

SR-B1

Un transporteur actif des LDL à travers l'endothélium

Alain Tedgui

Université de Paris, Paris Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Inserm U970, 56, rue Leblanc, 75737 Paris Cedex 15, France. alain.tedgui@inserm.fr

Une des fonctions essentielles de l'endothélium normal est de réguler le transport des protéines, lipoprotéines et autres composants solubles de masse moléculaire élevée, de la lumière du vaisseau vers les tissus sous-jacents. La pénétration et la rétention sous-endothéliale des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B100 (Apo B-100), en particulier les lipoprotéines de faible densité (LDL), sont les événements initiateurs de l'athérosclérose [1]. La rétention spécifique des LDL à des sites de prédilection pour la formation des lésions d'athérosclérose résulte de l'interaction électrostatique entre les protéoglycane de la matrice extracellulaire et les régions basiques de l'Apo B-100. L'accumulation des LDL dans l'espace sous-endothélial reflète un déséquilibre entre leurs flux d'entrée et de sortie à travers la paroi artérielle. Le transport endothélial (captation et internalisation) des LDL est réalisé selon deux modes. L'un, appelé *endocytose*, constitue la voie d'apport du cholestérol pour les besoins de la cellule endothéliale elle-même. L'autre, la *transcytose*, réalise le transport des LDL à travers l'endothélium, du sang vers les couches tissulaires sous-jacentes (Figure 1). Le mécanisme d'endocytose dépend du récepteur des LDL (LDLR), celui-là même décrit à l'origine par J.L. Goldstein et MS Brown¹ dans les fibroblastes [2]. Il comprend plusieurs étapes : liaison de haute affinité aux récepteurs de surface, formation de vésicules d'endo-

cytose recouvertes de clathrine, puis fusion des vésicules en endosomes et enfin transfert des LDL aux lysosomes. L'endocytose n'intéresse toutefois qu'une quantité relativement faible des LDL plasmatiques qui pénètrent dans les cellules endothéliales. La majeure partie des LDL est en effet transportée à travers l'endothélium par un mécanisme de transcytose que l'on pensait jusqu'à récemment « non-spécifique », commun à toutes les autres macromolécules plasmatiques. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour rendre compte du transport vésiculaire des macromolécules [3] (Figure 1). L'idée la plus ancienne est celle d'un transport passif direct de vésicules qui se remplissent, par invagination de la membrane plasmique, sur la face luminale de la cellule endothéliale, se déplacent librement dans le cytoplasme, puis déchargent leur contenu sur la face opposée. Selon une autre conception, les molécules plasmatiques transitent d'une vésicule dans une autre par un mécanisme permanent de fusion et fission des vésicules au sein du cytoplasme. Après fusion, une partie du contenu vésiculaire passe dans la vésicule voisine, puis les deux vésicules se séparent, et ainsi de suite, la concentration moléculaire des vésicules diminuant graduellement d'une face vers l'autre de la cellule. La troisième explication est celle de la formation d'un canal transendothélial. Les vésicules seraient alors organisées en grappes, formant des chapelets à partir des faces luminale et abluminale de la cellule. Occasionnellement, la jonction entre ces deux grappes serait établie

par la fusion d'une vésicule libre, créant ainsi une voie de passage transcellulaire. Ces trois explications ne sont certainement pas exclusives l'une de l'autre. Toutefois, des travaux publiés dans un récent numéro de la revue *Nature* [4] éclairent d'un nouveau jour le mécanisme de transcytose des LDL et démontrent qu'il s'agit d'un mécanisme spécifique impliquant les récepteurs SR-B1 (*scavenger receptor class B type 1*) et ALK1 (*Activin receptor-like kinase 1*). SR-B1 est connu comme le récepteur des lipoprotéines de haute densité (HDL) favorisant le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, en vue de son élimination biliaire, et est donc considéré comme anti-athérogène [5]. Au niveau des cellules endothéliales, les HDL agissent via SR-B1 pour stimuler la NO (*nitric oxide*) synthase endothéliale (eNOS), la réparation endothéliale et les processus anti-inflammatoires, pouvant ainsi avoir une action athéroprotectrice. En cherchant à déterminer comment, dans l'endothélium, SR-B1 pouvait affecter l'athérosclérose, Huang *et al.* ont fait une découverte totalement inattendue [4]. Ils ont généré des souris dépourvues de SR-B1 sélectivement dans l'endothélium (SR-B1^{ΔEC}) et déficientes en apolipoprotéine E (*ApoE*^{-/-}), pour rendre les souris sensibles à l'athérosclérose. Comparées aux souris SR-B1 contrôles, les souris SR-B1^{ΔEC} développent, pour des taux plasmatiques de cholestérol total, triglycérides et HDL identiques, nettement moins d'athérosclérose, à l'inverse de la délétion spécifique de SR-B1 dans les hépatocytes, qui entraîne une athé-

¹ La découverte du récepteur des LDL leur a valu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1985.

