

Neurogénèse adulte dans le gyrus denté de souris. Les cellules naissantes sont marquées en rouge, les neurones en vert. Les cellules marquées en rose sont des nouveaux neurones amenés à s'intégrer dans un réseau neuronal. Lire l'article « Le lactate, un espoir pour le traitement de la dépression » p. 8-9.) © Carron/ Toni

ÉDITORIAL

par Camilla Bellone

2020 a été une année difficile pour la communauté Synapsy et pour toute la société.

L'impact de la pandémie COVID-19 sur la santé, l'économie et l'emploi a été sans précédent dans le monde. Comme beaucoup d'autres domaines, la science a été durement touchée par la propagation de l'infection. Les laboratoires ont fermé, les études cliniques ont été suspendues et les carrières des jeunes scientifiques ont été retardées. En outre, la communauté Synapsy a perdu son directeur et collègue bien-aimé Alexandre Dayer l'été dernier.

Malgré cette situation particulièrement difficile, nous avons constaté quelques développements positifs : la visite de site de la 10^e année a reçu des critiques positives de la part des membres du panel, et la 3^e conférence sur la neurobiologie de la santé mentale au Campus Biotech a été un grand succès.

Nous attendons maintenant 2021 comme une nouvelle année passionnante pour la communauté Synapsy. Profitant des plateformes virtuelles, nous lancerons une série de séminaires virtuels Synapsy à partir de janvier, et reprendrons les "happy hours" Synapsy

et organiserons des formations en ligne. En même temps, nous suivrons de près la situation épidémiologique, en espérant que notre réunion annuelle à Villars puisse encore avoir lieu, comme prévu, au cours de la 11^e année.

Dans cette lettre d'information, vous en apprendrez davantage sur les récentes avancées du WP#5 sur les troubles de l'humeur, avec des interviews et des portraits de chercheurs et de cliniciens scientifiques et des points forts de nouvelles découvertes passionnantes.

Bonne lecture, et meilleurs vœux pour les fêtes de fin d'année et pour 2021. Soyez prudents ! ●

N°14 – DÉCEMBRE 2020 (FRANÇAIS)

NEWSLETTER

NATIONAL CENTRE OF COMPETENCE IN RESEARCH (NCCR) SYNAPSY

Editeur
NCCR-Synapsy

nccr-synapsy.ch

Textes & traductions
Laure Bonnevie (LB) – histoiredemots.ch
Peter Hislaire (PH)

Conception & édition
Yann Bernardinelli – lesmotsdelascience.ch

Mise en page
Céline von Tobel – lacivette.ch

Impression
Reprographie UNIMAL

Contact
NCCR-Synapsy
Campus Biotech
Ch. des Mines 9
1202 Geneva
Switzerland
+41 21 379 11 21
synapsy@unige.ch



Bringing Together Brain Research and Psychiatry
National Centre of Competence in Research

La génétique pour stratifier la cohorte WP#5

Giorgio Pistis établit des scores polygéniques de patient-es atteint-es de troubles de l'humeur. Son but est de comprendre et d'évaluer les risques génétiques associés aux voies physiopathologiques de ces troubles.

Généticien dans le groupe de Martin Preisig au Centre d'épidémiologie psychiatrique et de psychopathologies (CEPP) du CHUV, le rôle de Giorgio Pistis est d'utiliser la technique du Polygenic Risk Score (PRS) sur des patient-es et des personnes saines impliqués dans trois cohortes à haut risque de développer des troubles de l'humeur: l'étude Lausanne-Genève, l'étude canadienne Flourish et l'étude démographique CoLaus|PsyCoLaus. Il entend ainsi quantifier la contribution génétique à ces troubles.

Plus précisément, Giorgio Pistis envisage de vérifier l'hypothèse formulée en 2016, entre autres par Martin Preisig, selon laquelle les descendant-es de parents atteints de troubles bipolaires de manière

précoce —avant l'âge de 21 ans— auraient huit fois plus de chances de développer ces troubles.

À la recherche de variants génétiques

Le PRS permet de quantifier les variants génétiques responsables de l'apparition d'une maladie donnée, en l'occurrence le trouble bipolaire ou la dépression. Le projet de Giorgio Pistis recueille les données génétiques de 4 500 patient-es et personnes saines à travers les trois cohortes. En parallèle, ces données sont analysées dans le cadre d'études plus larges du génome humain, appelées études d'association pangénomique (GWAS). Les GWAS fournissent des listes de variants génétiques associés à une

maladie donnée, lesquelles sont utilisées pour calculer le PRS.

Giorgio Pistis prévoit que les personnes atteinte précocement de trouble bipolaire ou de dépression aient un score polygénique plus élevé pour ces troubles. Les patient-es bipolaires avec un développement tardif de la maladie, devraient, pour leur part, avoir un score plus faible.

