

Expression de la lipoprotéine lipase humaine : mutations et physiopathologie

Jean Bergeron
Pierre Julien
Ven M.R. Murthy

La lipoprotéine lipase (LPL) est responsable de l'hydrolyse des triglycérides transportés par les chylomicrons et les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) du plasma, fournissant ainsi des acides gras aux tissus périphériques et affectant la maturation de l'ensemble des lipoprotéines. La LPL pourrait être impliquée dans le mécanisme de désordres variés reliés au métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides. Ainsi, une modulation probablement hormonale de l'expression de la LPL serait à la base des variations de la distribution de la masse adipeuse corporelle et des complications métaboliques qui y sont associées. La caractérisation récente du gène de la LPL a permis l'identification de nombreuses mutations responsables de l'hyperchylomicronémie familiale et de préciser la relation structure-fonction de l'enzyme. La LPL pourrait également être responsable de dyslipoprotéinémies potentiellement athérogènes chez des sujets hétérozygotes pour de telles mutations.

ADRESSES

J. Bergeron : *président III*. Biochimie médicale, Centre de recherche sur les maladies lipidiques, centre de recherche du CHUL, 2705, boulevard Laurier, Ste-Foy, Québec, Canada, G1V 4G2.

P. Julien : *professeur adjoint et chercheur senior du Fonds de la recherche en santé du Québec*. Centre de recherche sur les maladies lipidiques, centre de recherche du CHUL, 2705, boulevard Laurier, Ste-Foy, Québec, Canada, G1V 4G2.

V. Murthy : *professeur titulaire*. Département de biochimie, faculté de médecine, université Laval, Ste-Foy, Québec, Canada, G1K 7P4.

La lipoprotéine lipase (LPL) est une glycoprotéine synthétisée par de nombreux tissus parenchymateux, incluant les tissus adipeux, musculaires et cardiaques [1]. Son activité biologique réside toutefois à la surface luminale des capillaires sanguins où elle s'accroche à l'héparan sulfate des protéoglycans de l'endothélium et catalyse l'hydrolyse des triglycérides transportés par les chylomicrons et les lipoprotéines de très basse densité (VLDL). L'apolipoprotéine C-II présente à la surface

des chylomicrons et des VLDL sert de cofacteur essentiel à cette hydrolyse des triglycérides [2]. Les acides gras ainsi libérés sont utilisés comme source énergétique par les cellules musculaires et cardiaques, ou sont mis en réserve par les adipocytes. Cette activité lipolytique constitue l'étape limitante du catabolisme intravasculaire des triglycérides et du transfert de ces acides gras vers les tissus périphériques, et est également essentielle à la maturation de l'ensemble des lipoprotéines plasmatiques (*figure 1, p. 1062*) [2]. De nom-

RÉFÉRENCES

1. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 1060-8.
2. Brunzell JD. Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of chylomicronemia syndrome. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York : McGraw Hill, 1989 : 1165-80.
3. Wion KL, Kirchgessner TG, Lusis AJ, Sholtz MC, Lawn RM. Human lipoprotein lipase complementary DNA sequence. *Science* 1987 ; 235 : 1638-41.
4. Deeb SS, Peng R. Structure of the human lipoprotein lipase gene. *Biochemistry* 1987 ; 28 : 4131-5.
5. Kirchgessner TG, Chuat JC, Heinzmann C, et al. Organization of the human lipoprotein lipase gene and evolution of the lipase gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 9647-51.
6. Kirchgessner TG, Svenson KL, Lusis AJ, Scholtz C. The sequence of cDNA encoding lipoprotein lipase. A member of lipase gene family. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 8463-6.
7. Lowe ME, Rosenblum JL, Strauss AW. Cloning and characterization of human pancreatic lipase cDNA. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 20042-8.
8. Olivecrona T, Bengtsson-Olivecrona G. Lipases involved in lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1990 ; 1 : 116-21.
9. Yang CY, Gu ZW, Rohde MF, Gotto AM, Pownall HJ. Structure of bovine milk lipoprotein lipase. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 16822-7.
10. Ailhaud G. Cellular and secreted lipoprotein lipase revisited. *Clin Biochem* 1990 ; 23 : 343-7.
11. Olivecrona T, Bengtsson-Olivecrona G. Lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Curr Opin Lipidol* 1990 ; 1 : 222-30.

breux facteurs génétiques, hormonaux et nutritionnels modulent cette activité afin de répondre aux besoins spécifiques des différents tissus. Il semble de plus en plus évident que des anomalies de cette activité pourraient être impliquées dans l'expression de diverses affections humaines telles l'obésité, certaines dyslipoprotéïnémies et l'athérosclérose [1]. Le clonage, en 1987 [3], de l'ADN complémentaire (ADNc) de la LPL du tissu adipeux humain a permis d'accélérer l'étude de sa structure protéique, de l'organisation du gène et de son expression, et a ouvert de nouvelles perspectives en vue de préciser son implication en pathologie humaine.

