

La Fondation Alamaya poursuit sans relâche ses efforts en vue de récolter les fonds privés nécessaires à l'avancement des études menées par l'équipe de l'Unité de recherche sur la schizophrénie (URS), dirigée par la Prof. Kim Do Cuénod. Les travaux de l'URS ciblent non seulement les dysfonctionnements liés à la **SCHIZOPHRÉNIE** mais également à l'**AUTISME**, aux **TROUBLES MANIACO-DÉPRESSIFS** et à la **DÉPRESSION**, maladies auxquelles l'URS a étendu ses recherches au vu de la découverte de mécanismes communs à ces affections. La **MISSION** de la Fondation Alamaya, active depuis 2002, revêt donc une importance capitale au vu du grand nombre d'**ENFANTS** et de **JEUNES ADULTES** touchés par ces maladies, dont les perspectives d'avenir sont gravement et durablement compromises.

Les fonds publics couvrent seulement la moitié des coûts de la recherche menée à l'URS, l'autre moitié est assurée grâce au soutien de donateurs privés. Malgré la **PRÉVALENCE IMPORTANTE** et reconnue des maladies psychiatriques, le financement de la recherche dans ce domaine demeure un **DÉFI MAJEUR** et accuse un retard significatif par rapport aux moyens investis sur le plan de la médecine somatique.

Pour réunir et remercier les amis et donateurs de la Fondation, le Comité du Cercle des Amis les a invités à une conférence donnée par Monsieur **CLAUDE NICOLLIER** sur le thème "**COMPRENDRE L'UNIVERS**". Cette conférence a eu lieu le 22 septembre 2015 à Lausanne. Suite à la passionnante conférence de M. Nicollier, le Prof. Michel Cuénod, président de la Fondation, a donné un aperçu de l'avancement très prometteur des recherches soutenues par Alamaya. La manifestation s'est terminée par un apéritif.



Claude Nicollier, astrophysicien et astronaute, 1^{er} Suisse dans l'espace, a participé à 4 vols avec les navettes spatiales Atlantis, Endeavour, Columbia et Discovery.



De g. à dr.: Kim Do Cuénod (directrice, URS) Françoise Muller (présidente, comité du Cercle des Amis), Michel Cuénod (président, Fondation Alamaya), Cristina Marich (secrétaire, Fondation Alamaya)

Le site Internet de la Fondation Alamaya, désormais compatible avec smart phones et tablettes, comporte une nouvelle rubrique "**NEWS**" sous laquelle vous trouverez davantage de photos de cette soirée et bien d'autres informations concernant les événements et articles en lien avec les recherches soutenues par Alamaya.

NOUVELLES DE LA RECHERCHE

Il convient de rappeler que les études de l'URS impliquent une **collaboration** étroite entre chercheurs et cliniciens du **Service de psychiatrie générale** (Département de psychiatrie, CHUV), placé sous la direction du **Prof. Philippe Conus**.

Les anomalies du cerveau connues chez les patients portent d'une part sur un type particulier de **neurones inhibiteurs dits "à parvalbumine"** (PVI) et d'autre part sur les **fibres nerveuses et leur myéline** qui mettent en connexion les différentes parties du système nerveux central. Ces anomalies sont **responsables des différentes manifestations** de la maladie, portant en particulier sur la synchronisation neuronale, les troubles cognitifs, affectifs et sociaux ainsi que les hallucinations, troubles dont la variabilité va dépendre de la diversité des circuits neuronaux directement impliqués. Les troubles cognitifs, qui concernent la mémoire, l'attention, la concentration et la planification de l'action, sont particulièrement perturbants dans la vie quotidienne et professionnelle.

