

Biologie moléculaire Dépression : des souris et des hommes

Des souris qui ne sourient plus... de mère/père en fils/fille. Le développement du premier modèle génétique de dépression chez la souris par l'unité CNRS de Neuropsychopharmacologie de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen montre que des facteurs génétiques participent à l'étiologie des dépressions. « Cela permet d'en savoir davantage sur les mécanismes de cette maladie qui touche près de 15 % de la population occidentale et d'ouvrir des pistes pour de nouveaux traitements », expliquent le professeur **Jean-Marie Vaugeois** et le docteur **Malika El Yacoubi**, chargée de recherche CNRS.



Obtenu par croisements successifs d'individus plus résignés que d'autres, ce modèle génétique développé puis utilisé dans le cadre d'une étude dirigée par des chercheurs américains et suédois a permis de découvrir le rôle d'une nouvelle protéine, la p11 : elle régule la réaction des cellules cérébrales à la sérotonine, neurotransmetteur qui intervient notamment dans les troubles de l'humeur. Or, le taux de p11 est anormalement faible chez les souris dépressives. Des médicaments accroissant ce taux de protéine dans le cerveau devraient donc avoir des effets antidépresseurs. Pas résignés du tout, les chercheurs s'activent.

Nature Neuroscience 9:1134-1141 (2006)

Trois questions à Hubert Vaudry, directeur de publication de La Lettre de l'IFRMP 23

► Que signifient, pour vous, 20 ans de parution de La Lettre de l'IFRMP 23, anciennement Lettre des Neurosciences ?

Hubert Vaudry. Je me réjouis de la pérennité et de la ponctualité de ce vecteur de communication qui nous permet, en interne, de maintenir un contact permanent entre les membres de l'IFRMP 23 et, à l'extérieur, de rendre compte régulièrement de nos activités à nos collègues ou partenaires des secteurs académique, institutionnel et industriel.



“Contribuer à la reconnaissance internationale de notre communauté scientifique dans un contexte très compétitif.”

► Quels faits marquants citeriez-vous sur cette période ?

HV. Il y a eu l'affectation de 5 postes d'ingénieurs par le CNRS et l'Inserm, et la labellisation RIO puis IBISA* de

nos deux infrastructures : la plate-forme de recherche en imagerie cellulaire de Haute-Normandie, la seule en France à être classée européenne de niveau 2, et le plateau technique de protéomique. Le renouvellement de l'IFRMP 23, cette année, classé premier ex-aequo avec l'IFR 26 de Nantes, mérite aussi d'être mentionné.

► La plus belle réussite ?

HV. Fédérer 16 équipes de chimistes, de biologistes et de cliniciens (500 acteurs) autour d'un projet scientifique mobilisateur, mettre en place un véritable continuum entre recherche fondamentale et recherche médicale finalisée, mutualiser un plateau technique exceptionnel, et ainsi contribuer à la reconnaissance internationale de notre communauté scientifique dans un contexte très compétitif.

* RIO ou Réunion Inter-Organismes regroupe les quatre organismes de recherche en Sciences du vivant (INSERM, CNRS, CEA et INRA). IBISA = Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie

Biologie végétale

Des plantes pour produire de nouvelles protéines thérapeutiques

Comment produire chez une plante transgénique des protéines à usage thérapeutique ? C'est ce à quoi s'attache le laboratoire CNRS de Glycobiologie et Transport chez les végétaux. « Les thérapies à base d'anticorps ou immunothérapies connaissent un essor considérable, notamment dans le traitement des cancers », explique le professeur **Patrice Lerouge**. Cela nécessite de disposer de nouveaux systèmes de production capables de répondre à la demande croissante en ces molécules pharmaceutiques de nouvelle génération, et cela à des coûts raisonnables. » Les plantes génétiquement modifiées, véri-

tables usines cellulaires, peuvent synthétiser des protéines recombinantes complexes, notamment des anticorps, exemptes de contaminations par agents pathogènes chez l'homme. Mais voilà, produire des protéines thérapeutiques dans des plantes transgéniques se heurte à un obstacle : la différence entre les processus de glycosylation des protéines existant chez les mammifères et les plantes. Le laboratoire travaille donc à rendre ces protéines issues de la transgénèse végétale identiques à celles qui sont produites dans l'organisme humain, soit « humaniser » les molécules



Les anticorps, protéine thérapeutique utilisée en immunothérapie, peuvent être produits par transgénèse dans des plantes de grande culture, ici la luzerne.

recombinantes et ainsi les rendre totalement compatibles avec une application thérapeutique chez l'homme.