«Nous testons actuellement une liste de variants génétiques associés à la dépression majeure issue d'une publication de tiers effectuée sur une cohorte de 800 000 individus pour séparer les patient-es des individus sains. Nous cherchons également à identifier des sous-types de dépression spécifiques grâce à des variants génétiques impliqués dans des voies biologiques connues pour la dépression».

Giorgio Pistis

Giorgio Pistis

Le Saint Graal de la psychiatrie moderne

Les PRS permettront également d'identifier des sous-groupes de patient-es dans les cohortes, afin de stratifier les troubles de l'humeur. Si l'identification de marqueurs génétiques pour certaines maladies peut être relativement facile, il en est tout autre pour des entités très hétérogènes comme la dépression ou le trouble bipolaire. La constellation des symptômes y est si vaste que le chevauchement des facteurs contributifs est extrêmement complexe à dénouer. La stratification est d'ailleurs un sujet brûlant en génétique psychiatrique en général, car les maladies mentales sont très hétérogènes.

Au fil des travaux, Giorgio et ses collègues ont déjà pu identifier des sous-groupes distingués par la génétique.

Le prochain aspect de leur recherche consiste à émettre des hypothèses sur le lien entre le PRS, les symptômes et les voies moléculaires et cellulaires.

Dans cette démarche, l'environnement du WP#5 de Synapsy est un réel atout pour le chercheur. En effet, les groupes de recherche du WP#5 possèdent une connaissance approfondie de ces maladies et de leurs symptômes. Les hypothèses sur la pertinence des variants identifiés peuvent ainsi être formulées de manière plus convaincante. ● par PH

Un psychologue dans une équipe de recherche clinique

Ryan Murray mesure la réactivité du cerveau au stress psychosocial dans le cadre du WP#5 de Synapsy. Il parle de ses projets et de son rôle de psychologue au sein d'un groupe de recherche clinique.

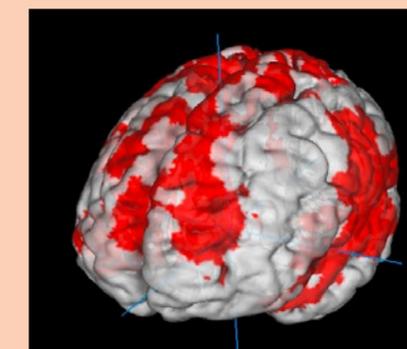
Après avoir étudié la psychologie et mené des projets de recherche pendant dix ans à Genève, Ryan décroche un Master en neurosciences, un Bachelor et un master en psychologie à l'Université de Genève (UNIGE). Il obtient son doctorat en psychologie en 2018 pour son travail sur la cartographie des corrélats neuronaux du traitement des émotions effectué au Centre interfacultaire en sciences affectives (CISA) de l'UNIGE. Aujourd'hui, Ryan est postdoctorant dans l'équipe de Camille Piguet à l'UNIGE/HUG. Son rôle consiste à recueillir et analyser les données d'IRMf de patient-es et de sujets sains souffrant de stress psychosocial.

À la recherche de marqueurs de vulnérabilité

Le sujet de recherche de Ryan Murray ambitionne de visionner la réponse cérébrale lors de tâches génératrices de stress. Pour ce faire,

le chercheur utilise une technique basée sur une version modifiée de la méthode MIST (cf. encadré), un moyen de provoquer un stress psychologique léger, mais perceptible lorsque des patient-es effectuent une IRM. À ce jour, la méthode a été appliquée chez plus de 200 sujets,

(suite en page 4)



Une mauvaise régulation des émotions peut être visualisée grâce à l'imagerie cérébrale IRM. Sur cette image de cerveau humain, la réponse neurale d'une personne saine après une épreuve de stress psychosocial est visible en rouge. ©Murray/Piguet

Méthode MIST (Tâche de stress par imagerie de Montréal)

Pour provoquer un stress, les sujets doivent effectuer cinq séries d'opérations arithmétiques de difficultés variables avec des contraintes de temps. Entre les séries, ils/elles reçoivent un retour négatif ou neutre sur les résultats de leurs calculs et sur là où ils/elles se situent par rapport à leurs pairs de manière totalement fictive.

L'équipe de recherche de Camille Piguet a introduit deux innovations à la méthode. La première est une période de repos de 90 secondes permettant d'observer la récupération neurale au stress. La deuxième consiste à ajouter un retour positif en considérant qu'il peut être une source de stress chez les personnes mal à l'aise avec les compliments ou celles apeurées par les attentes à venir.

De la science... ..au yoga, et retour

(suite de la page précédente)

des contrôles sains, des patient-es atteint-es de troubles bipolaires, TDAH et borderline.

