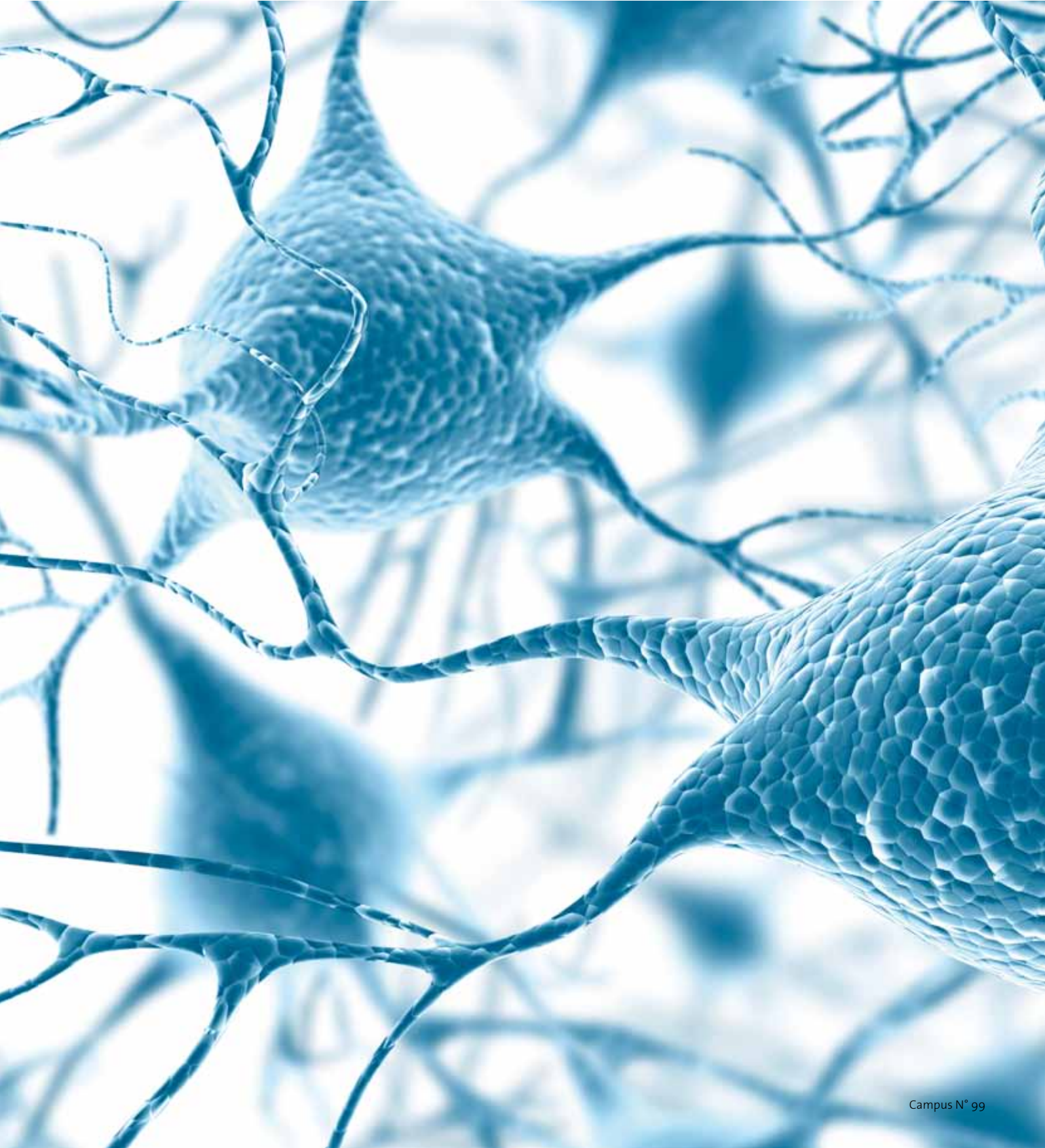


LES PÔLES NOUVEAUX



SONT ARRIVÉS

ISTOCK

Premier PRN dans le domaine des sciences sociales, «LIVES» a pour objectif de cerner les mécanismes qui font que certains individus s'adaptent mieux que d'autres à l'évolution de la société

Le PRN «Bases synaptiques des maladies mentales» vise à étudier les connexions nerveuses et à comprendre comment les réseaux de neurones peuvent causer des maladies, lorsqu'ils dysfonctionnent

La cellule vivante est au centre du PRN «Biologie chimique», dont le but est l'analyse «in vivo» des processus biologiques qui s'y déroulent. Les chercheurs devront développer de nouvelles technologies pour y parvenir

Dossier réalisé par
Vincent Monnet et Anton Vos

LE SAVOIR EN RÉSEAU

Trois nouveaux Pôles de recherche nationaux sont placés sous la direction conjointe de Genève et de Lausanne. Des résultats qui confortent la position de pointe de l'Arc lémanique en matière de recherche scientifique

L'Université de Genève sera l'institution hôte de trois nouveaux Pôles de recherche nationaux, en collaboration avec l'EPFL et l'Université de Lausanne. Tel est le résultat de la troisième mise au concours des Pôles de recherche nationaux (PRN), annoncé le 15 avril par le conseiller fédéral Didier Burkhalter. Huit projets ont été retenus pour l'ensemble de la Suisse et se voient dotés d'un financement total de quelque 100 millions de francs pour les quatre prochaines années. Un investissement massif dont l'objectif est de renforcer la position de pointe de la Suisse aussi bien en sciences sociales qu'en sciences naturelles.

Sur les huit projets retenus par la Confédération au cours de ce troisième appel d'offres, des chercheurs de l'UNIGE sont également présents en tant que chefs de projets dans trois autres pôles: un en médecine, localisé à l'Université de Zurich, un second dans le domaine de la physique quantique à l'EPFZ et un troisième en biologie moléculaire à Berne. L'UNIGE, qui participe ainsi à six des huit pôles sélectionnés, est la seule université suisse à être présente à la fois dans les sciences de la vie, les sciences naturelles et techniques et les sciences sociales et humaines.

Ces résultats confortent la position de leader national de Genève pour ce qui est de l'accueil de Pôles de recherche nationaux. L'UNIGE héberge en effet déjà

depuis 2001 trois de ces structures: *Frontiers in Genetics*, dirigé par le professeur Denis Duboule, qui est consacrée à la compréhension de maladies génétiques et au développement de médicaments pouvant les guérir; *Materials with Novel Electronic Properties*, dirigée par le professeur Øystein Fischer, qui vise à développer les matériaux électroniques du futur; *Sciences affectives* dirigée par le professeur Klaus Scherer, dont l'objectif est de mieux comprendre comment nos émotions façonnent notre comportement et nos prises de décision.