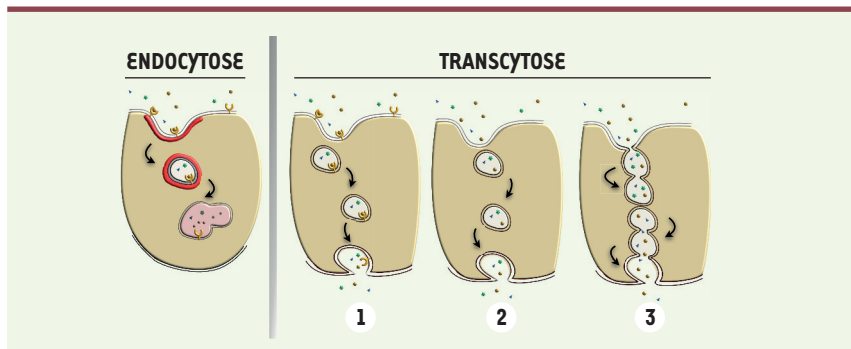


Figure 1. Représentation schématique du transport des macromolécules plasmatiques par les vésicules endothéliales. L'endocytose par vésicules recouvertes de clathrine est la voie majeure d'internalisation des LDL dans les cellules endothéliales. La transcytose réalise le transport transcellulaire des macromolécules plasmatiques incluses dans des vésicules, qui se forment par invagination de la membrane plasmique. Ces vésicules, qui ne sont pas interceptées par les lysosomes, se chargent sur la face luminaire, soit *via* des récepteurs (1), soit en absorbant les macromolécules plasmatiques (2), se déplacent librement dans le cytoplasme puis déchargent leur contenu sur la face abuminale. Les vésicules peuvent aussi fusionner en formant un canal qui traverse la cellule (3). LDL : lipoprotéines de faible densité.

rosclérose beaucoup plus sévère et des décès précoces liés à des occlusions des artères coronaires. L'absence de SR-B1 dans l'endothélium ne modifie pas l'inflammation endothéliale. Ainsi, l'expression de SR-B1 par les cellules endothéliales favorise l'athérosclérose, alors que son expression hépatocytaire est protectrice. Sachant que SR-B1 est un récepteur des HDL et des LDL, et que des travaux antérieurs avaient montré sur des cellules en culture que SR-B1 favorise la transcytose des LDL [6], les auteurs de cette étude ont testé l'hypothèse selon laquelle la molécule SR-B1 endothéliale influence l'athérosclérose en régulant le transport trans-endothélial des LDL vers l'intima. Ils ont montré que les LDL et SR-B1 sont co-localisés dans les vésicules intracellulaires dans les cellules endothéliales, et que seul SR-B1 participe à la transcytose des LDL, alors que d'autres récepteurs connus des LDL, comme le LDLR, ou des LDL oxydées, comme CD36, favorisent l'endocytose, mais pas la transcytose. Outre SR-B1, des travaux récents ont montré que ALK1 est aussi capable de se lier aux LDL et entraîne leur transcytose [7]. L'inactivation combinée de SR-B1 et ALK1 dans les cellules endothéliales

diminue très fortement l'athérosclérose chez la souris *ApoE*^{-/-}.

La liaison des LDL à SR-B1 est nécessaire pour que les LDL soient acheminées à travers l'endothélium, et SR-B1 a besoin d'une protéine partenaire intracytoplasmique pour l'internalisation et la transcytose endothéliale des LDL. En utilisant des techniques de chromatographie liquide et de spectrométrie de masse en tandem (LC - MS /MME) sur des cellules endothéliales en culture (cellules HAEC [*human aortic endothelial cells*]), celle-ci a été identifiée comme étant DOCK4 (*dedicator of cytokinesis 4*), une protéine cytoplasmique associée à la membrane fonctionnant comme un facteur d'échange de nucléotides guanyliques (GEF) impliqué dans la régulation du cytosquelette d'actine, qui active la Rho GTPase Rac1 (Figure 2).

In vivo, SR-B1 et DOCK4 sont co-exprimés dans l'endothélium aortique, et plus fortement dans les sites prédisposés à l'athérosclérose, comme la courbure interne de la crosse de l'aorte. Et dans trois cohortes de patients, une augmentation de l'expression de SR-B1 et de DOCK4 est observée dans des artères athérosclérotiques, comparativement à des artères normales.

