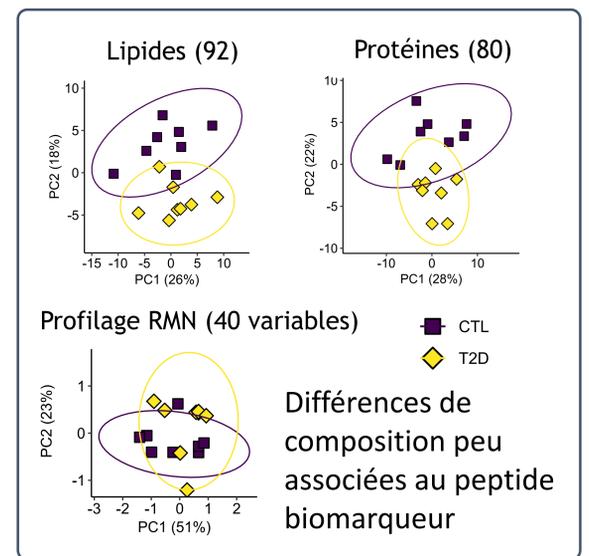


Figure 6. Clairance des LDL glyquées par le MGO chez la souris (A) et chez l'Homme (B).

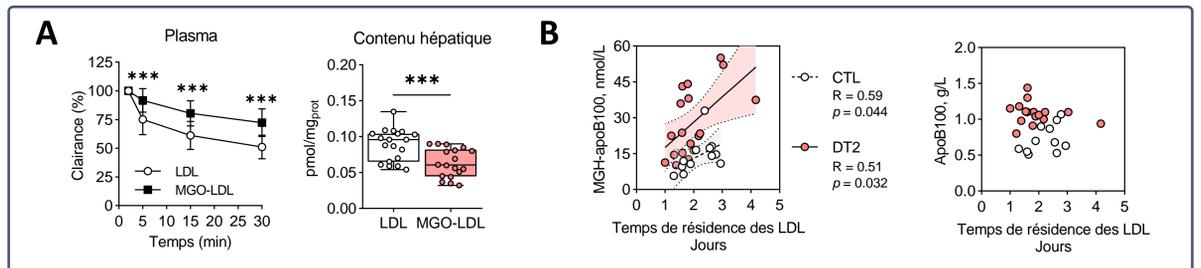
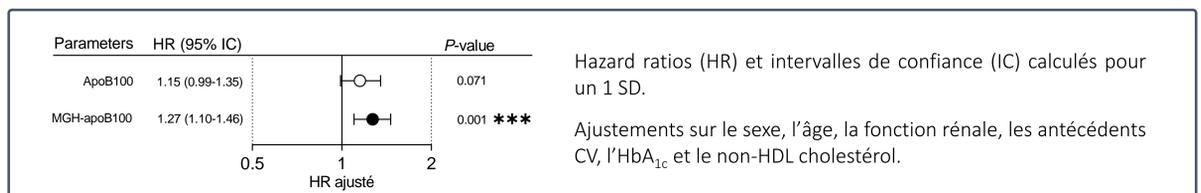


Figure 7. Association entre les concentrations du peptide biomarqueur et l'incidence de la coronaropathie dans le DT2.



5 Conclusion

Nous avons identifié un biomarqueur de glycation de l'apoB100 par le MGO dont les concentrations sont associées à une réduction du catabolisme hépatique des LDL athérogène, à une augmentation de leur temps de résidence dans le plasma et à un risque de coronaropathie dans le DT2.