SUR LE LONG TERME

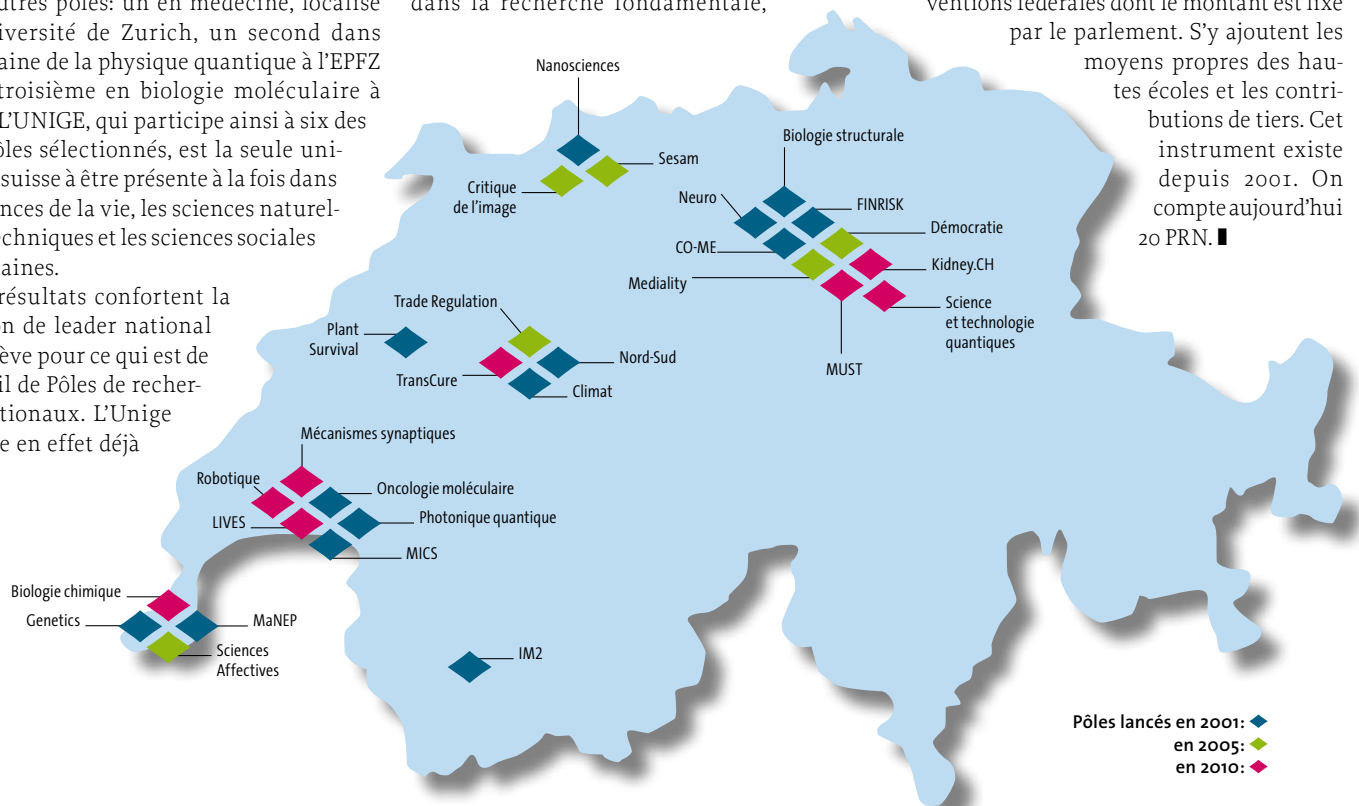
Le programme des Pôles de recherche nationaux vise à encourager sur le long terme des projets qui, tout en restant ancrés dans la recherche fondamentale,

traitent de thèmes d'importance stratégique pour l'avenir de la science, de l'économie et de la société suisses.

La direction de chaque PRN est implantée dans une ou plusieurs hautes écoles ou institutions de recherche reconnues. En plus des groupes de recherche de cette institution hôte, les PRN disposent d'un réseau qui intègre d'autres équipes de la Suisse entière. Les PRN ont ainsi pour vocation d'améliorer la structuration du paysage suisse de la recherche.

Les PRN se caractérisent par trois aspects principaux: une recherche d'excellente qualité et internationalement reconnue, un effort particulier dans le transfert de savoir et de technologie, ainsi qu'un accent sur la formation et l'encouragement des femmes. Les PRN sont financés en grande partie par des subventions fédérales dont le montant est fixé par le parlement. S'y ajoutent les

moyens propres des hautes écoles et les contributions de tiers. Cet instrument existe depuis 2001. On compte aujourd'hui 20 PRN. ■



AUX SOURCES DE LA VULNÉRABILITÉ

Liste des PRN

► LANCÉS EN 2001

Genetics, aux frontières de la génétique, UNIGE

MaNEP, matériaux aux propriétés électroniques exceptionnelles, UNIGE

MICS, systèmes mobiles d'information et de communication, EPFL

Oncologie moléculaire, EPFL

Photonique quantique, EPFL

Plant Survival, survie des plantes en milieux naturel et agricole, Uni de Neuchâtel

IMz, gestion de systèmes d'information, Institut de recherche Idiap, Martigny

Nord-Sud, allègement des syndromes du changement global, Uni.de Berne

Climat, variabilité, prévisibilité et risques climatiques, Uni de Berne

Nanosciences, Uni. de Bâle

Neuro, plasticité et réparation du système nerveux, Uni de Zurich

Biologie structurale, sciences moléculaires de la vie, Uni de Zurich

FINRISK, évaluation financière et gestion des risques, Uni de Zurich

CO-ME, médecine assistée par ordinateur, EPFZ

► LANCÉS EN 2005

Sciences Affectives, UNIGE

Critique de l'image, puissance et importance des images, Uni. de Bâle

Sesam, étude étiologique suisse de la santé mentale, Uni de Bâle

Trade Regulation, les conditions-cadres du commerce international, Uni de Berne

Démocratie, défis posés à la démocratie au XXIe siècle, Uni de Zurich

Mediality, médias en mutation, Uni de Zurich

► LANCÉS EN 2010

Biologie chimique, UNIGE, EPFL

LIVES, vulnérabilité et parcours de vie, Uni. de Lausanne, UNIGE

Mécanismes synaptiques de maladies mentales, EPFL, UNIGE, Uni de Lausanne

Robotique, EPFL

TransCure, physiologie du transport, cibles thérapeutiques, Uni de Berne

Kidney.CH, contrôle rénal de l'homéostasie, Uni de Zurich

Science et technologie quantiques, EPFZ

MUST, processus moléculaires ultra-rapides, EPFZ, Uni de Berne

Seul pôle de recherche national dans le domaine des sciences sociales parmi les huit qui viennent d'être sélectionnés, «LIVES» a pour objectif de cerner les mécanismes qui font que certains individus s'adaptent mieux que d'autres à l'évolution de la société



Michel Oris, co-directeur du PRN «LIVES».

Comment les individus font-ils face à un monde qui change? Synonyme d'allongement de la durée de vie et d'augmentation du confort matériel, le développement des sociétés post-industrielles est également source de nouvelles

menaces entravant l'épanouissement de nombreuses personnes. Confrontés aux altérations des repères familiaux, religieux ou identitaires, fragilisés par les mutations qui caractérisent l'activité économique sur une planète mondialisée, nombreux sont ceux qui se sentent ou qui se trouvent réellement en situation de vulnérabilité. Ainsi, selon le Secrétariat d'Etat à l'économie, le stress affecterait actuellement 82% de la population suisse, dont 12% de façon sévère. Cela pour un coût évalué à 8 milliards de francs, soit 2,3% du PIB. Premier projet dans le domaine des sciences sociales qui soit passé en compétition ouverte avec les sciences «durs» depuis la création des pôles de recherche nationaux en 2001, le PRN «Surmonter la vulnérabilité: études des trajectoires biographiques» (LIVES) vise précisément à comprendre pourquoi et comment certains parviennent à s'en tirer mieux que d'autres. Destiné à contribuer au renouvellement des politiques sociales en Suisse, le projet dirigé par Dario Spini et Michel Oris se distingue par une démarche novatrice qui consiste à considérer et à analyser l'intégralité du parcours de vie d'un individu en le replaçant dans son contexte social, historique et institutionnel.

Concentrés soit sur des observations à court terme, soit sur des domaines partiels de l'existence (travail et famille, santé) ou des phases déterminées de l'existence, les différents travaux menés jusqu'ici sur ce type de problématique n'apportent en effet qu'une connaissance partielle des processus qui rendent certains individus plus vulnérables que d'autres. Ainsi, on comprend encore mal pourquoi des personnes aisées ou possédant un bon capital santé peuvent se retrouver fragilisées, tandis que d'autres issus de milieux plus modestes ou exerçant des métiers mettant leur santé à rude épreuve parviennent à tirer leur épingle du jeu.

OUVRIR LA BOÎTE NOIRE

«Notre ambition est d'ouvrir la boîte noire de l'acteur social», résume Michel Oris, codirecteur du Pôle. Pour y parvenir, les 15 équipes du PRN auront besoin d'obtenir une image détaillée des individus afin de pouvoir identifier les différents facteurs qui font que deux personnes disposant à peu près des mêmes ressources vont connaître des destins différents.