Les premiers résultats chez des sujets sains ont récemment fait l'objet d'une publication (Murray et al. Journal of Affective Disorders, 2020). Ils montrent l'influence significative d'une régulation émotionnelle mal adaptée sur l'activité cérébrale dans les régions associées à l'autorégulation et à la gestion du stress. Le prochain article portera très probablement sur les patient-es borderline et bipolaires, et plus particulièrement leurs enfants puisque l'hypothèse de travail de Ryan Murray considère que les descendant-es des patients psychiatriques présentent une réactivité au stress et une dysrégulation émotionnelle accrues. Dans ce cadre, des schémas neuro-naux altérés au cours de la méthode MIST constitueraient des marqueurs de vulnérabilité.

Les recherches menées par l'équipe de Camille Piguët renforcent l'intérêt que Ryan porte depuis longtemps au stress psychologique chez les enfants et les adolescent-es. L'équipe interprète actuellement les résultats obtenus à ce jour, leurs conséquences cliniques, leurs liens avec différents types de troubles de l'humeur, et des options cliniques pour les traiter ou les prévenir, telles que la pratique de la méditation en pleine conscience.

Le rôle de l'opérateur IRM

Ryan est un opérateur IRM certifié. Il peut donc saisir des données en lien avec un nombre illimité d'investigations. Son rôle est avant tout de saisir des

données IRM fiables, tant structurelles que fonctionnelles, pendant l'exécution de tâches spécifiques. Ryan explique que même si les opérateurs-trices ne sont pas des neurologues, et ne posent donc pas de diagnostic, ils/elles connaissent extrêmement bien le cerveau. Ils/elles ont la responsabilité d'examiner les images et de signaler toute anomalie observée. Comme ils/elles ont vu les IRM de centaines de cerveaux, ils/elles sont donc plus à même de déceler des caractéristiques ou anomalies importantes. ● par PH



Ryan Murray

Après des études scientifiques, Zeynep Knight-Celen choisit de pratiquer et d'enseigner le yoga. Dix ans plus tard, son intérêt pour les rouages de l'esprit ravive sa curiosité scientifique et la conduit à un doctorat en neurosciences.

Zeynep est actuellement doctorante dans le groupe de Camille Piguët où elle travaille sur le projet Mindfulteen. Après une licence en biologie moléculaire et génétique à Istanbul et une expérience de recherche en neurosciences à New York avec le professeur Bruce McEwen, elle comprend que le travail avec les animaux n'est pas pour elle. Zeynep rentre alors en Turquie et obtient une maîtrise en génétique des plantes.

«Je deviens professeure de yoga.»

Elle y pratique dès lors le yoga pendant 10 ans, devient professeure de yoga, donne des cours à des milliers de personnes en Turquie, et forme beaucoup de futur-es professeur-es. Cette pratique lui a aussi permis de faire de nombreuses observations, comme le fait que le yoga n'est pas seulement pour le corps, mais aussi pour l'esprit. Il facilite la concentration, rend une personne plus consciente et aide les gens à mieux fonctionner au quotidien en général. Tout cela ravive la curiosité scientifique de Zeynep et son envie d'en savoir plus sur le fonctionnement de l'esprit.

«La pleine conscience, technique utilisée dans le projet de recherche Mindfulteen, est une pratique

ancienne, étudiée en sciences depuis les années 1970», explique-t-elle. «En tant que praticienne et professeure de yoga à Istanbul, je n'ai jamais utilisé ce terme. Pourtant, nous pratiquons et parlions de conscience, de porter l'attention sur les sens, d'écouter, d'observer les pensées au fur et à mesure qu'elles arrivent...»

Retour à la science

À la recherche d'opportunités en Europe, Zeynep rejoint un programme de master à Genève (UNIGE) où elle décroche un diplôme en neurosciences, sous la direction du professeur Patrik Vuilleumier. Quand elle obtient, à l'âge de 40 ans, un poste de doctorante pour explorer le fonctionnement de l'esprit dans l'étude Mindfulteen, c'est comme un rêve devenu réalité.

L'étude Mindfulteen examine les bienfaits potentiels de la pleine

conscience, une pratique qui consiste à porter l'attention sur le moment présent sans jugement, sur la gestion du stress chez les jeunes âgé-es de 13 à 15 ans. Les changements dans le cerveau induits par la pratique de la pleine conscience sont suivis à l'aide de données physiologiques, d'imagerie par résonance magnétique, de marqueurs biologiques et de questionnaires sur l'anxiété et le stress.

Dans le cadre de sa recherche doctorale, Zeynep prévoit de comparer les données avant et après l'intervention de la formation à la pleine conscience. Actuellement, elle analyse les données avant. Pour cela, elle rencontre tous-tes les participant-es, sans savoir s'il s'agit du groupe qui sera formé à la pleine conscience ou du groupe témoin.