Plant Biotechnology 2:83-100 (2004)
et **Nature Cell Biology 7:1224-1231 (2005)**

Dermatologie

Mécanismes immunologiques

Mieux comprendre les mécanismes du système immunitaire dans le développement des maladies cutanées, tel est l'objet des travaux de recherche clinique menés par l'équipe Physiopathologie et thérapeutiques innovantes des maladies immuno-dermatologiques dirigée par **Philippe Musette** (Unité Inserm 905), à l'UFR de Médecine et de Pharmacie. Résultat, en collaboration avec le service de dermatologie du CHU de Rouen et en s'appuyant sur le Centre de référence des maladies auto-immunes cutanées bulleuses dirigé par **Pascal Joly**, l'équipe vient de découvrir un nouveau traitement pour une maladie auto-immune, le Pemphigus. Cette maladie dermatologique rare (quelque cent nouveaux cas par an) est liée à la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B dirigés contre la peau (décollements cutanés, bulles) et résiste souvent au traitement immunosuppresseur de corticoïdes, lourd d'effets secondaires.

L'équipe rouennaise a montré l'efficacité de l'utilisation d'un seul cycle d'un anticorps monoclonal, le Rituximab, qui élimine les lymphocytes B. Après des essais cliniques menés sur 21 patients, une rémission rapide a été constatée pour 95 % des cas. Prochaine étape : d'ici fin 2008, des essais cliniques en double aveugle (les sujets qui reçoivent les molécules actives et l'expérimentateur ignorent à quel groupe ils appartiennent), sur une soixantaine de patients.

N Engl J Med 357:545-552 (2007)

Neurosciences

Un peptide naturel pour protéger de la mort neuronale

Développer une molécule et l'amener aussi loin que possible pour une application clinique avec, idéalement, le relais d'un industriel pharmaceutique, voilà à quoi s'applique **David Vaudry** et ses collaborateurs au sein du laboratoire de Neuroendocrinologie cellulaire et moléculaire (Unité Inserm 413). Ces chercheurs étudient les mécanismes d'action d'un neuropeptide, le PACAP, qui pourrait empêcher la mort neuronale



observée dans certaines pathologies, telle l'ischémie cérébrale, ou bien en cas d'exposition à un agent neurotoxique comme une alcoolisation

foetale. Afin d'aller plus loin dans la compréhension des effets du PACAP, tous développent et testent des dérivés du PACAP au travers d'un programme de recherche multidisciplinaire : pharmacologues de l'Unité FRE CNRS 2735, chimistes de l'Institut de recherche en chimie organique fine (IRCOF) de Rouen et biochimistes de l'INRS-Institut Armand Frappier de l'Université du Québec, dans le cadre du laboratoire international associé Samuel de Champlain. Ce projet bénéficie aussi de partenariats avec le Centre international de toxicologie (CIT) d'Evreux et la société Quidd, basée au Madrillet.

Science 296:1648-1649 (2002) et Science 300:1532-1534 (2003)

Talents Cristal CNRS

Nouvelles stratégies thérapeutiques

Troubles de l'humeur et du comportement alimentaire

Les troubles anxio-dépressifs et les dysfonctionnements du comportement alimentaire, c'est son affaire. **Jean-Claude Do Rego**, 44 ans, ingénieur d'études à l'Unité CNRS de Neuropsychopharmacologie, les décortique depuis 2000 dans le cadre d'études pharmacologiques des neuropeptides¹ au sein de l'IFRMP 23.



