

NOUVELLES DE LA FONDATION

Comme chaque année depuis 2011, la Fondation Alamaya a participé à la **SEMAINE DU CERVEAU** (10-13 mars 2014) et aux **JOURNÉES DE LA SCHIZOPHRÉNIE** (17-23 mars 2014), deux manifestations annuelles importantes permettant d'approcher le grand public et de l'informer sur la mission de la Fondation.

Alamaya a également bénéficié d'une belle visibilité à l'étranger grâce à deux événements majeurs:

SYMPOSIUM À NEW YORK: la Fondation figurait parmi les sponsors d'un symposium scientifique qui a eu lieu le 7 mai 2014 à New York (USA). Ce symposium s'est tenu en marge du congrès annuel de la *Society of Biological Psychiatry (SOBP)*, une importante organisation américaine fondée en 1945 pour encourager l'étude des causes biologiques des maladies psychiatriques et la découverte de nouveaux traitements.



Cette manifestation, intitulée *Schizophrenia: could it be prevented?*, a été organisée en l'honneur des 80 ans du Prof. Michel Cuénod, président de la Fondation Alamaya, et a réuni une brochette d'éminents chercheurs venus des plus prestigieuses universités américaines, du Canada, d'Australie et de Suisse. Les résultats et les perspectives présentés par ces chercheurs ont mis en évidence la pertinence de l'approche translationnelle développée par l'équipe dirigée par la Prof. Kim Do Cuénod et corroborent l'hypothèse d'une possible prévention de la schizophrénie. Le symposium a remporté un grand succès parmi les participants.

CLIP DOCUMENTAIRE: un clip vidéo sur le programme de recherche translationnel soutenu par la Fondation Alamaya a été tourné à la demande de l'Association des psychiatres américains (*American Psychiatric Association / APA*) et projeté dans le cadre de son congrès annuel, qui a eu lieu début mai 2014 à New York. APA avait choisi 5 centres de recherche hors des Etats-Unis pour une telle présentation: 1 au Japon, 1 à Shanghai et 3 en Europe, dont l'Unité de recherche sur la schizophrénie (URS) à Lausanne. Ce choix représente un grand honneur et une formidable reconnaissance du travail effectué à l'URS. Le clip est accessible sur notre site Internet www.alamaya.net

Par ailleurs, la Prof. Kim Do Cuénod, directrice de l'URS, est régulièrement invitée à donner des **CONFÉRENCES** et à participer à des **SÉMINAIRES** en Suisse, en Europe et aux Etats-Unis afin de présenter les résultats obtenus par son groupe de recherche. Elle ne manque pas de relever l'importance du soutien de la Fondation Alamaya lors de chacune de ses interventions.

NOUVELLES DE LA RECHERCHE

L'évolution actuelle de la psychiatrie clinique en matière de schizophrénie s'oriente vers une détection précoce des personnes qui risquent de devenir des patients, car l'expérience montre que le pronostic est d'autant plus favorable que le traitement débute tôt. Il est donc essentiel (a) d'identifier des "marqueurs biologiques", qui font actuellement défaut, afin de pouvoir préciser si une personne est vulnérable; (b) de développer des traitements préventifs dépourvus d'effets secondaires sérieux. Tels sont les objectifs de l'Unité de recherche sur la schizophrénie (URS), qui s'efforce de constituer des ponts entre la clinique et la recherche fondamentale. L'URS développe les trois axes d'intervention suivants:

- la collection d'observations chez les patients;
- l'investigation des mécanismes de la maladie dans des modèles expérimentaux;
- l'exploration de marqueurs biologiques et de nouveaux traitements potentiellement préventifs.

Le caractère translationnel de l'approche de l'URS a permis de nouvelles découvertes chez les patients; parmi celles-ci figurent:

MYÉLINE: *Aline Monin* (doctorante, URS) a étudié le rôle de la régulation redox dans des cultures d'oligodendrocytes, ces cellules responsables de la formation de la myéline, elle-même essentielle au bon fonctionnement des fibres nerveuses. Elle a montré qu'un déficit en glutathion entraîne un retard de maturation des oligodendrocytes et que, dans la jeune souris pauvre en glutathion, la myéline est déficiente dans le cortex préfrontal. Elle a également mis en évidence que ce retard de la formation de myéline est lié à l'excès d'une enzyme particulière, la "kinase FYN", probablement dû à l'état oxydé de protéines régulatrices. Suite à cette observation, *Margot Fournier* (post-doctorante, URS) a montré que des cellules de patients présentent également une augmentation de FYN chez les porteurs d'une anomalie génétique entravant la formation du glutathion. Ce facteur FYN pourrait ainsi être développé comme marqueur potentiel de la maladie. Les résultats de cette étude ont été publiés dans *Molecular Psychiatry*, une revue scientifique avec un taux d'impact très élevé.

FORNIX: *Alberto Corcoba* (doctorant, URS, en collaboration avec le Prof. R. Gruetter, CIBM-EPFL) a développé une nouvelle méthode (MRI) permettant d'observer l'intégrité des fibres nerveuses du cerveau chez la souris pauvre en glutathion; il a constaté une diminution de cette intégrité dans une voie nerveuse provenant de l'hippocampe, le fornix, liée à l'établissement de la mémoire. Cette observation dans le modèle animal a incité *Philipp Baumann* (clinicien-chercheur, URS & Service de Psychiatrie Générale) et *Alessandra Griffa* (collaboration avec le Dr P. Hagmann, CHUV, et le Dr J.-P. Thiran, EPFL) à analyser avec la même méthode l'intégrité du fornix chez des patients lors de leur

premier épisode psychotique – et ils ont, pour la première fois, mis en évidence un défaut de cette intégrité (gFA diminuée) chez les patients. Comme il apparaît ci-dessous, l'accent mis sur une structure importante pour la mémoire revêt un intérêt particulier.

