



Grenoble
Institut Neurosciences

Les 10 ans du Grenoble Institut des Neurosciences Le lancement de la Fondation GIN

Dossier de presse



SOMMAIRE

- 3 Communiqué : Le GIN fête ses 10 ans et lance sa Fondation
Dix années de recherche en neurosciences
- 4 Le Grenoble Institut des Neurosciences
Une recherche d'excellence basée sur des approches multidisciplinaires
- 5 Le GIN, 10 ans d'âge
Un cocktail de neurosciences
- 7 Interview de Claude Feuerstein, fondateur et premier directeur du GIN
- 9 Dix années de recherche en neurosciences
Les faits marquants de l'Institut
- 13 Interview de Frédéric Saudou, directeur du GIN
- 14 Les pathologies étudiées au GIN
- 19 La FHU Neuropsynov
Pour une meilleure gestion des maladies neurologiques et psychiatriques
- 20 Le Projet GREEN
Un centre d'excellence sur les maladies neurodégénératives à Grenoble
- 21 Le Projet NeuroCoG
vers un institut du cerveau et de la cognition
- 22 Les équipes de recherche du GIN
Étudier, comprendre et soigner le cerveau
- 24 La Fondation GIN
Financer des programmes de recherche de très haut niveau pour répondre aux grands enjeux de santé mondiale

CONTACTS PRESSE :

Géraldine Fabre - geraldine.fabre@univ-grenoble-alpes.fr - 06 61 23 70 47

Nathalie Scher - gin-direction@univ-grenoble-alpes.fr - 04 56 52 05 12

Des visites peuvent être organisées pour les journalistes avant l'événement. Pour cela, merci de contacter Nathalie Scher pour convenir d'un rendez-vous.



Le Grenoble Institut des Neurosciences fête ses 10 ans et le lancement de sa Fondation

Dix années de recherche en neurosciences

Le pari de créer un centre de recherche en neurosciences à Grenoble est une réussite comme en attestent les nombreuses découvertes faites et la reconnaissance internationale dont elles bénéficient.

Le 30 novembre 2007, le bâtiment Edmond J. Safra était inauguré sur le site Santé, à proximité du CHU de Grenoble. Après deux années de construction, ce bâtiment rassemblait enfin, dans un centre de recherche entièrement dédié aux neurosciences, le Grenoble Institut des Neurosciences, près de 240 chercheurs, enseignants-chercheurs, personnels administratifs et techniques, doctorants et post-doctorants.

Aujourd'hui, le GIN a dix ans et le pari de créer un centre de recherche dédié aux neurosciences à Grenoble est une réussite comme en attestent les nombreuses découvertes faites et la reconnaissance internationale dont elles bénéficient.

Ce 10^e anniversaire, célébré le 8 décembre 2017, est l'occasion de revenir sur l'histoire du GIN, de sa création imaginée par Claude Feuerstein, ancien président de l'Université Joseph Fourier, à ses réussites scientifiques dans la lutte contre les maladies neurodégénératives, mais aussi ses projets en cours et à venir.

Lise Dumasy, Présidente de l'Université Grenoble Alpes, Yves Lévy, Président Directeur Général de l'Inserm, Frédéric Saudou, directeur du GIN célébreront cet anniversaire en présence d'Olivier Véran, Député de la première circonscription de l'Isère, Jacqueline Hubert, Directrice Générale du CHU Grenoble Alpes, Patrick Lévy, Président de la Communauté Université Grenoble Alpes et Claude Feuerstein, ancien Directeur du GIN (2007 - 2014).

Cette journée marquera également le lancement de la Fondation GIN, placée sous l'égide de la Fondation UGA.

Célébration des 10 ans du GIN

Vendredi 8 décembre 2017 à 11h

En présence de

Lise Dumasy, Présidente de l'Université Grenoble Alpes

Yves Lévy, Président Directeur Général de l'Inserm

Olivier Véran, Député de la première circonscription de l'Isère

Jacqueline Hubert, Directrice Générale du CHU Grenoble Alpes

Patrick Lévy, Président de la Communauté Université Grenoble Alpes

Claude Feuerstein, Directeur du GIN de 2007 à 2014

Max Coslov, représentant de la Fondation Edmond J. SAFRA

Lieu

Grenoble Institut des Neurosciences
Chemin Fortuné Ferrini
38700 La Tronche

Programme

11h00 Historique du GIN, présentation de projets en cours

Allocutions

13h00 Cocktail et gâteau d'anniversaire



CONTACT PRESSE

Géraldine Fabre

geraldine.fabre@univ-grenoble-alpes.fr

06 61 23 70 47

Le Grenoble Institut des Neurosciences

Une recherche d'excellence basée sur des approches multidisciplinaires



Le Grenoble Institut des Neurosciences s'est donné pour mission d'étudier, comprendre et soigner le cerveau. Ses équipes mènent des recherches fondamentales et pré-cliniques en neurosciences avec une approche pluridisciplinaire dans le but de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour des troubles neurologiques, psychiatriques ou neuromusculaires jusqu'ici incurables, comme la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington, l'épilepsie, ou encore la réparation de traumatismes tels que les accidents vasculaires cérébraux.

Le GIN fédère les équipes grenobloises spécialisées dans l'étude des processus physiologiques ou pathologiques du système nerveux et le développement de techniques innovantes pour les explorer. Le regroupement en un même site de scientifiques experts en neurosciences fondamentales et cliniques constitue la spécificité du GIN et l'un de ses atouts essentiels.

Thématiques de recherche

La mission du GIN est d'étudier les systèmes nerveux centraux et périphériques afin de comprendre leur fonctionnement et de proposer des thérapies innovantes pour les maladies neurologiques, neuromusculaires et psychiatriques. Le GIN s'est donné pour stratégie de développer un continuum de recherche de la molécule à l'Homme basée sur une recherche fondamentale d'excellence associée au développement d'innovations technologiques et thérapeutiques uniques et originales.

De la molécule à l'organisme

Plusieurs équipes du GIN ont développé une très grande expertise dans les domaines du cytosquelette, du trafic intracellulaire et de la plasticité synaptique. Les mécanismes étudiés à cette échelle concernent la maladie d'Alzheimer, les schizophrénies, la maladie de Huntington, les troubles de l'humeur et les myopathies.

Des modèles animaux à l'Homme

Une des forces du GIN est la présence de nombreux cliniciens rattachés à des équipes de recherche. Cette collaboration médecin-chercheur est indispensable non seulement au développement de nouvelles approches thérapeutiques par un transfert rapide des connaissances fondamentales vers la clinique mais également à une meilleure connaissance par les chercheurs fondamentaux de la complexité des pathologies étudiées.

Innovations technologiques et thérapeutiques

L'augmentation de nos connaissances fondamentales en neurosciences ainsi que le développement de thérapies innovantes nécessitent des approches multidisciplinaires et requièrent des développements méthodologiques comme par exemple ceux menés dans les domaines du développement du système nerveux, de son fonctionnement avec les approches d'optogénétique, de la reconstitution de réseaux neuronaux sur puces et l'étude des dynamiques intracellulaires, l'électrophysiologie, des méthodes d'imagerie de type IRM (plateforme technologique en IRM localisée au GIN, IRMaGe) et/ou photonique (plateforme technologique d'imagerie cellulaire du GIN). Le GIN développe et évalue également de nouvelles stratégies thérapeutiques, guidées par l'imagerie, autour de méthodes physiques (neurostimulation, TMS, rayonnement synchrotron), et biologiques (thérapies cellulaires, et thérapie génique, pharmacologique).

Le GIN en chiffres



6 000 m²
entièrement dédiés à la
recherche en neurosciences



5
plateformes
technologiques



Des collaborations
dans **21** pays
à travers le monde



240 chercheurs,
enseignants, médecins,
ingénieurs, techniciens
et étudiants.



11 équipes
de recherche



46
Doctorants



140
publications
scientifiques par an



10
Prix internationaux
depuis 2011



4
start-ups créées
par des membres
du GIN depuis
2005

Le GIN, 10 ans d'âge

Un cocktail de neurosciences (1/2)

par Antoine Depaulis, directeur de l'équipe « Synchronisation et modulation des réseaux neuronaux dans l'épilepsie »

L'infusion

Il fallait être un peu fou dans les années « 90 » pour imaginer, à Grenoble, un centre de recherche dédié aux neurosciences ! Certes, les neurosciences étaient en pleine expansion dans le monde (elles le sont toujours !) et la notoriété de plusieurs chercheurs et médecins grenoblois commençait à grimper ferme les parois, souvent abruptes, de la reconnaissance internationale. Mais comment exister quand on est entouré de places fortes en neurosciences comme Lyon et Marseille, sans parler de Genève, Lausanne ou encore Milan ? Pourtant, il devenait nécessaire de rassembler les différentes équipes de neuro-chercheurs de l'époque, pour la plupart déjà labellisées par l'INSERM, qui se trouvaient dispersées sur deux des trois campus de la communauté urbaine : le Polygone Scientifique avec les unités de Didier Job et Michel Villaz au CEA, et le Campus Santé avec les unités de Alim-Louis Benabid et de Michel Décorps. Ces différents laboratoires constituaient une masse critique de près de 100 chercheurs, cliniciens, enseignants, ingénieurs, techniciens et doctorants. Cette communauté développait déjà des collaborations productives entre chercheurs et cliniciens neurologues, neurochirurgiens, neuro-imageurs, psychiatres... De surcroît, plusieurs chercheurs en physique de Grenoble, place forte dans ce domaine, commençaient à s'intéresser de près aux sciences du cerveau !

Claude Feuerstein, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine et alors Président de l'Université Joseph Fourier, eut sans doute ce grain de folie et surtout l'opiniâtreté indispensable pour obtenir en 1999 auprès de l'État, de la Région Rhône-Alpes, de la Métro et de la ville de Grenoble, les 9 millions d'euros nécessaires pour construire un bâtiment de 6000 m². Il obtint également le soutien de l'Université Joseph Fourier et du Centre Hospitalier Universitaire pour localiser ce bâtiment sur le site du CHU. Situé en face du pavillon de neurologie et à proximité immédiate du service d'imagerie IRM de l'hôpital, la localisation de ce nouveau centre de recherche exprimait déjà la volonté d'encourager les interactions entre les équipes de chercheurs et celles de cliniciens.

L'assemblage

Dans le début des années 2000, plusieurs jeunes directeurs d'équipe ont renforcé les rangs des neurosciences grenobloises avec la venue de nouveaux directeurs d'équipe (Christoph Segebarth, Rémy Sadoul, Michel DeWaard, Antoine Depaulis). De même, l'émergence de jeunes équipes (Bruno Bonaz, François Estève, Annie Andrieux, François Berger, Marc Savasta, puis Olivier David, Emmanuel Barbier, Isabelle Marty) a contribué à cette fermentation formidable qui a permis de rassembler des neuroscientifiques d'horizons et de métiers différents dans les débuts du GIN. Alain Buisson et Isabelle Arnal sont ensuite venus compléter ces expertises à la fin du premier plan quinquennal.