Résultat, ce docteur en biologie cellulaire d'origine togolo-brésilienne a mis en évidence les effets stimulateurs de l'appétit du neuropeptide 26RFamide et analysé les effets anorexigènes (« coupe-faim ») de l'ODN (octadécaneuropeptide). Depuis, il contribue, dans le cadre de recherches multidisciplinaires au sein de l'IFRMP 23, au développement d'une nouvelle molécule pour le traitement des anorexies/boulimies. Par ailleurs, il travaille sur une molécule issue d'une plante aux vertus anti-dépressives, l'Hypericum, avec l'Université fédérale de Rio Grande do Sul à Porto Alegre (Brésil) et, avec l'Université médicale de Lodz (Pologne), sur les endomorphines, neuropeptides de découverte récente. De leur effet combiné naîtraient de nouvelles thérapeutiques, issues de produits naturels, qui éviteraient les effets secondaires des médicaments actuels. Ces recherches lui ont valu d'être lauréat du Cristal² du CNRS 2007.

1. Neuropeptide : médiateur chimique impliqué dans l'information et la communication entre les cellules.

2. Le Cristal CNRS, créé en 1992, récompense les personnes qui, « par leur créativité, maîtrise technique et esprit innovant... contribuent à l'avancée des savoirs et des découvertes scientifiques ».

Imagerie cellulaire

Le calcium sous haute définition



Visualiser les mouvements du calcium dans les cellules n'a plus de secret pour elle. **Laurence Desrues**, ingénieur de recherche à l'Unité Inserm U413, a apporté une contribution majeure à la création d'un plateau technique de l'IFRMP 23 : des microfluorimètres permettent de mesurer, grâce à des composés fluorescents, les variations des taux de calcium intracellulaire. Cet ion joue un rôle capital dans la physiologie des cellules comme la sécrétion d'une hormone ou la contraction d'une fibre musculaire.

Autre développement à son actif : la microscopie confocale à balayage laser ultrarapide qui permet de visualiser des sondes fluorescentes à l'intérieur d'une cellule, à une fréquence pouvant aller jusqu'à... 500 images par seconde. Ces mises en service suivies de formations de chercheurs et d'étudiants ont été récompensées, en 2003, par le Cristal CNRS. Aujourd'hui, Laurence Desrues s'intéresse à d'autres aspects de la réponse des cellules aux signaux de communication intercellulaire : les interactions fonctionnelles et physiques existant entre les récepteurs.

Dominique Gambier, vice-président de la Région Haute-Normandie chargé de l'action économique et de la recherche
« Valorisation de notre région »

« Cela fait maintenant 20 ans que par cette Lettre, les chercheurs de l'IFRMP nous font part régulièrement de leurs activités. Cette volonté d'information, de transparence est une démarche que j'apprécie tout particulièrement. C'est un moyen de rendre compte de l'activité des chercheurs, du dynamisme de l'IFRMP, et donc finalement de rendre compte de la bonne utilisation des deniers publics. L'IFRMP est un bon exemple d'organisa-

tion de la recherche scientifique : il mutualise des équipements, s'inscrit dans une démarche multidisciplinaire, concilie recherche fondamentale et recherche clinique. Il a beaucoup contribué au développement de l'Inserm dans notre région. De tout cela, cette lettre essaie de rendre compte, comme elle essaie de rendre compte du rayonnement international des recherches dans ce secteur d'excellence. C'est un élément de valorisa-



sation de notre région dont tous les chercheurs peuvent être fiers. »

Camille Galap, président de l'Université du Havre
« Une structure d'appui bénéfique et productive »

