

Le 18 janvier 2017, les **amis et donateurs** de la Fondation Alamaya ont été invités à une **visite de l'exposition AUGUST STRINDBERG. DE LA MER AU COSMOS** au Musée cantonal des Beaux-Arts de Lausanne. La visite a été brillamment commentée par M. Camille Lévêque-Claudet, conservateur du Musée et commissaire de l'exposition,



qui a très généreusement organisé l'entrée gratuite à l'exposition pour les hôtes de la Fondation. Écrivain et dramaturge de renommée internationale, auteur des célèbres pièces de théâtre "Père" et "Mademoiselle Julie", August Strindberg (1849-1912) est aussi un des plus grands artistes plasticiens suédois. Homme à la sensibilité très vive, August Strindberg a souffert de troubles psychiques. Cette exposition fut une occasion rare de voir ses principaux chefs-d'œuvre réunis.

Les travaux menés à l'Unité de recherche sur la schizophrénie (URS, Centre de neurosciences psychiatriques, Département de psychiatrie, CHUV), dont le financement dépend pour moitié de donateurs privés, ont conduit à des **avancées essentielles** sur le plan de la compréhension des causes et des mécanismes menant à la psychose. Le groupe de recherche soutenu par Alamaya est **largement reconnu** au niveau international et les résultats qu'il a obtenus ont été publiés dans les plus prestigieux journaux scientifiques de psychiatrie biologique. L'équipe de l'URS compte plusieurs jeunes doctorants, promis à une brillante carrière scientifique, qui contribuent de manière déterminante à ce rayonnement. Par ailleurs, Kim Do Cuénod, directrice de l'URS, reçoit régulièrement des candidatures très intéressantes de jeunes chercheurs souhaitant rejoindre son groupe. Malheureusement, les moyens financiers pour engager ces candidats et assurer le maintien à moyen terme de son équipe font souvent défaut.



### PARRAINAGE !

La Fondation Alamaya a dès lors mis sur pied un **PROGRAMME DE PARRAINAGE POUR LES DOCTORANTS** de l'URS. La durée d'engagement pour un-e doctorant-e est de l'ordre de **4 à 5 ans** jusqu'à l'obtention de sa thèse. Le coût annuel moyen de son salaire, y

compris les charges sociales et une partie du matériel de laboratoire nécessaire à son travail, se monte à **CHF 60'000**. Les parrains/marraines peuvent choisir d'assurer **la totalité ou un pourcentage à définir du salaire annuel** de leurs "filleul-e-s" et sont tenus au courant de l'évolution de leurs travaux. Les parrainages ont ainsi un **double objectif**: ils servent non seulement à **faire progresser une recherche de pointe**, qui répond à des besoins urgents, très importants et encore trop souvent méconnus, mais également à **promouvoir une relève scientifique de haut niveau**.

Deux fondations donatrices, Brixham Foundation et la Fondation Juchum, ont très généreusement adhéré au programme de parrainage lancé par Alamaya, qui s'adresse à toute personne ou institution souhaitant contribuer à l'avancement de la recherche dans les domaines de la schizophrénie, de l'autisme et des troubles maniaco-dépressifs.

## NOUVELLES DE LA RECHERCHE

Les anomalies du cerveau connues chez les patients portent en particulier sur deux types de cellules nerveuses: (a) d'une part sur les **neurones inhibiteurs dits "à parvalbumine"** (PVI) qui jouent un rôle clef dans les *microcircuits* du cortex et (b) d'autre part sur les **cellules** (appelées oligodendrocytes) **formatrices de myéline** entourant les **fibres nerveuses**, qui assurent les connexions entre les différentes parties du système nerveux central et constituent les *macrocircuits* cérébraux. Ces anomalies sont très probablement à **l'origine des différentes manifestations** de la maladie, portant sur les troubles sensoriels, cognitifs, affectifs et sociaux ainsi que sur les hallucinations, troubles dont la variabilité va dépendre de la diversité des circuits neuronaux directement impliqués. Les troubles cognitifs, qui concernent notamment la mémoire, l'attention, la concentration et la planification de l'action, sont particulièrement perturbants dans la vie quotidienne et professionnelle.

