

Neuropharmacologie

M. Jacques GLOWINSKI, membre de l'Institut
(Académie des sciences), professeur

Le cours de cette année n'a pas eu lieu.

Séminaires-Symposium

1966-2006 : Développement d'une école de Neuropharmacologie au Collège :

L'objectif était d'effectuer une rétrospective de l'activité du laboratoire depuis sa création en faisant appel à des chercheurs ayant travaillé dans le laboratoire et exerçant maintenant des fonctions de directeur d'un laboratoire en France ou à l'étranger, ou de directeur d'une équipe. Dans le cadre d'une brève présentation, il s'agissait de rappeler l'une de leurs recherches la plus intéressante ou la plus originale effectuée pendant leur séjour dans le laboratoire et de donner des indications sur leur parcours. Il s'agissait aussi de regrouper la plus grande majorité des chercheurs ayant travaillé dans le laboratoire et des personnalités qui, par leur compétence et leur collaboration, ont favorisé le développement de cette école de recherche en neuropharmacologie.

Introduction : Jacques Glowinski, Anne-Marie Thierry, Marie-Hélène Lévi, Michel Hamon

Modérateur : Claude Kordon

Anne-Marie Thierry, Paris : Comment la dopamine mène au cortex préfrontal et structures associées : la force des relations humaines

Sylvain Pirot, ANPP : Un parcours atypique en Neurosciences : rôle déterminant de la « Glowinskine »

Jean-Michel Deniau, INSERM U667, Collège de France : Les ganglions de la base, une vie de passage entre l'Université et le Collège de France, sous le contrôle de la dopamine

France Agid, Ministère des Affaires étrangères, Paris : Glopamine, le neurotransmetteur de l'aventure

Patrice Guyenet, University of Virginia, USA : Neurones adrénérgiques, stress et hypertension

Modérateur : Michel Le Moal

Yves Agid, IFR 70 : Dr Glo and Dr Knock

Jean-Pol Tassin, Neuropharmacologie, Collège de France : Festen, Palais-Royal, les chantiers de la gloire ou le bonheur est dans le pré (synaptique) ?

Fabrice Trovero, Key-Obs, Orléans : Ne dites pas à ma mère que je dirige une biotech, elle croit que je fais des manips dans un laboratoire de recherche publique...

Paul Vezina, Dept Psychiatry, Univ. Chicago : Sensibilisation des systèmes dopaminergique et glutamatergique mésocorticolimbiques : modélisation des comportements addictifs

Modérateur : Bernard Bioulac

Marie-Jo Besson, Paris : La longue marche pour réussir à traquer les neuromédiateurs libérés dans le cerveau : exemple de la dopamine et du GABA

Bernard Scatton, Sanofi Aventis, Paris : Tolérance, intolérance... et neuroleptiques

Marie-Françoise Chesselet, Dept Neurology, UCLA, Los Angeles : Des récepteurs présynaptiques à une approche systémique de la maladie de Parkinson

Marie-Lou Kemel, INSERM U667, Collège de France : Dopamine-acétylcholine et systèmes exécutifs dans les ganglions de la base : histoire d'une hétérogénéité

Marie-Odile Krebs, INSERM U796, Ste Anne, Paris : Dopamine, glutamate, schizophrénie et poudre d'ange

Jean-Antoine Girault, INSERM U536, Fer à Moulin, Paris : Mais que fait donc la dopamine ? de la libération à la signalisation...

Modérateur : Maurice Israël

Michel Hamon, INSERM U677, Pitié-Salpêtrière : Sérotonine (1968-1984) « Glographie »

Jean-François Pujol, Biocortech Pasteur : De la physiologie du rêve au réveil de belles dormantes

Francis Héry, Univ. de Médecine, Marseille : L'éveil de la sérotonine ou la sérotonine et l'éveil

Umberto Spampinato, UMR CNRS 5541 Univ. Bordeaux 2 : La « push-pull » canula chez le rat : libération *in vivo* de dopamine et d'acides aminés

Salah El Mestikawy, INSERM U.513 : Les hydroxylases et le jeune thésard

Lou Sokoloff, NIH, Bethesda, USA : Half a Century of a Franco-American Friendship

Les Iversen, Université d'Oxford, UK : Good times in the Axelrod lab

Modérateur : Jean-Charles Blanchard

André Chéramy, Jeansagnière : La Libération de Dopamine

André Nieoullon, ICNN, UMR 6186 CNRS, Marseille : De la libération dendritique de la dopamine au Club des Ganglions de la base : 30 années pour les neurosciences à partir de l'U.114

Ranulfo Romo, Instituto de Fisiologia Celular, Universidad nacional autonoma de Mexico : L'influence de Jacques Glowinski dans mon parcours scientifique : de la libération de dopamine à l'étude de la perception