HIPPOCAMPE: cette structure cérébrale joue un rôle important dans l'enregistrement de la mémoire; les personnes chez lesquelles cette structure fonctionne mal ne fixent plus bien les souvenirs. Dans l'hippocampe de la souris pauvre en glutathion, *Pascal Steullet* et *Jan Cabungcal* (chargés de recherche, URS) ont montré que les cellules PV et les oscillations sont déficientes.

Chez les patients, le volume de l'hippocampe est diminué et *Philipp Baumann* a montré que cette diminution est proportionnelle à celle de la gFA du fornix (mesure de l'intégrité des fibres nerveuses). De plus, le volume de l'hippocampe est lié à un marqueur sanguin de déséquilibre redox: l'hippocampe est d'autant plus petit que l'état d'oxydation est marqué. Nous avons là une évidence directe de l'impact de la balance redox, mesurée dans la périphérie, sur une structure cérébrale.

Enfin et en parallèle avec ces résultats, des données toutes récentes de *Luis Alameda* (clinicien-chercheur, URS & Service de Psychiatrie Générale) montrent que les patients ayant vécu des traumatismes pendant l'adolescence ont un hippocampe plus petit que les autres. Ces observations sont à mettre en relation avec celles faites chez la souris par *Jan Cabungcal*, montrant qu'un stress additionnel chez le jeune, et seulement chez le jeune, entraîne des anomalies persistantes des cellules PV du cortex frontal.

Cet ensemble de résultats confirme le rôle important de l'équilibre redox dans le développement du cerveau et des fonctions qui en dépendent.

AUTRES MODÈLES ANIMAUX: *Jan Cabungcal* a étudié les marqueurs de stress oxydant dans d'autres modèles animaux de la schizophrénie et d'autres maladies, telles que l'autisme.

En collaboration avec *Patricio O'Donnell* (University of Maryland, USA), il a montré que la lésion néonatale de l'hippocampe ventral, un modèle classique de la schizophrénie chez le rat, entraîne lui aussi un stress oxydant dans le cortex préfrontal.

Comme c'est le cas dans la souris génétiquement pauvre en glutathion, les multiples effets morphologiques, physiologiques et comportementaux de cette intervention peuvent être prévenus par un traitement à la N-acétylcystéine. Ceci est d'autant plus intéressant que l'intervention n'implique pas une manipulation du système redox et montre bien que divers impacts peuvent converger sur une perturbation redox. Par ailleurs, un modèle de l'autisme présente les mêmes caractéristiques d'oxydation que le modèle de déficit en glutathion de l'URS. Il se pourrait donc que différents facteurs pathologiques conduisent à des stress oxydants, ce qui suggère d'agir sélectivement sur cette voie de convergence redox.

RÉACTIONS IMMUNITAIRES: de nombreuses évidences suggèrent que les réactions immunitaires et l'inflammation peuvent jouer un rôle dans le développement de la schizophrénie. Il est bien connu que les phénomènes immunitaires entraînent un stress oxydant. Nous avons exploré la possibilité, inverse, que le déséquilibre redox initie des réactions immunitaires. *Daniella Dwir* (doctorante, URS) a observé dans le cortex préfrontal de la souris pauvre en glutathion, donc exposée à des stress oxydants, une forte augmentation de cellules immunitaires "microgliales", signant ainsi l'influence redox sur les réactions immunitaires. Il est également connu que le blocage du récepteur NMDAR interagit avec les systèmes immunitaire et redox.

Les multiples interactions décrites ci-dessus incitent à penser que nous sommes en présence d'un schéma à plusieurs entrées, impliquant des effets rétroactifs et conjugués d'hypofonction du NMDAR, d'inflammation et de dérégulation redox. C'est probablement en agissant sur ces trois éléments que des mesures de prévention pourraient être envisagées.

Le travail dans la durée effectué par l'équipe de l'URS porte indiscutablement ses fruits. Le programme de recherche translationnel qui a été développé étape par étape durant les 15 dernières années est aujourd'hui reconnu comme une **APPROCHE SCIENTIFIQUE UNIQUE EN SON GENRE**. Les interactions entre cliniciens et chercheurs tout comme entre patients et modèles expérimentaux conduisent à un enrichissement essentiel au niveau de l'exploration et de la connaissance de la schizophrénie et plus largement de la psychose. Une telle approche est synonyme de **PARCOURS PIONNIER** dans le domaine de la psychiatrie.

Au vu de ses performances scientifiques exceptionnelles, la Prof. **KIM DO CUÉNOD** a été nommée **MEMBRE INDIVIDUEL** de l'**ACADÉMIE SUISSE DES SCIENCES MÉDICALES (ASSM)** lors de la séance du 20 mai 2014 du Sénat de l'ASSM. Cette nomination représente un grand honneur et une formidable reconnaissance du travail accompli par Kim Do Cuénod dans le domaine de la psychiatrie biologique.

MERCI DU FOND DU CŒUR A TOUTES CELLES ET CEUX QUI NOUS SOUTIENNENT!

Siège de la Fondation: Chemin de la Becque 42, CH – 1814 La Tour-de-Peilz
Secrétariat: Mme Cristina Marich, Le Grand Chemin 63, CH – 1066 Epalinges – Tél. +41 (0)21 341 41 03 – Email cmarich@alamaya.net
Relation bancaire: Banque Julius Baer & Cie SA, Avenue de la Gare 39, CH – 1001 Lausanne
IBAN: CH 65 0851 5026 0026 6200 3 – **BIC:** BAERCHZZ – **CLEARING:** 8515
PostFinance: Compte n° 80-3244-6