Le yoga, une pratique hebdomadaire

À Genève, Zeynep continue de pratiquer le yoga. Elle anime une séance par semaine et organise chaque année, sur sept week-ends, une formation pour les professeur-es. «La pratique hebdomadaire équivaut pour moi à une méditation d'une heure», dit-elle. «Le fait d'être en contact avec les gens contribue à mon équilibre.»

Zeynep reste en lien avec des praticien-nes de yoga en Turquie et ailleurs grâce à sa chaîne YouTube (plus de 13 000 suiveur-ses) et à son compte Instagram (plus de 5 000 suiveur-ses). Ces canaux sont dédiés à la pratique du yoga, mais elle y parle aussi de ses activités scientifiques. Elle y reçoit souvent des questions sur la carrière scientifique de la part de jeunes femmes, «je leur réponds sans hésiter avec des mots d'encouragement», dit-elle avec enthousiasme. ● par PH



Zeynep Knight-Celen

Une carrière à l'intersection entre physique et psychiatrie

En matière de parcours atypique, Pierre Marquet a plus d'un argument ! Combinant les casquettes de physicien et psychiatre-psychothérapeute, il présente le parfait profil du chercheur clinicien, engagé depuis plus de 20 ans pour développer la connaissance de la composante biologique des troubles mentaux.

Son parcours débute à l'EPFL où il décroche un master en physique (génie médical) à une époque où la technologie commence tout juste à se frayer un chemin dans le domaine médical.

Des rencontres décisives

Plusieurs rencontres vont ensuite sceller des collaborations et guider son destin professionnel. La première, avec le Pr. Christian Depeursinge de l'EPFL, «professeur visionnaire», dit-il de lui, l'amène à travailler sur des applications de l'optique pour l'analyse tissulaire et cellulaire du cerveau, dont le fonctionnement le fascine.

Le virus de la médecine l'attrape ces années-là. «Je me suis embarqué dans un cursus en médecine, dans l'intention de travailler sur le cerveau, tout en poursuivant mes projets de recherche à l'EPFL», à la fois pour financer les études de médecine et rester au contact de la recherche en imagerie microscopique. Il rencontre alors le Pr. Pierre Magistretti à l'Université de Lausanne et le convainc d'appliquer les nouvelles techniques optiques aux aspects d'imagerie cellulaire. «Il avait une ouverture d'esprit peu commune et a tout de suite trouvé des liens avec les neurosciences.» Pierre Marquet s'engage donc

dans un MD-PhD avec Pierre Magistretti à l'UNIL/CHUV, tout en continuant de travailler dans l'équipe de Christian Depeursinge à l'EPFL. Chacun des deux mentors l'accompagne dans son domaine respectif. À lui de faire les liens...

Ouvrir des voies

«En optique, on développait à ce moment-là la microscopie holographique numérique, une technique pionnière appliquée à l'observation du comportement des cellules.» Cette technique a ouvert la voie au concept d'imagerie computationnelle, permettant de former numériquement des images, qui s'applique particulièrement

bien aux cellules neuronales. L'articulation avec la psychiatrie et les troubles mentaux s'est faite il y a une dizaine d'années, lorsque les cellules souches pluripotentes sont apparues: «mes deux formations, avec le dénominateur commun des neurosciences, me permettaient d'investiguer».

À l'issue de son MD-PhD, sa fascination pour le fonctionnement du cerveau et son intérêt à vouloir comprendre l'autre et les pathologies mentales, l'amènent naturellement à se spécialiser en psychiatrie, et surtout en psychothérapie. Il débute alors son assistantat en psychiatrie, toujours avec le soutien de Pierre Magistretti qui lui permet de maintenir une activité de recherche à 50% dans son laboratoire durant sa formation clinique.

La clinique pour donner du sens

En 2014, le projet d'imagerie

optique appliqué aux neurosciences prend le nom de neurophotonique. Pierre Marquet devient titulaire de la chaire d'excellence de recherche du Canada sur la neurophotonique, rattachée à l'Université de Laval (ULaval), au Québec, pour appliquer cette imagerie à la psychiatrie. Cette opportunité débouche sur la création d'une unité mixte internationale de recherche entre l'UNIL, le CHUV et l'ULaval, «grâce au soutien du Vice Recteur François Bussy et Pr. Jacques Gasser». Aujourd'hui, il travaille notamment sur la recherche de biomarqueurs cellulaire de la bipolarité en combinant holographie numérique et technologies des cellules souches, avec le soutien de Synpsy et en synergie avec les groupes de recherche du WP#5 (cf. p. 7-8).