Le GIN permettait ainsi de réunir tous ces spécialistes autour de plateformes techniques mutualisées (animalerie, imagerie RMN, microscopie photonique et électronique, etc.) dédiées aux neurosciences et de favoriser les interactions. Un vrai cocktail de biodiversité neuroscientifique !

Le mélange

Dès 2001, les futurs directeurs d'équipe ont été mis à contribution pour « penser » ce qui allait devenir le bâtiment Edmond J. Safra. Conduites par un architecte programmate, ces réunions, parfois très « animées », ont permis de mieux définir le cahier des charges pour le concours d'architecte. Très vite, le ton était donné pour éviter l'immense bibliothèque (devenue inutile avec le développement d'internet) ou les bureaux paysagers qui ne facilitent pas toujours la réflexion, et au contraire favoriser les plateformes et les lieux de convivialité dans lesquels naissent les plus belles idées de recherche. Le cabinet d'architectes Dacbert et Associés (Paris) qui remporta ce concours, pu ainsi concevoir un bâtiment adapté à la recherche actuelle et aux souhaits des chercheurs.

La première pierre fut posée en décembre 2005 par Michel Destot, alors maire de Grenoble et Yannick Vallée, Président de l'Université Joseph Fourier. Les travaux furent rondement menés grâce aux cabinets Arche5 et Icade G3A, le bâtiment fût livré en septembre 2007 et les différentes équipes purent emménager aussitôt. L'animalerie dut revoir sa copie, car comme souvent les normes avaient changé entre temps, et le GIN ne put accueillir des rats et des souris qu'en juillet 2008.



Claude Feuerstein, premier directeur du GIN



Arrivée au GIN d'un des aimants IRM en 2007

Le GIN, 10 ans d'âge

Un cocktail de neurosciences (2/2)

par Antoine Depaulis, directeur de l'équipe « Synchronisation et modulation des réseaux neuronaux dans l'épilepsie »



La façade sud du GIN

L'Inserm, ainsi que la Fondation Philanthropique Edmond J. Safra et d'autres personnalités privées ont apporté les 3 millions d'euros qui manquaient pour acheter les équipements de base et aménager certaines salles. Ainsi, comme il fut écrit à l'époque, « au cœur du CHU de Grenoble, entre les rives de l'Isère et les rails du tramway qui traversent le Campus Santé, la façade colorée et les quatre étages du Grenoble Institut des Neurosciences faisaient désormais partie du paysage grenoblois ».

Le Centre de Recherche « Grenoble-Institut des Neurosciences » rassemblait 10 équipes de recherche reconnues et financées par l'Inserm et/ou l'Université Joseph Fourier depuis janvier 2007... mais avec la nécessité de trouver également de l'argent auprès d'autres sources de financement, comme toujours ! L'appellation « Grenoble-Institut des Neurosciences » ou « GIN » fut l'objet de discussions passionnantes entre les directeurs d'équipe afin de trouver un acronyme spécifique, évocateur... et facile à retenir !

Les bulles



L'équipe des doctorants ayant organisé, en 2014, le premier congrès européen des doctorants en neurosciences.

Depuis 2007, il y eut des évaluations, des recrutements de jeunes chercheurs, des arrivées, des départs aussi... Pendant ces 10 ans, les chercheurs du GIN auront obtenu des contrats de recherche nationaux, internationaux, publics ou privés et publié plusieurs centaines d'articles dans des revues internationales. Le GIN a également formé plus d'une centaine de jeunes chercheurs en Neurosciences qu'ils soient biologistes, médecins, physiciens ou mathématiciens à la base, sans parler des étudiants en Master 1 et 2 des filières de Biologie ou de Physique venus faire leurs premiers pas dans le monde merveilleux des neurones et des cellules gliales. Les étudiants en thèse, rassemblés sous la bannière des « Neurodocs », ont vite initié plusieurs actions dont un congrès international dédié aux doctorants dont la troisième édition aura lieu en 2018. De même, plusieurs initiatives pour communiquer vers le grand public et les associations de malades ont vu le jour pendant ces dix années d'ébullition, répondant ainsi à la soif de savoir de nos concitoyens dès qu'il s'agit de cerveau.

Une touche de fraîcheur

En 2013, le personnel du GIN en accord avec ses tutelles (Inserm et Université Grenoble Alpes) ont choisi pour nouveau directeur à la suite d'un appel d'offre international, Frédéric Saudou alors directeur d'unité à l'Institut Curie, centre de recherche d'Orsay. Cette touche de fraîcheur a été renforcée par l'arrivée d'une directrice adjointe (Marylin Vantard, directrice de recherche), l'installation de nouvelles équipes (Sandrine Humbert, Frédéric Saudou, Homaira Nawabi), l'émergence d'équipes (Sébastien Carnicella, Christophe Heinrich) et le développement d'une plateforme de microscopie photonique digne des meilleurs instituts internationaux.

Avec près de 250 personnes, le GIN développe à présent une saveur nouvelle qui devrait révéler tout son bouquet dans les prochaines années...

Interview de Claude Feuerstein, fondateur et premier directeur du GIN

« *Souhaitons au GIN de continuer à s'imposer comme un centre de référence de stature internationale dans tous les domaines disciplinaires qui alimentent les neurosciences.* »

Comment vous est venue l'idée de créer un institut des neurosciences à Grenoble ?

L'idée a germé depuis longtemps, dès les années 1975-80. À l'époque, j'avais constitué, en tant que Physiologiste du Système Nerveux, un jeune groupe de recherche, labellisé "Jeune Équipe CNRS", et dont les travaux étaient centrés sur l'étude expérimentale du fonctionnement adaptatif de l'ensemble de neurones à dopamine impliqués, par leur dégénérescence lente et progressive, dans les manifestations psychomotrices rencontrées dans la Maladie de Parkinson et autres symptômes apparentés. (...) La vision multidisciplinaire des Neurosciences était alors apparue comme une évidence vécue et testée dans sa réalité concrète. La dispersion géographique des chercheurs locaux est vite apparue un frein, alors que l'interaction facilitée entre acteurs avec la confrontation aisée des idées des chercheurs et des médecins au quotidien devenait une nécessité impérieuse. Le concept d'un Institut Biomédical de Neurosciences avait ainsi émergé, et montrait la nécessité que l'expérimentation et les transferts au lit du malade soient extrêmement fluides. (...)

Pour respecter la dynamique d'interactions et de proximité avec la santé et l'Hôpital universitaire, il fallait alors pouvoir implanter le bâtiment de recherche dans l'espace hospitalier, à côté des zones de soins neurologiques.

Y-a-t-il eu des obstacles, des difficultés qui auraient pu interrompre le projet ?

Oui, il y a eu des difficultés et des obstacles de tous ordres qui auraient pu interrompre le projet ou le dénaturer. Du côté du monde hospitalier et de la santé, les préoccupations financières de premier ordre pour assurer les soins de base et les urgences courantes pour la population du bassin sanitaire environnant ont primé et fait considérer que la mise en œuvre d'un Institut avec une forte composante recherche et d'innovation, même s'il en résulte des retombées cliniques pratiques pour le patient, en particulier thérapeutiques, était un luxe que l'on ne pouvait se permettre eu égard aux besoins criants en matière de soins basiques. Du côté du monde de la recherche et de l'université, il apparaissait qu'il n'existait pas de laboratoires ou une population de chercheurs et d'enseignants de Neurosciences de taille suffisante et identifiés comme tels portant le label de Neurosciences.

J'avais déjà rédigé le projet qui formait la trame organisationnelle de l'Institut des Neurosciences et qui n'avait au départ de défini que le terme de neurosciences interdisciplinaires dans son intitulé de projet scientifique, les projets et les équipes y participant effectivement apportant leurs thèmes scientifiques respectifs. Cette liberté d'initiation des projets, cet abord multidisciplinaire à l'interface des disciplines, ce regroupement de chercheurs autour de plateaux techniques et instruments lourds partagés et mis en commun, très courants en physique mais pas encore couramment adoptés dans le cadre des sciences du vivant et de la santé, ont été un facteur d'attractivité et de conviction. (...) De nombreuses réunions ont permis d'aboutir progressivement à l'émergence du projet qui a été soumis aux évaluations nationales justifiant l'investissement via le CPER. (...) J'ai alors pu le porter pour une création effective en 2007, en phase avec le cycle de contractualisation des universités du site grenoblois.

Mais à côté de cette structuration scientifique et organisationnelle nouvelle, il a fallu assurer la mise en œuvre d'un bâtiment de recherche ad hoc, à côté et proche des structures hospitalières de soin, pour assurer la fluidité des interactions entre personnes et concepts de la recherche au "lit du malade". Pour cette étape aussi les difficultés ont été manifestes. Certaines étaient liées aux structures parfois étanches du système français : certaines équipes postulantes émanaient du CEA et comportaient des chercheurs ayant un statut CEA. La sortie de ces laboratoires hors des "murs du CEA" sans les couper des structures juridiques et de carrière liées à leur appartenance CEA a représenté une problématique frénatrice forte. (...) De même, l'obtention d'un terrain adéquat à proximité des bâtiments de soins du CHU en Neurologie, Neurochirurgie, Neuroradiologie, etc., dans l'enceinte restreinte des terrains du CHU à La Tronche a été d'une extrême complexité. (...) Les montants financiers alloués dans le cadre du CPER avec les divers arbitrages, tant de l'Etat pour respecter l'équilibre entre territoires nationaux différents, que les équilibres financiers des allocations par les collectivités régionales et locales ont amené à de sérieuses restrictions des attributions budgétaires. Il a fallu trouver des rallonges financières notables. C'est à ce titre que des collectivités



Claude Feuerstein

2007 - 2014

Directeur du GIN

1997 - 2002

Président de l'Université
Joseph Fourier

Interview de Claude Feuerstein, fondateur et premier directeur du GIN

ont accepté d'accroître leur contribution, y compris l'Inserm. Sont également intervenus avec bonheur des dons émanant de fondations comme la Fondation Edmond J. Safra avec un apport global final de bien plus de 1 million d'euros (d'où l'intitulé du bâtiment) ou des dons de personnalités privées comme Mr Serge Kampf (le fondateur de Cap Gemini) pour un don personnel de 300 000 euros (d'où l'intitulé de la salle de conférences et de séminaires du GIN), et d'autres donateurs privés.

Comment s'est passé l'emménagement des équipes et le début de la cohabitation ?

La mise en place des équipes et leur cohabitation dans l'Institut ont été le fruit d'une longue préparation indispensable à la réussite du projet dans sa réalité pratique. (...) Le projet a été, dès sa conception, centré autour des Neurosciences sans a priori thématique imposé d'emblée (pour permettre toutes les évolutions thématiques à venir les plus fécondes, sans a priori dogmatique), pour un projet durable et efficace autour du seul thème fédérateur commun : les Neurosciences, avec toutes ses richesses disciplinaires complémentaires. Dès lors seules les plateformes, avec leurs contraintes techniques et sécuritaires propres, ont été figées très précocement, les lieux de localisation des équipes avec leurs chercheurs et étudiants respectifs étant banalisés autour de ces plateformes en privilégiant la fluidité des circulations des personnes entre bureaux, laboratoires et plateformes et en facilitant l'existence de lieux de rencontre et de réunions souples d'accès pour augmenter les possibilités de rencontres, d'échanges d'idées et de réflexions propres à plus de complémentarité. (...)

