



## NOUVELLE

## Un nouveau rôle non métabolique de la glutamine synthétase au cours de l'angiogenèse

Charlotte Dubois<sup>1,2</sup>, Guy Eelen<sup>1</sup>, Peter Carmeliet<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of angiogenesis and vascular metabolism, University of Leuven, center for cancer biology, VIB, campus Gasthuisberg, O&N4, Herestraat 49-B912, B-3000, Leuven, Belgique.

<sup>2</sup>Adresse actuelle : Inserm U-1003, laboratoire d'excellence, canaux ioniques d'intérêt thérapeutique, équipe labellisée par la Ligue nationale contre le cancer, Université de Lille, rue Paul Langevin, 59656 Villeneuve d'Ascq Cedex, France. [peter.carmeliet@kuleuven.vib.be](mailto:peter.carmeliet@kuleuven.vib.be)

► L'angiogenèse est un processus physiologique de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants, qui se déroule lors du développement embryonnaire et chez l'adulte. L'angiogenèse pathologique est une caractéristique du cancer et de diverses maladies ischémiques et inflammatoires [1]. Ces dernières années, de nombreux groupes de recherche ont tenté de comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans l'angiogenèse pathologique. Ces efforts ont conduit à la découverte d'un nombre croissant de molécules pro- et anti-angiogéniques, dont celles ciblant

le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), une molécule jouant un rôle central dans ce processus.

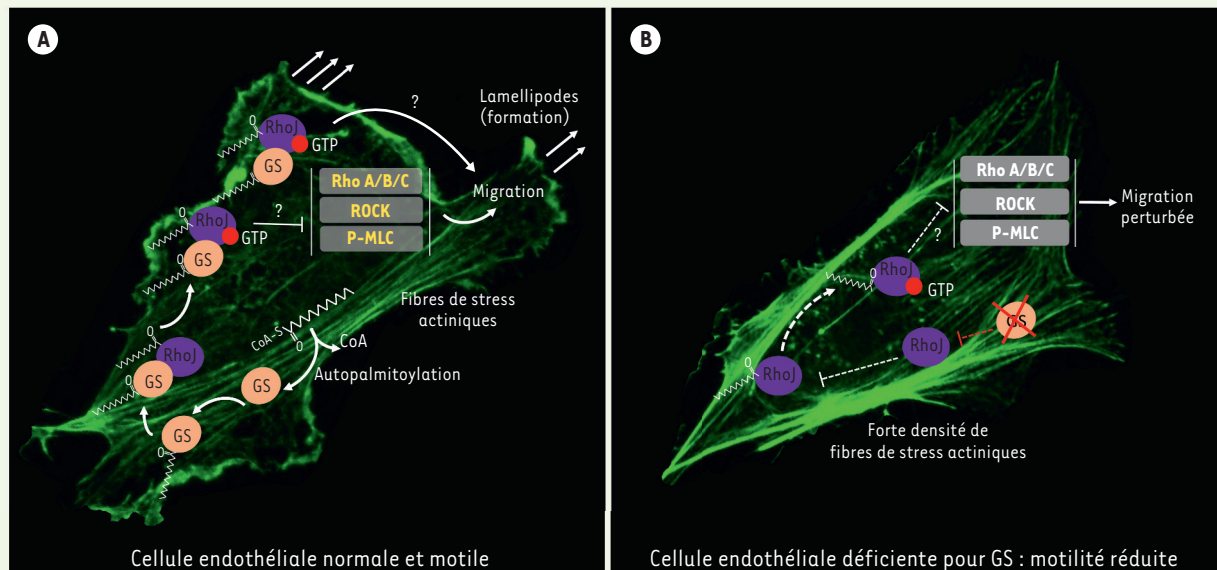
Si cette approche a été validée au début des années 2000 par l'utilisation en clinique du premier anticorps anti-VEGF puis d'inhibiteurs pharmacologiques de l'activité kinase de récepteurs impliqués dans l'angiogenèse, les études pré-cliniques et cliniques menées ces dernières années ont toutefois modéré l'enthousiasme initial [2] (→).

En effet, une efficacité insuffisante et le développement de résistance(s) aux

traitements, ont conduit à l'émergence de nouvelles hypothèses de recherches [3].