«Toute la difficulté de l'exercice réside dans le fait que pour comprendre où et comment se creusent les écarts, il faut dépasser les grilles de lecture traditionnelles et replacer les trajectoires individuelles dans un contexte global, poursuit Michel Oris. Pour ne citer qu'un exemple, le fait de subir un chef tyrannique au travail peut très bien conduire au divorce, même si en apparence rien ne lie les deux. Afin de saisir ce type d'interactions, il est indispensable que toutes les équipes qui réalisent un suivi sur une population particulière posent également des questions qui vont servir à d'autres membres du PRN. Cela implique un important travail de coordination, mais c'est un aspect qui a beaucoup séduit les experts internationaux chargés d'évaluer le projet pour la Confédération.» ►

Fiche technique

► Pôle de recherche national «LIVES»:

Vulnérabilités au cours du parcours de vie

► **Directeur:** Dario Spini, professeur à l'Institut interdisciplinaire d'études des parcours de vie, Université de Lausanne

► **Vice-directrice:** Laura Bernardi, professeure à l'Institut interdisciplinaire d'études des parcours de vie, Université de Lausanne

► **Co-directeur:** Michel Oris, directeur du Centre interfacultaire de gérontologie et professeur à la Faculté des sciences économiques et sociales, Université de Genève

► Equipes genevoises participantes:

Claudio Bolzman, chargé d'enseignement au Département de sociologie, Faculté des sciences économiques et sociales et professeur à la Haute Ecole de travail social

Claudine Burton-Jeangros, professeure au Département de sociologie, Faculté des sciences économiques et sociales
Jean-Marc Falter, maître assistant au Département d'économie politique, Faculté des sciences économiques et sociales

Nicolas Favez, professeur associé à la Section de psychologie, Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation

Gilbert Ritschard, professeur au Département d'économétrie, Faculté des sciences économiques et sociales

Eric Widmer, professeur au Département de sociologie, Faculté des sciences économiques et sociales

► **Financement du Fonds national pour la recherche scientifique:** 14,5 millions de francs pour quatre ans.

Cette partie du travail ne devrait pas poser de problèmes insurmontables aux chercheurs du PRN qui, pour la plupart, collaborent régulièrement depuis une dizaine d'années dans le cadre du Centre Pavie. Cet espace interdisciplinaire dédié à l'étude des parcours et des modes de vie humains a été créé en 2001, à l'issue du premier appel d'offres pour les pôles de recherche nationaux. A l'époque, le projet piloté par Christian Lalive d'Epinay, alors professeur au Centre interfacultaire de gérontologie de l'UNIGE, s'est retrouvé en phase finale avant d'être finalement écarté. Grâce à son intégration au programme lémanique IRIS (un pôle de sciences humaines et sociales lémanique regroupant l'EPFL, l'UNIL et l'UNIGE), il a néanmoins été sauvé. Au sein du réseau Pavie, dont l'existence est informelle, mais dont les travaux, eux, sont bien réels, on retrouve non seulement Michel Oris, mais également Dario Spini, ancien chef de projet de Christian Lalive d'Epinay, avec lequel il a notamment signé l'ouvrage *Les Années fragiles. La vie au-delà de quatre-vingts ans* (lire Campus 90). Autre membre du groupe, Eric Widmer a, pour sa part, été professeur assistant à Lausanne avant de rejoindre

le Département de sociologie de l'UNIGE et de participer au Pôle.

Concrètement, la première tâche qui attend les chercheurs du PRN est de définir avec précision la notion de vulnérabilité. Cette dernière peut en effet être objective pour des personnes qui manquent de ressources, qui ont des difficultés de santé ou qui cumulent les désavantages. Mais elle peut également être latente. «Une femme qui ne travaille pas pour élever ses enfants ne prend guère de risque si elle reste en couple, explique Michel Oris. C'est un choix qui est peut-être discutable, mais qui ne la rend pas forcément vulnérable. En revanche, en cas de divorce, si elle souhaite retrouver du travail, elle se trouvera avec un handicap sur le marché du travail dans la mesure où ses connaissances ne sont plus à jour, son «employabilité» s'est réduite. Avant de pouvoir aller plus loin, il nous faudra identifier ce type de situation de façon aussi complète que possible.»

MAÎTRE DE SA VIE, MAIS PAS DU MONDE

Franchi ce premier écueil, il s'agira ensuite de passer à la collecte des données. Un des objectifs principaux du PRN est en effet de refonder le «Panel suisse des ménages». Cet échantillon



permet un suivi des individus qui le composent année après année. Cependant, sa durée de vie n'est pas infinie. Avec le temps, de nombreuses personnes ne donnent en effet plus de réponse, sans compter ceux qui ont quitté le pays ou qui sont décédés. Ce précieux outil sera donc remis sur pied et agrémenté d'un certain nombre de nouveaux modules destinés à explorer la vulnérabilité de manière plus précise. «Avec douze ans de profondeur, on va voir des gens tomber, d'autres non, certains se relever, d'autres pas, commente Michel Oris. Cela va nous permettre de réellement commencer à comprendre ce qui se passe.»

En parallèle, une grande attention sera accordée à la relation existant entre les aspirations et désirs des individus et ce qui constitue leur «champ des possibles». L'être humain étant maître de son existence, mais pas du monde qui l'entoure, sa capacité à évaluer correctement ses possibilités n'est en effet pas sans conséquences sur son parcours de vie. Ainsi, comme l'a montré Claudio Bolzman dans une étude sur les «secondos», lorsque l'on compare les enfants italiens ou espagnols aux enfants des ouvriers suisses, les premiers affichent une plus grande

réussite scolaire. «Une des raisons qui explique cela, c'est que les immigrés sont venus en Suisse pour donner une meilleure vie à leurs enfants, commente Michel Oris. Ils donnent donc explicitement à ces derniers la permission d'être meilleurs qu'eux. Sans que l'on sache pourquoi, c'est une tendance que l'on ne retrouve pas chez les Portugais, dont les enfants connaissent globalement un fort taux d'échec scolaire en Suisse. Nos travaux permettront sans doute d'y voir plus clair sur ce point aussi.»

LE DEVOIR DE RÉUSSIR

Les équipes du PRN s'attacheront par ailleurs à comprendre comment s'échafaudent les représentations sociales des vulnérabilités. Un nombre croissant d'individus est en effet persuadé de vivre dans une société de plus en plus incertaine et de plus en plus oppressante. Mais jusqu'à quel point est-ce vrai? «Certaines analyses effectuées sur le Panel suisse des ménages par Gilbert Ritschard et Eric Widmer montrent qu'il n'est pas évident que les trajectoires biographiques familiales des personnes questionnées soient plus tourmentées que par le passé, constate Michel Oris. Il est certain que la société a changé, que de nouveaux facteurs d'inégalités liés aux réseaux

personnels ou à la maîtrise du verbe sont apparus. Mais la grande nouveauté, c'est surtout que nous vivons dans un monde dans lequel nous avons tous le devoir de nous réaliser et de réussir notre vie. Et c'est une charge qui, pour certains, peut être terriblement lourde à porter.»

Ces questions méritent d'autant plus d'être étudiées que les représentations collectives se trouvent souvent en totale distorsion avec la réalité. On considère ainsi généralement que le «burn out» est une maladie de cadres, alors que, dans les faits, ce phénomène frappe d'avantage au bas de l'échelle sociale, dans les rangs des ouvriers et des petits employés.

«Notre domaine reste la recherche fondamentale, conclut Michel Oris. Mais deux groupes s'attacheront à une réflexion sur la refonte des politiques sociales. Il n'est pas question de proposer des recettes miracles applicables du jour au lendemain, mais plutôt de dessiner des pistes. L'Etat social fondé au lendemain de la Seconde Guerre mondiale est un Etat réparateur. Vous êtes au chômage, il vous aide à retrouver un emploi. Vous êtes malade, il vous soigne. Mais dans tous les cas, il intervient après la chute. Ce serait sans doute mieux pour tout le monde, si nous parvenions à l'anticiper.» ■



ISTOCK

Sinergia plonge dans le grand âge

Vivre plus longtemps ne signifie pas forcément vivre mieux. Longtemps perçue comme un long fleuve tranquille, la vieillesse est au contraire une période de l'existence exigeant une grande capacité d'adaptation et durant laquelle les disparités ont tendance à se renforcer: il faut endosser de nouveaux rôles, devenir grands-parents, affronter des pertes dans la vie sociale dues au fait de ne plus travailler ou de voir disparaître ses proches. Or, cette faculté d'adaptation n'est pas la même chez tout le monde.

Afin de mieux cerner les conditions de vie des personnes âgées, le Fonds national de la recherche scientifique (FNS) a accordé ce printemps à Michel Oris, directeur du Centre interfacultaire de gérontologie et codirecteur du PRN LIVES, un fonds Sinergia de 2,1 millions de francs sur trois ans.