Luis Barbeito, Instituto Clemente Estable, Montevideo, Uruguay : Identification et pharmacologie des neurotransmetteurs excitateurs libérés par les fibres cortico-striatales

Thierry Galli, Eq. Avenir, Institut Jacques Monod, Paris 7 : Exocytose : de la dopamine à la morphogenèse neuronale

Modérateur : Pierre Magistretti : Couplage métabolique neurone-glie : des cellules à l'imagerie cérébrale

Joël Prémont, IFR 77, biologie génétique, Ste Anne, Paris : « de François Morel à Paul Broca »

Hervé Chneiweiss, INSERM U752, Ste Anne, Paris : Diversité des phénotypes et fonctions astrocytaires : du répertoire des récepteurs aux cellules souches neurales

Philippe Marin, IGF, UMR 5203, Montpellier : Traduction et protéome neuronal : implication dans les processus neurotoxiques

Michel Mallat, INSERM UMR 711, Hopital de la Salpêtrière : La microglie : un intrus dans le neuroépithélium

Christian Giaume, INSERM U.587 : Réseaux astrocytaires et interactions neurone-glie

Modérateur : Joël Bockaert « J'ai tant appris de vous »

Jean-Claude Beaujouan, Eq. Avenir, Institut Jacques Monod, Paris : Les tachykines, famille de neuropeptides espoir pharmacologique des années 80

François Petitet, Aureus-Pharma : Découverte de substances actives. De la génération de données expérimentales à la gestion des connaissances pharmacologiques

Solange Lavielle, UMR 7613, Paris 6 : Trente ans de faibles interactions

Alain Prochiantz, ENS : L'homéoprotéine, elle fait du bien par où elle passe

Umberto di Porzio, Istituto di genetica e biofisica, CNR, Naples : Induction et spécification des neurones dopaminergiques du mésencéphale : de SHH et FGF8 aux facteurs de transcription clefs et leur gènes cible

Ann Kato, Genève, Suisse : Labo Glo : Ma voie cholinergique

Modérateur : Laurent Descarries

Gérard Le Fur, Sanofi Aventis, Paris : Récepteurs cannabinoïdes et circuits de récompense

Philippe Lazar : Glo — Win — Ski, en trois points bien sûr !

Conclusion : Jacques Glowinski

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE NEUROPHARMACOLOGIE

Il s'agit du dernier rapport des travaux de la Chaire de neuropharmacologie puisque je cesse mes activités à la fin août 2006.

Depuis mon retour des États-Unis en 1966, ma carrière de chercheur s'est déroulée à l'INSERM, jusqu'à ma nomination en 1981 de Professeur au Collège de France.

Notre laboratoire a toujours été localisé au Collège de France, d'abord comme équipe indépendante rattachée à la Chaire du Professeur A. Fessard, puis en 1972 en tant qu'unité INSERM 114 rattachée à la Chaire du Professeur J. Monod et ensuite à la Chaire du Professeur Y. Laporte. Enfin en 1981, l'unité INSERM 114 et la Chaire de neuropharmacologie sont devenues une même entité.

En dehors de mes responsabilités d'Administrateur et de responsable du projet de rénovation du Collège de France, ma principale préoccupation pendant ces quatre dernières années, a été de préparer la fermeture du laboratoire en assurant l'avenir des équipes et des personnes y travaillant. Les décisions prises à ce sujet peuvent être résumées brièvement.

L'équipe de Jean-Pol Tassin (DR INSERM) constituée de deux doctorants et de quatre ITA (INSERM, CNRS, et Collège de France) a rejoint la jeune équipe CNRS dirigée par François Tronche. Cette équipe qui travaille dans l'Institut de biologie bénéficie du statut d'« équipe accueillie » jusqu'à la fin de 2008. Ce rapprochement était justifié car l'ensemble de ces chercheurs s'intéressent aux processus de pharmacodépendance par des approches complémentaires. Le rapport scientifique de cette équipe figure dans la rubrique « équipes accueillies ».

L'équipe de Christian Giaume (DR CNRS) était depuis le 1^{er} janvier 2005 rattachée à l'unité INSERM du Professeur Christine Petit. Le rapport scientifique de cette équipe qui s'intéresse aux interactions astrocyto-neurales et aux connexines (jonctions communicantes) est donc inclus dans celui de ce laboratoire. L'équipe de Christian Giaume vient de bénéficier de la création d'une unité INSERM (2007) ce qui lui permet de poser sa candidature pour bénéficier du statut d'équipe accueillie du Collège et poursuivre ses activités dans le cadre de l'Institut de biologie pour une période de quatre ans éventuellement renouvelable. Cette décision doit être prise par l'Assemblée des professeurs.

L'équipe de Joël Prémont (DR INSERM) s'est dissoute. Chaque chercheur est parti rejoindre une autre unité INSERM de l'Hôpital Sainte-Anne, de l'Hôpital de la Salpêtrière ou de l'Institut Jacques Monod.

Hervé Chneiweiss (DR CNRS) a obtenu la création d'une unité INSERM à l'Hôpital Sainte-Anne qu'il va rejoindre dès la fin de l'année 2006. Le thème de cette unité « la neuro-oncologie » justifie cette localisation.

Résumé des travaux de cette équipe :

*NEURO-ONCOLOGIE : APPROCHE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE
DU DÉVELOPPEMENT DES GLIOMES*

Responsable de l'équipe : Hervé Chneiweiss (Brigitte Canton, Marie-Pierre Junier, Cristina Mondet, François Renault, Ariane Sharif, Luciana Romao, Jeanne-Marie Studler).

Les tumeurs primaires cérébrales affectent annuellement 6 000 patients et sont en général de mauvais pronostic dans les formes de haut grade. Les mécanismes de progression, qui se font par étapes, ne sont pas connus, mais ils nécessitent plusieurs événements successifs mettant en jeu une hyperactivation de cascades de signalisation intracellulaires. Les rôles de TGF α et de PEA-15 dans la progression tumorale ont été étudiés et des cellules souches tumorales ont été caractérisées pour tenter de comprendre ces mécanismes de progression. Leur contrôle permettrait d'inhiber le développement de ces tumeurs vers les hauts grades.

1. TGF ALPHA ET PRÉSERVATION DU PHÉNOTYPE MATURE DE L'ASTROCYTE

TGF α est un facteur de croissance surexprimé dès les étapes précoces de la tumeur. Les mécanismes par lesquels TGF α participe à la progression tumorale via son récepteur ErbB1 ou par un nouveau mécanisme de signalisation rétrograde impliquant la partie intracellulaire de son précurseur ont été recherchés. Le TGF α agit comme une gliatrophine, maintenant les astrocytes en vie durant plusieurs mois en milieu défini et les protégeant de l'apoptose induite par la staurosporine. L'application prolongée de TGF α induit une régression de l'astrocyte mature vers un type cellulaire moins différencié, la glie radiaire fonctionnelle qui est capable de générer des cellules neuronales. Une collaboration avec la société Hybrigenics a permis de poursuivre la caractérisation de nouveaux partenaires intracellulaires du précurseur du TGF α . Les molécules à l'étude modifient la biodisponibilité du facteur.

2. PEA-15 INHIBE LA MOTILITÉ CELLULAIRE

Enrichie dans les astrocytes normaux, PEA-15 est une phosphoprotéine de 15 kDa qui agit comme une double-clé contrôlant les cascades menant la cellule vers l'entrée dans le cycle de division ou sa mort par activation du programme d'apoptose. Elle est responsable d'une interaction croisée entre les kinases Akt et Erk (Gervais 2006). L'expression de PEA-15 est associée à une inhibition de la migration cellulaire via une nouvelle isoforme de la PKC delta.

3. RECHERCHE ET CARACTÉRISATION DE CELLULES SOUCHES TUMORALES

En collaborant avec le Pr. Catherine Daumas-Duport et son équipe (Hôpital Ste-Anne, Paris), nous avons émis l'hypothèse que les cellules souches neurales seraient l'une des cibles du processus de tumorigénèse et qu'il existerait au sein des tumeurs des cellules présentant des caractéristiques de cellules souches tumorales. Une nouvelle forme de glioblastome, les tumeurs glio-neurales malignes (TGNM) qui contiennent des cellules exprimant des marqueurs neuro-naux tel que la NF70, mais aussi des marqueurs gliaux comme la GFAP, ont été utilisées dans notre étude. Sur une dizaine de tumeurs humaines de type TGNM, nous avons mis en évidence l'existence de cellules capables de prolifération, d'autorenouvellement et de différenciation, selon les conditions de culture, ce qui démontre la présence de cellules souches tumorales dans des tumeurs de l'adulte.

PUBLICATIONS ORIGINALES

1. Gervais M.*, Dugourd C.*, Muller L., Ardidie C., Canton B., Loviconi L., Corvol P., Chneiweiss H., Monnot C. (2006), Akt down-regulates ERK1/2 nuclear localization and angiotensin II-induced cell proliferation through PEA-15. *Mol. Biol. Cell* Sep. 17 (9) : 3940-51. Epub 2006 Jul. 5.

2. Sharif A., Prévot V., Renault-Mihara F., Allet C., Canton B., Chneiweiss H., Junier MP. (2006), Transforming Growth Factor alpha (TGF a) acts as a gliatrophin for mouse and human astrocytes. *Oncogene*. Jul. 6 ; 25 (29) : 4076-85. Epub 2006 Mar. 13.

3. Renault F., Chabane H., Bonnet D., Hibert M., Haeich J. & H. Chneiweiss. Inhibiteurs de PEA-15. Brevet 05 53921 déposée au nom de l'INSERM. Décembre 2005.