Gène de la LPL

Le gène de la LPL humaine est présent en une seule copie, localisée dans la région p22 du chromosome 8. D'une longueur approximative de 30 kilobases (kb), il contient 10 exons (Tableau I) [4,5]. Outre une partie non codante (extrémité 5'), l'exon 1 fournit la séquence responsable d'un peptide signal de 27 acides aminés et des deux premiers acides aminés de la protéine. Les exons 2 à 9 codent

pour le reste de la protéine mûre, longue de 448 acides aminés. L'exon 10 correspond à la partie terminale de l'ARNm (extrémité 3', non codante). En amont du gène, on retrouve des séquences comparables aux éléments promoteurs TATA et CAAT, et quatre sites pouvant correspondre à des signaux d'initiation de la transcription ont été rapportés [4]. Des éléments qui pourraient avoir un effet régulateur sur son expression en présence de calcium, de TNF (*tumor necrosis factor* ou cachectine) et de glucocorticoides, ou qui pourraient contrôler son expression dans les adipocytes, semblent également présents [4,5].

Des ADNc ont été rapportés chez l'homme, le cobaye, le poulet, la souris et le bovin [1]. La comparaison des séquences d'acides aminés déterminées à partir de ces ADNc révèle un haut degré de conservation inter-espèces (plus de 90 % d'homologie), les divergences étant surtout situées aux extrémités de l'enzyme [6]. Cette conservation indique une forte pression sélective au cours de l'évolution afin de sauvegarder l'ensemble de la structure protéique et suggère ainsi que la LPL nécessiterait la préservation de plusieurs de

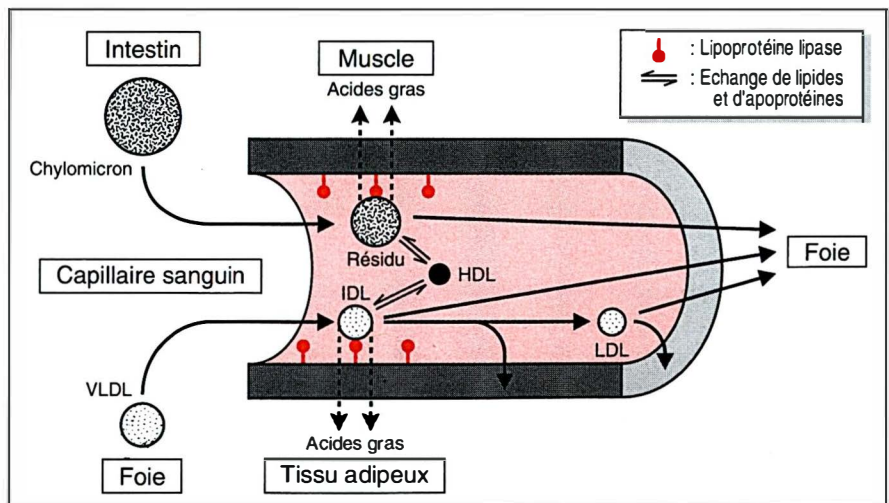


Figure 1. **Schéma du catabolisme intravasculaire des lipoprotéines riches en triglycérides.** La lipoprotéine lipase permet la libération des acides gras transportés par les chylomicrons et les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), participant ainsi à la maturation de l'ensemble des lipoprotéines plasmatiques qui sont potentiellement athérogènes, les lipoprotéines intermédiaires (IDL) et de basse densité (LDL), ou protectrices, les lipoprotéines de haute densité (HDL).

ses domaines protéiques afin de maintenir son activité biologique normale [6].

Gènes apparentés

Les gènes des lipases hépatique (LH) et pancréatique (LP) ont aussi été caractérisés. Leur comparaison avec celui de la LPL démontre qu'ils sont très apparentés, et pourraient tous être issus d'un gène ancestral commun [5]. Un modèle théorique a été proposé où la duplication de ce gène ancestral aurait d'abord circonscrit deux gènes, l'un conduisant aux lipases digestives et l'autre aux lipases métabolisant les lipoprotéines. La LPL et la LH résulteraient d'une duplication ultérieure de ce second gène [5]. Les parties codantes de ces trois gènes montrent une homologie de 46 % entre la LPL (humaine) et la LH (murine) et de 36 % entre la LPL (humaine) et la LP (humaine) [3,7]. La similitude des sites potentiels de ponts disulfures et de glycosylation suggère une conformation protéique analogue, en particulier entre la LPL et la LH [6]. L'homologie fonctionnelle existant entre la LPL et la LH ainsi que le fait que toutes deux se lient à l'endothélium vasculaire renforcent cette possibilité d'une évolution génétique commune [8]. La mise en évidence d'une immunoglobuline sérique, inhibant, *in vivo*, les activités de la LPL et de la LH chez un patient hyperchylomicronémique, illustre bien cette parenté structurale [8].