Ces moyens, qui complètent ceux du Pôle, permettront de réaliser le troisième volet

d'une enquête longitudinale sur le vieillissement déjà conduite en 1979 et 1994 dans les cantons de Genève et du Valais.

Enrichie de quelques nouveaux modules, cette troisième récolte de données sera élargie à deux régions alémaniques ainsi qu'au Tessin. «Au final, nous disposerons d'un échantillon représentatif sur le plan national, mais surtout de données sur une période de trente ans, ce qui est exceptionnel», explique Michel Oris. Analysés selon une approche interdisciplinaire engageant les sciences médicales, psychologiques et sociales, ces résultats offriront aux chercheurs une image précise non seulement des facteurs de vulnérabilité qui touchent le grand âge, mais aussi des phénomènes de compensation qui permettent à certains individus de compenser leurs pertes en optimisant les ressources qu'ils ont encore à disposition.

QUAND LES CERVEAUX SE PENCHENT SUR LES SYNAPSES

Le Pôle de recherche national «Bases synaptiques des maladies mentales», codirigé par Dominique Muller, a pour sujet d'étude les connexions nerveuses. Des chercheurs de Genève, Lausanne et Bâle vont tenter de comprendre comment les cellules nerveuses et les réseaux qu'elles forment pourraient être la cause de maladies mentales



Campus: Quel est l'objectif de ce nouveau Pôle de recherche national?

DOMINIQUE MULLER: Il vise l'étude des bases synaptiques (c'est-à-dire relatives aux connexions entre les neurones du

cerveau), des maladies mentales. Ce nouveau pôle présente la particularité de s'intéresser aussi bien à des aspects biologiques que psychiatriques. Les maladies mentales, qui comprennent aussi bien la dépression et les troubles anxieux que la schizophrénie, l'addiction, le retard mental, l'autisme ou encore les troubles de la mémoire, représentent un fardeau très important pour notre société. On estime qu'elles coûtent environ 350 milliards d'euros par année en Europe. Et autant voir les choses en face: la médecine n'a actuellement pas beaucoup de remèdes à proposer contre ces affections. En effet, du point de vue thérapeutique, on dispose aujourd'hui principalement de traitements de type symptomatique. L'objectif du pôle consiste donc à faire progresser ce domaine en tirant profit des avancées remarquables qui ont été réalisées ces dix dernières années en neurosciences et en génétique. De nombreux gènes impliqués ou associés à l'apparition de maladies mentales

les ont en effet été identifiés et il se trouve que ces gènes correspondent souvent à des protéines actives dans les synapses.

La recherche sur le cerveau se concentre sur différents niveaux de complexité: les molécules, les cellules, le réseau formé par ces cellules, les aires cérébrales, le comportement, etc. Des progrès importants sont réalisés dans chacun de ces domaines, mais les chercheurs arrivent-ils à établir des liens entre eux?

Il est effectivement difficile de lier des analyses cliniques sur un patient souffrant d'une maladie mentale et des recherches réalisées au niveau cellulaire, sans même parler des niveaux intermédiaires. Jeter des ponts entre ces différentes dimensions fait également partie des objectifs de ce Pôle de recherche national. Cela permettra de dégager une vision plus synthétique du fonctionnement (et des dysfonctionnements) du cerveau.

Cela représente un énorme travail...

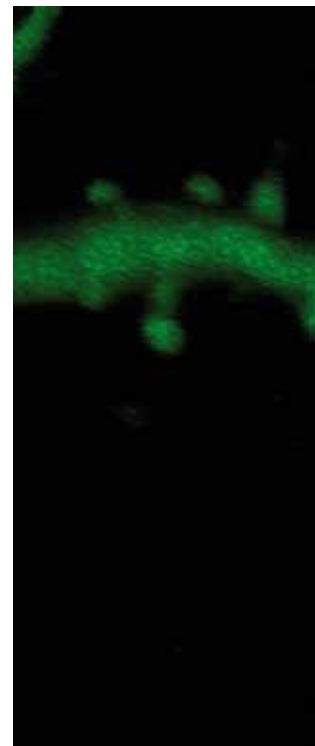
En effet. Actuellement, même le diagnostic des maladies mentales est souvent problématique. Dans ces conditions, rechercher les déficits biologiques qui en sont la cause représente un vrai défi. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il faut par exemple tenter de comprendre pourquoi certaines cellules se mettent subitement à mourir. Le problème est

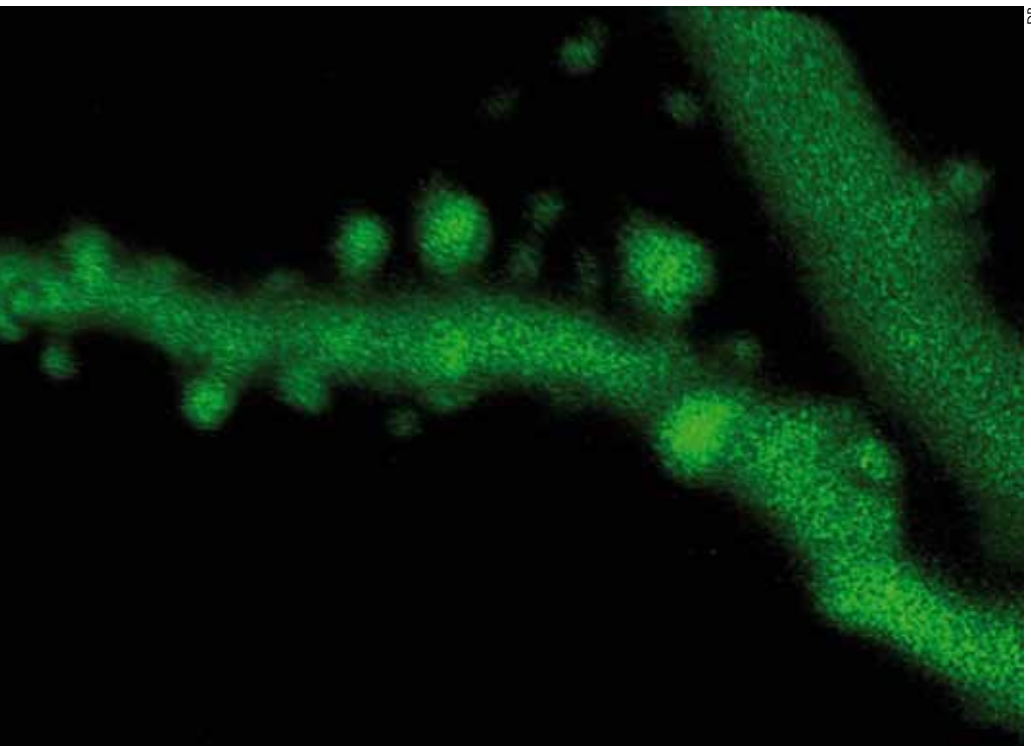
encore plus complexe dans le cas de l'addiction, de la dépression ou de la schizophrénie. Ces affections sont probablement dues à une altération de l'organisation et de la fonction des circuits neuronaux.

Comment allez-vous procéder?

Le Pôle a choisi de favoriser deux approches opposées. La première est basée sur l'identification de gènes qui semblent impliqués dans l'apparition d'une maladie mentale. On génère alors un animal de laboratoire qui présente la même «anomalie» génétique afin d'étudier en détail les dysfonctionnements que celle-ci peut entraîner du point de vue des neurones, des synapses et des circuits neuronaux (ce qui est impossible à réaliser sur un être humain). Si possible, nous aimerions également observer les effets du gène en question sur le comportement de ces animaux et, éventuellement, faire un lien avec la maladie humaine. Ces dix dernières années, par exemple, les chercheurs ont identifié une série de mutations génétiques qui sont la cause de certaines formes d'autisme et de retard mental, d'autres semblent liées à la schizophrénie. Ce que nous ignorons en revanche, c'est le lien entre le gène et l'handicap mental ou la maladie. Les animaux nous aideront à y voir plus clair.

Et la seconde approche?





Grossissement d'un neurone où l'on aperçoit la présence d'épines dendritiques qui représentent les synapses, c'est-à-dire de petites structures formant les contacts entre cellules nerveuses.