Sur la base guidée par les contraintes de répartition spatiale des plateaux techniques lourds, l'emménagement des équipes aux différents étages et dans les locaux tertiaires banalisés correspondants a été nettement facilité. (...) L'ancrage clinique de l'activité scientifique réalisée dans l'Institut s'est renforcée en associant cliniciens et scientifiques dans une même équipe autour d'un thème commun plutôt qu'en configurant l'Institut avec des équipes strictement cliniques à côté d'équipes strictement de recherche scientifique non clinique.

Quels souvenirs gardez-vous de vos années à la Direction du GIN ?

Ma prise de fonction officielle comme Directeur du Centre de Recherche GIN s'est effectuée en janvier 2007 (...). À cette période le bâtiment était encore en construction et sa livraison n'a eu lieu qu'à l'été 2007. Le déménagement des gros instruments ou leur livraison d'équipements neufs mis à jour à cette occasion, ainsi que des équipes, était planifié pour les mois de septembre et octobre, selon une organisation très rythmée et rigoureuse, l'inauguration ayant été effective avec toutes les tutelles nationales, régionales et locales, ainsi que l'Université, le CHU et tous les partenaires grenoblois, sans oublier les Fondations, pour fin novembre 2007. (...) Autant dire que ma fonction de Directeur a surtout été marquée dans ses premières étapes par les très nombreux problèmes pratiques d'intendance, d'installation et d'organisation de tout ce monde (environ 150-200 personnes), de tous ses instruments lourds dans un bâtiment neuf non encore rodé, et le tout en assurant un minimum d'interruptions des activités scientifiques pour éviter de pénaliser le cœur de métier et les objectifs inhérents à un tel Institut au profit de la recherche scientifique et médicale en Neurosciences. (...)

De nombreuses étapes très pratiques, loin des grandes idées et des concepts scientifiques de haut niveau, étaient à franchir de façon incontournable. (...) C'est ce qui a fortement émaillé la première partie de mon mandat de Directeur, d'autant que dès 2008-2009, il a fallu se remettre à élaborer et rédiger les dossiers d'évaluation de l'ensemble de la structure pour franchir les étapes de notation et de renouvellement du GIN, de ses équipes tant au plan scientifique qu'organisationnel (...) Un jugement conclusif a été émis à l'été-automne 2010 et un nouveau mandat quadriennal a débuté au 1^{er} janvier 2011.

Que peut-on souhaiter au GIN pour les dix prochaines années ?

La maturation d'un Institut scientifique comme le GIN pour atteindre son plein essor étant couramment admise comme devant durer une bonne dizaine d'années, on peut souhaiter que le GIN puisse accomplir ses dix années à venir comme un Institut adulte prêt à représenter, comme stipulé plus haut, un centre de référence de stature internationale du plus haut niveau qualitatif en neurosciences. Et ceci dans tous les domaines disciplinaires qui alimentent les neurosciences, ce qui est l'une des extraordinaires richesses des neurosciences : du concept à l'appliqué, de la connaissance aux soins et au combat effectif contre la maladie et la souffrance ou le handicap, de la recherche à la formation et à la valorisation y compris technologique et industrielle, avec des innovations d'intérêt sociétal et éthique sans a priori dogmatique. Bref, une longue vie et beaucoup de succès.

L'interview complète de Claude Feuerstein est disponible sur demande et sera accessible sur le site web du GIN

Dix années de recherche en neurosciences au GIN

Les faits marquants de l'Institut (1/4)

Du côté de la recherche

Maladie de Parkinson

Mise en évidence d'un rôle du processus dégénératif de la maladie de Parkinson dans le développement de certains troubles neuropsychiatriques et du ciblage des récepteurs dopaminergiques D3 comme stratégie thérapeutique pour corriger ces troubles.

Loss of dopaminergic nigrostriatal neurons accounts for the motivational and affective deficits in Parkinson's disease. Drui G, Carnicella S, Carcenac C, Favier M, Bertrand A, Boulet S, Savasta M (2014). *Mol Psychiatry*. 19(3):358-67.

Contact : Sébastien Carnicella - sebastien.carnicella@univ-grenoble-alpes.fr

Maladie d'Alzheimer

Premières observations selon lesquelles les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne dilataient pas leurs vaisseaux cérébraux aussi bien que des sujets sains appariés en âge. Cette anomalie est moins prononcée en cas de déficit léger.

Impaired cerebral vasoreactivity to CO₂ in Alzheimer's disease using BOLD fMRI. Cantin S, Villien M, Moreaud O, Tropes I, Keignart S, Chipon E, Le Bas JF, Warnking J, Krainik A. *Neuroimage*. (2011) *J.neuroimage* 15(2):579-87.

Contact : Alexandre Krainik - AKrainik@chu-grenoble.fr

Mise en évidence du rôle de la signalisation calcique astrocytaire au niveau des synapses dans les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendant les atteintes précoces de la maladie d'Alzheimer.

TRPA1 channels promote astrocytic Ca²⁺ hyperactivity and synaptic dysfunction mediated by oligomeric forms of amyloid-beta peptide. Bosson A, Paumier A, Boisseau S, Jacquier-Sarlin M, Buisson A and Albrieux M. (2017) *Molecular Neurodegeneration* 12 (53) : 1-19

Contact : Alain Buisson - alain.buisson@univ-grenoble-alpes.fr

Maladie de Huntington

Mise en évidence du rôle de la huntingtine (HTT), protéine mutée dans la maladie de Huntington (MH), dans la transition multipolaire-bipolaire des neurones de projections qui a lieu pendant la période embryonnaire et comment elle influence la position des neurones.

Huntingtin-Mediated Multipolar-Bipolar Transition of Newborn Cortical Neurons Is Critical for Their Postnatal Neuronal Morphology. Barnat M, Le Fric J, Benstaali C, Humbert S. (2017) *Neuron* 93, 99-114.

Contact : Sandrine Humbert - sandrine.humbert@univ-grenoble-alpes.fr

Développement et caractérisation d'un nouveau modèle de la maladie de Huntington en reconstituant un réseau neuronal de la pathologie sur puce microfluidique. Cette nouvelle approche a permis l'identification du cortex comme une région importante du cerveau dans le processus pathologique avec des conséquences sur le développement des approches thérapeutiques.

Reconstituting Corticostriatal Network On-a-Chip Reveals the Contribution of the Presynaptic Compartment to Huntington's Disease. Virlogeux A, Moutaux E, Christaller W, Genoux A, Bruyère J, Fino E, Charlot B, Cazorla M, Saudou F. (2017) *Cell Reports*, In Press.

Contact : Frédéric Saudou - frederic.saudou@inserm.fr

Épilepsie

Mise en évidence, dans un modèle génétique d'épilepsie-absence chez le rat, de la localisation précise du circuit générateur des crises et étude de son développement anormal au cours de la maturation du cerveau.

Building Up Absence Seizures in the Somatosensory Cortex: From Network to Cellular Epileptogenic Processes. Jarre G, Altwegg-Boussac T, Williams MS, Studer F, Chipaux M, David O, Charpier S, Depaulis A, Mahon S, Guillemain I. (2017) *Cereb Cortex*. 27(9):4607-4623.

Chez l'homme, un travail de recherche translationnel autour des patients opérés pour une épilepsie partielle pharmacorésistante a permis d'identifier des réseaux de neurones impliqués dans la genèse des crises épileptiques. L'analyse des pièces chirurgicales issues de ces patients permet d'étudier

Dix années de recherche en neurosciences au GIN

Les faits marquants de l'Institut (2/4)

à l'échelle du gène, de la protéine, du métabolite ou de la cellule les causes du dysfonctionnement cérébral à l'origine des crises.

Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. Barba C, Rheims S, Minotti L, Guénot M, Hoffmann D, Chabardès S, Isnard J, Kahane P, Ryvlin P. (2016) Brain 139(Pt 2):444-51.

Contact : Antoine Depaulis - antoine.depaulis@univ-grenoble-alpes.fr

Schizophrénie

Connexions cérébrales : un acteur imprévu, la protéine associée aux microtubules MAP6. Des protéines censées être les gardiennes du squelette des cellules neuronales s'avèrent jouer un rôle dans les connexions cérébrales. Cette découverte faite chez un modèle rongeur a de potentielles applications en psychiatrie.

Microtubule-associated protein 6 mediates neuronal connectivity through Semaphorin 3E-dependent signaling for axonal growth. Deloulme, J. C., S. Gory-Faure, F. Mauconduit, S. Chauvet, J. Jonckheere, B. Boulan, E. Mire, J. Xue, M. Jany, C. Maucler, A. A. Deparis, O. Montigon, A. Daoust, E. L. Barbier, C. Bosc, N. Deglon, J. Brocard, E. Denarier, I. Le Brun, K. Pernet-Gallay, I. Vilgrain, P. J. Robinson, H. Lahrech, F. Mann and A. Andrieux (2015) Nature communications 6: 7246.

3D imaging of the brain morphology and connectivity defects in a model of psychiatric disorders: MAP6-KO mice. Gimenez U, Boulan B, Mauconduit F, Taurel F, Leclercq M, Denarier E, Brocard J, Gory-Fauré S, Andrieux A, Lahrech H, Deloulme JC (2017) Scientific Reports 7(1):10308.

Contacts : Annie Andrieux & Jean-Christophe Deloulme - annie.andrieux@univ-grenoble-alpes.fr / jean-christophe.deloulme@univ-grenoble-alpes.fr

Traumatisme crânien

Mise en évidence chez des patients dans le coma d'une réorganisation de leur connectivité cérébrale. Les régions qui centralisent les informations ne sont pas les mêmes que chez les individus sains.

Achard S, Delon-Martin C, Vértes PE, Renard F, Schenck M, Schneider F, Heinrich C, Kremer S, Bullmore ET. Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012, 109(50):20608-13

Contact : Chantal Delon-Martin - chantal.delon@univ-grenoble-alpes.fr

Mise au point d'une nouvelle méthode d'imagerie pour cartographier l'oxygénation cérébrale par IRM. Une approche qui pourra bénéficier aux pathologies qui entraînent une baisse de l'oxygénation cérébrale comme les tumeurs, le traumatisme crânien, les accidents vasculaires cérébraux.

Christen T, Bouzat P, Pannetier N, Coquery N, Moisan A, Lemasson B, Thomas S, Grillon E, Detante O, Rémy C, Payen JF, Barbier EL. Tissue oxygen saturation mapping with magnetic resonance imaging. J Cereb Blood Flow Metab. 2014, 34(9):1550-7

Contact : Emmanuel Barbier - emmanuel.barbier@univ-grenoble-alpes.fr

Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

2015, début du projet européen RESSTORE : une grande étude clinique européenne pour évaluer le bénéfice des cellules souches mésenchymateuses dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral.