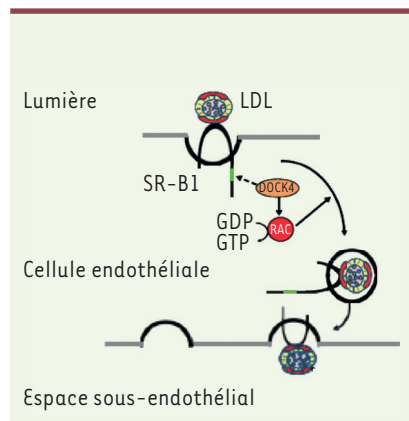


Figure 2. Les LDL se lient à SR-B1 dans les vésicules formées à la face luminaire des cellules endothéliales. La transcytose des LDL à travers la monocouche de cellules endothéliales nécessite un domaine cytoplasmique de SR-B1, qui recrute DOCK4, lequel favorise l'internalisation de SR-B1 et le transport des LDL en couplant la liaison des LDL à SR-B1 avec l'activation de la GTPase Rac1 (RAC). LDL : lipoprotéines de faible densité ; SR-B1 : *scavenger receptor class B type 1* ; DOCK4 : *dedicator of cytokinesis 4*.

On a longtemps cru que la pénétration des LDL du sang vers la paroi artérielle, qui provoque l'athérosclérose, procédait d'un mécanisme de transport passif à travers la barrière endothéliale. Les travaux de Huang *et al.* apportent la preuve que le transport transcellulaire des LDL est un processus actif reposant sur SR-B1 et ALK1 exprimés dans les cellules endothéliales. Cette nouvelle compréhension des mécanismes favorisant l'entrée des LDL dans la paroi artérielle ouvre des perspectives sur le développement de thérapies ciblant ce processus pour prévenir la formation et la progression de l'athérosclérose. ♦

SR-B1: an active transporter of LDL through the endothelium

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

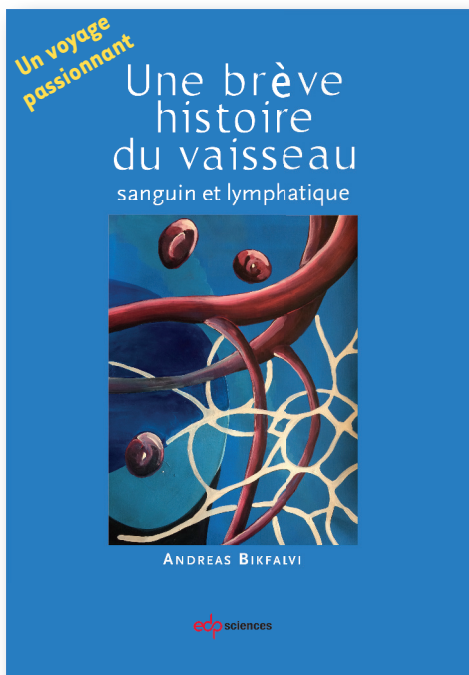
RÉFÉRENCES

1. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of

RÉFÉRENCES

- atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016 ; 27 : 473-83.
2. Brown MS, Goldstein JL. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015 ; 161 : 161-72.
3. Simionescu M, Popov D, Sima A. Endothelial transcytosis in health and disease. *Cell Tissue Res* 2009 ; 335 : 27-40.

4. Huang L, Chambliss KL, Gao X, et al. SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis. *Nature* 2019 Apr 24. doi: 10.1038/s41586-019-1140-4.
5. Shen WJ, Azhar S, Kraemer FB. SR-B1: A unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux. *Annu Rev Physiol* 2018 ; 80 : 95-116.
6. Armstrong SM, Sugiyama MG, Fung KY, et al. A novel assay uncovers an unexpected role for SR-B1 in LDL transcytosis. *Cardiovasc Res* 2015 ; 108 : 268-77.
7. Kraehling JR, Chidlow JH, Rajagopal C, et al. Genome-wide RNAi screen reveals ALK1 mediates LDL uptake and transcytosis in endothelial cells. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 13516.



ISBN : 978-2-7598-1863-1

202 pages

25 €

Ce livre, intéressant et lisible à la fois pour le spécialiste et le grand public, apporte des observations originales et nouvelles concernant l'angiogenèse, et notamment l'histoire des différentes découvertes, et discute les aspects et les concepts plus généraux en les plaçant dans le contexte de la philosophie des sciences.

Facile à lire, bien illustré, cet ouvrage cherche à comprendre et à faire comprendre les enjeux de la recherche sur l'arbre vasculaire en développement et en pathologie. Il intéressera non seulement les étudiants et post-doctorants en biologie, mais aussi les chercheurs actifs dans ce domaine de recherche ainsi que toute personne intéressée par la biologie et la médecine et par l'histoire des sciences.

Un voyage passionnant à travers l'histoire et les concepts les plus actuels concernant les recherches sur le vaisseau sanguin.

Andreas Bikfalvi est Professeur à l'université de Bordeaux et Directeur d'une unité de recherche Inserm sur le cancer et la biologie vasculaire. Il est, par ailleurs, membre senior de l'Institut Universitaire de France (IUF) et reconnu internationalement pour ses recherches dans le domaine de l'angiogenèse tumorale.

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17, avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : françois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Une brève histoire de vaisseau : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | Signature :