Elle consiste à prendre le patient comme point de départ. On va tenter d'analyser ce qu'on appelle des endophénotypes. Ces caractéristiques, qui peuvent être de nature neuropsychologique, cognitive, neurophysiologique, biochimique ou encore endocrinienne, permettront de subdiviser les différents syndromes psychiatriques en composantes plus élémentaires et que l'on peut relier plus facilement à des aspects génétiques ou biologiques. L'étude de ces endophénotypes peut être réalisée à travers une approche clinique, à l'aide de l'imagerie médicale fonctionnelle ou encore du séquençage du génome. L'objectif est de lier ces diverses informations à l'activité (ou au dysfonctionnement) de certaines structures du cerveau. On peut ensuite chercher à analyser ces mêmes perturbations chez l'animal et, là aussi, tenter de comprendre quelles peuvent en être les causes plus intimes, au niveau cellulaire, voire moléculaire.

N'est-il pas illusoire de reproduire des maladies mentales humaines sur des animaux? Comment reconnaître un rat schizophrène ou une souris dépressive?

Nous ne prétendons pas que nous allons reproduire des maladies mentales humaines chez les animaux, ni que les mutations que nous introduisons chez ces derniers vont entraîner des comportements identiques que chez l'être humain. Nos expériences nous permettront

en revanche d'identifier le rôle de certaines molécules dans la constitution des circuits neuronaux ainsi que dans leur fonctionnement et leur plasticité. A la lumière des résultats obtenus sur l'animal, nous établirons alors des hypothèses sur ce qui pourrait ne pas fonctionner convenablement chez l'être humain. Nous pourrions peut-être même développer sur la base des modèles animaux des approches thérapeutiques qui pourront par la suite être testées, si les choses vont un jour aussi loin, sur l'être humain.

Quels animaux allez-vous utiliser dans vos expériences?

Essentiellement des rongeurs. Ce sont les animaux les plus faciles à manipuler génétiquement en laboratoire.

N'avez-vous pas peur de la réaction des associations de défense des animaux dont l'agressivité augmente, même en Suisse?

Nous sommes convaincus que les modèles animaux représentent un maillon essentiel de notre recherche. Cela dit, dans beaucoup de cas, le travail direct sur l'animal est très limité. Une grande partie du travail est effectuée in vitro, sur des tissus qui ont été extraits sans faire de mal au rongeur. Mais il est indéniable que l'étude de comportements bien précis et l'analyse du fonctionnement des synapses et des circuits nerveux sur des tissus extraits ►

Fiche technique

► Pôle de recherche national «Bases synaptiques des maladies mentales»

► **Directeur:** Pierre Magistretti, professeur au Laboratoire de neuroénergétique et dynamique cellulaire, Institut des neurosciences, EPFL

► **Codirecteur:** Dominique Muller, professeur au Département de neurosciences fondamentales, Faculté de médecine

► Equipes genevoises participantes:

François Ansermet, professeur au Département de psychiatrie, Faculté de médecine

Stylianos Antonarakis, professeur au Département de médecine génétique et développement, Faculté de médecine

Alan Carleton, professeur boursier du Fonds national, Département de neurosciences fondamentales, Faculté de médecine

Alexandre Dayer, professeur boursier du Fonds national, Département de Psychiatrie, Faculté de médecine

Anthony Holtmaat, professeur associé au Département de neurosciences fondamentales, Faculté de médecine

Stephan Eliez, professeur associé au Département de neurosciences fondamentales, Faculté de médecine

Pantaleimon Giannakopoulos, professeur au Département de psychiatrie, Faculté de médecine

Christian Lüscher, professeur au Département de neurosciences fondamentales, Faculté de médecine

Christophe Michel, professeur associé au Département de neurosciences fondamentales, Faculté de médecine

► **Financement du Fonds national pour la recherche scientifique:** 17,5 millions de francs sur quatre ans.

La lumière qui guide les neurones

Il existe de nouvelles approches pour étudier en direct l'activité des circuits neuronaux sur des animaux vivants. Elles font appel à des techniques d'optogénétique et le Pôle de recherche national «Les bases synaptiques des maladies mentales» compte bien les utiliser. Dans les faits, les chercheurs parviennent à activer ou à désactiver les neurones de leur choix dans le cerveau de l'animal rien qu'en exposant ces neurones à de la lumière bleue. Il suffit ensuite d'observer la réaction du rongeur dans des situations comportementales très précises afin de comprendre le rôle des neurones étudiés dans ce comportement.

Le principe consiste à exploiter les rhodopsines, des protéines contenant un pigment sensible à la lumière et capables de former des canaux pouvant modifier l'excitabilité des neurones. Les animaux sont d'abord manipulés génétiquement de façon à ce que les neurones que les chercheurs veulent étudier expriment ces rhodopsines. Ensuite, à l'aide de fibres optiques, les neurones sont exposés à des flashes de lumière qui permettent de contrôler la décharge ou l'inhibition des réseaux de neurones en question.

Le grand avantage de ce procédé est de pouvoir opérer un changement dans l'activité neuronale et en mesurer le résultat en l'espace de quelques millisecondes.

Le développement de ces techniques d'optogénétique remonte à 2005, lorsque Karl Deisseroth, professeur à l'Université de Stanford en Californie, introduit la première rhodopsine d'origine microbienne dans des mammifères, mais aussi des mouches, des vers et des poissons. Depuis, des centaines de groupes utilisent cette technique. Il existe maintenant de nombreuses rhodopsines différentes avec lesquelles il est possible d'obtenir toute une palette d'effets différents: activation, inhibition, contrôle de la concentration de messager chimiques intracellulaires, etc.

du cerveau voire même chez l'animal vivant représentent des étapes incontournables dans la compréhension des maladies psychiatriques.

Le Pôle de recherche national rassemble plusieurs équipes dont les centres d'intérêt sont sensiblement différents. Quel est votre propre champ de recherche?

Mon équipe cherche à comprendre comment les circuits neuronaux se fabriquent au cours du développement. Nos recherches sont directement en lien avec le retard mental et l'autisme. Notre hypothèse est que le défaut majeur qui est à l'origine de ces maladies intervient au cours du développement du cerveau, durant la phase de construction des réseaux de neurones. Si ces derniers sont imparfaits ou pas assez spécifiques, cela les empêche par

la suite de gérer et d'intégrer convenablement les informations à traiter. Un retard mental ou l'autisme ne découlent pas d'un nombre de synapses plus faible que la moyenne. Ces maladies sont plutôt dues au fait que les synapses se créent entre les mauvais partenaires, qu'elles sont instables ou encore que leur plasticité est trop ou pas assez importante. En bref, tous les mécanismes neuronaux qui permettent à nos circuits de s'adapter sans cesse lorsqu'on apprend des choses nouvelles ne fonctionnent probablement pas parfaitement chez ces malades. Les changements fonctionnels et structurels ainsi mis en jeu dépendent d'un très grand nombre de protéines synaptiques. Et dans notre laboratoire, nous essayons justement de les identifier et de comprendre comment elles régulent la formation des cir-

