La glycation de l'apoB100 par le méthylglyoxal réduit le catabolisme hépatique des LDL et augmente le risque de coronaropathie dans le diabète de type 2

Mikaël Croyal[1], Chloé Chevalier[1,2], Arsênio Rodrigues Oliveira[1], Matthieu Wargny[1,3], Chloé Cloteau[1], Pierre-Jean Saulnier[4], Bertrand Cariou[1], Cédric Le May[1], Samy Hadjadj[1]

[1]Nantes Université, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, Nantes, France. [2]Sebia, F-91008, Evry, France. [3]CHU de Nantes, INSERM CIC 1413, Pôle Hospitalo-Universitaire 11 : Santé Publique, CDD, Nantes, France. [4]Université de Poitiers, INSERM, CHU Poitiers, centre d'investigation clinique CIC 1402, Poitiers, France.

❶ 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.

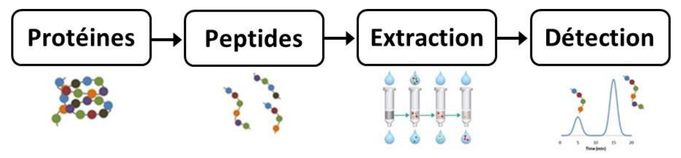
❷ Objectif

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.

❸ Approches méthodologiques

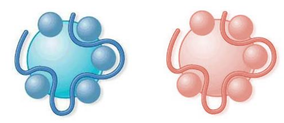
1. Biomarqueur de glycation de l'apoB100 par le MGO

Identification et quantification → Protéomique par LC-MS/MS



2. Biomarqueur et composition moléculaire des LDL

Isolement des LDL par ultracentrifugation → Analyses biochimiques (lipides et protéines) par LC-MS/MS



3. Biomarqueur et catabolisme hépatique des LDL

LDL individuelles (± DT2) ou glyquées *in-vitro* + Clairance des LDL glyquées *in-vitro* chez la souris + Catabolisme des LDL chez l'Homme (flux isotopique)



4. Biomarqueur et risque CV dans le DT2

SURDIAGENE 1425 patients DT2 → Suivi médian de 7 ans → 223 cas de coronaropathie (Prélèvement à l'inclusion)



❹ Résultats

Figure 1. Identification du biomarqueur d'apoB100 glyquée par le MGO (MGH-apoB100).

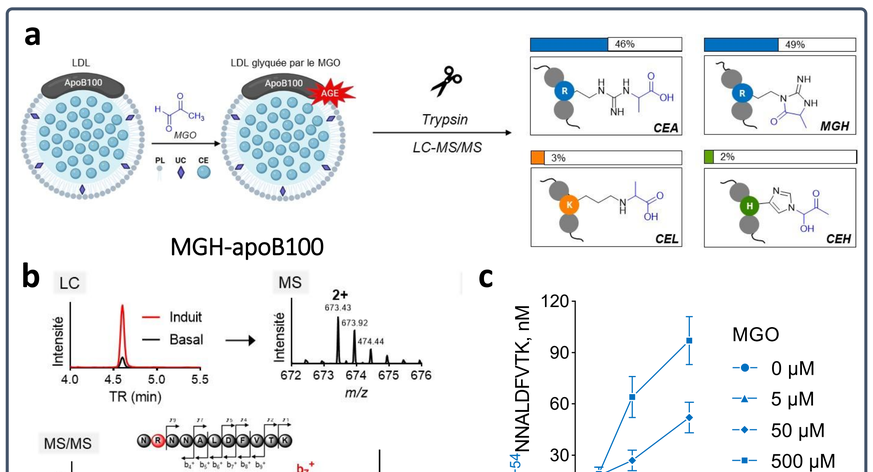


Figure 2. Localisation du peptide MGH-ApoB100 (LDL, interaction apoB100 – LDLR).

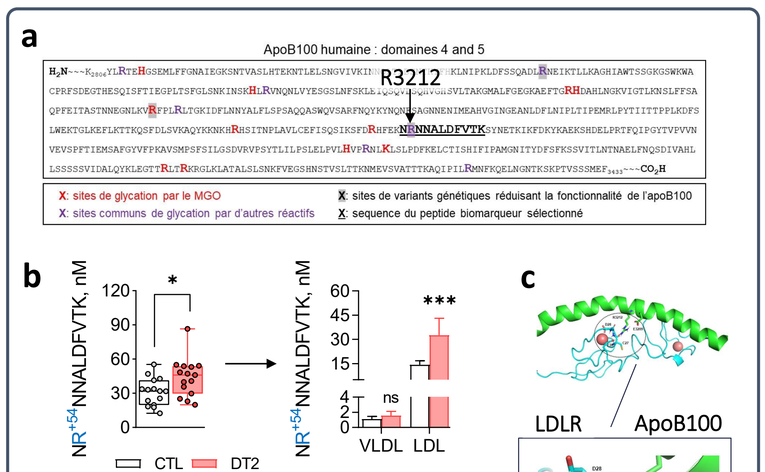


Figure 3. Composition moléculaire des LDL.