« Le Laboratoire d'Ecotoxicologie-Milieux Aquatiques (LEMA-EA 3222) de l'Université du Havre, dirigé par le professeur François Leboulenger, est devenu équipe constitutive de l'IFRMP 23. Bien que la thématique de recherche du LEMA soit quelque peu marginale au regard du contexte général très orienté vers le biomédical de l'IFRMP, les approches conceptuelles et les méthodologies mises en œuvre en santé humaine ou environnementale sont à l'échelle d'organismes très semblables, ouvrant de ce fait la porte à des collaborations fructueuses. Ainsi, des coopérations ont eu lieu avec d'autres équipes de l'IFRMP dans le



domaine de l'analyse de transcriptomes et de protéomes tissulaires pour l'identification d'acteurs moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse d'organismes aquatiques aux xénobiotiques. En 2000 et en 2007, le LEMA a organisé au Havre, avec

succès, les 8^{es} et 13^{es} Journées scientifiques de l'IFRMP, qui rassemblent près de 250 chercheurs et doctorants des différentes équipes constituant l'institut, ainsi que des personnalités extérieures. Cela souligne, s'il en était besoin, la très bonne intégration du LEMA au sein de cette structure fédérative.

Enfin, plusieurs équipements importants ont été acquis grâce aux crédits du contrat de plan Etat-Région gérés par l'IFRMP qui est donc, pour la recherche menée à l'Université du Havre, une structure d'appui bénéfique et productive, tant au plan matériel que scientifique. »

Nociceptine
Vers de nouveaux antidépresseurs

Elle est liée à une large variété de fonctions et d'effets, puisqu'elle induit des troubles dépressifs, qu'elle stimule l'appétit, qu'elle contribue à la mémoire, qu'elle modifie la locomotion, qu'elle augmente les sensations douloureuses ou encore qu'elle est anxiolytique... « Elle », c'est la nociceptine. Ce peptide, formé de 17 acides aminés, a été découvert en 1999 (JC. Meunier, CNRS, Toulouse) et caractérisé par l'unité de Neuropsychopharmacologie. « Je l'ai ainsi nommé parce que, de façon tout à fait inattendue, il majore les sensations douloureuses », explique Jean Costentin, directeur de cette unité pendant trente ans, jusqu'à janvier 2008. Depuis cette publication princeps, ce sont plus de mille autres qui ont été consacrées, par la communauté scientifique internationale, à ce peptide aux fonctions si nombreuses. A Rouen, médecins, psychiatres, pharmaciens, scientifiques et plusieurs doctorants de ces formations se penchent sur les peptides liés à la dépression. On dispose déjà d'antagonistes de la nociceptine, capables de bloquer les cibles sur lesquelles elle agit. En s'opposant aux effets du peptide, ils pourraient connaître des usages thérapeutiques, dans le domaine des dépressions ou de certains troubles de l'appétit.

Ils pourraient connaître des usages thérapeutiques, dans le domaine des dépressions ou de certains troubles de l'appétit.

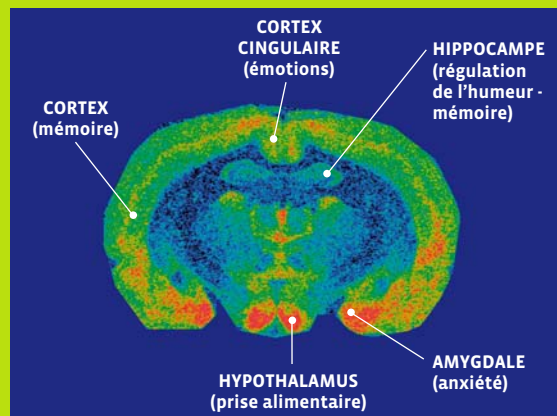


Image autoradiographique du récepteur ORL1/NOP de la nociceptine dans le cerveau de souris
 FRE CNRS 2735

Nature 377:532-535 (1995)

BREVES //

20 ans pour Laurence

Depuis vingt ans qu'elle rédige, met en page et illustre *La Lettre de l'IFRMP* 23 (700 exemplaires, 4 sites Internet), **Laurence Mateo**, secrétaire d'Hubert Vaudry, affirme ne pas se lasser. Les sujets sont variés : « *L'augmentation du nombre de laboratoires de l'IFRMP 23, des contrats signés, des congrès internationaux*



et des équipements de pointe reflète une profonde évolution de la recherche. » Et elle apprécie : « *Certains médias destinataires de la Lettre nous contactent lorsqu'un sujet les intéresse.* »