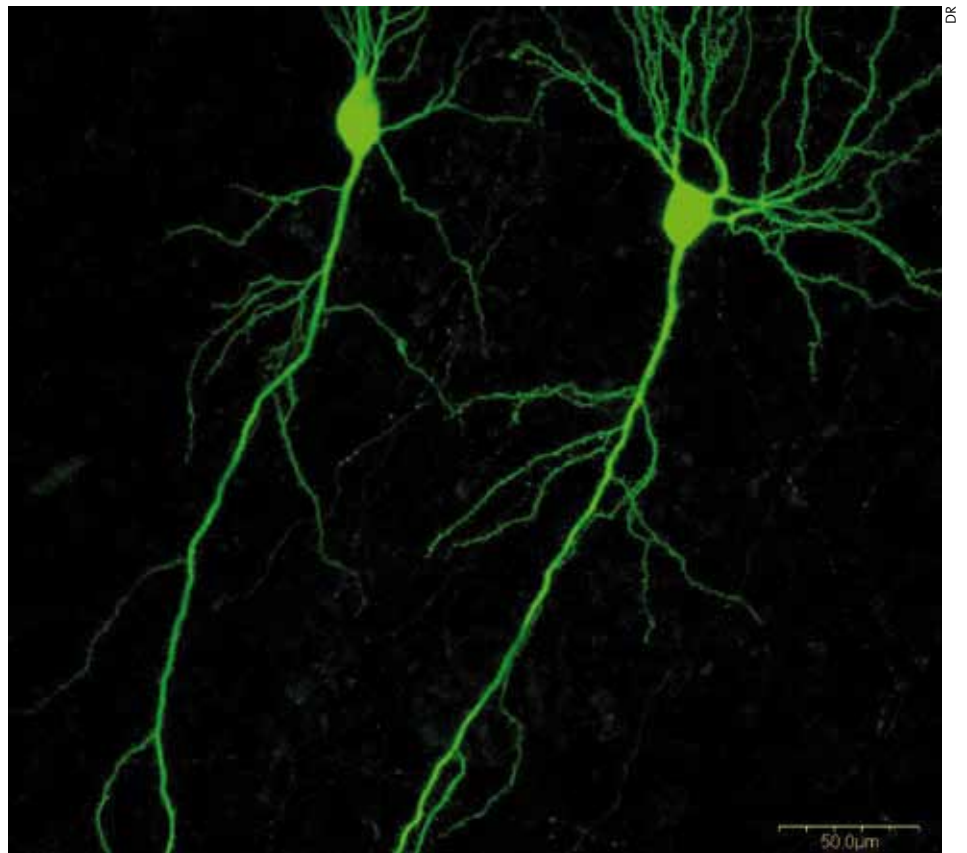
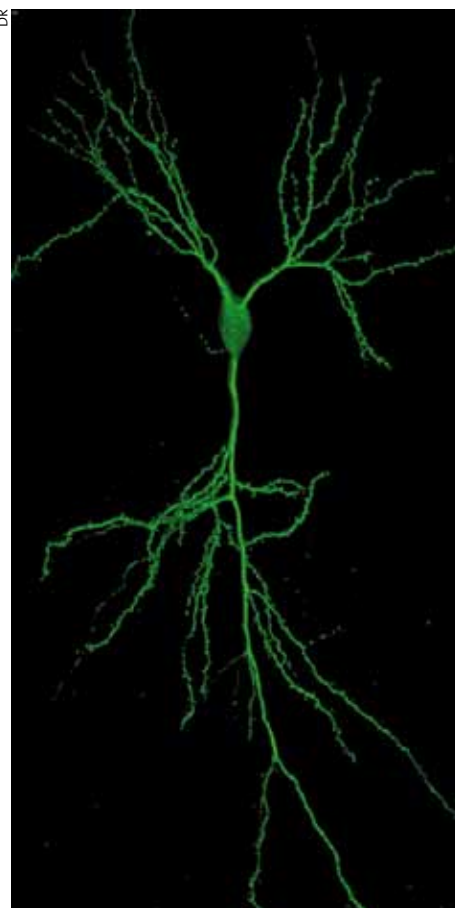


Image par fluorescence d'un neurone et ses prolongements dendritiques.

Image par
fluorescence
d'un neurone.



cuits neuronaux. D'autres équipes du Pôle se penchent sur le fonctionnement et les interactions de plusieurs circuits les uns avec les autres. Elles tentent de comprendre comment une information, qui est intégrée dans un réseau de neurones, est transmise à un autre ou comment elle affecte son fonctionnement. La question ici est d'identifier les influences que diverses régions du cerveau peuvent avoir les unes sur les autres.

Existe-t-il déjà des pistes pour des traitements visant à corriger des erreurs dans les réseaux de neurones?

Mieux: certains traitements sont déjà en cours d'étude. Des chercheurs ont en effet montré, en étudiant des modèles animaux de retard, mental qu'il est possible de corriger, ou plutôt de compenser des déficits biologiques dans les circuits de neurones défectueux. Aucun test sur l'être humain n'a été entrepris pour l'instant. Mais cela pourrait venir.

De quels moyens technologiques bénéficiera le Pôle?

Le Pôle bénéficiera de plusieurs plateformes technologiques, dont celle de génétique qui est dirigée par Stylianos Antonarakis, professeur au Département de médecine génétique et développement et membre du Pôle de recherche national. La génétique est indispensable pour comprendre les dysfonctionnements des maladies mentales. La plateforme comprend plusieurs appareils très coûteux et très performants qui permettent de séquencer l'ADN et d'identifier des mutations ou des variations génétiques associées à des endophénotypes. Il est notamment prévu d'étudier le génome de diverses cohortes de patients et même de réaliser le séquençage complet de certains d'entre eux. Le temps et l'argent nécessaires à ce genre d'opération, bien qu'ils soient encore importants, sont en continuelle diminution. Nous profiterons également de la plateforme d'imagerie médicale de l'Université et du Centre d'imagerie biomédicale pour étudier le fonctionnement du cerveau humain à l'aide de techniques comme l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et

l'électroencéphalographie. Enfin, il existe une plateforme d'étude du comportement animal à Lausanne (UNIL et EPFL) qui nous sera elle aussi très utile.

Le Pôle compte également des psychiatres parmi ses membres. N'y a-t-il pas une rivalité entre le monde de la psychiatrie et celui des neurosciences?

Il existe effectivement encore quelques réticences dans le monde de la psychiatrie à l'égard des neurosciences. Cependant, c'est un objectif de ce Pôle que, rapprocher ces deux mondes. L'intérêt des uns et des autres est de comprendre les maladies et de trouver des remèdes. L'expérience clinique des psychiatres et leur contribution à l'analyse des endophénotypes liés aux maladies mentales sont indispensables. Plusieurs projets du Pôle dépendront directement de leur implication et des liens qui pourront être tissés entre psychiatres et biologistes.

Comment allez-vous procéder?

Le Pôle de recherche a décidé de mettre en place un programme de formation pour les étudiants en psychiatrie. Ce programme vise à former des scientifiques cliniciens, c'est-à-dire des personnes qui continuent à voir des patients et à avoir une expertise clinique tout en réalisant des recherches fondamentales sur les mécanismes biologiques, neurophysiologiques ou génétiques impliqués dans ces affections. Aujourd'hui, il est difficile de coupler ces deux activités. Le Pôle s'engage donc à financer les candidats de valeur afin de leur permettre de consacrer la moitié de leur temps à une activité de recherche et ainsi promouvoir une nouvelle génération de psychiatres ayant une expertise en neurosciences. Ce type de formation s'inscrit dans un courant plus général comme en témoigne la récente initiative du Fonds national suisse (FNS), qui a commencé à financer des postes de «professeur boursier clinique» dont le temps est partagé équitablement entre activités cliniques et de recherche. C'est dans les rangs de ces étudiants que l'on espère trouver ceux qui effectueront des carrières académiques à l'avenir. ■

«Des chercheurs ont montré sur des animaux qu'il est possible de compenser des déficits biologiques dans les circuits de neurones défectueux»

VOIR LES CELLULES COMME ON M

Le Pôle de recherche national «Biologie chimique» s'est fixé comme but d'étudier les processus biologiques qui se déroulent dans les cellules tout en gardant ces dernières vivantes. Pour parvenir à leurs fins, les chercheurs comptent développer des technologies innovantes

Ce qui se passe dans la cellule, brique essentielle des créatures vivantes, échappe encore largement aux sondes des biologistes. Les scientifiques savent qu'un nombre gigantesque de réactions biochimiques y ont leur siège et connaissent en général les différentes étapes qui les composent. Mais, dans leur grande majorité, elles demeurent invisibles et hors de contrôle. *«Nous savons par exemple que, dans une cellule, le glucose est converti en pyruvate au cours d'une réaction appelée la glycolyse, explique Howard Riezman, professeur au Département de biochimie. Mais nous ignorons son organisation précise et nous ne pouvons en contrôler spécifiquement et efficacement aucune des étapes dans une cellule vivante. L'objectif du Pôle de recherche national (PRN) «Biologie chimique» que je dirige consiste à changer cet état des choses. Nous voulons rendre visibles et contrôlables les processus biologiques.»*