Structure biochimique

Ce n'est qu'à partir de son ADNc que la séquence peptidique des 475 acides aminés (peptide signal inclus) de la LPL humaine a pu être déterminée [3]. Récemment, la structure primaire de la LPL bovine a aussi été rapportée par séquençage direct des acides aminés [9]. Ainsi, dans la LPL humaine, deux sites potentiels de glycosylation et dix cystéines pouvant permettre la formation de cinq ponts disulfures ont été identifiés. Outre sa partie glycosylée, le poids moléculaire estimé est de l'ordre de 51 000 [3]. Cette séquence d'acides aminés a maintenant permis d'établir certaines correspondances entre la

Tableau I
SPÉCIFICITÉ FONCTIONNELLE DES EXONS DU GÈNE DE LA LPL

Exons	Longueur (pb)	Nombre d'acides aminés	Domaines protéiques correspondants
1	276	29	Extrémité 5' non codante. Peptide signal.
2	161	54	Site de glycosylation, essentiel à l'activité et à la sécrétion de l'enzyme.
3	180	60	...
4	112	37	Interaction hydrophobe avec le substrat. Liaison avec l'apo-CII. Site catalytique probable*.
5	234	78	Hautement conservé parmi les LPL de mammifères. Interaction hydrophobe avec le substrat. Intégrité essentielle à l'activité enzymatique.
6	243	81	Interaction avec l'héparan sulfate de l'endothélium vasculaire**.
7	121	41	...
8	183	61	Site de glycosylation.
9	105	34	...
10	1948	...	Extrémité 3'-non codante comportant deux sites de polyadénylation. Rôle possible dans la modulation de l'expression.

* Les mécanismes moléculaires d'hydrolyse des triglycérides par la LPL ne sont pas élucidés. Toutefois, de nombreuses estérases démontrent la présence d'une sérine dans leur site catalytique, ce qui a récemment été confirmé par l'étude de la structure tridimensionnelle de la LP humaine [8]. La sérine 132 de la LPL humaine pourrait représenter ce site actif ; une séquence commune de neuf acides aminés entourant cette sérine est retrouvée dans toutes les séquences connues de lipases (eucaryotes et procaryotes), confirmant l'importance de cette région protéique [7].

** Une séquence d'acides aminés (Lys²⁹²-Val-Arg-Ala-Lys-Arg-Ser-Ser-Lys³⁰⁰) comportant plusieurs résidus chargés positivement constitue le site de liaison le plus probable de la LPL avec l'héparan sulfate de l'endothélium vasculaire [23]. L'injection i.v. d'héparine libère l'enzyme de la paroi vasculaire en entrant en compétition avec l'héparan sulfate pour ce site de liaison et permet la mesure de l'activité enzymatique ainsi libérée dans le plasma.

structure de l'enzyme et ses différentes propriétés fonctionnelles (Tableau I). Toutefois, ces données préliminaires ne tiennent pas compte du fait que la LPL n'est biologiquement active que sous forme d'homodimère (non covalent) puisque la conformation de cette structure protéique n'est pas élucidée.

Synthèse, sécrétion et transport de la LPL

L'étude de la LPL dans des adipocytes en culture montre qu'elle serait

synthétisée au niveau du réticulum endoplasmique sous forme d'un précurseur monomérique de 51 kDa (figure 2 p. 1064) [10]. Ce précurseur est transporté par la suite vers l'appareil de Golgi où il acquiert les caractéristiques de l'enzyme active, glycosylée (58 kDa) et dimérique. A l'état basal, environ 20 % des enzymes nouvellement synthétisées sont libérées hors de la cellule alors que 80 % sont dégradées dans la cellule par des lysosomes. *In vitro*, la présence d'héparine semble diminuer fortement cette dégradation au pro-

RÉFÉRENCES

12. Blanchette-Mackie EJ, Masuno H, Dwyer NK, Olivecrona T, Scow RO. Lipoprotein lipase in myocytes and capillary endothelium of heart: immunocytochemical study. *Am J Physiol* 1989; 256: E818-28.

13. Cryer A. Comparative biochemistry and physiology of lipoprotein lipase. In: Borensztajn J, ed. *Lipoprotein Lipase*. Chicago: Evener Publishers, 1987: 277-327.

14. Darnell J, Lodish H, Baltimore D. *Molecular Cell Biology*. New York: Scientific American Books, 1990: 432.

15. Cooper DA, Stein JC, Strielemann PJ, Bensadoun A. Avian adipose lipoprotein lipase: cDNA sequence and reciprocal regulation of mRNA levels in adipose and heart. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1008: 92-101.

16. Kirchgessner TG, LeBœuf RC, Langner CA, et al. Genetic and developmental regulation of the lipoprotein lipase gene: loci both distal and proximal to the lipoprotein lipase structural gene control enzyme expression. *J Biol Chem* 1989; 264: 1473-82.

17. Ong JM, Kirchgessner TG, Schotz MC, Kern PA. Insulin increases the synthetic rate and messenger RNA level of lipoprotein lipase in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 1988; 263: 12933-8.

18. Ong JM, Kern PA. Effect of feeding and obesity on lipoprotein lipase activity, immunoreactive protein, and messenger RNA levels in human adipose tissues. *J Clin Invest* 1989; 84: 305-11.

19. Fayer G, Semb H, Enerback S, et al. Hyperlipoproteinemia type I in a patient with active lipoprotein lipase in adipose tissue and indications of defective transport of the enzyme. *J Lipid Res* 1990; 30: 1187-97.

20. Gagné C, Brun LD, Julien P, Moorjani S, Lupien PJ. Primary lipoprotein lipase-activity deficiency: clinical investigation of a French Canadian population. *Can Med Ass J* 1989; 140: 405-11.