2010 : la neuroendocrinologie tiendra son congrès à Rouen

Après Pittsburgh (USA), ce sera Rouen. Du 11 au 15 juillet 2010, le septième Congrès international de neuroendocrinologie (ICN) accueillera comme invité d'honneur le physiologiste américain d'origine française Roger Guillemin qui a reçu en 1977 le prix Nobel de médecine pour ses recherches sur les hormones hypothalamiques. Au programme de ce congrès organisé par l'IFRMP 23, des conférences et communications et plusieurs centaines de posters.

Bougies pour feuille d'érable

En 2008, le Canada fête le 400^e anniversaire de la fondation de la ville de Québec. Or, c'est de Honfleur qu'est parti, en 1608, le fondateur de la ville canadienne, Samuel de Champlain. C'est son nom qui a été choisi pour baptiser le nouveau laboratoire international associé

franco-canadien, créé fin 2006. Après plus de quinze ans de collaboration (publications, co-tutelles de thèse, programmes d'échanges bilatéraux, participations conjointes aux congrès internationaux, etc), l'Institut Armand Frappier (Institut national de recherche scientifique) de l'Université du Québec, à Montréal, s'est associé au laboratoire de Neuroendocrinologie cellulaire et moléculaire (Unité Inserm 413) de l'Université de Rouen, pour fonder le laboratoire Samuel de Champlain. Au programme, l'étude des activités neuroprotectrices de certains neuropeptides et le développement d'applications thérapeutiques, notamment pour le traitement des maladies neurodégénératives et des accidents vasculaires cérébraux. A l'appui, la plate-forme régionale de recherche en imagerie cellulaire de Haute-Normandie et le plateau technique de protéomique de l'IFRMP 23.

Christine Mazingue, administratrice déléguée régionale Inserm
« Un caractère exemplaire »

« A l'heure où *La Lettre de l'IFRMP* fête ses vingt ans, nul doute que cet institut fédératif continue à jouer un rôle majeur et déterminant dans la structuration de la recherche biomédicale en Haute-Normandie. Sa récente évaluation par le ministère a d'ailleurs confirmé ce bilan exceptionnel par un classement dans la catégorie d'excellence et un renouvellement de l'IFR pour quatre ans. Les partenariats développés au sein de l'IFR entre les organismes de



tutelle nationaux et régionaux et le soutien conséquent des collectivités territoriales ont permis de

développer sa visibilité. Celle-ci s'appuie sur des équipes de pointe, sur des plates-formes dont certaines ont un label national voire européen et sur une animation scientifique et une communication interne et externe active dont cette lettre est l'une des illustrations. Souhaitons longue vie à l'IFRMP et que le caractère exemplaire de cet IFR contribue à convaincre les autorités nationales de l'importance de la poursuite de ce programme IFR. »

Jean-Jacques Pollet, recteur de l'académie de Rouen et chancelier des universités
« Valoriser l'excellence de la recherche française »

« L'Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides joue un rôle très important de promotion des recherches transdisciplinaires réalisées sur les peptides et protéines à potentiel thérapeutique. Il fédère toutes les unités de l'Inserm, du CNRS travaillant dans le domaine des sciences de la vie et des sciences chimiques et une grande partie

des équipes d'accueil de biologie-santé des universités de Rouen et du Havre, mettant ainsi en avant le travail des différents acteurs de la recherche dans l'académie de Rouen.