Choisir entre la physique et la psychiatrie? Voilà une question à laquelle Pierre Marquet n'aimerait pas devoir répondre. Car le sens de son travail vient précisément de la combinaison des deux. «Les deux grandes classes de médicaments actuellement utilisées en psychiatrie, les neuroleptiques et les antidépresseurs, sont le fruit de découvertes fortuites», rappelle-t-il. La recherche de biomarqueurs inversera cette tendance. Savoir que la maladie mentale a une composante biologique aura un impact sur la prise en charge des patients et contribuera à lutter contre la stigmatisation. Deux enjeux au cœur de Synpsy. ● par LB



Pierre Marquet

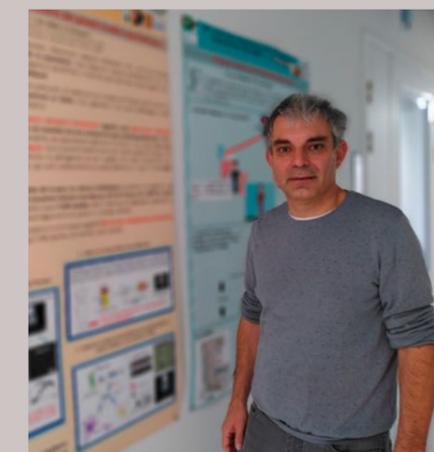
Holographie et reprogrammation cellulaire en quête de biomarqueurs

Les troubles bipolaires touchent environ 2% de la population. Ils présentent une grande diversité de tableaux cliniques et sont particulièrement invalidants. Une nouvelle approche pour trouver des biomarqueurs, conduite par Pascal Jourdain, pourrait changer la donne en améliorant les traitements et le diagnostic.

Les options thérapeutiques de cette maladie mentale causée par des facteurs génétiques et environnementaux sont limitées et surtout, elles ne font que stabiliser l'humeur des personnes qui en souffrent. De plus, les enfants de parents bipolaires ont davantage de risque de développer la maladie que les enfants de parents sains. L'identification de biomarqueurs de la bipolarité chez des patient-es et leurs enfants accélérerait la pose d'un diagnostic et le développement de traitements efficaces. Cette avancée faciliterait aussi la mise en place de mesures de prévention précoce et contribuerait à améliorer la connaissance de la composante biologique de la maladie. C'est tout l'enjeu des travaux de Pascal Jourdain, biologiste dans le groupe de Pierre Marquet de l'Unité mixte internationale, UNIL/CHUV et Université Laval à Québec, en collaboration avec Pierre Magistretti à l'UNIL/CHUV.

Imager le chlore

Son projet associe deux approches: la microscopie holographique numérique et la reprogrammation de cellules induites pluripotentes (iPSC). «L'imagerie holographique permet de mesurer les changements de phase de la lumière lorsqu'elle passe à travers une cellule. Le changement de phase est majoritairement corrélé au changement de volume de la cellule qui dépend lui-même des échanges ioniques et d'eau de part et d'autre



Pascal Jourdain

de la membrane cellulaire. Grâce à cet outil, nous avons pu montrer qu'il était possible de mesurer l'activité de certains co-transporteurs impliqués dans les maladies psychiatriques, surtout ceux transportant le chlore», explique Pascal Jourdain. Dans un premier temps, les chercheurs/euses du groupe de P. Marquet, soutenu également par la fondation de Préfargier, ont étudié les fibroblastes —cellules de la peau— prélevés chez des patient-es adultes bipolaires de la cohorte du WP#5 de Synpsy, gérée par le Pr Martin Preisig au CHUV, et celles de sujets contrôles. Les fibroblastes ont été mis en culture afin de déterminer leur profil pharmacologique et le rôle spécifique du chlore.

(suite en page 8)

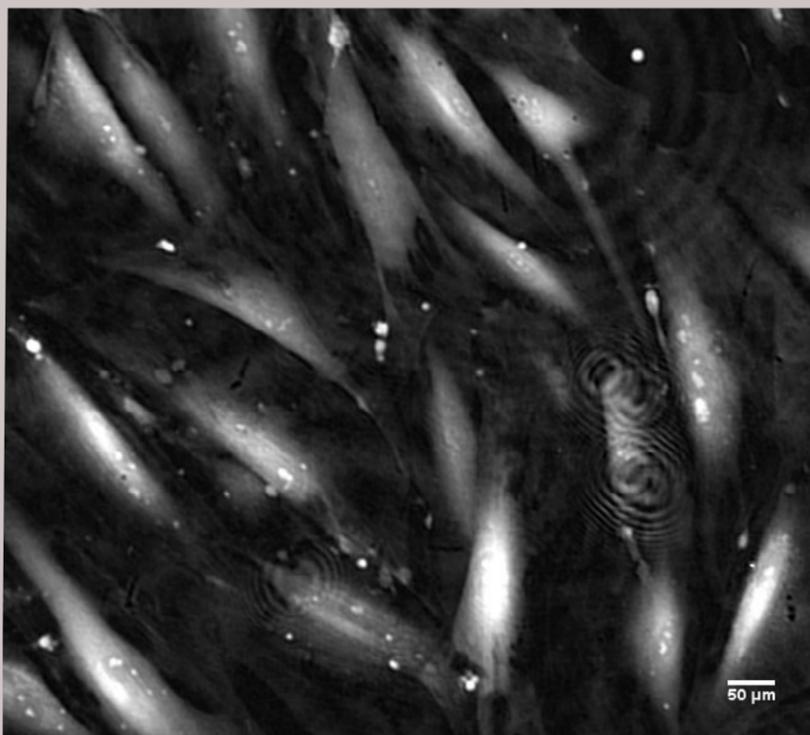
(suite depuis la page précédente)