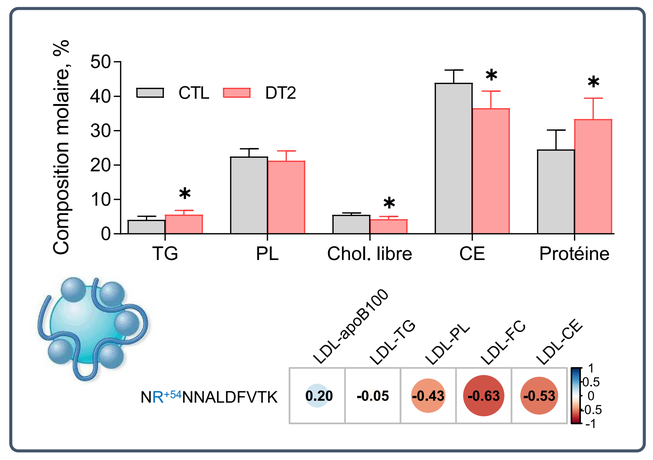


Figure 4. La glycation de l'apoB100 par le MGO réduit l'internalisation hépatique des LDL *in-vivo* et *ex-vivo*.

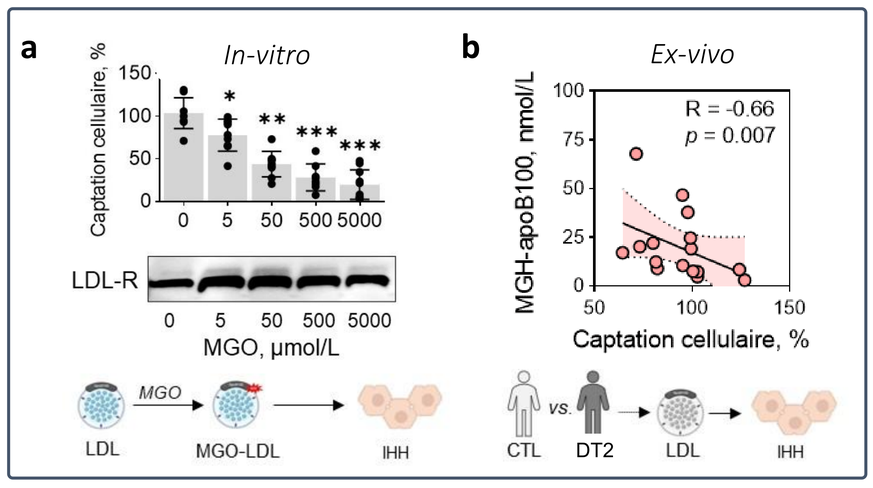


Figure 5. Clairance des LDL glyquées par le MGO chez la souris.

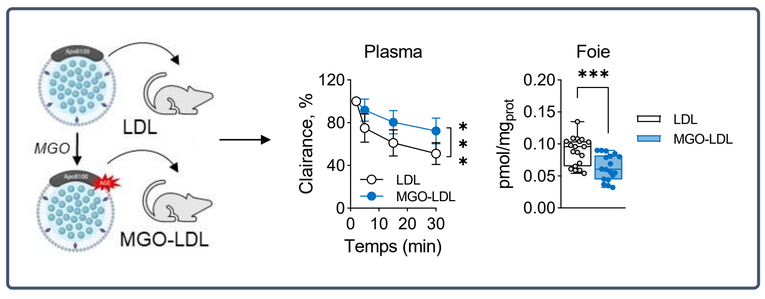


Figure 6. La glycation de l'apoB100 par le MGO augmente le temps de résidence (RT) des LDL chez l'Homme.

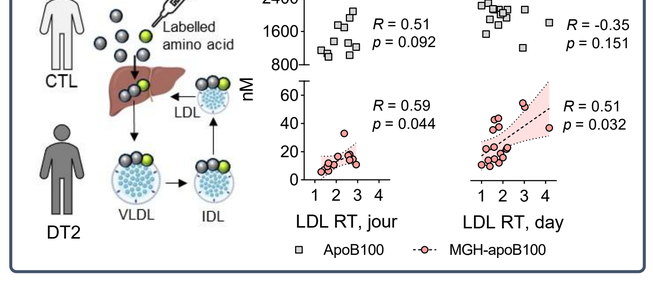
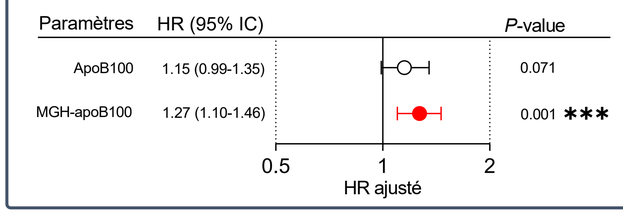


Figure 7. Association entre les concentrations du peptide biomarqueur et l'incidence de la coronaropathie dans le DT2.



- Hazard ratios (HR) et intervalles de confiance (IC) calculés pour un 1 SD après transformation logarithmique.
- Ajustements sur le sexe, l'âge, la fonction rénale, les antécédents CV, l'HbA_{1c} et le non-HDL cholestérol.
- 222 cas de coronaropathie sur 1425 patients enrôlés.

Le peptide signature de l'apoB100 glyquée au MGO (MGH-apoB100, Fig.1) est associé à une réduction du catabolisme hépatique des LDL *in-vitro*, *ex-vivo* et *in-vivo* (Fig. 4-6) ainsi qu'au risque de coronaropathie dans le DT2 (Fig. 7).

❺ 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, à une augmentation de leur temps de résidence dans le plasma et à un risque de coronaropathie dans le DT2.