

Dossier de presse

Inauguration de « Grenoble Institut des Neurosciences » - 30 novembre 2007 à 12 h

Contact presse : Muriel Jakobiak-Fontana – Service communication UJF-Grenoble /
Muriel.Jakobiak@ujf-grenoble.fr – 04 76 51 44 98 – 06 71 06 92 26
Service presse Inserm presse@tobiac.inserm.fr 01 44 23 60 97



Sommaire

Communiqué de presse	2
Programme de l'inauguration	3
Le nouveau centre de recherche Grenoble Institut des Neurosciences	4
Le bâtiment Edmond J.Safra : 6000m ² dédiés aux neurosciences	5
Le projet scientifique de GIN	6
Les 10 équipes de GIN	7
Contacts et informations pratiques	18



Communiqué de presse

Inauguration du nouveau centre de recherche « Grenoble Institut des Neurosciences »

Pour mieux chercher ensemble afin de mieux soigner demain les maladies neurologiques, l'université Joseph Fourier et l'Inserm inaugurent le vendredi 30 novembre prochain, le nouveau centre de recherche Grenoble Institut des Neurosciences et le bâtiment Edmond J. Safra qui l'abrite. Plus de 200 chercheurs, personnels administratifs et doctorants sont désormais réunis sur ce nouveau site scientifique érigé dans l'enceinte du Centre hospitalier et universitaire de Grenoble.

Deux ans à peine après la pose de la première pierre du bâtiment Edmond J. Safra dédié à l'accueil du Centre de Recherche "Grenoble Institut des Neurosciences" (GIN)*, le nouveau site scientifique est opérationnel. Deux cents chercheurs, enseignants-chercheurs, personnels administratifs et techniques, doctorants et post-doctorants** sont à pied d'œuvre dans les 6000 m² de laboratoires, bureaux et plateaux techniques. Tous sont réunis dans les mêmes murs au cœur du Centre hospitalier et universitaire de Grenoble, à proximité immédiate des équipes soignantes et de recherche clinique de neurochirurgie, neurologie et neuro-imagerie. Désormais, les 10 équipes de recherche constituent un seul et même grand laboratoire de recherche "Grenoble Institut des Neurosciences". Elles peuvent partager des espaces et des moyens techniques pour relever l'un des défis du XXI^{ème} siècle : le vieillissement de la population et le développement des maladies qui lui sont liées, comme les maladies neurodégénératives (les maladies de Parkinson et d'Alzheimer), les accidents vasculaires cérébraux, mais aussi les épilepsies, les tumeurs cérébrales, les maladies mentales, les myopathies ou les maladies liées au stress chronique.

En parfaite synergie avec la communauté scientifique grenobloise et rhône-alpine, GIN s'étend hors les murs de son bâtiment fondateur au travers de nombreuses plates-formes technologiques partagées. La spécificité des neurosciences grenobloises s'exprime par sa situation privilégiée à l'interface des grands domaines d'excellence de la recherche du site grenoblois : physique, microélectronique et nanosciences, informatique, mathématiques appliquées, biologie structurale...

*GIN est une unité mixte de recherche UJF/Inserm en partenariat avec le CEA et le CHU de Grenoble
<http://neurosciences.ujf-grenoble.fr/>

Le Bâtiment Edmond J.Safra

Le nouveau bâtiment Edmond J. Safra a été construit par l'université Joseph Fourier, maître d'ouvrage, en partenariat avec l'Inserm, la Région Rhône-Alpes, l'Agglomération grenobloise (La Métro), la Ville de Grenoble et la Fondation Philanthropique Edmond J. Safra, dans le cadre du XII^{ème} Contrat de Plan Etat-Région.

Le projet a reçu également le soutien en équipement de l'Inserm, de la Fondation Philanthropique Edmond J. Safra et d'autres personnalités privées.

Coût global du bâtiment : près de 16 millions d'euros dont 2,5 millions d'euros d'équipement de base

Contact : Claude Feuerstein, Directeur de GIN
claud.feuerstein@ujf-grenoble.fr

Programme de la cérémonie d'inauguration

11 h 55 – Dévoilement de la plaque murale intitulée « Institut des Neurosciences - Bâtiment Edmond J. Safra » par Mme Lily Safra (veuve de Mr Edmond J. Safra et Présidente de la Fondation Philanthropique du même nom qui a participé au financement de l'opération) sous le patronage de Madame la Ministre

12 h – 13 h : Cérémonie d'inauguration dans la Salle de Conférence Serge Kampf (donateur privé, PDG de Cap Gemini) avec dévoilement de la plaque située au fronton de la Salle de Conférence et retransmission audio et vidéo dans le hall de l'Institut ainsi que dans le chapiteau attenant.

Ordre des discours :

- Ouverture par le Directeur du Centre de Recherche : Claude Feuerstein, qui assure ensuite les prises de paroles successives de la cérémonie
- Intervention du Président de l'Université Joseph Fourier, Farid Ouabdesselam
- Intervention du Directeur Général de l'Inserm, André Syrota
- Intervention de la Fondation philanthropique Safra, Madame Lily Safra
- Intervention du Vice-Président de l'Enseignement supérieur et de la Recherche de la région Rhône-Alpes, Roger Fougères
- Intervention de Madame la Députée de la 1^{ère} circonscription de l'Isère, Geneviève Fioraso
- Intervention du Député-Maire de Grenoble, Michel Destot
- Intervention du Président de La Métro et Député de l'Isère, Didier Migaud
- Retransmission audio-visuelle du discours de Madame la Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, Valérie Pécresse, en présence de son Directeur de cabinet, Philippe Gillet

14 h 15 : Visite de presse du centre de recherche

Le nouveau centre de recherche Grenoble Institut des Neurosciences

Du projet...

Dès le début de son mandat en tant que Président de l'université Joseph Fourier (1997-2002), Claude Feuerstein, neurophysiologiste, directeur de recherche Inserm, Professeur de physiologie UJF-CHU et actuel directeur de l'Institut, souhaitait rassembler dans un même lieu les équipes de recherche en neurosciences (Inserm, CEA, UJF) réparties jusque-là entre le Polygone scientifique, le Domaine universitaire de Saint Martin d'Hères-Gières, le Campus Santé et le CHU. Un regroupement géographique pour favoriser la pluridisciplinarité, mutualiser les moyens et les équipements, associer étroitement recherche fondamentale et applications cliniques et relever l'un des défis de la recherche médicale de demain : mieux comprendre le cerveau et mieux soigner les maladies qui l'affectent.

... à sa réalisation

Le Centre de Recherche Inserm "Grenoble-Institut des Neurosciences" a été créé par l'Inserm en janvier 2007 et le bâtiment qui abrite la recherche expérimentale et le siège du Centre a ouvert ses portes en octobre 2007. Il rassemble aujourd'hui 10 équipes de recherche (Inserm, Université Joseph Fourier, CEA, CHU) pour développer une approche multidisciplinaire des neurosciences. Cet institut a pour ambition de devenir l'un des centres de recherche en neurosciences les plus attractifs d'Europe.

En raison des compétences acquises et des thématiques des différentes équipes, sont développés des programmes de recherche aussi bien en science fondamentale qu'en applications cliniques et thérapeutiques ; ils concernent différentes pathologies telles que les maladies neuro-dégénératives comme la maladie de Parkinson et les pathologies du mouvement voire la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées, les épilepsies, le neuro-cancer, les maladies cérébrovasculaires, certaines pathologies mentales au devant desquelles la schizophrénie, mais aussi certaines myopathies impliquant le calcium ou la douleur viscérale et les maladies inflammatoires.

Pour cela, une approche multidisciplinaire depuis les neurosciences moléculaires, cellulaires et intégrées est développée, ainsi que des méthodologies d'imagerie in vitro et in vivo, qui débouchent sur une recherche clinique au bénéfice des patients.

Depuis octobre 2007, près de 200 personnes regroupées en 10 équipes travaillent dans le Centre de Recherche Inserm "Grenoble-Institut des Neurosciences" :

- 40 chercheurs (Inserm, CEA, CNRS, CRSSA)
- 42 enseignants-chercheurs (Université Joseph Fourier)
- 10 cliniciens (CHU de Grenoble)
- 46 ingénieurs, techniciens et administratifs
- 15 post-doctorants
- 48 doctorants de différentes écoles doctorales et regroupés dans l'association "Neurodocs"

Ces personnes travaillent dans un nouveau bâtiment de 6000 m² dédié à la recherche en Neurosciences (Bâtiment Edmond J. Safra) et dont l'architecture a été conçue pour faciliter les échanges et les collaborations entre les équipes, à l'interface des disciplines.

Toutes les équipes ont ainsi accès à différentes plates-formes et plateaux techniques mutualisés.

Un espace d'environ 500 m² reste disponible pour accueillir de nouvelles équipes de recherche.



Le bâtiment Edmond J.Safran : 6000m² dédiés aux neurosciences

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 de Grenoble Institut des Neurosciences font désormais partie du paysage grenoblois. Détail de cette construction dédiée à la recherche conçu par le cabinet d'architectes Dacbert et Associés, Paris (maître d'œuvre).

Le 12 décembre 2005, la pose de la 1^{ère} pierre de "Grenoble Institut des Neurosciences" (GIN) lance les grands travaux de ce nouveau centre de recherche consacré à l'étude du cerveau et à ses pathologies.

D'une emprise au sol de 1500 m², le bâtiment s'étire en direction de la chaîne de Belledonne. La façade Sud de ce long rectangle qui s'ouvre sur l'Isère est rythmée par trois avancées qui accueillent sur trois étages les bureaux des différentes équipes de recherche. Aménagé en terrasses, le 4^{ème} niveau de ces avancées accueille trois espaces propices aux échanges scientifiques : la bibliothèque, une cafétéria et une salle de réunion. A chaque étage, les trois avancées sont raccordées au bâtiment principal par une rue intérieure de 60 mètres de long : un espace vitré visible depuis l'extérieur le bâtiment, un espace ouvert qui est aussi un lieu de rencontres entre les chercheurs.

Le projet architectural a d'ailleurs été tout particulièrement conçu pour favoriser les échanges et les collaborations entre les équipes de recherche, en facilitant les rencontres tant horizontales que verticales et en prévoyant des espaces de travail communs et des lieux de rencontre (salle de conférence, cafétéria, bibliothèque, petites salles de réunion, laboratoires banalisés identiques à tous les étages). La pluridisciplinarité souhaitée pour le bâtiment semble faire écho aux vues imprenables qu'offre GIN sur les montagnes des alentours, comme un point de rencontre entre la chaîne de Belledonne, la Chartreuse et le Vercors.

Le cahier des charges a privilégié une organisation permettant la flexibilité évolutive des occupations des laboratoires. Ceux-ci demeurent banalisés. Seuls les espaces dédiés sont réservés aux plates-formes, plateaux techniques et instrumentations. Il n'y a pas dans le projet architectural de zone de laboratoire réservée *a priori* à une équipe donnée. Ainsi sont ménagées les possibilités d'évolution des équipes au fur et à mesure de leurs recompositions au gré des évaluations scientifiques. De même, 25 à 30% des surfaces sont réservées à l'accueil d'équipes extérieures.

**Le bâtiment est conçu pour répondre aux normes HQE (Haute Qualité Environnementale) avec une optimisation de la gestion de l'énergie.*

<http://neurosciences.ujf-grenoble.fr>

Le projet scientifique de GIN

Grenoble Institut des Neurosciences (GIN) a comme thématique essentielle les **neurosciences**. Ceci a pour corollaire une stratégie de recherche qui fait appel à **tous les domaines disciplinaires** susceptibles d'apporter leur éclairage à la compréhension de phénomènes éminemment complexes. C'est pourquoi, l'Institut a pour ambition de rassembler des équipes et des chercheurs d'horizons multiples, d'appartenances institutionnelles et de statuts divers, ainsi que de cultures disciplinaires variées. Cette approche multidisciplinaire associée à la situation géographique privilégiée du bâtiment de recherche au sein du campus santé de l'Université et du CHU, facilite l'existence d'équipes mixtes de chercheurs et de cliniciens impliqués dans les soins aux patients. Cela autorise une continuité et une vraie intégration, depuis la recherche fondamentale, les applications, les neurosciences translationnelles jusqu'à la clinique et la thérapeutique. En retour, les problématiques cliniques sont une source d'inspiration majeure pour les recherches de base et conceptuelles.

4 thématiques transversales se dégagent :

1 - Neurodégénérescence, plasticité synaptique et dynamique cellulaire : Cet ensemble thématique, met en relation les problématiques qui touchent au cytosquelette, au trafic cellulaire et à l'organisation des structures cellulaires au niveau synaptique dans des fonctions extrêmement élaborées au plan comportemental. Les modèles animaux sont essentiels au développement de nouvelles thérapies réparatrices, qu'elles soient pharmacologiques ou cellulaires. Certains modèles apparaissent **prédictifs des désordres mentaux**. Aussi l'analyse fine du mode d'action moléculaire et cellulaire d'une protéine liant le calcium, Alix, met une emphase particulière sur son implication dans le trafic endocellulaire par le biais des corps multivésiculés, de l'endocytose et la dégénérescence cellulaire. En complément, les phénomènes liés à la dynamique exosomale d'extrusion de séquences protéiques ouvrent des perspectives conceptuelles extrêmement prometteuses pour le traitement des **maladies neurodégénératives**.

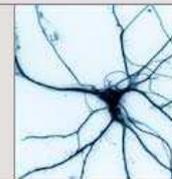
Les **canaux ioniques**, en particulier calciques et potassiques voire sodiques, font l'objet de travaux de déchiffrement moléculaire extrêmement précis, comme c'est le cas également des partenaires protéiques du complexe triadine – récepteur de la ryanodine.

2 - Neuro-oncologie : Les tumeurs cérébrales sont étudiées sous l'angle **diagnostique**, notamment l'empreinte protéomique de biopsies neurochirurgicales (déjà validée techniquement par des microbiopsies étagées de tissu cérébral réalisées lors de l'implantation d'électrodes de neurostimulation). L'exploration non invasive en **spectroscopie du proton et en perfusion par IRM** ainsi que la caractérisation de la **vascularisation tumorale** sont des approches typiques. La validation préclinique des thérapies innovantes concerne notamment les **thérapeutiques physiques** (microfaisceaux synchrotron, photoactivation) et les **thérapeutiques cellulaires anti-angiogéniques**.

3 - Dynamique des réseaux neuronaux en relation avec les pathologies du mouvement, des épilepsies, et du stress - douleurs viscérales – inflammation :

La **neurostimulation** de structures cérébrales profondes bien ciblées est devenue un moyen de modifier le fonctionnement de circuits nerveux qui participent à la modulation de telle ou telle fonction. Les rythmes anormaux propres au processus pathologique sont modifiés voire abolis par la neurostimulation de certaines structures.

4 - Neuro-imagerie et neurostimulation : Les installations remarquables présentes au sein ou autour de l'Institut et les spécificités scientifiques du site grenoblois amènent naturellement à développer ou simplement améliorer et optimiser les méthodes, les instruments et les techniques de neuro-imagerie et de neurostimulation en particulier, ce qui implique de développer des technologies permettant le **couplage des enregistrements électrophysiologiques avec la neuro-imagerie**.



Les 10 équipes de GIN



Centre de Recherche « Grenoble Institut des Neurosciences » (GIN)

Unité Inserm n° U 836 mixte avec l'UJF, le CEA et le CHU

Directeur : Claude FEUERSTEIN – Professeur de Physiologie UJF-Praticien hospitalier

Equipes

Équipe 1 : Physiopathologie du cytosquelette

Responsable : Annie ANDRIEUX - Directeur de Recherche CEA

Équipe 2 : Neurodégénérescence et plasticité

Responsable : Rémy SADOUL - Professeur UJF

Équipe 3 : Canaux calciques, fonctions et pathologies

Responsable : Michel DE WAARD - Directeur de Recherche Inserm

Équipe 4 : Muscles et pathologies

Responsable : Isabelle MARTY - Chargée de Recherche Inserm

Équipe 5 : Neuroimagerie fonctionnelle et métabolique

Responsable : Christoph SEGEBARTH - Directeur de Recherche Inserm

Équipe 6 : Rayonnement synchrotron et recherche médicale

Responsable : François ESTEVE - Professeur des Universités -Praticien Hospitalier UJF-CHU

Équipe 7 : Nanomédecine et Cerveau

Responsable : François BERGER - Professeur des Universités - Praticien Hospitalier UJF-CHU

Équipe 8 : Stress et interactions neuro-digestives

Responsable : Bruno BONAZ - Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UJF (UFR de Médecine)-CHU

Équipe 9 : Dynamique des réseaux synchrones épileptiques

Responsable : Antoine DEPAULIS - Directeur de Recherche Inserm

Équipe 10 : Dynamique des réseaux neuronaux du mouvement

Responsable : Marc SAVASTA - Directeur de Recherche Inserm

Equipe n°1 : Physiopathologie du cytosquelette

L'équipe Physiologie du Cytosquelette nous raconte une histoire de squelette des cellules. Elément de la plasticité des synapses nerveuses, les anomalies du cytosquelette peuvent produire des troubles comportementaux majeurs : de nouveaux modèles de maladies mentales, de nouvelles pistes thérapeutiques originales, hors des sentiers battus pourraient naître de ces recherches.

Le squelette d'une cellule n'est pas figé, il est dynamique. La cellule utilise ces propriétés dynamiques du cytosquelette pour remplir différentes fonctions. Si certaines de ces régulations fines ne se font pas, cela pourrait expliquer certaines formes de maladies mentales où aucune anomalie de la cellule n'est détectable. C'est une des hypothèses sur laquelle travaille l'équipe Physiopathologie du Cytosquelette.

« Aujourd'hui, les médicaments qui agissent sur les troubles mentaux sont limités : ils agissent sur les neurotransmetteurs. Nous pensons pouvoir agir sur le cytosquelette des cellules nerveuses afin de développer de nouvelles cibles thérapeutiques » indique la directrice de l'équipe, Annie Andrieux.

Son équipe étudie la physiologie du cytosquelette à toutes les échelles : des protéines qui régulent le cytosquelette à l'intérieur de la cellule aux modèles animaux en passant par l'étude du fonctionnement neuronal. Les équipements requis pour ces études (microscopie à fluorescence, équipement de culture cellulaire...) sont intéressants à partager au sein du GIN.

Annie Andrieux de conclure ainsi : *« Notre intérêt d'être dans le GIN est double : thématique et technologique ».*

Effectif de l'équipe : 23 personnes

12 chercheurs, 6 techniciens, 1 administratif, 4 doctorants et postdoctorants



Contact : Annie ANDRIEUX , Directeur de Recherche CEA - annie.andrieux@cea.fr

Equipe n°2 : Neurodégénérescence et plasticité

Les maladies neurodégénératives se caractérisent par une perte des synapses (les contacts entre neurones permettant le passage de influx nerveux) qui est suivie par une augmentation anormale de la mort neuronale. Le trafic de protéines au sein du neurone participe au renforcement de ces synapses nécessaire à la mémorisation. Pourtant des perturbations de ce trafic peuvent aussi conduire à la mort cellulaire. L'étude des anomalies touchant ce trafic représente l'une des clés de la découverte de nouveaux traitements des maladies neurodégénératives.

« Nous essayons de comprendre les mécanismes de base impliqués dans la mort cellulaire et en particulier dans la mort neuronale. De nombreuses maladies neurodégénératives telles la maladie d'Alzheimer ont en effet comme conséquence une mort neuronale très importante ainsi que des dysfonctionnements synaptiques » introduit Rémy Sadoul, directeur de l'équipe Neurodégénérescence et plasticité.

Comprendre les mécanismes de la neurodégénérescence

Les molécules que nous étudions dans le laboratoire sont celles qui gouvernent le trafic de protéines de la surface cellulaire vers leur site de dégradation, à travers des compartiments intracellulaires dénommés endosomes. De nombreuses publications indiquent que des anomalies de ces endosomes sous-tendent plusieurs maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique, démence fronto-temporale...). Cette hypothèse a d'ailleurs été confirmée par des études génétiques récentes. Le but de notre projet est de comprendre comment les protéines qui gouvernent la formation et la fonction des endosomes commandent aussi bien la mort neuronale que les modifications synaptiques nécessaires à la mémoire. Nous développons nos modèles de mort et de « plasticité synaptique » à l'aide de neurones en culture, de l'embryon de poulet et bientôt de souris transgéniques. *« Depuis qu'on est là, au sein de GIN, on parle différemment de la science ! On peut maintenant planifier avec les scientifiques de l'institut des expériences qu'il nous était impossible d'envisager en tant qu'équipe isolée »*

Effectif de l'équipe : 15 personnes

3 chercheurs, 4 enseignants-chercheurs, 2 ingénieurs, 1 technicien, 4 doctorants et une secrétaire gestionnaire



Contact : Rémy SADOUL, Professeur UJF - remy.sadoul@ujf-grenoble.fr

Equipe n°3 : Canaux calciques, fonctions et pathologies

Le calcium est un élément ubiquitaire du fonctionnement des cellules. Des canaux très spécifiques permettent des échanges de calcium, de sodium, de potassium : ils s'ouvrent et se ferment pour permettre les équilibres harmonieux de flux d'ions entre compartiments internes aux cellules nerveuses, ou entre neurones différents. Relations entre structure et activité sont les bases de l'activité de l'équipe.

Actuellement, l'équipe se concentre sur deux grands axes de recherche : les peptides de pénétration cellulaire et les nouvelles fonctions de sous-unités de canaux calcium.

« *Le peptide est une petite locomotive moléculaire, qui, greffée à tout type de composés, permet de les faire pénétrer dans les cellules.* » explique le directeur de l'équipe Michel De Waard. Ce vecteur pour le transport de composés imperméables au cœur des cellules ouvre la voie à de nombreuses applications diagnostiques et thérapeutiques. Ce vecteur qui fonctionne comme un virus n'est pas du tout toxique pour les cellules.

On peut alors imaginer faire de l'IRM cellulaire ou développer des traitements contre le cancer... Un brevet sur ce peptide est déjà déposé.

Le deuxième thème du moment pour l'équipe : une protéine du canal calcium. C'est un canal ionique responsable des échanges de part et d'autre de la membrane de la cellule. Son dysfonctionnement pourrait être à l'origine de l'épilepsie.

Le GIN apporte une incroyable synergie de moyens, de ressources humaines, de plateformes et d'idées, avec pour objectif ultime un meilleur diagnostic et compréhension des pathologies du système nerveux central.

Effectif de l'équipe : 11 personnes

5 chercheurs, 1 techniciens, 1 administratif, 4 doctorants et postdoctorants



Contact : Michel DE WAARD, Directeur de Recherche Inserm – michel.dewaard@ujf-grenoble.fr

Equipe n°4 : Muscles et pathologies

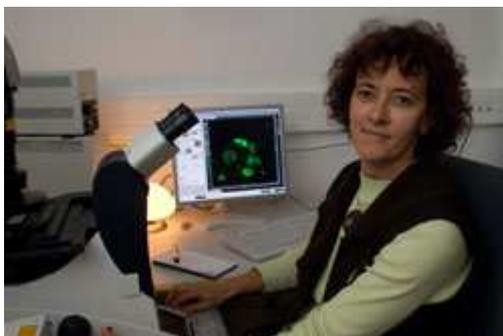
Le fonctionnement correct du muscle nécessite un couplage entre l'activité électrique, engendrée par la stimulation nerveuse, et l'activité contractile du muscle. Ce couplage fait appel à un complexe protéique de canaux calciques. Des myopathies impliquant le calcium résultent d'une mutation ponctuelle au sein de ce complexe. L'équipe étudie le fonctionnement normal ou pathologique de ce complexe, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques.

« Notre équipe travaille sur le muscle et les maladies musculaires. Nous étudions une étape très importante dans le bon fonctionnement musculaire : il s'agit du moment où le muscle reçoit une excitation sous forme d'un influx nerveux et la cellule musculaire répond à ce message en libérant du calcium. Nous essayons de comprendre ce mécanisme de libération du calcium effectué par la cellule. En effet certaines myopathies sont liées à des anomalies du relâchement du calcium dans la cellule. Nous travaillons dans un continuum entre recherche fondamentale et recherche appliquée aux pathologies. D'un côté nous faisons de l'imagerie pour étudier les mouvements des protéines et du calcium dans les cellules et de l'autre nous travaillons sur des biopsies musculaires de patients atteints de cette forme rare de myopathie (200 patients atteints en France en ce moment). Nous sommes une équipe regroupant chercheurs fondamentaux, biologistes moléculaires et cliniciens. »

« L'intérêt de GIN pour nous est de nous rapprocher de nos collègues du CHU, et d'avoir des échanges d'idées avec nos nouveaux collègues du GIN pour progresser dans notre recherche. »

Effectif de l'équipe : 9 personnes

4 chercheurs, 1 médecin (neurologue), 1 technicien, 1 administratif, 2 doctorants et postdoctorants