Contact : Olivier Detante - ODetante@chu-grenoble.fr

Neuropathies

Mise en évidence de nouveaux gènes impliqués dans diverses pathologies neuromusculaires, et identification des mécanismes physiopathologiques : en particulier, identification de mutations dans le gène de la triadine chez des patients présentant un trouble sévère du rythme cardiaque associé à une myopathie. Permet la confirmation diagnostique, et la mise en place de traitement présymptomatique avant la survenue d'un arrêt cardiaque fatal.

Roux-Buisson, N., Cacheux, M., Fourest-Lieuvain, A., Fauconnier, J., Brocard, J., Monnier, N., Ray, P.F., Denjoy, I., Durand, P., Guicheney, P., Kyndt, F., Leenhardt, A., Le Marec, H., Lucet, V., Mabo, P., Probst, V., Lacampagne, A., Fauré, J., Lunardi, J., Marty. I. Absence of Triadin, a Protein of the Calcium Release Complex, is Responsible for Cardiac Arrhythmia with Sudden Death in Human. Hum. Mol. Genet. (2012), 21, 2759-2767.

Contact : Isabelle Marty - isabelle.marty@univ-grenoble-alpes.fr

Dix années de recherche en neurosciences au GIN

Les faits marquants de l'Institut (3/4)

Démonstration de l'efficacité de la thérapie génique dans un cas très sévère de myopathie à cores. Ouvre des perspectives thérapeutiques pour cette maladie génétique sans traitement à l'heure actuelle, dans le cadre de la médecine personnalisée.

Rendu J, Brocard J, Denarier E, Monnier N, Pietri-Rouxel F, Beley C, Roux-Buisson N, Gilbert-Dussardier B, Perez MJ, Romero NB, Garcia L, Lunardi J, Fauré J, Fourest-Lieuvain A, Marty I. (2013) Exon skipping as a therapeutic strategy applied to a RyR1 mutation with pseudo-exon inclusion causing a severe core myopathy. Hum Gene Ther. 24,702-713.

Contact : Isabelle Marty - isabelle.marty@univ-grenoble-alpes.fr

Du côté des plateformes

2012 Création au sein du GIN d'une Unité Mixte de Service (labellisation UGA / CHUGA / Inserm / CNRS), IRMaGe en lien avec l'équipe d'Emmanuel Barbier (Neuroimagerie fonctionnelle et perfusion cérébrale) impliquée dans des développements méthodologiques dans le domaine de l'imagerie IRM et de l'exploration fonctionnelle du cerveau (électroencéphalographie, stimulation magnétique transcrânienne, oxymétrie cérébrale) en lien avec des projets de recherche à des fins cliniques, cognitives ou fondamentales en neurosciences. Elle devient membre de l'infrastructure nationale en biologie santé « France Life Imaging » en 2012.

2013 Installation d'une nouvelle IRM « petit animal » à 9.4T à IRMaGe

2016 Dépôt d'un brevet pour une méthode de caractérisation très précise du champ électromagnétique utilisé en IRM. Cette approche pourrait permettre de développer l'IRM en présence d'implants actifs, comme des interfaces cerveau-machine.
Contact : Jan Warnking - jan.warnking@univ-grenoble-alpes.fr

2015 Création d'une plate forme d'imagerie photonique super-résolution (PIC-GIN), labellisée IBISA en 2016 (label national « Infrastructure en Biologie Santé et Agronomie ») et partenaire du réseau des plateformes d'imagerie et sciences du vivant de Grenoble (ISdV). Cette plateforme a bénéficié des soutiens de la Fondation Bettencourt Schueller, de l'Inserm et de la Fondation Edmont J. SAFRA.

Du côté des start up

En **2005**, création de la start-up **SynapCell**, une société qui propose une expertise préclinique sur des candidats médicaments destinés à soigner des maladies du cerveau.

Contacts : Corinne Roucard, CRO et Antoine Depaulis, Directeur d'équipe au GIN depuis 2007
croucard@synapcell.fr / www.synapcell.fr

En **2010**, création de la start-up **Ecrins Therapeutics**, une société de biotechnologie, spécialisées dans la recherche et le développement de molécules dans le domaine de l'oncologie.

Contact : Andréi Popov, Directeur d'équipe au GIN de 2007 à 2013
info@ecrins-therapeutics.com / <http://ecrins-therapeutics.com>

En **2013**, création de la start-up **Smartox Biotechnology**, une société spécialisée dans l'exploitation du potentiel thérapeutique des venons d'animaux dans le but de découvrir de nouveaux médicaments.

Contact : Michel De Waard, Directeur d'équipe au GIN de 2017 à 2015
michel.dewaard@univ-nantes.fr / www.smartox-biotech.com

En **2015**, création de la start-up **Pixyl**, une société qui développe des outils innovant de traitement des images médicales

Contact : Michel Dojat, responsable de projet au GIN depuis 2007
michel.dojat@univ-grenoble-alpes.fr / <http://pixylmedical.com>

Dix années de recherche en neurosciences au GIN

Les faits marquants de l'Institut (4/4)

Distinctions scientifiques et labellisation d'excellence

- 2009 ATIP-Avenir contrat (CNRS-Inserm) attribué à Isabelle Arnal pour établir l'équipe « Dynamique et structure du cytosquelette ».
- 2010 Prix jeune équipe de la Fondation NeuroDis décerné à Alain Buisson, responsable de l'équipe «Neuropathologies et dysfonctions synaptiques».
- 2013 Innovator Award "Conversion of reactive glia into neurons in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: a new way to generate GABAergic interneurons and reduce seizure activity?" décerné à Christophe Heinrich et Antoine Depaulis (CURE - Citizens United for Research in Epilepsy).
- 2014 Labellisation de la Fédération Hospitalo-Universitaire NeuroPsyNov dirigée par le Professeur Philippe Kahanne, responsable de l'unité d'Epilepsie et Malaises Neurologiques du CHU Grenoble Alpes et membre de l'équipe « Synchronisation et modulation des réseaux neuronaux dans l'épilepsie ».
- Prix Richard Lounsbery de médecine et biologie de l'Académie des Sciences et de l'US National Academy of Science, et Prix « Coups d'élan pour la recherche française » de la fondation Bettencourt Schueller décernés à Frédéric Saudou, directeur du GIN.
- ERC Consolidator pour le projet F-TRACT soumis par Olivier David, responsable de l'équipe « Stimulation cérébrale et neurosciences des systèmes » (2014-2019).
- 2015 Labellisation « Centre d'excellence en maladie neurodégénératives » dans le cadre du plan national pour les maladies neurodégénératives.
- 2016 Labellisation « Pôle Stratégique Association Française contre les Myopathies » de l'équipe d'Isabelle Marty « Myologie cellulaire et pathologies » pour 5 ans (2016-2020).
- 2017 Lancement du Projet NeuroCoG, labellisé *Cross Disciplinary Program* dans le cadre de l'Idex Université Grenoble Alpes.
- Labellisation « Équipe FRM 2017 » de l'équipe « Progéniteurs neuronaux et pathologies cérébrales » dirigée par Sandrine Humbert.
- ERC Starting Grant pour le Projet DRIVE soumis par Homaira Nawabi, responsable du Groupe junior « Système nerveux central : du développement à la régénération » au GIN
- Prix de la fondation Claude Pompidou décerné à Alain Buisson, directeur de l'équipe « Neuropathologies et dysfonctionnements synaptiques » du GIN.

Interview de Frédéric Saudou, directeur du GIN

« *Nous bénéficions à Grenoble d'un environnement unique qui allie des recherches de haut niveau en neurosciences fondamentales, cliniques et en technologies.* »



Frédéric Saudou

2004

Prix Jean Hamburger de Médecine de la Ville de Paris.

2010-2014

Directeur de l'unité Inserm « Signalisation Neurobiologie et Cancer » à l'Institut Curie.

2011

Prix Rachel Azjen & Léon lagolnitzer de la Fondation pour la Recherche Médicale.

2013

Nommé Professeur de Médecine – praticien Hospitalier (PU-PH) Université de Grenoble, CHU de Grenoble, et directeur du GIN.

2014

Prix Richard Lounsbery de médecine et biologie de l'académie des sciences et de US national academy of Science.

2014

Prix « Coups d'élan pour la recherche française » de la fondation Bettencourt Schueller.

2015

Directeur de GREEN, Grenoble Excellence in Neurodegeneration.

Depuis dix ans, le GIN fédère les équipes grenobloises spécialisées dans l'étude des processus physiologiques ou pathologiques du système nerveux et le développement de techniques innovantes pour les explorer. Le regroupement en un même site de scientifiques experts en neurosciences fondamentales et cliniques constitue la spécificité du GIN et l'un de ses atouts essentiels.

Une des spécificités du GIN est d'avoir étendu son expertise de la molécule, la cellule jusqu'à l'organisme. Pourquoi est-ce essentiel ?

La compréhension de mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans différentes fonctions physiologiques constituent le fondement nécessaire au développement de nouvelles thérapies. L'étude de ces fonctions physiologiques dans différents organismes et pathologies est cruciale pour tester leur validité. En effet, de nombreuses pathologies restent encore mal comprises et nombre d'entre elles ne disposent pas de traitements curatifs malgré leur fort impact sur la vie des patients et de leur famille.

Quelles sont les forces, les atouts de la recherche grenobloise en neurosciences ?

Nous bénéficions à Grenoble d'un environnement unique qui allie des recherches de haut niveau en neurosciences fondamentales, cliniques et en technologies. En ce qui concerne la technologie, Grenoble a une reconnaissance internationale à la fois en micro/nanotechnologies et en technologies de la santé. Ainsi, en tant que neuroscientifiques, nous avons accès à des partenariats et collaborations conduisant à des programmes particulièrement innovants.

Quelles sont les perspectives/les orientations du GIN pour les prochaines années ?

Le GIN possède une expertise internationalement reconnue dans le domaine de la biologie cellulaire du neurone et en particulier du cytosquelette en relation avec des pathologies du cerveau (maladies d'Alzheimer, Huntington, schizophrénie, etc.) et à une échelle plus grande, de l'analyse fonctionnelle et par imagerie des réseaux de neurones (la connectivité) en situations normales et pathologiques. Je souhaite continuer à soutenir et renforcer l'excellence dans ces domaines. Un des challenges sera de favoriser les interactions entre tous ces domaines pour faciliter leur transfert vers la recherche pré-clinique et la clinique.

Les pathologies étudiées au GIN (1/5)

Le GIN réunit des équipes de recherche qui se sont donné pour missions d'**étudier, de comprendre et soigner le cerveau**. Ces équipes mènent des recherches fondamentales, précliniques et translationnelles dans le but de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour des troubles neurologiques, psychiatriques et neuromusculaires jusqu'ici incurables, ou encore pour des accidents cérébraux tels que les traumatismes crâniens et accidents vasculaires cérébraux).