INTERACTIONS IMMUNITAIRES ET REDOX



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 (déséquilibre entre oxydations et réductions dans les cellules). 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 vulnérables à des stress oxydants (comme démontré précédemment), une forte augmentation de cellules immunitaires "microgliales", signant ainsi l'influence redox sur les réactions immunitaires. Elle a montré qu'un récepteur nommé RAGE était le dénominateur commun entre stress oxydant et réactions immunitaires, et que l'activation de ce facteur était déclenchée par une enzyme (MMP), elle-même sensible au stress oxydant. **En bloquant cette enzyme par un inhibiteur, on prévient l'activation de RAGE, par conséquent le cercle vicieux engagé soit par le stress oxydant, soit par l'inflammation. Cette observation ouvre des voies très innovantes et intéressantes vers de nouveaux traitements.**

LES TRAUMATISMES CHEZ LES JEUNES PSYCHOTIQUES

Comme l'ont montré *Jan Cabungcal* et *Pascal Steullet* (chargés de recherche, URS) dans le modèle animal, la combinaison du défaut génétique (production déficiente du glutathion) et d'un stress a des conséquences différentes suivant l'âge de l'animal au moment du stress: chez la souris très jeune ou pubertaire, cela entraîne, dans le cortex préfrontal médian, une perte des neurones inhibiteurs "à parvalbumine" qui sont essentiels à toute performance cognitive, affective, ou sociale, ces mêmes cellules qui sont déficientes dans les mêmes régions du cerveau des patients. Cette perte est permanente, elle persiste chez l'adulte. En revanche, quand le stress additionnel est appliqué chez l'animal adulte, il n'a pas d'effet sur les neurones à parvalbumine. **Il y a donc une période critique pendant la jeunesse au cours de laquelle le cerveau est particulièrement sensible à des impacts environnementaux.** Suite à ces observations nous avons recherché la présence de traumatismes dans le passé de jeunes patients. *Luis Alameda* (clinicien-chercheur, URS & Service de psychiatrie générale) a montré qu'un **quart des patients ont un passé de violences physiques ou sexuelles**. Leur fonctionnement social est affecté, surtout si les violences ont été perpétrées avant l'âge de 11 ans. Ces résultats sont en accord avec la littérature, mais précisent

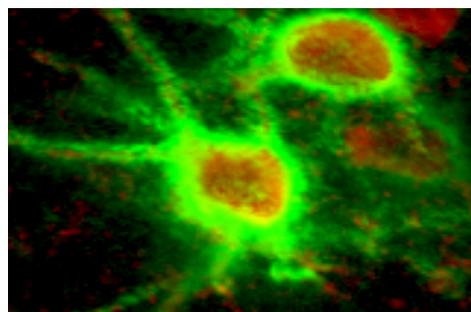
l'importance de l'enfance. C'est un **exemple de recherche translationnelle**, ouvrant la voie à une meilleure compréhension des conséquences liées aux abus et aux traumatismes.

FORNIX

Un autre exemple de la valeur d'une approche translationnelle est apporté par la mise en évidence, chez la souris pauvre en glutathion, d'un défaut d'intégrité du faisceau de fibres nerveuses "fornix", un circuit neuronal important pour la mémoire. Cette observation a conduit à explorer la même structure chez les patients et à y trouver le même déficit. Ces résultats ont déjà été mentionnés l'année passée sous leur forme préliminaire et ont ensuite été confirmés et affinés pour pouvoir être publiés. **Ils sont potentiellement susceptibles d'être des marqueurs "non invasifs" de la maladie, ouvrant la voie à des mesures de dépistage et d'intervention précoces.**

METALLOPROTEASES DANS LES NEURONES À PARVALBUMINE (PVI)

Comme nous l'avons vu à plusieurs reprises, ces neurones PVI jouent un rôle essentiel dans toutes les fonctions cognitives du cerveau et sont déficients chez les patients souffrant de schizophrénie. Ils sont entourés d'une enveloppe spéciale, appelée "perineuronal net", qui les protège et fixe les contacts synaptiques. Pour permettre l'établissement de nouvelles synapses, le "perineuronal net" doit être en partie dégagé. Cette ouverture nécessite l'intervention de molécules spécialisées dans la dégradation de protéines appelées "metalloprotéases". Grâce à une collaboration avec le Prof. Jean Rossier (Université Paris Descartes), *Jan Cabungcal* a montré que les neurones à parvalbumine PVI produisent sélectivement certaines metalloprotéases, uniquement ceux qui sont entourés de perineuronal net. **Cette importante découverte ouvre la voie à des essais visant à influencer ces metalloprotéases spécifiques des PVI dans le but d'éviter l'ouverture du perineuronal net quant elle n'est pas souhaitable.**