21. Santamarina-Fojo S, Brewer HB. The familial hyperchylomicronemia syndrome. New insights into underlying genetic defects. *JAMA* 1991; 265: 904-8.

fit d'une sécrétion extracellulaire [11]. Les mécanismes expliquant cet effet d'« activation » de la LPL par l'héparine ne sont pas complètement élucidés. Récemment, il a été démontré que les molécules de LPL présentes dans la cellule seraient sous forme condensée, voire « agglomérée », à l'intérieur de vésicules sécrétrices. La présence d'héparine, en facilitant la dissociation et la solubilisation de ces complexes lors de l'exocytose, favoriserait la libération de toute cette activité enzymatique initialement « masquée », simulant ainsi une augmentation apparente de l'activité spécifique de l'enzyme [10].

Ces observations de l'effet de l'héparine sur l'activité de la LPL *in vitro* ouvrent la possibilité de mécanismes régulateurs (diminution de la dégradation intracellulaire, réserves intra-

cellulaires et exocytose facilitée) permettant de modifier rapidement l'activité lipasique extracellulaire et ce, indépendamment de la vitesse de synthèse de l'enzyme. L'existence, *in vivo*, d'une telle modulation est encore controversée [11].

Suite à sa sécrétion, la LPL doit se déplacer jusqu'à son site d'action, soit la surface luminale de l'endothélium vasculaire. Des observations en microscopie électronique démontrent que de nombreux tissus autres que l'endothélium présentent des sites pouvant lier la LPL et permettent son déplacement le long des surfaces cellulaires [12]. Une plus grande affinité des sites situés sur l'endothélium favoriserait un transfert graduel de la LPL vers ceux-ci et expliquerait que les concentrations d'enzyme y soient plus élevées [11]. De plus, une

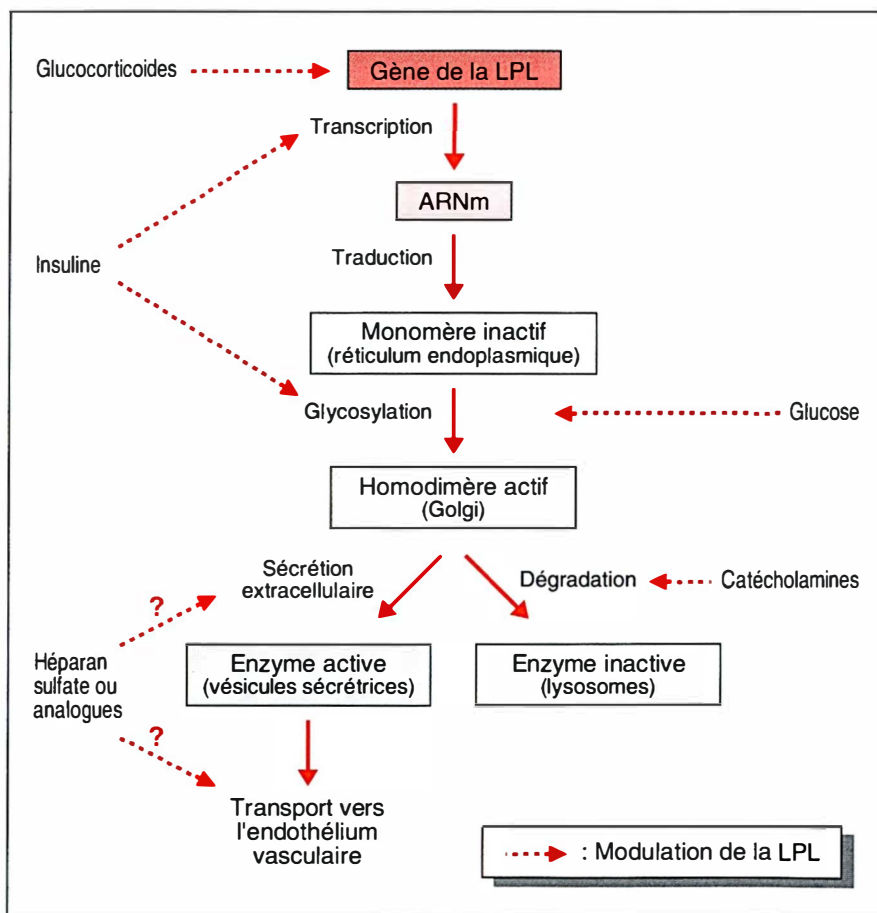


Figure 2. **Modulation de l'expression et de la sécrétion de la lipoprotéine lipase dans les tissus adipeux.** Le point d'interrogation indique que les modulations proposées ne sont que probables.

synthèse constante assurerait le renouvellement et le maintien de ce transfert vers l'endothélium des capillaires adjacents au site de synthèse. De là, la LPL pourrait se déplacer le long de l'endothélium, entraînée par le flot sanguin, et se retrouver même au niveau de tissus ne la synthétisant pas.