Les modèles d'études des équipes de recherche concernent toutes les échelles : échelle de la molécule (plateaux biochimie, imagerie moléculaire,), échelle cellulaire (plateaux techniques d'imagerie cellulaire, laboratoires P2, outils de culture cellulaire, microfluidique, ...), échelle petit animal jusqu'à l'homme (EEG, IRM, ...). Ainsi, la présence dans l'Institut d'équipes couvrant plusieurs disciplines nous permet de poursuivre efficacement ces objectifs ambitieux.

Les recherches développées au GIN bénéficient de collaborations étroites avec différents partenaires locaux et une accessibilité à différents gros instruments tels que le synchrotron de l'ESRF (European Synchrotron Radiation Facility). Les équipes ont également accès aux Instituts d'excellence localisés à Grenoble tels que l'EMBL, IBS.

Maladies neurodégénératives

La maladie d'Alzheimer

En 2015, il y avait approximativement 48 millions de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et démences apparentées dans le monde dont 900 000 en France. Plus de 200 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France. Ces maladies caractérisées par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives (trouble de la mémoire, du jugement, de la parole, altération de la pensée abstraite, etc.) qui est due à une perte irréversible de neurones. Ces désordres neurodégénératifs affectent fortement la qualité de vie des patients et de leur famille, et ont un coût social et économique très important. La maladie d'Alzheimer et les démences apparentées sont incurables à ce jour.

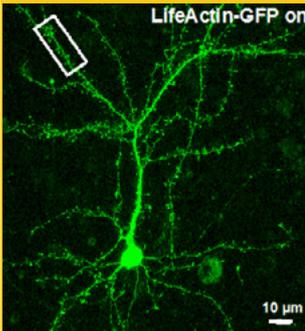
Au GIN les équipes d'Annie Andrieux, Isabelle Arnal et Alain Buisson étudient la contribution de défauts du cytosquelette (microtubules et réseau d'actine) dans les phases précoces de la maladie, quand les neurones sont toujours vivants mais communiquent mal entre eux par des synapses altérées (d'où les troubles cognitifs).

L'équipe d'Annie Andrieux s'intéresse plus particulièrement aux modifications post traductionnelles des microtubules (fibres constituant le squelette interne des cellules) médiées par des enzymes spécifiques (TTL/TCP) qui modulent la « réactivité » des microtubules. Manipuler l'activité de ces enzymes pourrait rendre les microtubules plus réactifs/dynamiques et protéger le fonctionnement des synapses. L'équipe d'Alain Buisson étudie les mécanismes moléculaires responsables de la perturbation de la neurotransmission et des processus conduisant à l'établissement de la mémoire à l'échelle neuronale. Finalement, l'équipe d'Isabelle Arnal s'intéresse au mode de fonctionnement de la protéine tau, protéine abondamment exprimée dans le cerveau et qui régule l'organisation des microtubules dans les neurones. La protéine tau devient anormale dans la maladie d'Alzheimer conduisant, à terme, à la mort des neurones. Dans ce contexte, l'équipe étudie l'impact des formes anormales de tau sur les microtubules par des méthodes microscopiques, à l'échelle de la molécule et de la cellule. Ces études fondamentales représentent une étape essentielle pour le développement et l'orientation de stratégies thérapeutiques.

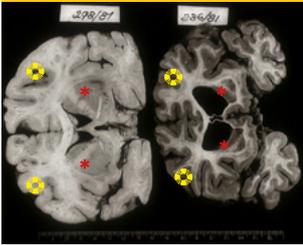
La maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une affection neurologique rare décrite pour la première fois par le Dr. G. Huntington en 1872. Elle touche majoritairement des individus adultes entre 30 et 50 ans, sans distinction de sexe. Sa prévalence est d'environ 1 cas pour 10 000 individus. Les symptômes de la maladie de Huntington sont psychiatriques, cognitifs et moteurs.

Le symptôme psychiatrique le plus fréquent est la dépression, mais les patients peuvent également souffrir d'anxiété, d'apathie et d'irritabilité. Des troubles du sommeil et des pertes de poids sont aussi des symptômes très répandus. Sur le plan cognitif, les fonctions du patient se détériorent progressivement jusqu'au stade de démence. Sur le plan moteur, le symptôme le plus caractéristique est la chorée, des mouvements brusques et involontaires qui peuvent s'étendre à l'ensemble des muscles. Plus la maladie progresse et plus ces symptômes sont importants, allant jusqu'à une perte complète de l'autonomie.



Les pathologies étudiées au GIN (2/5)



À gauche : coupe de cerveau d'un individu normal ; à droite, celle d'un individu atteint de la maladie de Huntington.

À noter la diminution de la taille du striatum (étoiles rouges) et l'amincissement du cortex (ronds jaunes).

La maladie de Huntington est causée par une mutation du gène codant la protéine huntingtine. La protéine mutée conduit à une dégénérescence des neurones, notamment ceux du striatum et du cortex, régions du cerveau impliquées dans des fonctions motrices, comportementales et cognitives. La mutation de la huntingtine conduit à la fois l'acquisition de nouvelles fonctions toxiques mais également à la perte des fonctions normales de la huntingtine. Ceci a pour conséquences des dysfonctions neuronales, la formation d'agrégats composés de huntingtine mutante et finalement la mort cellulaire.

Aucun traitement curatif n'existe pour le moment. En revanche, les patients peuvent voir leur état amélioré grâce à des traitements symptomatiques qui ont prouvé leur efficacité, un environnement stimulant socialement et intellectuellement, et un suivi médical spécialisé en fonction des symptômes. Diverses thérapies à but curatif sont en cours d'étude. Des molécules, telles que la cystamine et le triheptanoïde, sont évaluées pour leurs qualités de neuroprotection. Une autre piste de thérapie, la thérapie génique est également explorée avec des acides nucléiques reconnaissant le gène muté qui pourraient s'y fixer et bloquer son expression.

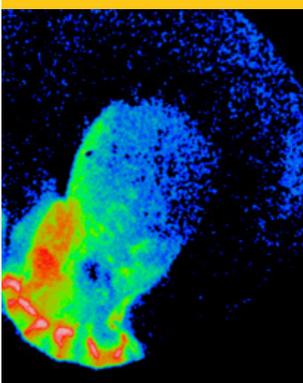
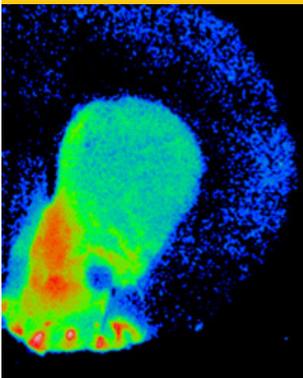
Au GIN, les équipes de Sandrine Humbert et Frédéric Saudou travaillent pour mieux comprendre les dysfonctions induites par la mutation dans la huntingtine. Ces équipes ont montré en particulier que cette protéine joue un rôle important pendant le développement du cerveau et qu'elle participe au transport de facteurs importants dans la survie des neurones. L'objectif est de restaurer ses fonctions le plus précocement possible afin de retarder la dysfonction et la mort des neurones.

La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est principalement connue pour ces troubles moteurs associés à la perte progressive des neurones dopaminergiques. Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif, mais l'administration d'agonistes dopaminergiques ou la stimulation cérébrale profonde permettent de contrôler efficacement ces symptômes. Au-delà de ce tableau moteur bien connu, cette maladie neurodégénérative s'accompagne également de nombreux troubles neuropsychiatriques allant de l'anhédonie et la dépression jusqu'à un groupe très hétérogène d'addictions comportementales, nommé « troubles du contrôle des impulsions », et qui inclut notamment jeu pathologique et hypersexualité. Malheureusement, la prise en charge clinique de ces symptômes extrêmement invalidants reste à ce jour difficile, car, ni leur origine, ni l'influence des différents traitements sur ceux-ci n'est parfaitement comprise.

En combinant avec un screening comportemental complet, approches lésionnelles, afin de mimer la neurodégénérescence dopaminergique du patient chez le rongeur, pharmacologie et neurophysiologie, l'équipe de Sébastien Carnicella a pu montrer que l'état anhédonique et dépressif présent dans la maladie de Parkinson pouvait résulter directement du processus dégénératif ou être induit par la stimulation cérébrale profonde. Ces travaux ont également permis d'identifier le récepteur dopaminergique D3 comme une cible de premier intérêt pour le traitement de ces troubles. Nous commençons également à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le développement des troubles du contrôle des impulsions et pourquoi, les patients parkinsoniens sont particulièrement sujets à ce type de troubles du comportement.

Sur la base de ce travail, l'équipe de Sébastien Carnicella essaie de comprendre aujourd'hui les effets comportementaux de la stimulation cérébrale profonde et de disséquer au niveau moléculaire les mécanismes qui conduisent au développement de ces troubles du contrôle des impulsions sous agonistes dopaminergiques. Notre approche nous ayant conduit à étudier un stade précoce ou précoce de la maladie, nous avons également décidé de l'utiliser afin de rechercher des biomarqueurs spécifiques de la maladie, autour des microARNs et métabolites (en collaboration avec l'équipe d'Emmanuel Barbier) circulants, pour l'établissement d'un diagnostic précoce de la maladie.



Autoradiographie des récepteurs dopaminergiques D3 dans le striatum d'un rat contrôle (en haut) et lésé (en bas).

Les pathologies étudiées au GIN (3/5)

Troubles neurologiques

Neuropathies

Le fonctionnement correct du muscle nécessite un couplage entre l'activité électrique, engendrée par la stimulation nerveuse, et l'activité contractile du muscle : en réponse à la stimulation électrique, le muscle répond par une libération massive de calcium intracellulaire qui provoque alors la contraction du muscle. Cette libération de calcium se fait par un ensemble de protéines organisées autour du récepteur de la ryanodine et de la triadine, constituant le « complexe de relâchement du calcium ». Ce complexe est localisé spécifiquement dans un compartiment très spécialisé du muscle, les triades. Le complexe de relâchement du calcium est la cible de nombreuses mutations génétiques conduisant aux différentes pathologies musculaires étudiées par l'équipe d'Isabelle Marty (Central Core Disease - CCD, Multimini Core Disease - MmD, Hyperthermie maligne, ...). La compréhension du fonctionnement de ce complexe et des mécanismes cellulaires impliqués dans son trafic intracellulaire est cruciale pour développer de nouveaux traitements.

L'équipe d'Isabelle Marty étudie le fonctionnement normal ou pathologique de ce complexe, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques. L'équipe a développé un réseau de recherche bioclinique permettant des interactions fortes entre recherches fondamentale et clinique en lien avec des maladies rares liées à des défauts des relâchements de calcium musculaire.