L'objectif est de découvrir quelle est l'origine des anomalies mentionnées ci-dessus. On sait que la convergence de facteurs de risque génétiques et environnementaux pendant le développement du cerveau influence la formation des neurones à parvalbumine et/ou des cellules formatrices de myéline. Un **mauvais contrôle de l'équilibre entre les oxydations et les réductions** (appelée "régulation redox") joue un rôle central dans ces phénomènes. En effet, l'état redox des cellules a d'importantes conséquences: s'il est légèrement oxydé, il modifie la fonction de nombreuses enzymes ou récepteurs, tandis qu'une oxydation massive conduit à la destruction des protéines, des lipides et de l'ADN. De nombreuses anomalies **génétiques** impliquées dans la schizophrénie conduisent à un dérèglement redox et à un stress oxydant ou affectent directement les connexions synaptiques ou les neurones perturbés. Quant aux facteurs de risque **environnementaux** identifiés tels qu'infections, inflammations, traumatismes physiques ou psychiques, ils conduisent aussi tous à un stress oxydant. Ces facteurs de risque environnementaux sont particulièrement néfastes quand ils se produisent pendant le **développement du cerveau**, c'est-à-dire entre la grossesse et la puberté. Grâce au travail avec les modèles expérimentaux, il a été possible de valider ces hypothèses dans une large mesure.

### CONVERGENCE DE CAUSALITÉS SUR LE STRESS OXYDANT ET LE DÉFICIT DE NEURONES À PARVALBUMINE

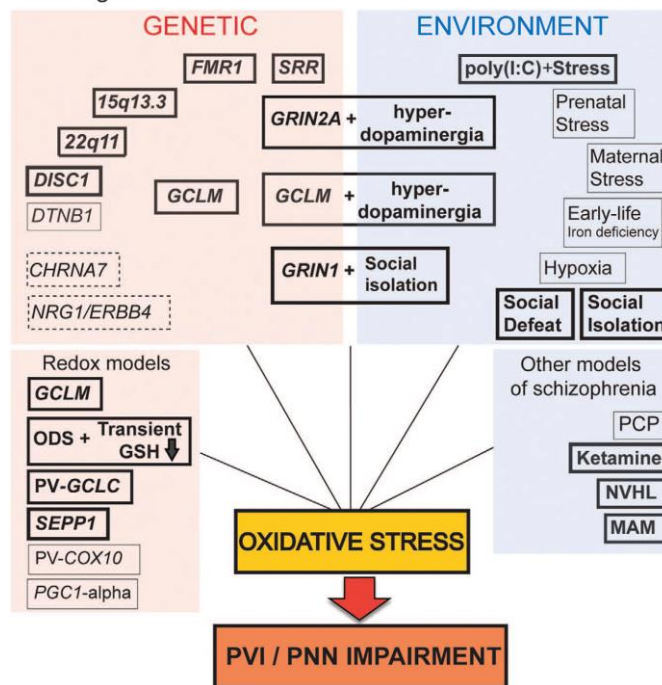
Une **avancée conceptuelle importante** a été réalisée, portant sur le rôle du stress oxydant dans la schizophrénie. Par le passé, l'URS avait proposé que le stress oxydant soit un mécanisme parmi plusieurs autres conduisant à la maladie. Cette hypothèse était basée sur l'observation qu'une anomalie du gène de l'enzyme de synthèse de l'antioxydant majeur de l'organisme, le glutathion, entraîne sa diminution et qu'elle est associée à la maladie chez certains patients. Cette anomalie génétique a été reproduite chez la souris, entraînant chez elle une dérégulation redox, un déficit en glutathion et par conséquent un stress oxydant permanent. Ce modèle a permis de reproduire plusieurs des anomalies biologiques connues de la maladie comme certains défauts des interneurones "à parvalbumine" et des fibres nerveuses, ainsi que de leurs conséquences physiologiques et comportementales. Ces observations ont donc renforcé l'hypothèse qu'un stress oxydant pendant le développement de l'organisme pouvait causer des déficits semblables à ceux des malades.

Or il existe un grand nombre de modèles animaux basés sur d'autres anomalies génétiques ou environnementales, utilisés dans divers laboratoires, modèles qui tous reproduisent certains aspects de la schizophrénie ou de l'autisme. L'URS a étudié ces autres modèles et est arrivé à la conclusion

que presque tous sont le siège d'un stress oxydant, particulièrement s'ils sont l'objet de stress pendant le développement du cerveau.

Ce stress oxydant est lié aux anomalies des neurones à parvalbumine et en est très probablement responsable. En effet, dans les cas où cela a été testé, il a été montré que l'application d'une substance anti-oxydante non seulement réduit le stress oxydant mais restaure également les neurones à parvalbumine et leur fonction. Il semble donc que **des mécanismes très divers, d'origine soit génétique soit environnementale soit combinée, conduisent finalement à un stress oxydant qui entrave le fonctionnement normal des neurones à parvalbumine, si importants pour toutes les fonctions cognitives** (voir figure). Bien sûr, il est trop tôt pour extrapoler des modèles animaux aux patients, mais **ces résultats suggèrent que le stress oxydant pourrait être un point de convergence de nombreux agents causals et revêtir ainsi une importance plus générale que l'URS ne l'avait proposé à l'origine**. Ces résultats pionniers ont fait l'objet d'un article paru dans la revue *Molecular Psychiatry*, une revue à très haut facteur d'impact dans le domaine de la psychiatrie biologique.