TECHNOLOGIES INNOVANTES

La stratégie des chercheurs du PRN est de tabler sur des technologies innovantes déjà existantes ainsi que sur celles qu'ils développeront eux-mêmes. Le pari est que les avancées techniques ont souvent permis à la science de réaliser de grands bonds en avant. *«C'est cette orientation clairement affichée qui nous a probablement valu de figurer parmi les huit pôles choisis par la Confédération, estime Howard Riezman. Cette orientation devrait d'ailleurs favoriser l'éclosion au cours de prochaines années de plusieurs spin-off. Ces dernières pourront valoriser les innovations et les brevets qui ne manqueront pas d'être déposés en cours de route.»*

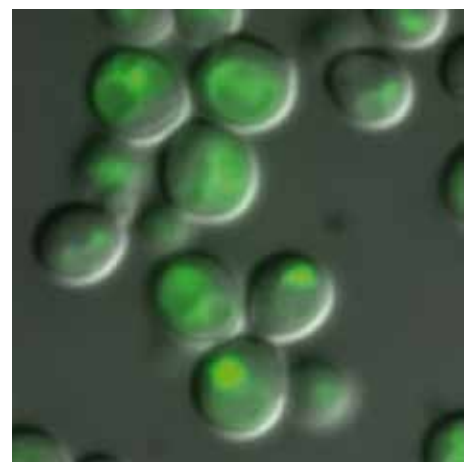
Parmi les exemples de technologie ayant dopé la science figure la PCR, acronyme anglais pour réaction en chaîne par polymérase. Inventée dans les années 1980, cette technique permet de réaliser un nombre considérable de copies à partir d'un ou de quelques

Plus fort encore est l'opération consistant à activer, à volonté, une enzyme à un endroit précis de la cellule.

fragments d'ADN. Sa généralisation dans les laboratoires a bouleversé la recherche en génétique et ouvert la porte à d'innombrables découvertes.

LOCALISER DES MOLÉCULES

Autre exemple, plus récent et plus proche des préoccupations actuelles de Howard Riezman: la découverte de la protéine fluorescente verte GFP. Empruntée à la méduse *Aequorea victoria*, cette molécule émet une lumière verte (après avoir été soumise à une lampe ultraviolette ou bleue). Depuis les années 1990, les scientifiques ont réussi à fusionner



Cellules de levure contenant des protéines GFP fluorescentes.

le gène de la GFP (et de ses multiples variantes développées depuis) avec les gènes d'autres protéines qu'ils désirent étudier. Alliée à des techniques de microscopie à haute résolution, cette manipulation leur permet de localiser dans la cellule toujours vivante la présence des molécules ainsi marquées et de mesurer à quel moment elles sont synthétisées.

NE LES A JAMAIS VUES

Cependant Howard Riezman veut aller plus loin et pouvoir distinguer parmi les protéines qu'il veut étudier celles qui sont «actives» de celles qui sont «inactives». «Parmi les molécules que nous étudions, les kinases sont des enzymes qui jouent un rôle très important dans les cascades de réactions aussi appelées voies de signalisation, explique-t-il. On sait qu'à tout moment, dans une cellule, entre 90 et 95% de ces enzymes sont inactives, attendant qu'un signal vienne les réveiller. Un des projets que nous menons actuellement vise à développer une méthode permettant de visualiser uniquement les kinases actives, tout en laissant les autres dans l'ombre.»



Howard Riezman, directeur du PRN «Biologie chimique».

Plus fort encore est l'opération consistant à activer, à volonté, une enzyme à un endroit précis de la cellule. Il peut s'agir d'une kinase – encore une – dont on veut étudier le comportement lorsqu'elle est accrochée à un microtubule, une fibre qui se forme en abondance notamment lors des phases de division cellulaire. «C'est possible, confirme Howard

Riezman. *Cela aussi fait d'ailleurs partie des projets du PRN.»*

Pour parvenir à ses fins, un des outils les plus puissants dont s'apprête à se doter le PRN est la plateforme technologique ACCESS (pour *Academic Chemical Screening Platform for Switzerland*). Cette dernière ressemblera avant tout à une collection inédite de molécules de toutes formes et de toutes sortes, qu'elles soient organiques, métalliques, etc.

ACCESS offrira la possibilité de réaliser des criblages, c'est-à-dire que la plateforme permettra de soumettre des cellules vivantes à des séries de molécules et de dénicher celle qui possède exactement l'effet recherché. Les organismes que les chercheurs utiliseront seront essentiellement la levure *Saccharomyces cerevisiae*, mais aussi le ver plat *Caenorhabditis elegans*, la mouche *Drosophila melanogaster*, les cellules de l'être humain et du hamster.

«L'avantage d'une telle démarche est qu'elle résout deux problèmes d'un coup, explique Howard Riezman. Normalement, ce genre de tests s'effectue dans des éprouvettes, sur des enzymes évoluant hors de leur cellule. Si les chercheurs trouvent une molécule qui remplit leurs critères, leur problème consiste alors à savoir si elle peut entrer dans la cellule et si, une fois à l'intérieur, elle est suffisamment stable pour remplir la tâche que l'on attend d'elle. En travaillant directement sur des cellules vivantes, en s'aidant de toute la technologie nécessaire, on s'affranchit de ces deux obstacles.»

SPÉCIALISTES DES LEVURES

L'essentiel de la plateforme ACCESS sera établi sur le site de l'École polytechnique fédérale de Lausanne qui possède déjà quelques collections de molécules. Une succursale sera ►

Fiche technique

► **Pôle de recherche national «Biologie chimique»**

► **Directeur:** Howard Riezman, professeur au Département de biochimie, Faculté des sciences, UNIGE

► **Codirecteur:** Kai Johnsson, professeur au Laboratoire d'ingénierie des protéines, Institut des sciences et ingénierie chimiques, EPFL

► **Equipes genevoises participantes:**

Marcos González-Gaitán, professeur au Département de biochimie et biologie moléculaire, Faculté des sciences

Monica Gotta, professeure associée au Département de médecine génétique et développement, Faculté de médecine

Jean Gruenberg, professeur au Département de biochimie, Faculté des sciences

Robbie Loewith, professeur associé au Département de biologie moléculaire, Faculté des sciences

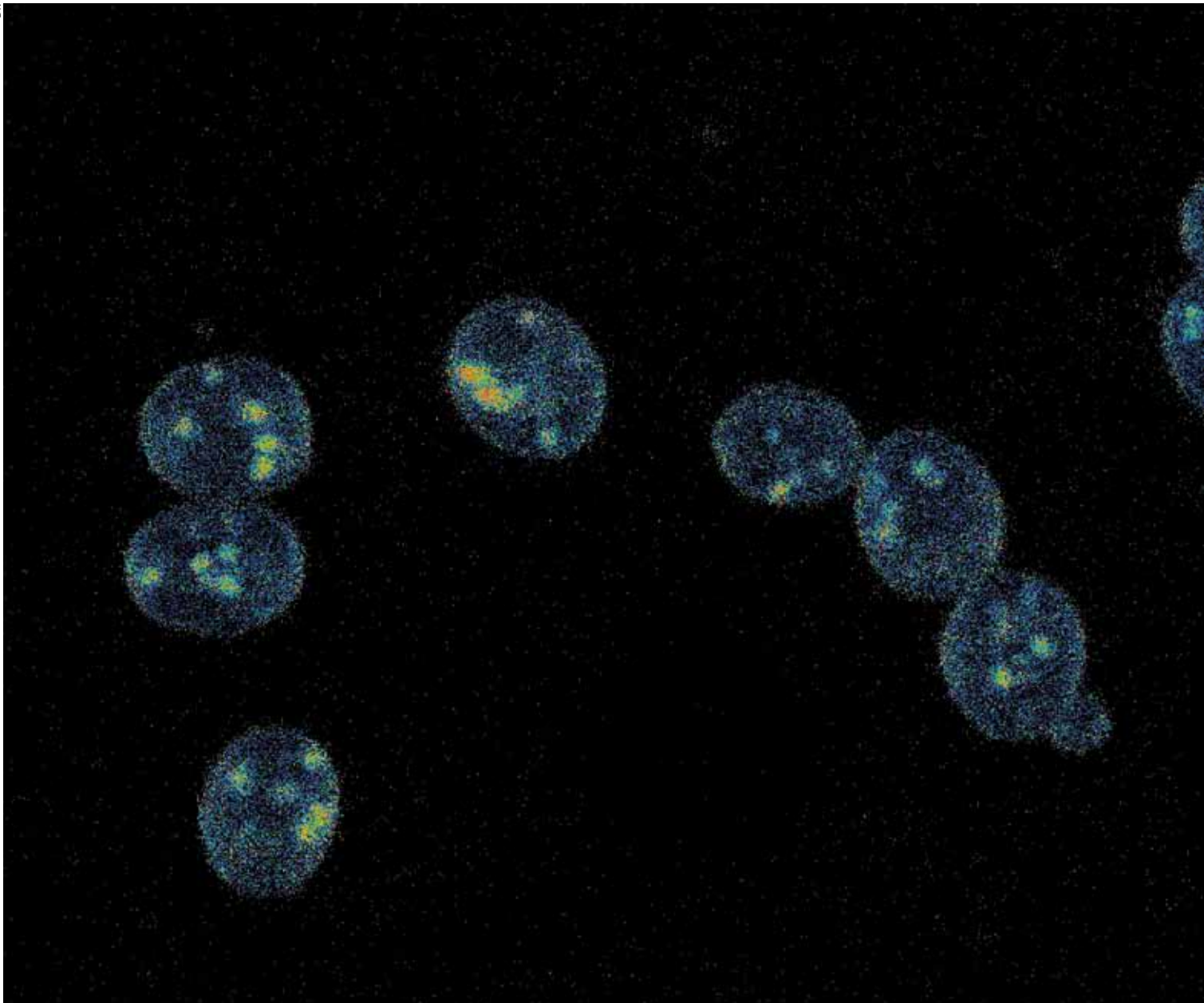
Stefan Matile, professeur au Département de chimie organique, Faculté des sciences