Une banque de neurones humains

Afin d'observer les étapes neuro-développementales, le projet s'attache désormais à reprogrammer les fibroblastes prélevés chez des patient-es adultes bipolaires et sains en cellules IPSC, afin de les différencier en neurones. Cette reprogrammation peut aussi se faire à partir de cellules urothéliales, plus faciles à prélever chez l'enfant. L'objectif est d'obtenir, en culture in vitro, des réseaux neuronaux fonctionnels portant le patrimoine génétique de chaque patient-e. Actuellement, le groupe de recherche dispose de

cellules reprogrammées en provenance de plus de 50 patient-es. Fort des enseignements récoltés grâce aux fibroblastes, Pascal Jourdain recherche d'éventuelles anomalies dans le profil pharmacologique des neurones IPSC et il les corrèle avec la formation des réseaux neuronaux au cours du développement. Les résultats sont tenus sous silence, car ils sont en cours de publication, mais Pascal Jourdain les qualifie déjà de «très enthousiasmants»!

À l'avenir, ces recherches pourraient ouvrir la voie à la personnalisation de la prise en charge en fonction du profil biologique de chaque patient-e bipolaire et contribuer à dé-stigmatiser les maladies mentales, en démontrant leur composante biologique. ● par LB



Phase image of in vitro fibroblasts culture. Fibroblasts come from human skin. ©Mermin

Selon l'OMS, plus de 264 millions de personnes souffrent de dépression dans le monde. Devenue première cause d'invalidité en 2020, elle altère toutes les facettes de la vie de la personne concernée. Les travaux sur le lactate menés par Anthony Carrard, biologiste dans l'unité de recherche sur la neurobiologie de la dépression du CHUV/UNIL, ouvrent des voies de traitement prometteuses en lien avec le métabolisme du lactate.

Dans une précédente étude, vous aviez observé les effets antidépresseurs du lactate.

Oui, en effet, nous avons mis en évidence les effets antidépresseurs du lactate et montré qu'ils s'accompagnaient de changements de l'expression de gènes impliqués dans la neurogenèse.

Quel est le lien entre neurogenèse et dépression?

C'est justement ce que nous voudrions savoir. Nous nous intéressons plus particulièrement à l'hippocampe, structure cérébrale reconnue pour sa neurogenèse adulte. Pour identifier un mécanisme, nous nous focalisons sur deux étapes de la neurogenèse: la prolifération des cellules souches et leur survie.

Quel modèle expérimental utilisez-vous pour répondre à ces questions?

Nous utilisons le modèle de dépression induit par la corticostérone. Ce modèle a pour but de reproduire chez la souris les taux élevés de cortisol (l'analogue de la corticostérone chez l'humain) mesurés dans le sang de certain-es patient-es dépressif-ves.

Le lactate, un espoir pour le traitement de la dépression

Lorsque les souris sont traitées à la corticostérone, la survie et la prolifération des cellules souches sont inhibées. Nous avons pu démontrer que cette inhibition peut être contrée par le lactate. De plus, l'inhibition de la neurogenèse supprime les effets antidépresseurs du lactate.

Ce qui signifie que la neurogenèse adulte est nécessaire aux effets antidépresseurs du lactate?

Oui, du moins celle qui prend place dans l'hippocampe. Mais cela ne nous dit rien sur le mécanisme de régulation de la neurogenèse par le lactate. Pour comprendre, nous avons suivi son métabolisme. Comme le lactate est d'abord oxydé en pyruvate avant d'entrer dans les processus de respiration cellulaire, nous avons logiquement testé le pyruvate. Comme aucun effet n'a été observé, la clé devait obligatoirement se trouver entre le lactate et le pyruvate.

C'est ici qu'intervient le fameux facteur NADH, qui est au cœur de votre dernière étude?