La Lettre des Neurosciences de l'IFRMP 23, qui fête aujourd'hui ses vingt ans, permet de rendre compte aux acteurs scientifiques,



Richard Varin, délégué régional du CNRS pour la Normandie
« Vitrine de l'excellence »

« *La Lettre des Neurosciences* est l'exemple d'une initiative réussie en terme de diffusion de l'information scientifique. Cette lettre représente un outil de communication pertinent au service de la valorisation des travaux de recherche et de l'animation de la communauté scientifique. Elle est une vitrine de l'excellence des recherches menées au sein de l'IFRMP. Reconnu sur le plan international, l'IFRMP fédère des compétences, des disciplines et des équipements autour des sciences de la vie. De la recherche fondamentale de

pointe aux applications, les recherches développées au sein de cet institut répondent à des demandes sociétales majeures. Puisque *La Lettre de l'IFRMP 23* va fêter son 20^e anniversaire, souhaitons-lui une longue vie au service de la recherche en neurosciences. J'adresse mes remerciements les plus chaleureux au professeur Hubert Vaudry et à son équipe pour avoir su trouver le temps de faire vivre cette lettre qui met en valeur, à juste titre, les atouts normands dans un domaine scientifique où les attentes de la société sont fortes. »



Cafer Özkul, président de l'Université de Rouen
« Une œuvre collective »

« *La Lettre de l'IFRMP 23* : un bel outil de communication synthétique et efficace, qui valorise les réussites d'une grande communauté scientifique. Elle est aussi une source de motivation pour les doctorants et jeunes chercheurs dont les succès sont souvent mis en lumière. L'IFRMP et *La Lettre* fêteront bientôt leur bel âge. Durant cette période, les contrats quadriennaux ont défilé pour les universités et les organismes. Le prochain contrat bientôt signé avec le ministère sera marqué par une augmentation substantielle des crédits récurrents recherche (+22 %). La qualité des activités de nos laboratoires justifie ce résultat. Dix laboratoires de l'IFRMP viennent d'obtenir la note A de l'AERES*. D'une manière générale, la visibilité nationale



et internationale est bien le fruit d'une œuvre collective : mutualisation de grands équipements scientifiques et des plateformes, synergie des compétences complémentaires, partage constructif des ambitions. C'est l'alchimie qui a permis à l'IFRMP de rayonner. Toutefois, la vigilance s'impose : malgré la création d'une nouvelle équipe mixte INSERM, le nombre de nos laboratoires mixtes université-organismes de recherche (CNRS, INSERM) risque de diminuer : les dés-associations consommées ou annoncées appellent certaines réorientations scientifiques. Rester fidèle aux principes qui ont donné à l'IFRMP 23 *Ses Lettres* de noblesse, c'est certainement la clé pour se ressaisir et aider les chercheurs qui aspirent à prendre le relais. »

universitaires, politiques et économiques de l'importance des actions de l'institut pour la recherche. Ce numéro spécial souligne, dans cette optique, les diverses découvertes réalisées par l'institut en chimie, biologie et santé depuis vingt ans et a ainsi pour objectif de valoriser l'excellence de la

recherche française dans ces domaines. Je salue donc les vingt années d'existence de *La Lettre de l'IFRMP 23* et lui souhaite encore de nombreuses années de vie. Cordialement à tous. »

Génétique
Mieux comprendre la maladie d'Alzheimer

La duplication d'un gène pourrait-elle provoquer la maladie d'Alzheimer ? Telle est l'hypothèse émise par l'équipe du Dr **Dominique Campion** et du professeur **Didier Hannequin** (Inserm U614), dirigée par le professeur **Thierry Frébourg**. Depuis plus de dix ans, le laboratoire de génétique du CHU de Rouen analyse dans les familles françaises les gènes dont les mutations sont à l'origine des formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, les mutations du gène APP (amyloid protein precursor), porté par le chromosome 21, ont été identifiées comme responsables des formes héréditaires de la maladie. Grâce à une nouvelle méthode de dosage de gènes, les chercheurs ont découvert que les patients présentant une forme familiale de la maladie avaient trois -et non deux- copies du gène. La surproduction de l'APP est donc une nouvelle cause de forme précoce de maladie d'Alzheimer et conforte la vue selon laquelle cette protéine joue un rôle central dans le développement de la maladie.

Nature Genetics 38:24-26 (2006)

*AERES : Agence d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur