

Paris, le 18 avril 2007

Information presse

Un nouveau venu dans le traitement des troubles de l'humeur : le monoxyde d'azote

Une équipe de chercheurs de l'Institut de génomique fonctionnelle (Inserm / CNRS / Universités Montpellier 1 et Montpellier 2) vient de mettre en évidence le rôle clé de l'enzyme de synthèse du monoxyde d'azote sur l'activité du transporteur de la sérotonine, une molécule impliquée dans le traitement de la régulation de l'humeur. Une découverte particulièrement intéressante puisque le monoxyde d'azote est aussi connu pour son rôle dans l'anxiété. Ces travaux à paraître dans les *Proceedings of the National Academy of Science* pourraient ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques pour les patients chez lesquels la prise d'antidépresseurs classiques s'avère inefficace.

Ces travaux ont bénéficié du soutien des Laboratoires Servier et de la Fondation pour la recherche médicale.

Il est admis depuis longtemps que la sérotonine joue un rôle essentiel dans la régulation de l'humeur et dans certains troubles psychiatriques comme la dépression, l'anxiété et l'agressivité. De plus, les récepteurs et le transporteur de ce neurotransmetteur¹ suscitent un grand intérêt car ils sont aussi impliqués dans des pathologies majeures telles la dépression ou la schizophrénie. Ils sont de ce fait la cible de nombreuses drogues et agents thérapeutiques (antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques, composés hallucinogènes, ecstasy, cocaïne...).

La concentration de sérotonine dans la synapse est directement contrôlée par sa re-capture par son transporteur qui est la cible majeure de nombreux antidépresseurs dont le plus célèbre est le Prozac®. En empêchant la re-capture de sérotonine par les neurones, les antidépresseurs augmentent artificiellement sa concentration et rétablissent une transmission sérotoninergique normale.

Les troubles de l'humeur touchent en France 5 à 10% de la population et peuvent être à l'origine, s'ils ne sont pas pris en charge, de comportements pouvant mener au suicide. Agir sur ces troubles n'est pas chose aisée et les traitements ne donnent pas toujours de résultats convaincants. Certains patients (30%) présentent une absence de réponse à tous les traitements antidépresseurs disponibles, mais les raisons de cette résistance sont encore inconnues. Aussi, pour Joël Bockaert, directeur de l'Institut de génomique fonctionnelle à Montpellier, l'idée est simple : « *Plus les cibles thérapeutiques potentielles seront nombreuses et plus nous augmenterons les chances de réponses aux traitements* ».

Les chercheurs se sont donc intéressés à un autre messager synthétisé dans le système nerveux central impliqué dans la régulation de l'humeur : le monoxyde d'azote (NO). Grâce à

¹La sérotonine est un neurotransmetteur, c'est-à-dire une molécule qui module l'activité des neurones dans le cerveau.

une approche protéomique², l'équipe a mis en évidence une interaction physique entre le transporteur de la sérotonine et l'enzyme responsable de la synthèse du monoxyde d'azote dans le cerveau, la NO-synthase neuronale. Cette interaction entre les deux protéines est à l'origine d'une modulation réciproque de leur activité fonctionnelle. D'une part, le contact entre ces deux protéines inhibe la re-capture de sérotonine et permet en même temps une production nouvelle de NO. « Manipuler » cette interaction pourrait ainsi s'avérer une stratégie thérapeutique prometteuse pour le traitement des troubles de l'humeur.

➤ **Pour en savoir plus**

Physical interaction between the serotonin transporter and neuronal nitric oxide synthase underlies reciprocal modulation of their activity

B. Chanrion^{†‡§¶}, C. Mannoury la Cour^{_}, F. Bertaso^{*†‡§¶}, M. Lerner-Natoli^{*†‡§¶}, M. Freissmuth^{}, M. J. Millan, J. Bockaert^{*†‡§¶††}, and P. Marin^{*†‡§¶}**

^{*}Centre National de la Recherche Scientifique, UMR 5203,

[†]Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U661,

[‡]Université de Montpellier I,

[§]Université Montpellier II, F-34094 Montpellier, France;

[¶]Institut de Génomique Fonctionnelle, Département de Neurobiologie, 141 Rue de la Cardonille, F-34094 Montpellier Cedex 5, France;

^{_}IDR Servier, 78290 Croissy-sur-Seine, Paris, France;

^{**}Institute of Pharmacology, University of Vienna, Währinger Strasse 13a, A-1090 Vienna, Austria

➤ **Contacts chercheurs**

Joël Bockaert

Unité Inserm 661, UMR CNRS 5203 « Institut de Génomique Fonctionnelle »

141 rue de la Cardonille

34094 MONTPELLIER

Tel : 06 07 27 43 49

E-Mail : joel.bockaert@igf.cnrs.fr

Philippe Marin

Unité Inserm 661, UMR CNRS 5203 « Institut de Génomique Fonctionnelle »

141 rue de la Cardonille

34094 MONTPELLIER

Tel : 04 67 14 29 83

E-Mail : philippe.marin@igf.cnrs.fr

➤ **Contacts presse**

Priscille Rivière

Inserm

Tel : 01 44 23 60 97

E-Mail : priscille.riviere@tolbiac.inserm.fr

Priscilla Dacher

CNRS

Tél 01 44 96 46 06

E-Mail : priscilla.dacher@cnrs-dir.fr

²La protéomique offre la possibilité d'identifier et de quantifier les protéines exprimées dans un système biologique donné dans des contextes physiologiques et pathologiques variés.