Modulation de l'expression et de l'activité de la LPL

Différentes étapes dans l'expression de la LPL (transcription, glycosylation, sécrétion, transport) pourraient être impliquées dans sa régulation (figure 2). La régulation de la LPL a surtout été étudiée dans les tissus adipeux où des changements rapides de l'activité de la LPL, en réponse à diverses conditions physiologiques (état nutritionnel, adaptation au froid, exercice, allaitement, infections et tumeurs), ont été démontrés [13]. La LPL pourrait être modulée par des hormones, incluant l'insuline, les catécholamines et les glucocorticoïdes, ainsi que par le TNF, ou cachectine. Par ailleurs, bien des exemples montrent que ces changements d'activité diffèrent selon les tissus étudiés, suggérant l'existence de mécanismes régulateurs spécifiques. Ainsi, chez l'animal, il est bien connu que l'activité de la LPL adipocytaire s'élève en cours de gavage et s'abaisse lors du jeûne alors que cette activité est inversée au niveau du cœur et des muscles squelettiques [13]. Au cours de l'allaitement, l'activité de la LPL de la glande mammaire s'élève alors qu'elle s'abaisse simultanément dans les tissus adipeux périphériques [1]. Finalement, le TNF/cachectine produit une baisse de la LPL adipocytaire sans affecter les autres tissus, et pourrait expliquer l'hypertriglycémie et la déplétion adipeuse (cachexie) rencontrées dans certaines conditions néoplasiques ou infectieuses [11].

Des ARNm de la LPL sont présents dans plusieurs tissus, cependant les quantités les plus abondantes se retrouvent au niveau des tissus adipeux, mammaires, musculaires, squelettiques et cardiaques, suggérant des niveaux différents de transcription.

Tableau II
HÉTÉROGÉNÉITÉ DES ARNm SPÉCIFIQUES DE LA LPL
CHEZ DIFFÉRENTS MAMMIFÈRES

	Tissus	ARNm (kb)	Références
Homme	Poumon, rein, intestin, pancréas, tissu adipeux, cœur, muscle, macrophages	3,4 et 3,6	3,6
Souris	Cœur, poumon, foie, rein, tissu adipeux	3,4 et 3,6	6,16
Rat	Muscle squelettique, surrénale, poumon, cerveau, rate, rein, testicule, tissu adipeux, intestin, cœur	3,4	16
Poulet	Cœur, tissu adipeux	3,4 et 3,7	15
Cobaye	Cœur, rate, glande mammaire, tissu adipeux, muscle	2,1 ; 3,3 ; 3,8 et 4,5	1

Chez l'animal, ces ARNm sont relativement hétérogènes dans les différents tissus, alors que chez l'homme, deux ARNm spécifiques sont présents (Tableau II) [3]. Il est suggéré que ces différents ARNm résulteraient de l'utilisation différentielle de divers signaux de polyadénylation. La production, à partir du même gène, d'ARNm multiples différant par leurs extrémités 3' a été décrite pour plusieurs gènes et pourrait, dans certains cas, jouer un rôle de régulation — par exemple, la stabilité des messagers qui serait différente selon la longueur des extensions 3' non codantes [14]. Chez l'homme, des séquences spécifiques de deux signaux de polyadénylation sont présentes dans l'exon 10 et permettent d'expliquer la présence et la longueur de ces deux ARNm [3]. Néanmoins, la signification biologique de cette hétérogénéité des ARNm de la LPL n'est pas encore entièrement élucidée.

De nombreux exemples témoignent d'une régulation de la transcription du gène de la LPL. Ainsi, chez le poulet à jeun, les quantités d'ARNm de la LPL s'élèvent de 350 % dans les tissus adipeux alors qu'elles s'abaissent de 40 % dans le muscle cardiaque, corroborant les effets rapportés de la diète sur l'activité de la LPL dans ces deux tissus [15]. Des études chez la souris montrent que l'expression de la LPL dans ces deux tissus serait sous le contrôle de *loci* génétiques distincts [16]. Chez

l'homme, la mise en évidence de déficits de l'activité de la LPL affectant spécifiquement certains tissus (par exemple, seulement le tissu adipeux) suggère l'existence possible de tels *loci* [2].

Il a été montré que l'insuline augmenterait l'activité de la LPL adipocytaire en accentuant la transcription du gène et le taux de synthèse de l'enzyme [17] (figure 2). Par ailleurs, il est aussi rapporté que l'insuline pourrait augmenter cette activité, sans élévation de l'ARNm, en intervenant directement sur des mécanismes post-traductionnels [18]. Il est possible que ce second mécanisme soit lié au métabolisme du glucose puisqu'il est nécessaire à la glycosylation de la LPL, étape essentielle à l'activité catalytique et à la sécrétion de l'enzyme [11]. Ainsi, l'insuline accroîtrait l'activité de la LPL en augmentant les concentrations d'ARNm, alors que le glucose serait impliqué dans des étapes post-traductionnelles, particulièrement la glycosylation de l'enzyme. Chez l'homme, l'élévation de la LPL adipocytaire est positivement corrélée à la dose d'insuline administrée [1] ; tandis que l'effet inverse est observé dans le tissu musculaire [11]. Ces données suggèrent une contribution importante de l'insuline aux changements d'activité de la LPL observés dans différentes conditions nutritionnelles. D'autres hormones exercent également un contrôle sur l'activité