Schizophrénie

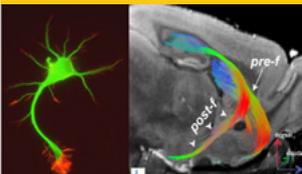
Sévère, complexe et chronique, la schizophrénie est une maladie très invalidante que l'on retrouve dans le monde entier, dans toutes les cultures et sous toutes les latitudes. Elle touche près de 600.000 personnes en France. La schizophrénie se caractérise par un ensemble de symptômes qui persistent durant une période de plusieurs mois. On identifie trois groupes de signes cliniques qui sont rarement présents de façon simultanée chez un même patient. Les symptômes dits « positifs » qui regroupent les hallucinations auditives, olfactives, gustatives visuelles ou cénesthésiques (c'est-à-dire une modification des sensations corporelles) ainsi que les idées délirantes (de persécution, de transmission de la pensée, de culpabilité,...). Les signes dits « négatifs », ils s'expriment par la réduction de l'ensemble des activités. Ils peuvent ainsi se traduire par un manque d'énergie, une difficulté à mener une action, à se concentrer, à mémoriser, à suivre un film ou une conversation. Les sujets présentent une atténuation de leurs émotions (qui peut aller jusqu'à une indifférence affective) et ont du mal à avoir une vie sociale (isolement, difficulté à nouer des relations) et enfin, la désorganisation de la pensée et du comportement. Sur la vie entière, 40% des personnes atteintes tentent de se suicider et 10 % de toutes les personnes souffrant de schizophrénie mettent fin à leurs jours. La schizophrénie entraîne un handicap psychique majeur.

Une des hypothèses biologiques des causes de la schizophrénie concerne des perturbations dans la maturation du système nerveux central qui occasionneront des dysfonctionnements cérébraux, en particulier des altérations des connexions entre les neurones. Cette dysconnexion aurait des conséquences au moment de l'adolescence (période charnière de remaniements cognitifs intenses et de chambardements hormonaux) et donc favoriserait l'émergence de la maladie. Dans ce contexte l'équipe d'Annie Andrieux travaille sur un modèle animal qui «récapitule» un certain nombre de troubles présents chez les patients atteints de schizophrénie (troubles du comportement, de la neurotransmission), les souris MAP6 KO. L'équipe tente de mieux caractériser la dis-connectivité cérébrale (avec les neuro imageurs du GIN) et de trouver des biomarqueurs du dysfonctionnement cérébral (EEG perturbé, avec la compagnie SynapCell, Grenoble). Enfin l'équipe teste l'effet des médicaments sur ces défauts : médicaments classiquement utilisés en schizophrénie (neuroleptiques) ou plus innovants et en cours de développement qui ciblent le cytosquelette (microtubule et actine, avec la compagnie Cellipse).

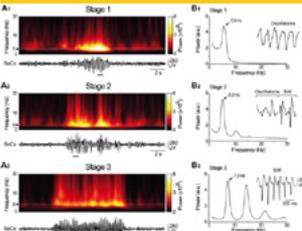
Épilepsies

Les épilepsies constituent un ensemble de maladies neurologiques qui affectent environ 1% de la population et se manifestent par des crises qui ont des expressions cliniques très variées. Ces crises résultent d'une synchronisation excessive de réseaux neuronaux qui concernent des régions différentes du cerveau selon le type d'épilepsie.

L'équipe d'Antoine Depaulis utilise la complémentarité des approches expérimentales et cliniques pour caractériser les réseaux neuronaux mis en jeu dans le déclenchement de crises d'épilepsie et



Du cytosquelette des neurones (à gauche, en vert les microtubules et en rouge l'actine) au souris (modèle animal pour l'étude de la schizophrénie) en passant par le fornix (à droite, un faisceau de neurones crucial pour la gestion des émotions, faisceau déficient chez la souris modèle et chez les patients atteints de schizophrénie).



Enregistrement électroencéphalographique montrant le développement progressif de l'épilepsie absence dans un modèle génétique chez le rat.

Les pathologies étudiées au GIN (4/5)

comprendre comment un circuit neuronal se construit progressivement pour devenir un générateur de crises. L'étude des épilepsies permet également d'augmenter notre savoir sur le fonctionnement normal du cerveau et la mise en place de ses circuits.

Accident Vasculaire Cérébral

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la deuxième cause de mortalité (6 millions de décès par an dans le monde selon l'Organisation mondiale de la santé, 2011) et la première cause de handicap acquis de l'adulte avec une incidence en France entre deux et trois pour 1000 habitants par an (130 000 à 190 000 nouveaux cas/an). Ces accidents regroupent les hémorragies et surtout les ischémies cérébrales dans 80 % des cas (infarctus et accidents ischémiques transitoires). L'AVC est d'origine ischémique, le plus souvent focal, est la conséquence de l'interruption du flux sanguin dans une artère cérébrale due principalement à des embolies d'origine artérielle ou cardiaque.

À l'heure actuelle, la seule thérapie disponible pour l'AVC d'origine ischémique est la re-perfusion par thrombolyse et par thrombectomie. Cette thérapie est cependant limitée à une fenêtre thérapeutique étroite (6 heures après la survenue de l'AVC). Elle est donc conditionnée à une détection de l'AVC et prise en charge du patient très précoce. Pour cette raison, moins de 10% des patients en bénéficient. Au-delà des premières heures d'occlusion, aucun traitement efficace en dehors de la rééducation n'est disponible, soulignant l'importance de la recherche des traitements favorisant la récupération.

Au-delà de la phase aiguë, le réel besoin de disposer de thérapies avec une fenêtre thérapeutique plus étendue s'impose. La thérapie cellulaire semble prometteuse dans le traitement de l'AVC. De nombreuses études précliniques suggèrent que l'injection de cellules souches permet une réduction du handicap post-AVC grâce à des mécanismes de neuroprotection et de stimulation de la réorganisation cérébrale.

L'application de nouvelles techniques d'imagerie cérébrale comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être de grande utilité dans la compréhension des mécanismes de l'AVC, dans l'identification des candidats potentiels à la reperfusion, ainsi que pour évaluer de manière non invasive les effets de ces nouvelles thérapies.

Au GIN, l'équipe d'Emmanuel Barbier développe ces thérapies à l'aide de cellules souches, en partenariat avec le CHU Grenoble Alpes et l'Etablissement Français du Sang (EFS). Nous évaluons ces thérapies à l'aide des approches innovantes en imagerie IRM que nous développons. Ces projets sont notamment soutenus par une infrastructure nationale dédiées à la recherche sur les cellules souches mésenchymateuse (ECell France) ainsi que par un projet européen (RESSTORE).

Traumatismes crâniens

La prise en charge des patients souffrant d'un traumatisme crânien (TC) constitue un enjeu de santé publique majeur, puisque le TC est une cause importante de mortalité et de handicap chez le sujet jeune, et est en constante augmentation chez le sujet âgé. En raison des progrès médicaux pour réduire cette mortalité post-TC, il y a cependant de plus en plus de patients survivants avec des séquelles lourdes. Il est estimé qu'environ 7 millions d'européens vivent avec un handicap lié au TC. Le TC est une des 3 premières causes de dépense de santé. Les conséquences fonctionnelles invalidantes à long terme sont très variables, allant d'états végétatifs persistants à des troubles de mémoire et d'humeur qui peuvent avoir un impact sur les possibilités de réinsertion sociales du patient.

Au GIN, l'axe du projet « traumatisme crânien » développé dans l'équipe d'Emmanuel Barbier par Jean-François Payen, s'appuie sur l'outil IRM pour quantifier l'impact du traumatisme et les effets de certains traitements: 1) chez l'animal, il s'agit de suivre la phase aiguë d'un TC avec lésions axonales diffuses et œdème cérébral post-traumatique. Ainsi, nous avons étudié l'impact de l'érythro-poïétine et de ses dérivés, du mannitol et du lactate de sodium hypertonique sur l'œdème cérébral, le métabolisme mitochondrial et les scores neurocomportementaux. 2) chez l'homme, il s'agit de développer des outils d'analyse quantitative des lésions cérébrales par IRM à l'aide de la segmentation automatique des zones ayant une diffusivité moyenne anormale dans les jours suivants un TC grave. Cette recherche représente une part importante de l'essai clinique multicentrique Oxy-TC qui compare 2 stratégies de prise en charge des patients victimes d'un TC grave. Un autre travail utilise l'IRM de connectivité fonctionnelle pour établir une cartographie des zones cérébrales

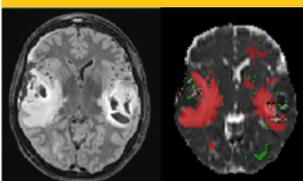
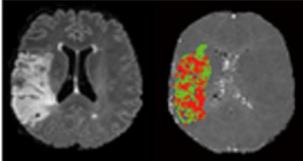


Image anatomique et analyse des régions lésions à partir d'une mesure de l'œdème cérébral chez un patient 10 jours après un traumatisme crânien (TC) grave.

Les pathologies étudiées au GIN (5/5)

« communicantes » chez des patients en état de conscience altérée après un TC. L'ensemble de ces travaux expérimentaux et humains s'intègre dans une démarche de recherche translationnelle visant à mieux comprendre la physiopathologie du TC à sa phase aiguë et à long-terme.

Tumeurs cérébrales

Les gliomes ou tumeurs gliales constituent la majorité des tumeurs cérébrales et sont responsables de 3% des décès dus à un cancer. Pour le cancer le plus fréquent, le glioblastome (GBM), la médiane de survie d'un patient n'est que de 12 mois environ. Contrairement aux résultats obtenus dans de nombreux types de cancers, la survie des patients avec un GBM n'a presque pas évolué depuis des décennies.

Le diagnostic d'un gliome, et donc sa classification, est un étape clé dans la prise en charge du patient. Cette classification, définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS), repose sur une biopsie, un tout petit échantillon de la tumeur. Cet acte chirurgical, très délicat puisqu'il s'agit de prélever un échantillon du cerveau, ne peut donc pas être répété au cours du temps pour évaluer l'effet d'une thérapie. De plus, parce qu'elle est toute petite, la biopsie ne reflète pas la tumeur dans son ensemble. La communauté scientifique internationale a clairement établi l'urgence de développer de nouveaux outils, non invasifs, pour permettre la classification des tumeurs cérébrales en la qualifiant dans son ensemble mais aussi pour évaluer leur réponse aux thérapies.

Au GIN, l'équipe d'Emmanuel Barbier travaille sur le développement et l'évaluation de nouvelles méthodes d'imagerie IRM pour améliorer la prise en charge des patients porteurs de tumeurs cérébrales. Ces outils sont basés sur l'acquisition de plusieurs images IRM (IRM multiparamétrique) couplées à des analyses statistiques avancées. Les travaux de l'équipe montrent qu'il serait possible, dans le futur, non seulement de réaliser des diagnostics plus précis car ils seraient basés sur l'ensemble de la tumeur mais aussi non invasive (par IRM). Ces nouveaux outils pourront aussi être utilisés afin d'adapter la prise en charge thérapeutique de chaque patient.

Lésions cérébrales

Le Système Nerveux Central (SNC, cerveau et moelle) contrôle les fonctions essentielles du corps humain tels que nos capacités intellectuels, cognitives et moteurs. Les neurones qui forment le SNC peuvent subir deux types de lésions : des lésions traumatiques c'est-à-dire une atteinte brutale et ponctuelle comme par exemple les lésions de la moelle épinière après un accident de voiture ou des lésions chroniques comme lors des maladies neurodégénératives (Glaucome, ALS, Alzheimer...). Dans les deux cas, ces atteintes conduisent à une perte totale et irréversible des fonctions associées aux neurones lésés. En effet, les neurones du SNC ne se régénèrent pas et meurent après une lésion, et aujourd'hui aucun traitement n'est disponible pour promouvoir la survie de ces cellules et leur régénérescence.

Récemment, plusieurs laboratoires, dont l'équipe d'Homaira Nawabi au GIN, ont démontré que la manipulation des voies de signalisation moléculaires de ces neurones était cruciale pour permettre la neuro-protection et la repousse axonale. Toutefois, l'ensemble des programmes cellulaires nécessaire pour le rétablissement des circuits nerveux reste largement méconnu.

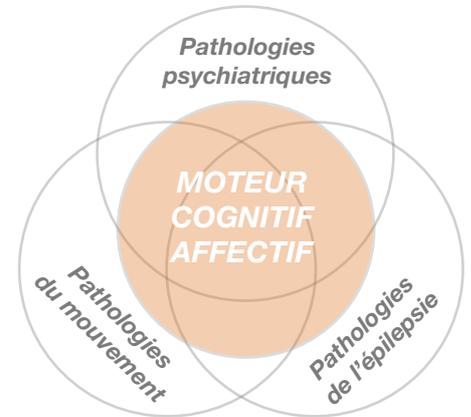
Dans ce contexte, l'équipe d'Homaira Nawabi développe un projet de recherche qui vise à élucider deux mécanismes communs aux lésions traumatiques et maladies neurodégénératives : la survie des neurones et la reconstruction par régénérescence axonale des circuits endommagés. Pour cela l'équipe utilise comme modèle d'étude le nerf optique. En effet, le nerf optique, seul lien entre l'œil et le cerveau, appartient au SNC, est facilement manipulable et permet à la fois une approche moléculaire et intégrée des pathologies. Grâce à ce modèle nous modélisons à la fois des maladies neurodégénératives (tel que le Glaucome) et des lésions traumatiques en pinçant le nerf optique.

Les résultats de l'équipe devraient mettre en évidence de nouvelles cibles neuro-protecteurs et/ou pro-régénérative, qui permettront à la fois de mieux comprendre les mécanismes moléculaires liées aux lésions du SNC et maladies neurodégénératives mais également au développement de stratégies thérapeutiques innovantes. De plus ces travaux caractériseront les modalités de guidage axonal après repousse chez l'adulte, étape essentielle pour la reformation de circuits fonctionnels. L'ambition est d'utiliser l'œil comme une fenêtre sur le SNC pour étendre nos résultats sur la rétine (Glaucome, lésion du nerf optique) vers les cerveau (Alzheimer, AVC) et la moelle épinière (paralysies).

La Fédération Hospitalo-Universitaire NeuroPsyNov Vers une meilleure gestion des maladies neurologiques et psychiatriques réfractaires aux traitements usuels



Les maladies neurologiques et psychiatriques sont des maladies chroniques aux causes multiples. Elles affectent plus de 125 millions de personnes en Europe et représentent un coût annuel cumulé d'environ 400 milliards d'euros. La plus grande part de la charge socio-économique est due aux maladies réfractaires aux traitements usuels, autrement dit celles qui ne peuvent être contrôlées de manière adéquate par la pharmacologie ou la psychothérapie conventionnelle. C'est dans ce contexte que se positionne la FHU* grenobloise NeuroPsyNov.



*Une Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) rassemble autour d'une thématique précise, des services ou des pôles issus des CHU, des universités associées et des équipes de recherche. Son but est d'apporter de la valeur ajoutée dans le domaine des soins, de l'enseignement et de la recherche tout en assurant le continuum entre recherche fondamentale et recherche clinique, permettant ainsi aux patients de bénéficier plus rapidement des innovations scientifiques.

Labellisée en 2014 par un jury international à l'issue d'un appel à projets, imaginée conjointement par les structures hospitalo-universitaires et d'enseignement en neurosciences du bassin grenoblois, cette FHU vise à promouvoir des projets fédérateurs et innovants autour des maladies neurologiques et psychiatriques et des désordres moteurs, cognitifs et émotionnels qui leur sont associés. Le projet est coordonné par le Professeur Philippe Kahane, neurologue, responsable de l'unité « épilepsie et malaises d'origine neurologique » du CHU Grenoble Alpes, structure régionale de référence dans ce domaine.

La force du consortium NeuroPsyNov repose sur le **regroupement inédit de sept équipes cliniques du CHU** qui fournissent l'expertise nécessaire en neurologie, neuropsychologie, psychiatrie, neurochirurgie, neurophysiologie et neuro-imagerie **et de plus de quinze équipes de recherches** regroupées dans diverses structures rassemblées pour une grande part au sein de l'Université Grenoble Alpes (GIN, LPNC, Gipsa-Lab), et fortes d'un savoir-faire reconnu internationalement en neurosciences fondamentales, neurosciences cognitives et neurosciences des systèmes. Il s'appuie en outre sur l'**expérience de haut niveau de plusieurs plateaux techniques** tels que la plateforme Biomédicale Clinatéc, et l'existence à Grenoble de centres d'excellence tels que le projet GREEN, la SFR Santé et Société, le Pôle Grenoble Cognition et l'UMS IRMaGe.

Le projet vise à **structurer une plateforme médico-chirurgicale multidisciplinaire partagée, dédiée à la gestion des maladies neurologiques et psychiatriques réfractaires aux traitements usuels afin d'offrir une expertise spécifique et approfondie de ces maladies**. Son objectif est de mettre en place des programmes de recherche translationnels efficaces et ciblés du chevet du patient au laboratoire et vice versa afin de progresser dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et leur possible chevauchement entre ces maladies et de permettre, sur la base de ces nouvelles connaissances, le développement de traitements innovants.

Il s'agit également d'accélérer la diffusion des connaissances et des résultats, d'identifier et de rationaliser les enseignements autour de ces maladies et de favoriser, à tous les stades du cursus professionnel des médecins et des neuroscientifiques, une vision des maladies neurologiques et psychiatriques transversale (de la neurologie à la psychiatrie) et translationnelle (du laboratoire au chevet du patient).

NeuroPsyNov en chiffres

Création et labellisation en **2014**

4 maladies neuropsychiatriques emblématiques : épilepsie, maladie de Parkinson, dépression et troubles obsessionnels-compulsifs

1 directeur : Philippe Kahane,
2 directeurs adjoints : Thierry Bougerol et Stephan Chabardès et **1** chef de projet : Michel Drevon

7 équipes cliniques

Plus de **15** unités de recherche

Le Projet GREEN

Un centre d'excellence sur les maladies neurodégénératives à Grenoble

GREEN en chiffres

Création et labellisation par le réseau CoEN en **2015**

4 maladies étudiées : Alzheimer, Huntington, Parkinson, Sclérose en plaques

1 directeur : Frédéric Saudou et **2** directrices adjointes : Elena Moro et Marilyn Vantard

12 laboratoires et organismes de recherche

25 équipes, dont **8** au GIN, impliquées qui développent des recherches dans le domaine des maladies neurodégénératives par des approches multiples (recherche fondamentale, clinique, technologique, en sociologie, etc.)

2 start-up grenobloises impliquées

2 projets financés en 2015 grâce à l'appartenance au réseau CoEN

Le projet GREEN (GREnoble Excellence in Neurodegeneration) porté par plusieurs laboratoires et équipes de recherche grenoblois a été choisi par le gouvernement français pour être l'un des sept centres français d'excellence dans le domaine des maladies neurodégénératives. À ce titre, GREEN est partenaire pour les appels à projets du réseau CoEN, centres of excellence in Neurodegeneration en Europe et au Canada. Le projet GREEN est soutenu par l'Université Grenoble Alpes (UGA) et est associé au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA).



Grenoble excellence in neurodegeneration

En avril 2015, le GIN, en association avec d'autres laboratoires grenoblois, a répondu à l'appel d'offre « identifier des centres d'excellence dans le domaine des maladies neurodégénératives » lancé conjointement par les Ministères de la Santé et de la Recherche. Le projet a été accepté en juin 2015. Depuis cette date, il est intégré, ainsi que sept autres centres en France, dans le réseau européen et canadien des centres d'excellence pour les maladies neurodégénératives, CoEN.

Coordonné par Frédéric Saudou, directeur du GIN, le projet GREEN est focalisé sur quatre pathologies neurodégénératives : Alzheimer, Huntington, Parkinson et autres troubles apparentés, et la sclérose en plaques.

La force du projet GREEN est de réunir plus de 25 équipes grenobloises (IAB, Clinatéc, GIN, TIMC, LPNC, etc.) possédant une très grande expertise dans des domaines qui vont de la recherche fondamentale, translationnelle et clinique, à la recherche en sciences sociales, ainsi qu'au développement de technologies innovantes. Ces équipes font aussi partie de réseaux nationaux d'excellence tels que le FHU/Neuropsychov et la SFR Santé et Société. S'ajoutent également deux start-up grenobloises, Synapcell et Pixyl, et diverses plateformes.

La capacité de GREEN à réunir des équipes avec des expertises aussi diverses que complémentaires dans un même lieu géographique représente une **opportunité unique pour construire et développer un continuum entre recherche fondamentale, translationnelle, clinique et en sciences humaines et sociales.**

Ainsi, les synergies créées entre les différentes disciplines qui existent dans GREEN sur des questions relatives à l'entrée dans la maladie, à l'évaluation cognitive et comportementale, à la prise en charge médicale et sociale, à l'environnement et au coût social des maladies neurodégénératives devraient permettre aux chercheurs et professionnels de santé de répondre aux attentes de la société sur les grandes questions de santé publique en neurosciences.

Le Projet NeuroCoG, du neurone à la cognition sociale

Comprendre cerveau et esprit dans une perspective interdisciplinaire



NeuroCoG en chiffres

Création en mars **2017**

Un financement total de **1,7 million d'euros** sur 4 ans pour **4** axes de recherche

2 Porteurs : Frédéric Saudou (GIN) et Monica Baciú (LPNC)

3 Co-porteurs : Elena Moro (CHUGA), Jean-Luc Schwartz (GIPSA-lab), Marylin Vantard (GIN)

46 équipes, dont **11** au GIN, qui développent des recherches dans les domaines de la physique, chimie, biologie, clinique, cognition, sciences sociales

3 pôles de recherche majeurs de la Communauté UGA et **2** secondaires

Le projet NeuroCoG « Du Neurone à la Cognition sociale à Grenoble : comprendre Cerveau & Esprit dans une perspective interdisciplinaire », est l'un des sept projets lauréats de l'appel à projet Cross Disciplinary Program lancé par l'IDEX Université de Grenoble Alpes en 2016. L'objectif de ce projet est d'améliorer notre compréhension des bases cérébrales du comportement et de la cognition, de la cellule neurale à la cognition individuelle et sociale, dans des conditions normales et pathologiques. Ce projet implique tous les acteurs des neurosciences et sciences cognitives à Grenoble.

