

Percée scientifique sur le contrôle du mauvais cholestérol

Montréal, 24 novembre 2008 – Une étude réalisée par l'équipe du Dr Nabil G. Seidah, directeur de l'unité de recherche en biochimie neuroendocrinienne à l'IRCM, démontre pour la toute première fois que la dégradation par la PCSK9 du récepteur LDLR, qui a pour rôle de retirer le mauvais cholestérol sanguin (cholestérol LDL), peut être inhibée par une protéine tierce, l'annexine A2. Cette importante découverte cosignée par Gaétan Mayer, stagiaire postdoctoral, Steve Poirier, étudiant au doctorat et le Dr Seidah est parue dans la revue *Journal of Biological Chemistry (JBC)* le 14 novembre dernier.

Des études génétiques humaines ont clairement démontré que la PCSK9 est une cible thérapeutique de premier choix pour la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires. La convertase de proprotéine PCSK9 favorise la dégradation du récepteur responsable d'éliminer les particules de cholestérol LDL. Conséquemment, la présence de PCSK9 conduit à un surplus de mauvais cholestérol dans le sang et contribue à la formation de plaques qui peuvent bloquer les vaisseaux sanguins et les artères. Ce phénomène représente un facteur de risque majeur pouvant entraîner une maladie cardiovasculaire, comme un infarctus, l'athérosclérose ou un accident vasculaire cérébral. Des mutations génétiques humaines ont démontré qu'une augmentation de l'activité de la PCSK9 cause une augmentation importante du cholestérol LDL et l'hypercholestérolémie familiale. Inversement, chez les personnes ayant une mutation dite non fonctionnelle dans le gène codant pour PCSK9, une baisse de son activité fait diminuer la concentration de cholestérol LDL sanguin et diminue jusqu'à 88 % les risques de maladies cardiovasculaires.

« En effectuant une série d'expériences biochimiques, nous avons découvert que l'annexine A2 lie fortement la PCSK9 et bloque sa fonction », note Gaétan Mayer, le premier auteur de l'article. Cette découverte ouvre la voie à l'élaboration d'un nouveau médicament qui ferait diminuer le taux de cholestérol sanguin aux niveaux recommandés. Présentement, l'utilisation de statines (inhibiteurs de la synthèse du cholestérol) est l'approche thérapeutique privilégiée par plus de 25 millions de personnes à travers le monde. Les statines font diminuer la synthèse du cholestérol et augmentent la quantité de récepteurs aux LDL, ce qui réduit efficacement les niveaux de cholestérol dans le plasma; cependant, elles augmentent aussi la quantité de PCSK9 qui dégrade ces récepteurs, atténuant ainsi l'effet des statines. Un médicament qui bloquerait la PCSK9 pourrait être utilisé seul ou en combinaison

avec les statines et serait aussi une solution bénéfique pour les personnes chez qui les statines sont inefficaces ou qui ne peuvent prendre ce médicament.

Cette recherche a été financée par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et par une chaire de recherche du Canada.

Référence : Mayer G, Poirier S et Seidah NG. (2008) Annexin A2 is a C-terminal PCSK9-binding protein that regulates endogenous low density lipoprotein receptor levels. *J Biol Chem*, 14 novembre; 283(46) : 31791-801.

Cet article est disponible en ligne : www.jbc.org/content/vol283/issue46/index.shtml.

Le Dr Nabil G. Seidah est directeur de l'unité de recherche en biochimie neuroendocrinienne et directeur de l'axe maladies cardiovasculaires et métaboliques à l'IRCM. Il dirige une équipe des IRSC sur les troubles cardiovasculaires. Il est aussi chercheur titulaire au département de médecine de l'Université de Montréal et membre associé du département de médecine expérimentale de l'Université McGill. Le Dr Seidah est titulaire de la Chaire de recherche du Canada en protéolyse des précurseurs.

Créé en 1967, l'IRCM (www.ircm.qc.ca) regroupe aujourd'hui 37 unités de recherche spécialisées dans des domaines aussi variés que la biologie intégrative des systèmes, l'immunité et les infections virales, les maladies cardiovasculaires et métaboliques, le cancer, la chimie médicinale, la recherche clinique et la réflexion éthique. Plus de 450 personnes y travaillent. L'IRCM est une institution autonome, affiliée à l'Université de Montréal. Il entretient une collaboration étroite et de longue date avec l'Université McGill.

Source : Nabil G. Seidah, Ph. D.
Directeur de l'unité de recherche
en biochimie neuroendocrinienne
seidahn@ircm.qc.ca
514-987-5609
[www.ircm.qc.ca/microsites/
Nseidah/fr/](http://www.ircm.qc.ca/microsites/Nseidah/fr/)

Lucette Thériault
Directrice des communications
lucette.theriault@ircm.qc.ca
514-987-5535
www.ircm.qc.ca