RÉFÉRENCES

22. Gotoda T, Senda M, Murase T, Yamada N, Takaku F, Furuichi Y. Gene polymorphism identified by PvuII in familial lipoprotein lipase deficiency. *Biochem Biophys Res Comm* 1989 ; 165 : 1391-6.
23. Monsalve MR, Henderson H, Roederer G, et al. A missense mutation at codon 188 of the human lipoprotein lipase gene is a frequent cause of lipoprotein lipase deficiency in persons of different ancestries. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 728-34.
24. Ma Y, Henderson HE, Murthy MRV, et al. A mutation in the human lipoprotein lipase gene as the most common cause of familial chylomicronemia in French Canadians. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1761-6.
25. Babirak SP, Iverius PH, Fujimoto WY, Brunzell JD. Detection and characterization of the heterozygote state lipoprotein lipase deficiency. *Arteriosclerosis* 1989 ; 9 : 326-34.
26. Emi M, Wilson DE, Iverius PH, et al. Missense mutation (Gly to Glu¹⁸⁸) of human lipoprotein lipase imparting functional deficiency. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 5910-6.
27. Julien P, Magné C, Murthy MRV, Normand T, Brunzell JD, Hayden M, Lupien PJ. Phenotypic expression of heterozygous lipoprotein lipase (LPL) deficiency in French Canadian families carrying a missense mutation in the LPL gene. *Clin Invest Med* 1991 ; 14 (suppl.) : A10.
28. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1977 ; 62 : 707-14.
29. Oka K, Tkalecic GT, Nakano T, Tucker H, Ishimura-Oka K, Brown WV. Structure and polymorphic map of human lipoprotein lipase gene. *Biochim Biophys Acta* 1990 ; 1049 : 21-6.
30. Kern PA, Ong JM, Saffari B, Carty J. The effects of weight loss on the activity and expression of adipose-tissues lipoprotein lipase in very obese humans. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1053-9.
31. Després JP. Obesity and lipid metabolism : relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol* 1991 ; 2 : 5-15.
32. Brun LD, Gagné C, Julien P, et al. Familial lipoprotein lipase-activity deficiency : study of total body fatness and subcutaneous fat tissues distribution. *Metabolism* 1989 ; 38 : 1005-9.

de la LPL tissulaire : par exemple, chez l'animal, les glucocorticoïdes semblent induire une élévation de l'activité enzymatique dans le tissu adipeux tandis que les catécholamines auraient un effet inverse, probablement associé à un mécanisme indépendant de la synthèse protéique et conduisant à la dégradation intracellulaire de l'enzyme [13].

Outre les étapes de synthèse et de glycosylation, il a été postulé que la sécrétion et le transfert de l'enzyme vers l'endothélium puissent intervenir dans la régulation de l'activité intravasculaire [11]. Nous avons signalé précédemment la possibilité d'une régulation du transport intracellulaire et de l'exocytose de l'enzyme. Une anomalie de ce transport intracellulaire a récemment été suggérée chez une patiente hyperchylomicronémique, présentant une LPL fonctionnelle mais non sécrétée par les adipocytes [19]. Par ailleurs, une meilleure compréhension du processus de transfert de la LPL, de son site de synthèse vers l'endothélium vasculaire, confirmera peut-être l'importance de ce processus comme mécanisme régulateur.

Implications physiopathologiques chez l'homme

• Déficit primaire en LPL

Ce déficit (autosomique récessif dans son tableau complet), caractérisé par l'accumulation massive de lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL), est responsable de douleurs abdominales chroniques et de pancréatites récidivantes [2]. Bien que mondialement rare (< 1 cas/million), certaines régions du Québec présentent une prévalence aussi élevée que 200 homozygotes/million et nous avons estimé, rien que pour l'est du Québec, à plus de 40 000 le nombre de porteurs (hétérozygotes) [20]. La caractérisation récente de mutations génétiques responsables de ce déficit révèle une forte hétérogénéité dans différents groupes ethniques (Tableau III) [21-24]. L'information portant sur la distribution géographique de ces différentes mutations dans le monde (et au Québec) est encore fragmentaire. L'une d'elles (mutation 188), présente chez près de

20 % des patients déficients en activité de la LPL au Québec, a été rapportée chez des patients d'origines ancestrales très éloignées (Anglais, Hollandais, Polonais, Allemands et Indiens) [23]. La mutation la plus fréquente au Québec, responsable de la majorité des déficits, est la mutation 207 [24].