Tout à fait, nous avons postulé que le NADH, molécule produite lors de l'oxydation du lactate en pyruvate jouait un rôle important dans la régulation de la neurogenèse par le lactate. Pour tester cette hypothèse, nous avons d'abord travaillé avec des cellules souches en culture et confirmé les effets des traitements effectués in vivo. Ensuite, pour tester le potentiel de ce NADH, nous avons étudié la production de ROS (Reactive Oxygen Species), un marqueur du stress oxydatif dans les cellules. La corticostérone augmente la production de ROS et le stress oxydatif. Un co-traitement avec le lactate fait redescendre les ROS à leur niveau basal. Or, ce n'est

pas le cas du pyruvate.

Nous avons ensuite traité les cellules souches avec le NADH et avons observé qu'il avait le même effet que le lactate.

Quelle est votre hypothèse de travail et ses potentielles applications?

L'oxydation du lactate en pyruvate s'accompagne de la production de NADH. Ce dernier a le potentiel de réduire les protéines oxydées par le stress oxydatif, en l'occurrence la

corticostérone, dans notre modèle de dépression.

Ces résultats sont en cours de publication. Ils nous permettent d'approfondir encore la compréhension des mécanismes moléculaires de la dépression. Nous allons maintenant tenter d'identifier les protéines sur lesquelles le facteur NADH agit. Elles pourraient ainsi être la cible de futurs traitements.

● by LB



Anthony Carrard

CARRIÈRE

De l'université à l'entrepreneuriat

Charles Finsterwald est directeur scientifique et co-fondateur de la start-up Gliapharm. Il raconte son parcours et son passage de la recherche fondamentale à la recherche privée, lors duquel il a su saisir les opportunités de faire progresser la prise en charge des troubles neurologiques.

Après un Bachelor en biologie et un Master en études biomédicales, tous deux effectués à l'UNIL, Charles Finsterwald décroche son doctorat en neurosciences à l'École doctorale lémanique de neurosciences. Menée au sein du laboratoire du Dr Jean-Luc Martin au Centre de neurosciences psychiatriques, sa recherche portait sur la compréhension des mécanismes qui sous-tendent les facteurs neurotropes pendant le développement du cerveau. Après son doctorat, Charles accède à un postdoctorat, financé par le Fonds national suisse de la recherche scientifique, dans le laboratoire de la professeure Cristina Alberini à l'université de New York (NYU). Il y étudie l'influence du stress sur la formation de la mémoire, en particulier dans le trouble de stress post-traumatique (TSPT). En parallèle, Charles obtient un diplôme en gestion de projet et se dote ainsi de compétences en management et en développement commercial qu'il juge très complémentaires à la science fondamentale.

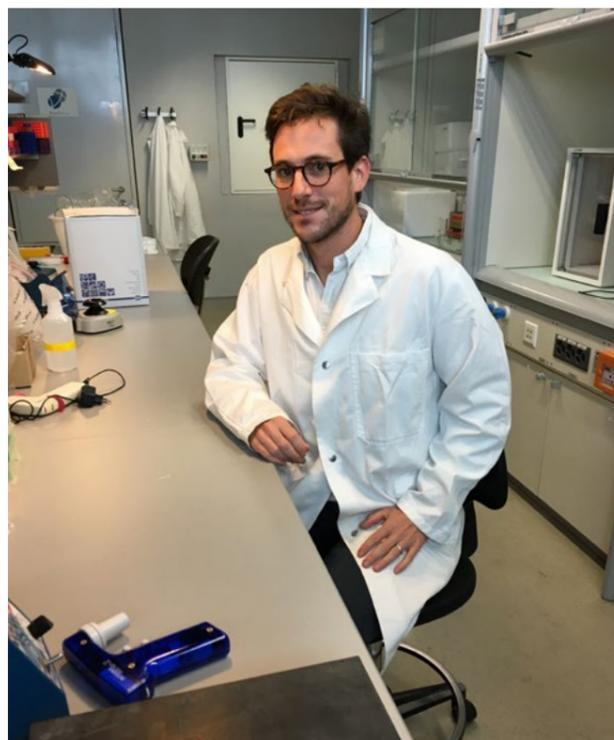
Quand l'entrepreneuriat frappe à la porte

À son retour en Suisse en 2014, Charles est invité par le professeur Magistretti à rejoindre une équipe de l'EPFL. Dans le cadre d'une bourse Innosuisse, il est chargé d'explorer la viabilité du lancement d'une start-up portant sur les applications cliniques du rôle fondamental joué par les cellules

gliales, plus particulièrement les astrocytes, dans le contrôle du métabolisme énergétique cérébral. En effet, ce dernier est perturbé dans un certain nombre de troubles neurologiques, ce qui en fait une cible innovante pour de nouvelles options thérapeutiques. En parallèle, Charles suit les cours de l'EPFL sur l'entrepreneuriat et acquiert ainsi une vue d'ensemble théorique et pratique de la gestion d'entreprise, du développement commercial, des stratégies de financement et des questions

de propriété intellectuelle. Ce curriculum lui fournit tous les outils entrepreneuriaux qu'il pourra combiner avec sa passion pour la science.