Convergence on oxidative stress as a common mechanism



### COLLABORATIONS AVEC DES GROUPES DE RECHERCHE INTERNATIONAUX

Une collaboration avec la Dresse Christel Becker (INSERM, Paris) a conduit à une autre publication dans *Molecular Psychiatry*. Ce travail a porté sur le rôle du stress oxydant dans un modèle animal de dépression. La souris adulte exposée à un stress intense développe des symptômes de dépression à la suite d'un second stress, modéré celui-là, dans 40% des cas. Le laboratoire de l'URS a établi que ces animaux vulnérables présentent une augmentation du marqueur de stress oxydant cérébral et un déficit de neurones à parvalbumine, des effets qui peuvent être corrigés par l'application d'antioxydants.

L'équipe de l'INSERM s'est alors posé la question suivante: qu'est-ce qui permet à une partie des souris d'éviter cette dépression? Elle a montré que les animaux résistants jouissent d'un taux élevé d'un important facteur de protection des neurones, appelé BDNF, et que ce BDNF active un autre facteur, le Nrf2, qui lui va stimuler les défenses antioxydantes de l'organisme. Les souris vulnérables produisent trop peu de BDNF, et ne sont donc plus protégées par l'action de Nrf2. Si l'on bloque génétiquement le Nrf2, toutes les souris stressées développent une dépression, corrigée par des antioxydants.

**Dans ce modèle, la dérégulation redox joue donc un rôle déterminant dans l'apparition de la dépression, impliquant les neurones à parvalbumine, un mécanisme analogue à celui que l'URS a démontré dans les modèles de schizophrénie. Ces observations contribuent à la thèse proposant que le couple "stress oxydant/neurones à parvalbumine" joue un rôle prépondérant dans la pathophysiologie psychique.**

Outre les nombreuses collaborations individuelles établies par Kim Do Cuénod avec des collègues établis auprès d'universités et d'instituts de recherche en Suisse, dans plusieurs pays européens et aux USA, il convient de relever que plusieurs **consortiums internationaux** ont fait appel à l'expertise et aux compétences de l'URS dans le cadre de leurs projets. Parmi ceux-ci figurent:

Collaborations	Projects
<b>GENETICS</b>	
<b>James MacCabe</b> King's College, London, UK	<b>STRATA consortium: GWAS;</b> Predicting Response to Antipsychotic medication; Discover genetic, clinical, demographic predictors of treatment resistant schizophrenia (TRS); Elucidate mechanism(s) underlying TRS; Delineate subtypes of TRS; Develop predictive algorithms; sample size $\cong$ 7000
<b>BIOMARKERS</b>	
<b>Philip McGuire</b> EU consortium	<b>EU-GEI consortium: Oxidative stress in people at high risk for psychosis</b> peripheral markers of oxidative stress/ inflammation
<b>Philip McGuire</b> King's College, London, UK	<b>OPTIMISE: Redox &amp; glutamate in first episode psychosis</b> relationship between peripheral markers of oxidative stress/ inflammation and a) the response to treatment. b) neuroimaging measures of brain glutamate function in patients.
<b>Alan Brown</b> Columbia University, New York, USA	<b>Prenatal biomarkers and risk of schizophrenia and bipolar disorders in Finnish birth cohort</b>
<b>Diana Perkins</b> North Carolina University, Chapel Hill, USA	<b>The North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) 3,4</b> relationship between peripheral markers of oxidative stress/ inflammation and a) clinical outcomes in people at high risk b) MRI and EEG measures c) environmental risks during development (early trauma, cannabis consumption)
<b>BIOMARKER GUIDED TREATMENT</b>	
<b>Andreas Meyer-Lindenberg</b> Central Institute of Mental Health, Mannheim, D	<b>Enhancing Schizophrenia Prevention and Recovery through Innovative Treatments (ESPRIT) (NAC) :</b> advisor
<b>Stephan Marder</b> <b>Yvonne Yang</b> UCLA, USA	<b>NAC treatment in chronic schizophrenia, negative and cognitive symptoms :</b> collaboration for markers analysis
<b>Dost Ongur McLean</b> Hospital, Harvard, USA	<b>Redox markers guided treatment in FEP :</b> project in progress

Kim Do Cuénod est également invitée à donner des **conférences plénières** lors de nombreux congrès internationaux; visitez la page **News/Events** de notre site pour en apprendre davantage.

**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](mailto: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