



Paris, le mardi 7 octobre

Information presse

Rôle avéré du succinate dans l'angiogenèse

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins est essentielle à de nombreux phénomènes physiologiques au cours de la vie. Toutefois, elle peut dans certains cas être impliquée dans des situations pathologiques. Une équipe de l'Inserm, en collaboration avec des chercheurs québécois, a découvert que le succinate, un des intermédiaires énergétique du cycle de Krebs, déclenchait la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau du système nerveux central. Cette avancée pourrait être utilisée pour rétablir la vascularisation de tissus endommagés après un accident vasculaire cérébral par exemple.

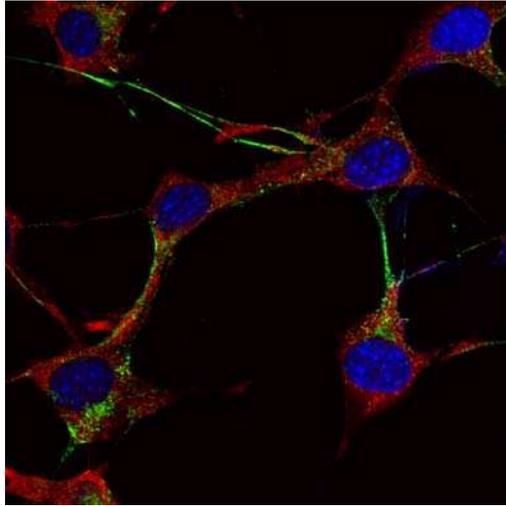
Ces travaux sont publiés dans la dernière édition avancée en ligne de la revue *Nature medicine*.

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins, appelée angiogenèse, contribue à irriguer les tissus de l'organisme et à les réparer lorsque cela s'avère nécessaire. Un épisode ischémique se caractérise par une diminution de l'apport sanguin au niveau d'un tissu ou d'un organe et d'un manque consécutif en oxygène. L'ischémie est à l'origine d'une altération du métabolisme. Pour rétablir un apport sanguin normal, l'organisme réagit par la formation de nouveaux vaisseaux.

A l'inverse, l'angiogenèse est également observée dans certaines conditions pathologiques. C'est le cas par exemple de la croissance des tumeurs, de malformations vasculaires ou encore de la rétinopathie diabétique. Dans cette dernière affection, le diabète, qui se caractérise par un excès de sucre (glucose) dans le sang, altère progressivement les vaisseaux de la rétine et entraîne une ischémie rétinienne. Pour répondre à cette situation de stress, l'organisme déclenche la formation de petits vaisseaux de remplacement qui prolifèrent de façon anarchique en créant des hémorragies locales pouvant à terme, aboutir à la cécité.

Lors de l'ischémie, le manque d'oxygène interrompt partiellement les réactions du cycle de Krebs¹. Le succinate, l'un des produits intermédiaires fabriqué au cours des ces réactions s'accumule dans l'organisme. Au niveau de la rétine, elle-même en manque d'oxygène, les chercheurs ont montré que le succinate déclenche le processus d'angiogenèse via un récepteur particulier : le GPR91. L'activation de GPR91 par le succinate induit une néovascularisation pathologique chez l'adulte similaire à ce qu'on retrouve dans la rétinopathie diabétique.

¹ Le **cycle de Krebs** est une série de réactions biochimiques dont la finalité est de produire de l'ATP, seule forme d'énergie utilisable par les cellules de l'organisme.



Culture de cellules ganglionnaires. Visualisation du récepteur GPR91 en vert.
Copyright S Chemtob/université de Montréal.

Cet effet est médié par les cellules ganglionnaires (des neurones rétiniens spécifiques), qui expriment le récepteur GPR91. Après son activation par le succinate, ces cellules produisent des facteurs pro-angiogéniques qui déclenchent toute une cascade d'événements produisant de nouveaux vaisseaux.

« Puisque la rétine est une partie très particulière du système nerveux central, les effets de du récepteur GPR91 à son niveau pourrait être transposés au cerveau » concluent les chercheurs. « Ce mécanisme de détection d'ischémie par l'intermédiaire du succinate dans les neurones, pourrait, par exemple, être utilisé comme cible thérapeutique pour moduler la revascularisation de tissus ischémiques, notamment au niveau du système nerveux central après un accident vasculaire cérébral ».

➤ **Pour en savoir plus :**

Source

The succinate receptor GPR91 in neurons plays a major role in retinal angiogenesis

Przemyslaw Sapieha^{1,2,10}, Mirna Sirinyan^{1,2,10}, David Hamel¹, Karine Zaniolo¹, Jean-Sebastien Joyal^{1,2}, Jang-Hyeon Cho³, Jean-Claude Honore¹, Elsa Kermorvant-Duchemin⁴, Daya R Varma², Sophie Tremblay¹, Martin Leduc¹, Lenka Rihakova¹, Pierre Hardy¹, William H Klein³, Xiuqian Mu³, Orval Mamer⁵, Pierre Lachapelle⁶, Adriana Di Polo⁷, Christian Beausejour¹, Gregor Andelfinger¹, Grant Mitchell¹, Florian Sennlaub^{4,8,9} & Sylvain Chemtob¹

1 Research Center of Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Departments of Pediatrics and Pharmacology, Université de Montréal, Montreal, Quebec H3T 1C5, Canada.

2 Department of Pharmacology and Therapeutics, McGill University, Montreal, Quebec H3G 1Y6, Canada.

3 Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, USA.

4 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche Scientifique S 872, Centre de Recherche des Cordeliers, F-75006 Paris, France.

5 Mass Spectrometry Facility, Department of Medicine, McGill University Montreal, Quebec H3A 1A4, Canada.

6 Departments of Ophthalmology and Neurology-Neurosurgery, McGill University-Montreal Children's Hospital Research Institute, Montreal, Quebec H3H 1P3, Canada.

7 Department of Pathology and Cell Biology, University of Montreal, Montreal, Quebec H3T 1J4, Canada.

8 Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), Unité Mixte de Recherche Scientifique S 872, F-75006 Paris, France.

9 Université Paris Descartes, Unité Mixte de Recherche Scientifique 872, F-75006 Paris, France.

Nature Medicine DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/nm.1873>

Contact chercheur :

Florian Sennlaub

Inserm UMRS 872 Centre de Recherche des Cordeliers

Tel.: 01 40 46 78 63

Email : florian.sennlaub@inserm.fr