• Dyslipidémies et athérosclérose

Une fréquence accrue de dyslipoprotéïnémies a été observée dans les familles de patients déficients en LPL (homozygotes) et il a été postulé que ces anomalies pourraient être liées à la présence de porteurs (hétérozygotes) dans ces familles [25]. Ainsi, l'étude de six d'entre elles a démontré différentes hyperlipidémies, la plupart associées à une baisse des lipoprotéines de haute densité (HDL) et à une élévation du risque cardiovasculaire [25]. La transmission de ces dyslipidémies était fortement associée à l'hétérozygotie pour la déficience en LPL et à une diminution moyenne d'environ 50 % de l'activité de la LPL plasmatique. Toutefois, l'unique détermination de cette activité plasmatique ne conduit pas sans équivoque à l'identification formelle de chaque hétérozygote à cause de la trop grande variabilité des niveaux d'activité normale de la LPL. Une étude plus récente, dans laquelle des allèles mutés (mutation 188) du gène de la LPL ont été mis en évidence par des méthodes de biologie moléculaire, a montré une élévation significative des triglycérides plasmatiques chez les hétérozygotes comparativement aux autres membres normaux d'une même famille [26]. L'étude des lipoprotéines plasmatiques chez des hétérozygotes québécois a aussi révélé des anomalies compatibles avec un risque accru d'athérosclérose [27]. Ces observations confirment le rôle déterminant qu'occupe la LPL, dans le métabolisme et la maturation normale des lipoprotéines circulantes (figure 1). Des anomalies, même partielles, de son activité pourraient perturber la distribution des lipoprotéines athérogènes (IDL et LDL, *intermediary and low density lipoproteins*) et antiathérogènes (HDL), et modifier ainsi le risque potentiel d'athérosclérose prématurée. L'importance des HDL dans la prévention de la maladie coronarienne est bien établie, entre

autres par la démonstration d'une relation inverse entre les niveaux circulants de cette lipoprotéine et le risque cardio-vasculaire [28]. Les malades coronariens présentent très fréquemment des concentrations diminuées de HDL associés à une élévation des VLDL et/ou IDL, comme c'est le cas en présence d'une activité diminuée de la LPL plasmatique. Ces anomalies pourraient être attribuables, dans certains cas, à une déficience partielle de l'activité de la LPL plasmatique [1]. L'identification des porteurs d'un déficit en LPL, qui est maintenant rendue possible grâce à la génétique moléculaire, pourrait constituer une étape importante dans l'évaluation de nouveaux facteurs responsables de l'expression de diverses dyslipoprotéinémies dont certaines seraient potentiellement athérogènes. A ce titre, la description récente de polymorphismes de restriction du *locus* génétique de la LPL, comme marqueurs d'hypertriglycéridémie, confirme l'intérêt d'une telle approche [28].

• Obésité

L'existence de corrélations positives entre l'activité de la LPL du tissu adipeux, la masse des adipocytes et l'indice de poids corporel chez l'homme a suggéré l'hypothèse d'un rôle physiopathologique de la LPL dans le développement de l'obésité [1]. Il n'a toutefois pas été démontré de relation de cause à effet entre l'activité de la LPL et la masse adipocytaire. Des études récentes, utilisant des anticorps spécifiques de la LPL et des sondes nucléiques de l'ARNm, suggèrent que la LPL aurait un rôle à jouer dans le maintien de la masse adipeuse chez les sujets obèses. Ainsi, Ong [18] a rapporté des taux d'activité à jeun de la LPL adipocytaire de 2 à 3 fois plus élevés chez des obèses que chez des sujets maigres malgré l'absence de différence de masse immunoréactive de la LPL. De plus, en phase post-prandiale, l'activité adipocytaire de la LPL double chez les sujets maigres alors qu'elle n'est pas modifiée chez les obèses, ni ne s'accompagne d'élévation de la masse immunoréactive ou des ARNm de la LPL. Ces deux situations suggèrent une activation post-traductionnelle de la LPL afin d'expliquer la présence d'une activité

Tableau III		
MUTATIONS GÉNÉTIQUES ASSOCIÉES À UNE ANOMALIE DE L'EXPRESSION DE L'ACTIVITÉ DE LA LPL CHEZ L'HUMAIN		
Anomalies		Conséquences fonctionnelles
Intron 2 Exon 3	Perte du site d'épissage 3' Gln ¹⁰⁶ → codon de terminaison	ARNm non fonctionnel Arrêt de la traduction
Exon 3-4-5	Délétion de 6 kb	ARNm non fonctionnel
Exon 4	Glu → Gly ¹⁴²	Enzyme non fonctionnelle
Exon 5	Pro → Arg ¹⁵⁷	Enzyme non fonctionnelle
Exon 5	Ala → Thr ¹⁷⁶	Enzyme non fonctionnelle
Exon 5	Gly → Glu ¹⁸⁸	Enzyme non fonctionnelle
Exon 5	Ile → Thr ¹⁹⁴	Enzyme non fonctionnelle
Exon 5	Pro → Leu ²⁰⁷	Enzyme non fonctionnelle
Exon 6	Arg → His ²⁴³	Enzyme non fonctionnelle
Exon 6	Ser → Thr ²⁴⁴	Enzyme non fonctionnelle
Exon 6	Tyr ²⁶² → codon de terminaison	Arrêt de la traduction
Exon 6	Insertion 2 kb	ARNm non fonctionnel
Exon 9	Ser ⁴⁴⁷ → codon de terminaison	Arrêt de la traduction
Exon 10	Polymorphisme Hind III	Possibilité d'un défaut de la régulation de la LPL
?	Transport intracellulaire de la LPL	Enzyme fonctionnelle, mais non sécrétée

Plusieurs mutations du gène de la LPL correspondent à la substitution d'un seul acide aminé de la protéine (mutation ponctuelle) et conduisent à la synthèse d'une enzyme non fonctionnelle, probablement par modification de la conformation protéique. Ces altérations peuvent affecter, isolément ou simultanément, différentes propriétés fonctionnelles de l'enzyme (catalyse, interaction avec le substrat, liaison à l'endothélium). Une classification de la déficience familiale en LPL a été récemment proposée [8, 23] et est fondée sur l'absence (classe I) ou la présence de l'activité enzymatique et dans ce cas, selon qu'elle se lie (classe II) ou ne se lie pas (classe III) à l'héparine et à l'endothélium. Toutefois, aucune de ces mutations n'a été associée spécifiquement à la liaison de la LPL à l'endothélium.

élevée, sans augmentation des ARNm. Finalement, la réduction de poids chez des sujets massivement obèses a permis de constater une augmentation importante de l'activité, de la masse immunoréactive et des ARNm de la LPL adipocytaire, suggérant, dans ce cas, une activation de la transcription [30]. De plus, l'amplitude de cette augmentation d'activité était fortement corrélée à l'indice de poids corporel initial (*m/s n° 6, vol. 6, p. 586*).

L'élévation de la LPL chez les sujets maigres en phase post-prandiale et les niveaux élevés de cette LPL chez les sujets obèses et à jeun suggèrent l'intervention de mécanismes régulateurs divers. L'hyperinsulinémie, commune à ces deux conditions, pourrait être un facteur déterminant de cette activation post-traductionnelle de la LPL. En revanche, étant donné qu'une perte de poids s'accompagne généralement d'une baisse de l'insu-

linémie, l'élévation de l'activité de la LPL, après perte pondérale, semble plutôt être due à une modulation de la transcription ou de la stabilité des ARNm par des facteurs hormonaux autres que l'insuline. La présence d'une activité basale élevée de la LPL adipeuse chez les obèses et son élévation après perte pondérale pourraient constituer des mécanismes favorisant le maintien d'une masse adipeuse élevée et pourraient expliquer les difficultés qu'ont bien des obèses à maintenir, de façon prolongée, une perte pondérale.

Outre l'importance de la masse adipeuse totale, la topographie régionale (distribution) du tissu adipeux corporel semble être un facteur déterminant dans les complications métaboliques associées à l'obésité : hyperinsulinémie, diabète, perturbation des lipoprotéines plasmatiques, hypertension et athérosclérose. Ainsi, les individus présentant une obésité à pré-

dominance abdominale auraient un risque plus important de développer ces complications que les sujets démontrant une obésité fémorale [31]. L'existence de différences significatives de l'activité de la LPL et des volumes adipocytaires spécifiques de certains sites (glutéo-fémoral, abdominal ou périphérique) et du sexe suggère un rôle de la LPL dans le contrôle de ce dépôt adipeux. Ainsi, les hommes ont une activité lipolytique et un volume adipocytaire intra-abdominal plus élevés que les femmes. Par ailleurs, les femmes en phase pré-ménopausique ont une faible activité de la LPL adipocytaire abdominale qui, en revanche, s'élève en phase post-ménopausique, parallèlement à une augmentation du dépôt adipeux [31]. Bien que les mécanismes permettant d'expliquer ces variations régionales soient encore inconnus, il semble que les glucocorticoïdes et les hormones sexuelles puissent intervenir dans la modulation de cette formation adipeuse [31].

Conclusion et perspectives

La LPL humaine semble occuper une position charnière dans l'homéostasie des tissus adipeux et des lipoprotéines. La caractérisation du gène de la LPL et l'identification d'éléments potentiellement régulateurs, à proximité de celui-ci, devraient être déterminantes dans la compréhension de la relation structure-fonction de la LPL et des mécanismes spécifiques d'expression de la LPL par différents tissus dans des conditions physiologiques variées. L'étude de la LPL et de son gène, par les méthodes de la génétique moléculaire, telles la mutagenèse dirigée et la transfection de cellules en culture, nous permettra de préciser son rôle dans divers phénomènes physiopathologiques du métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides, en particulier dans l'obésité. Toutefois, la démonstration récente d'une masse adipeuse normale et parfois même élevée chez des patients totalement déficients en activité de la LPL plasmatique suggère la contribution d'autres lipases ou d'autres mécanismes dans le développement et le maintien des réserves adipeuses [32] ■

Summary

Expression of the human lipoprotein lipase : mutations and physiopathology

Lipoprotein lipase (LPL) is the enzyme responsible for the hydrolysis of triglycerides transported by chylomicrons and very low density lipoproteins (VLDL) in the plasma. It provides fatty acids to the peripheral tissues and affects the maturation of all lipoproteins. There is evidence to suggest that LPL has a contributory role in the manifestation of a number of physiological or pathological conditions related to the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins. Thus a modulation of LPL expression, probably mediated by hormones, could be cause of variations in body fat distribution and associated changes in metabolism. The recent characterization of the LPL gene has led to the identification of a number of mutations responsible for familial hyperchylomicronemia and to a detailed study of the structure-function inter-relationship of the enzyme. New studies demonstrating deficiencies in LPL activity in heterozygote carriers of LPL gene mutations suggest that this enzyme may well be implicated in the phenotypic expression of dyslipoproteinemias which could be potentially atherogenic.

TIRÉS A PART

P. Julicn.