Gliapharm est fondée en 2016. Fasciné par le potentiel offert par le cadre entrepreneurial pour faire progresser le traitement des pathologies neurologiques, Charles rejoint la nouvelle société en tant que co-fondateur, membre du conseil d'administration et directeur scientifique.



Charles Finsterwald

Agir sur le métabolisme

Les projets de Gliapharm ciblent les cellules gliales pour en stimuler l'activité et dynamiser le métabolisme de zones spécifiques du cerveau impliquées dans différentes maladies pour lesquelles le métabolisme énergétique cérébral est altéré. Selon Gliapharm, les cellules gliales —notamment les astrocytes— offrent des perspectives uniques et importantes pour le traitement de pathologies neurologiques telles que la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie d'Alzheimer et la dépression. L'impulsion métabolique induite par les astrocytes pourrait également s'appliquer à une approche préventive dans des cas spécifiques. ● par PH

Les temps forts de Gliapharm

Années 1980, 1990, 2000

Divers instituts de recherche et universités mènent, sous la direction du professeur Pierre Magistretti de l'EPFL, des projets de recherche fondamentale étudiant les caractéristiques des cellules gliales. Ces travaux permettent de comprendre leur potentiel thérapeutique.

2014 — 2015

Un financement d'Innosuisse permet de développer le concept et d'examiner le plan d'affaires, les questions de propriété intellectuelle et les aspects liés aux ressources humaines, et d'approcher des investisseurs. L'accompagnement fourni par Innosuisse s'est avéré très utile pour mettre en place la structure et les aspects opérationnels. Gliapharm a également constitué un conseil scientifique consultatif indépendant, qui fournit des orientations fondamentales pour le développement des médicaments et les questions cliniques.

2016 — aujourd'hui

Grâce à un cofinancement d'Innosuisse et de la Fondation Puccini, Gliapharm a pu établir une base opérationnelle et un laboratoire au Campus Biotech, mener des activités de recherche et développement et nouer des partenariats techniques, académiques, industriels et financiers, principalement avec les États-Unis, la France, la Suisse, et même des acteurs au sein du Campus Biotech.

2019

Gliapharm a levé CHF 2 millions supplémentaire auprès de divers acteurs commerciaux. Ces fonds ont permis à Gliapharm d'intensifier la collecte de données et de constituer une équipe complète avec l'expertise requise. La biologie est internalisée, tandis que la chimie médicinale est sous-traitée. Gliapharm travaille également avec un certain nombre de CRO (organismes de recherche sous contrat) sur les aspects réglementaires ou la pharmacologie préclinique par exemple.

2021 et au-delà (planifiés)

Mobiliser CHF 10 à 20 millions pour intensifier les travaux visant à produire un candidat clinique dans un délai de deux ans, et réaliser des études cliniques de preuve de concept dans une indication neurologique orpheline. Poursuivre la recherche et le développement de molécules permettant de déclencher une activité métabolique cérébrale pour des indications spécifiques.

2023 et au-delà

Début des essais cliniques.

Synapsy seminar series

Des conférenciers du monde entier présentent leurs travaux de recherche en neurosciences ou en psychiatrie clinique à la communauté lémanique tout en faisant la promotion du réseau Synapsy. Les séminaires se déroulent en vidéo-conférence tous les derniers lundis du mois à 17 h (voir dates ci-dessous) selon le déroulé suivant: une présentation de 45 min suivie d'une discussion de 15 min.

- **WP1: 25 janvier 2021**
- **WP2: 22 février 2021**
- **WP3: 29 mars 2021**
- **WP4: 26 avril 2021**
- **WP5: 31 mai 2021**

Plus d'informations sur
<https://nccr-synapsy.ch/programs/synapsy-seminar-series/>



SOMMAIRE

Editorial p. 1

Content

La génétique pour stratifier la cohorte WP#5	p. 2-3
Ryan Murray, un psychologue dans une équipe de recherche clinique	p. 3-4
De la science... au yoga, et retour	p. 4-5
Pierre Marquet, une carrière à l'intersection entre physique et psychiatrie	p. 6-7
Holographie et reprogrammation cellulaire en quête de biomarqueurs	p. 7-8
Le lactate, un espoir pour le traitement de la dépression	p. 8-9
Charles Finsterwald – De l'université à l'entrepreneuriat	p. 10-11

Home Institutions



Partenaires



Bringing Together Brain Research and Psychiatry
 National Centre of Competence in Research