EFFETS DE LA DOPAMINE SUR LA SYNCHRONISATION NEURONALE



La dopamine joue un rôle déterminant dans les performances cognitives telles que la mémoire de travail, l'attention ou la planification de l'action, toutes perturbées chez les patients souffrant de schizophrénie. La dopamine exerce ces effets en modulant les oscillations des microcircuits corticaux, comme l'a montré *Pascal Steullet* chez la souris: la dopamine favorise les oscillations à haute fréquence dans le cortex cingulaire antérieur, une augmentation encore plus forte après dégradation du "perineuronal net". **Ce résultat contribue à une meilleure compréhension**

du rôle de la dopamine dans la pathologie schizophrénique.

DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES MOLÉCULES MODULATRICES DU SYSTÈME REDOX

La quête de nouvelles molécules se poursuit, visant à développer des régulateurs redox qui pénètrent bien la barrière sang-cerveau tout en ayant peu d'effets secondaires. Des tests *in vitro* ont été développés qui doivent permettre de déceler, parmi un grand nombre de molécules, celles qui ont un fort pouvoir antioxydant, grâce à un procédé dit de "screening assay for high throughput" (collaboration avec l'EPFL). **Celles qui seront ainsi sélectionnées seront testées *in vivo* dans nos modèles animaux et ultérieurement chez les patients.**

COLLABORATIONS

Scientifiques et chercheurs du monde entier sont intéressés à collaborer avec la Prof. Kim Do Cuénod et son groupe. En Suisse, les collaborations actuelles comprennent notamment divers départements du CHUV, de l'EPFL, de l'EPFZ et de la Haute école d'ingénierie et d'architecture de Fribourg. Au niveau international, elles incluent entre autres les Universités de Harvard, Maryland, Johns Hopkins, Emory, Pittsburgh et George Washington aux USA ainsi que deux instituts de recherche au Danemark et en Israël.

PUBLICATIONS

Les résultats obtenus récemment par l'équipe de l'URS ont été publiés dans des journaux scientifiques à très haut facteur d'impact tels que *Neuron*, *Molecular Psychiatry*, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *Biological Psychiatry* et *Schizophrenia Bulletin*. Certaines avancées ont également suscité un très large écho dans la presse locale (24heures, Le Matin, Tribune de Genève, RTS Info) et spécialisée (EPFL, UNIL, Psychomédia) en Suisse (voir page Médias de notre site Internet).

CONFÉRENCES

Kim Do Cuénod est régulièrement invitée à présenter les résultats et les perspectives de son programme de recherche lors d'importantes manifestations internationales et auprès de nombreux centres de recherche et universités. Elle a notamment été invitée à donner une conférence plénière dans le cadre du congrès annuel de la *Society for Neuroscience* aux USA, le plus important congrès au monde dans le domaine des neurosciences, qui rassemble chaque année plus de 30'000 participants. Elle a également été invitée à donner une conférence "virtuelle" dans le cadre d'un "webinar" organisé par *LabRoots*, un site américain basé en Californie, leader mondial dans le domaine du networking scientifique (voir page News de notre site). Par ailleurs, elle donne aussi des conférences à la demande de clubs service, d'écoles et de diverses associations, contribuant ainsi à informer le grand public et à vulgariser les enjeux scientifiques.

HONNEURS



Preuve de l'excellence de la recherche menée à l'URS, deux collaborateurs ont été récompensés pour leurs projets. Le Dr Jan-Harry Cabungcal a reçu le *Young Investigator Award 2015* de la

Société suisse de psychiatrie biologique et Aline Monin a reçu un *Prix de la Faculté de biologie et médecine de l'Université de Lausanne* pour sa thèse de doctorat (voir page News de notre site).

**LA FONDATION ALAMAYA EST RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE
LES DONS SONT DÉDUCTIBLES DES IMPÔTS – MERCI DE VOTRE SOUTIEN!**

Pour toute information ou l'envoi de bulletins de versement, merci de contacter notre secrétariat:

Mme Cristina Marich – Le Grand Chemin 63, CH – 1066 Epalinges – Tél.: +41 21 341 41 03 – Email: cmarich@alamaya.net

Siège de la Fondation: Chemin de la Becque 42, CH – 1814 La Tour-de-Peilz

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