NeuroCoG a pour ambition de comprendre les relations - encore insuffisamment comprises - entre processus neurobiologiques, traitement de l'information au sein des réseaux neuronaux et mécanismes cognitifs, au niveau individuel et collectif.

Les études conduites dans le cadre de ce projet vont porter sur l'individu sain mais aussi sur des patients avec des lésions ou des dysfonctionnement cérébraux dans le cadre de maladies neuro-dégénératives par exemple.

Ce projet est basé sur une **approche pluridisciplinaire alliant neurosciences fondamentales et cognitives, chimie, physique, psychologie cognitive et sociale, sciences de l'éducation, linguistique, informatique, mathématiques, ingénierie, ainsi que des spécialités cliniques telles que la neurologie et la psychiatrie**. Dans cette perspective, NeuroCoG rassemble des scientifiques, ingénieurs et cliniciens appartenant à 46 équipes de recherche réparties dans 5 des 6 pôles de recherche de la Communauté Université Grenoble Alpes avec comme pôles principaux les pôles Sciences Humaines et Sociales (SHS), Chimie-Biologie-Santé (CBS) et Mathématiques, Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication (MSTIC), et comme pôles secondaires Physique, Ingénierie des Matériaux (PEM) et Sciences Sociales (PSS).

Parmi les axes de recherche proposés, un focus important est mis sur l'étude de la maladie de Parkinson, maladie neurologique fortement handicapante et qui s'accompagne de multiples déficits cognitifs et moteurs. Le but majeur de cette étude est de pouvoir établir un diagnostic précoce de cette maladie pour prévenir très en amont la détérioration cognitive sévère et de développer de nouvelles méthodes et programmes de rééducation des déficits cognitifs, qui puissent être adaptées à chaque patient. Ceci passe par l'identification de « marqueurs » précoces du comportement, des processus mentaux, de l'activité neuronale et de la structure cérébrale, prédicteurs ou révélateurs de cette maladie.

Par la suite, les connaissances acquises sur la maladie de Parkinson, devront pouvoir être transposées à d'autres maladies du cerveau.

NeuroCoG bénéficie des structures et des réseaux de recherche transversaux existants déjà à Grenoble (GREEN, FHU, Pôle Grenoble Cognition, SFR Santé & Société), un **écosystème déjà dense et reconnu internationalement et qui constitue une base solide pour le développement à long terme d'un « Institut grenoblois du Cerveau et de la Cognition »**.

La mise en place de collaborations interdisciplinaires au sein de NeuroCoG va permettre aux équipes du GIN d'associer des compétences supplémentaires et variées pour développer plus largement certains projets en cours ou élaborer de nouveaux projets. L'interdisciplinarité permettra à terme de combiner et développer un large spectre de méthodologies pour aborder certaines thématiques, lever des verrous méthodologiques et ou scientifiques, ou encore de compléter les données générées par des modèles mathématiques et ou informatiques.

Le projet NeuroCoG a été officiellement lancé le 1^{er} mars 2017 lors d'une journée qui a réuni l'ensemble de la communauté scientifique impliquée.

Les équipes de recherche du GIN

Étudier, comprendre et soigner le cerveau (1/2)

Le Grenoble Institut des Neurosciences est composé de 9 équipes de recherche et 3 groupes de recherche « junior » qui se consacrent à l'étude des processus physiologiques ou pathologiques du système nerveux et au développement de techniques innovantes pour les explorer.



Équipe « Physiopathologies du cytosquelette » dirigée par Annie ANDRIEUX

L'équipe « Physiopathologies du cytosquelette » s'intéresse aux microtubules du cytosquelette, constituants majeurs des cellules neuronales. Son but est de comprendre les propriétés intrinsèques des constituants du cytosquelette, plus particulièrement les microtubules, ainsi que certains de leurs effecteurs et d'analyser leurs fonctions dans l'organisation et le fonctionnement du système nerveux central en conditions normales et pathologiques (maladie d'Alzheimer, maladies psychiatriques, etc.).



Équipe « Dynamique et structure du cytosquelette » dirigée par Isabelle ARNAL

L'équipe « Dynamique et structure du cytosquelette » est reconnue pour son expertise dans l'analyse de l'architecture du cytosquelette de l'échelle nanométrique jusqu'à l'organisation moléculaire tridimensionnelle.

Son objectif est de décrire comment les interactions moléculaires entre les principaux constituants du cytosquelette (microtubules, actine), et des protéines associées (MAP, +TIP) modulent la forme et la fonction de neurones, voire sont liées à des pathologies neurodégénératives ou neurodéveloppementales.



Équipe « Neuroimagerie fonctionnelle et perfusion cérébrale » dirigée par Emmanuel BARBIER

L'équipe « Neuroimagerie fonctionnelle et perfusion cérébrale » est à l'origine de méthodes reconnues comme innovantes pour le traitement et l'analyse de données en imagerie et spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (IRM et SRM) du fait de la complémentarité entre physiciens, mathématiciens et spécialistes du vivant (cliniciens, biologistes notamment) travaillant conjointement.



Équipe « Neuropathologies et dysfonctions Synaptiques » dirigée par Alain BUISSON

L'équipe « Neuropathologie et Dysfonctionnements synaptiques » développe un projet visant à caractériser les mécanismes moléculaires sous-tendant les atteintes précoces de la maladie d'Alzheimer en se focalisant sur la synapse comme première cible de la maladie.



Équipe « Stimulation cérébrale et neurosciences des systèmes » dirigée par Olivier DAVID

L'équipe « Stimulation cérébrale et neurosciences des systèmes » se focalise sur la compréhension de mécanismes physiopathologiques communs à différentes pathologies psychiatriques et neurologiques. Ils entraînent le dysfonctionnement de larges réseaux neuronaux (boucles cortico-souscorticales). La complexité des symptômes cliniques observés est liée aux multiples dimensions cognitives, motrices et émotionnelles ainsi impactées.

Les équipes de recherche du GIN Étudier, comprendre et soigner le cerveau (2/2)



Équipe « Synchronisation et modulation des réseaux neuronaux dans l'épilepsie » dirigée par Antoine DEPAULIS

L'équipe Synchronisation et modulation de réseaux épileptiques cherche à comprendre par une approche translationnelle et multidisciplinaire comment se construit un circuit neuronal épileptique et comment il oscille entre activité physiologique et activité pathologique au cours des crises.



Équipe « Progéniteurs neuraux et pathologies cérébrales » dirigée par Sandrine HUMBERT

L'équipe « Progéniteurs neuraux et pathologies cérébrales » vise à comprendre comment une protéine d'échafaudage telle que la huntingtine (dont la mutation est à l'origine de la maladie de Huntington) coordonne les mécanismes cellulaires et moléculaires gouvernant la division cellulaire de progéniteurs neuraux et leur différenciation au cours du développement embryonnaire et chez l'adulte.



Équipe « Myologie cellulaire et pathologies » dirigée par Isabelle MARTY

L'équipe « Myologie cellulaire et Pathologies » a développé un réseau de recherche bioclinique permettant des interactions fortes entre recherches fondamentale et clinique en lien avec des maladies rares liées à des défauts de la contraction musculaire.



Équipe « Dynamiques intracellulaires et neuro-dégénérescence » dirigée par Frédéric SAUDOU

L'équipe « Dynamiques intracellulaires et neurodégénérescence » a mis en évidence que la protéine huntingtine remplit une fonction cruciale dans la régulation de la dynamique intracellulaire, notamment le transport axonal (en particulier du BDNF, un facteur neurotrophique) et la ciliogenèse (les cils sont des structures jouant un rôle primordial dans la signalisation intracellulaire en réponse à des modifications du milieu extérieur et dans la circulation des fluides).



Groupe « Physiopathologie de la motivation » dirigé par Sébastien CARNICELLA

L'objectif principal de ce groupe de recherche est de comprendre les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le développement de symptômes neuropsychiatriques associés aux maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.



Groupe « Système nerveux central : du développement à la régénération » dirigé par Homaira NAWABI

Le groupe « Système nerveux central : du développement à la régénération » vise à comprendre les mécanismes cellulaires de survie et de croissance neuronale mis en place au cours du développement et/ou après une lésion dans le but de promouvoir la régénération du système nerveux central et la récupération fonctionnelle après une blessure.

La Fondation GIN

Financer des programmes de recherche de très haut niveau pour répondre aux grands enjeux de santé mondiale

La fondation du Grenoble Institut des Neurosciences (Fondation GIN) a été créée en 2009 par Claude Feuerstein, alors directeur du GIN, dans le but de collecter des fonds pour soutenir les recherches fondamentales et appliquées en neurosciences développées au GIN. Claude Feuerstein a assuré la présidence de cette fondation jusque fin 2014. À sa création, la Fondation GIN a été domiciliée au siège social de la Fondation Rhône Alpes Futur puis à partir de 2011 au siège social de la Fondation pour l'Université de Lyon .

Fin 2016, la direction du GIN a voulu redynamiser cette fondation. L'Université Grenoble Alpes s'étant doté d'une fondation, la Fondation UGA (<https://fondation.univ-grenoble-alpes.fr/>), la direction du GIN a choisi de faire abriter la Fondation GIN par cette Fondation pour une plus grande cohérence de site, et en accord avec les politiques de partenariat local que l'Institut développe. Ainsi, une nouvelle Fondation GIN, sous l'égide de la Fondation UGA a été créée en septembre 2017. Un nouveau Comité d'Orientation Stratégique a été constitué composé de biologistes et cliniciens. Le Président de la Fondation GIN est aujourd'hui Frédéric Saudou, directeur du GIN.

Le GIN a dix ans ! La pari de créer un centre de recherche dédié aux neurosciences à Grenoble est une réussite comme en attestent les nombreuses découvertes faites et la reconnaissance internationales dont elles bénéficient. De nombreux projets sont aujourd'hui initiés et la compréhension et la découverte de nouveaux traitements pour prévenir et soigner les maladies neurodégénératives et neuronales restent au cœur des préoccupations des chercheurs de l'Institut. Ainsi le but de la Fondation GIN est de collecter des fonds pour financer des programmes de recherche de très haut niveau et d'acquérir des équipements à la pointe de la technologie pour répondre aux grands enjeux de santé mondiale.

La Fondation GIN a pour ambition, avec l'aide de la Fondation UGA, d'impulser des liens avec des entreprises pour nouer et mettre en oeuvre des partenariats de mécénats pour des projets prioritaires de l'Institut, créer des chaires pour développer une expertise de recherche et d'enseignement en lien avec les objectifs du GIN (portées par la Fondation UGA).

→ don.fondation-uga.fr/soutenir-fondation-gin