Aurélien Roux, professeur assistant au Département de biochimie, Faculté des sciences

Andreas Zumbuehl, maître-assistant au Département de chimie organique, Faculté des sciences

► **Financement du Fonds national suisse:** 13,3 millions de francs sur quatre ans.

DR



Les chercheurs s'apprêtent à acheter d'autres collections afin de compléter leur banque qui devrait devenir l'une des plus importantes du monde

Ces cellules de levure contiennent des protéines qui dévoilent leur position par fluorescence. Dans ce cas, la couleur change en fonction de la rigidité des membranes dans lesquelles elles ont été fusionnées. Plus la couleur tend vers le rouge, plus la membrane est rigide.

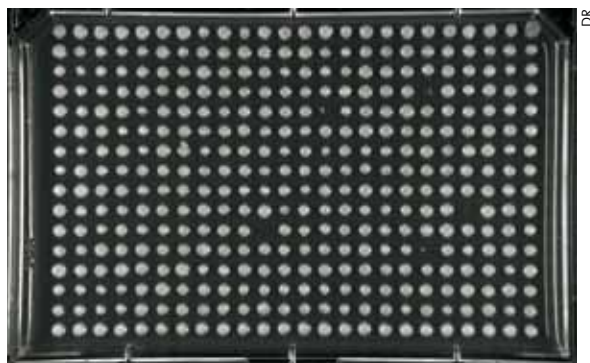
toutefois installée à Genève, spécialisée dans l'expérimentation sur des levures. Les chercheurs du Pôle, grâce à l'argent octroyé par la Confédération, s'apprêtent à acheter d'autres collections à travers le monde afin de compléter leur banque qui devrait devenir l'une des plus importantes dans son genre.

Pour augmenter encore cet inventaire gigantesque, un autre projet du PNR vise à exploiter une source plus naturelle et au grand potentiel. L'objectif consiste à chercher, identifier et purifier des molécules synthétisées par des bactéries, des champignons et d'autres plantes qui n'ont pas encore été passés au crible des pharmacologues. Cette contribution est d'autant plus importante que la plupart des agents actifs actuellement sur le marché des médicaments sont justement issus d'organismes naturels.

«La mise en place de la plateforme ACCESS est une priorité et elle devrait s'achever d'ici à un an, précise Howard Riezman. Ensuite, dès qu'elle aura atteint une taille suffisante, nous lancerons des appels d'offres auprès de toutes les équipes scientifiques suisses qui souhaitent réaliser des criblages dans le cadre de leurs recherches, qu'elles soient fondamentales ou dirigées vers une lutte contre une maladie, par exemple. L'idée, à terme, est d'inviter ces équipes à effectuer chez nous cette partie du travail que nous financerons d'ailleurs, grâce à l'argent du Pôle.»

IN SILICO

Et si les molécules d'ACCESS ne suffisent pas, il sera toujours possible de s'en procurer d'autres, virtuelles cette fois. Membre du PRN, Jean-Louis Reymond, professeur au Département de chimie et biochimie de l'Université de Berne est en effet un pionnier dans la synthèse de molécules in silico, c'est-à-dire par ordinateur. En se basant sur les connaissances actuelles en physique et en chimie, ce chercheur s'emploie à construire, atome par atome, des molécules virtuelles dont la forme devrait leur permettre, théoriquement,



Dans cette plaque de «screening», des levures sont disposées dans chaque trou et sont soumises à différentes molécules.

de se lier à telle protéine, de ressembler à un état de transition de telle enzyme ou encore d'inhiber telle autre substance. Ensuite, le défi des chimistes consistera à la synthétiser pour de vrai et à vérifier si les propriétés définies par ordinateur se concrétisent dans le monde réel.

LES MEMBRANES

En plus des processus biologiques, des cascades de réactions et autres kinases, les chercheurs du Pôle focaliseront également leur attention sur les membranes cellulaires. Ces structures essentielles omniprésentes sont en fait assez mal connues. Pendant longtemps, les scientifiques ont pensé qu'elles ressemblaient à une mer de lipide très homogène. En réalité, ils se sont rendu compte ces dernières années que les membranes sont «latéralement inhomogènes». Une fois de plus, les ressources cérébrales du Pôle seront mises à contribution pour concevoir des techniques capables de visualiser ces structures particulières et de déterminer, par exemple, si elles sont souples ou rigides.

«Entre autres choses, les membranes servent bien sûr à éviter que des substances indésirables n'entrent dans les cellules, explique Howard Riezman. Mais parfois, en médecine, on aimerait faire pénétrer à des fins thérapeutiques des molécules qui n'ont normalement pas de droit de passage. Un de nos projets vise justement à trouver le moyen de les faire entrer malgré tout.» ■

Histoire d'une discipline

C'est l'histoire d'un glissement sémantique qui reflète l'évolution d'une discipline. Au début, elle s'appelait la chimie biologique. En son sein est née la biochimie qui l'a progressivement supplantée. Et aujourd'hui, on voit se développer la biologie chimique.

La chimie biologique, en réalité la chimie organique, s'efforçait à l'époque d'isoler, hors des cellules, de grosses molécules comme le glycogène ou l'ADN, dont on voulait déterminer la composition et la structure.

Par la suite, petit à petit, l'intérêt scientifique s'est focalisé sur les transformations subies par ces grandes molécules et s'est donc naturellement tourné vers l'activité enzymatique. C'est ainsi qu'a émergé la biochimie.

Edmond Fischer est un des pionniers dans ce domaine. Ce biologiste suisse, qui a effectué son collège et son doctorat à Genève avant d'émigrer aux États-Unis, a en effet étudié les enzymes responsables de la métabolisation de l'amidon et du glycogène, enzymes qu'il a réussi à reconstituer artificiellement. Et ce sont ses travaux des années 1950 sur la phosphorylation (l'ajout d'un groupe phosphate) réversible des protéines qui lui ont valu le Prix Nobel de physiologie en 1992.

La biochimie a alors pris son envol. Son domaine, dès lors, est la cellule en entier. Les biochimistes en dissocient toutes les parties (métabolisme de petites molécules, voies de signalisation diverses...), les étudient séparément avant d'essayer de reconstituer les événements. Les techniques de génie génétique et la découverte du code génétique ont grandement contribué à l'élargissement du champ de recherche de la biochimie.

Enfin est venu l'avènement de la biologie chimique. L'idée, cette fois-ci, est d'utiliser les techniques de la biologie, de la chimie et de la génétique pour observer ce qui se passe à l'intérieur d'une cellule maintenue vivante. Les chercheurs genevois du PRN ne sont pas les premiers à réaliser ce genre de recherches. Mais ils comptent bien, à l'image d'Edmond Fischer en son temps, contribuer de manière décisive au développement de cette nouvelle discipline.