Dans ce contexte, nous avons entrepris une caractérisation du métabolisme des cellules endothéliales [4], qui forment les vaisseaux sanguins, afin d'identifier de nouvelles cibles pour les approches anti-angiogéniques. La glycolyse [5, 6], l'oxydation des acides gras [7, 8] et, plus récemment, le métabolisme de la glutamine/asparagine [9] sont apparus comme des régulateurs clés du métabolisme de ces cellules capables d'influencer l'angiogenèse en conditions physiologique et physiopathologique, pouvant

(→) Voir la Synthèse de Y. Gu et al., m/s n° 4, avril 2016, page 370



**Figure 1. Rôle de la glutamine synthétase dans les cellules endothéliales.** **A.** Dans les cellules endothéliales, la glutamine synthétase (GS) autopalmitoylée interagit directement (ou indirectement) avec la Rho GTPase RHOJ et maintient sa palmitoylation, sa localisation membranaire et l'activité de RHOJ (indiquées par la liaison au GTP). L'activité de RHOJ participe à la migration des cellules endothéliales, à la formation de lamellipodes et au contrôle de la formation de fibres de stress actiniques, ce qui favorise la migration des cellules endothéliales et la ramification des vaisseaux sanguins *in vivo*. Grâce à des mécanismes qui ne sont pas complètement compris, RHOJ activée inhibe la signalisation de la voie RHOA/B/C-ROCK-(p)MLC (*phospho-myosin light chain*), elle-même connue pour favoriser la formation de fibres de stress. La contribution relative d'un effet direct de RHOJ sur la migration par rapport à l'effet indirect *via* RHOA/B/C-ROCK-(p)MLC reste encore à déterminer. RHOA/B/C, ROCK et (p)MLC sont en jaune pour indiquer une signalisation réduite de cette voie. **B.** La délétion de GS dans les cellules endothéliales rend RHOJ moins active, se traduisant par une diminution de sa palmitoylation et de sa liaison à la membrane, et réduit l'inhibition de la voie RHOA/B/C-ROCK-(p)MLC. La formation excessive de fibres de stress qui en résulte entraîne la perte de la capacité migratoire des cellules endothéliales, c'est-à-dire une réduction de la ramification des vaisseaux *in vivo*. Les lignes pointillées indiquent une activité réduite ; la croix rouge indique l'inhibition de GS ; les points d'interrogation indiquent les mécanismes inconnus. L'actine est visualisée par marquage avec de la phalloïdine (fluorescence verte).

potentiellement être considérés comme de nouvelles cibles thérapeutiques.

Bien que le catabolisme de la glutamine (sa dégradation conduisant à la production d'énergie) dans les cellules endothéliales ait été récemment caractérisé [9], l'implication de son anabolisme (ensemble de réactions chimiques de synthèse moléculaire) dans le contrôle de l'angiogenèse *in vivo* restait méconnue. La glutamine est un donneur de carbone et d'azote nécessaire à la production de biomolécules. Elle participe également à l'homéostasie d'oxydo-réduction (redox).

La plupart des cellules absorbent la glutamine et n'ont donc, elles-mêmes, pas besoin de la synthétiser. Pourtant, certains types de cellules expriment le gène

*GLUL* (glutamate-ammoniac ligase), codant la glutamine synthétase (GS), la seule enzyme capable de produire *de novo* de la glutamine à partir de glutamate et d'ammoniac, dans une réaction nécessitant de l'ATP (adénosine triphosphate) et du magnésium ( $Mg^{2+}$ ) ou du manganèse ( $Mn^{2+}$ ). La glutamine synthétase participe également à l'élimination de l'ammoniac, des effets qui sont bien décrits au niveau des hépatocytes, des astrocytes et des muscles.

Contre toute attente, notre étude [10] montre que la GS est exprimée par les cellules endothéliales qui sont pourtant, *via* la circulation sanguine, à proximité d'une importante concentration de glutamine (0,6 mM). Nos données confirment qu'en effet à cette concentration

de glutamine extracellulaire, les cellules endothéliales absorbent la glutamine et que la production de glutamine par la GS reste minimale. Néanmoins, en étudiant des souris génétiquement modifiées qui n'expriment pas *glul* spécifiquement dans les cellules endothéliales, nous avons montré des altérations vasculaires frappantes et une inhibition de l'angiogenèse au cours du développement.

Ces effets sont liés à l'inhibition de la migration des cellules endothéliales, et sont indépendants de leur prolifération. En effet, aucune perturbation de la prolifération (suivi par l'incorporation de EdU [5-éthynyle-2'-déoxyuridine] durant la synthèse de l'ADN dans les cellules endothéliales des vaisseaux