Contact : Isabelle MARTY, Chargée de Recherche Inserm – isabelle.marty@cea.fr

Equipe n°5 : Neuro-imagerie fonctionnelle et métabolique

Des instruments puissants de la physique basés sur le phénomène de la résonance magnétique nucléaire (RMN) permettent de voir le cerveau de façon totalement non-invasive, chez l'animal comme chez le sujet sain et le patient. Ces instruments permettent non seulement d'engendrer des images cérébrales comme si elles avaient été obtenues après ouverture du crâne et découpe du cerveau en tranches - ils permettent également d'obtenir des images de l'arbre vasculaire, des faisceaux de connections neuronales, du métabolisme et même du fonctionnement cérébral ! Au-delà de l'obtention d'informations purement morphologiques, ces instruments permettent ainsi d'étudier chez l'Homme les bases de la pensée, de la cognition, des émotions : une extraordinaire prouesse des temps modernes.

L'équipe est pluridisciplinaire et regroupe des physiciens, des médecins et des biologistes autour des outils d'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'objectif général est d'étudier par IRM le cerveau normal ou pathologique. Les thèmes de recherche visent au développement, à l'évaluation et à l'exploitation du potentiel de l'ensemble des méthodes RMN en neurosciences précliniques, cliniques, biologiques et cognitives. Ces thèmes s'appliquent à l'Homme (sujet sain et patient), au petit animal (rat, souris) et également au primate non humain. Les travaux précliniques et cliniques portent sur les tumeurs intracérébrales, l'ischémie cérébrale, le traumatisme crânien, l'épilepsie et la maladie de Parkinson. L'équipe est par ailleurs fortement engagée dans l'étude par IRM du fonctionnement cérébral, une activité développée généralement dans un cadre de collaborations inter-laboratoires.

« A l'occasion de notre intégration dans le GIN et grâce aux aides institutionnelles et aux efforts réalisés par les chercheurs de l'équipe, nous avons pu procéder à l'installation de nouveaux équipements IRM très performants. Nous pourrions ainsi mieux centrer nos efforts sur les problématiques scientifiques d'intérêt ».

Effectif de l'équipe : 32 personnes

8 chercheurs, 1 ingénieur, 3 universitaires, 4 hospitaliers, 16 doctorants et postdoctorants



Christoph SEGEBARTH, Directeur de Recherche Inserm – Christoph.Segebarth@ujf-grenoble.fr

Equipe n°6 : Rayonnement synchrotron et recherche médicale

Instrument européen exceptionnel implanté à Grenoble, il permet à la ligne médicale dédiée à la recherche biomédicale de disposer d'une lumière synchrotron X de très forte intensité selon une bande d'énergie extrêmement étroite. Cela permet, par microfluorescence X, d'identifier des métaux traces au sein des cellules. Le rayonnement synchrotron offre également l'opportunité de stratégies diagnostiques et thérapeutiques nouvelles en plein développement et à fort potentiel d'efficacité, notamment à l'égard des tumeurs cérébrales.

L'équipe Rayonnement Synchrotron et Recherche Médicale travaille sur 3 axes majeurs :

- 1 - La mesure du fer dans les maladies neurodégénératives (Parkinson,...) à une échelle nanométrique.
« On ne sait pas aujourd'hui si la présence de fer dans le cerveau est une cause ou un effet de la maladie de Parkinson. On utilise la lumière synchrotron pour faire de l'imagerie de très haute résolution et avoir une meilleure connaissance fondamentale de cette maladie neurodégénérative. »
 - 2 – La microscopie biphotonique intravitale : c'est de l'imagerie à très haute définition pour étudier les micro-vaisseaux cérébraux – évaluation des effets de la radiothérapie synchrotron sur les micro-vaisseaux.
 - 3 – L'imagerie et la radiothérapie par rayonnement synchrotron
- Des recherches sont en cours pour évaluer la pertinence de l'utilisation du rayonnement synchrotron dans le traitement des tumeurs cérébrales. Un essai clinique est en cours de montage.

« Le GIN nous permet de collaborer encore plus étroitement avec les équipes des neurosciences grenobloises en étant réunies sous le même toit. Nous sommes déjà associés avec l'équipe n° 5 de Christoph Segebarth (RMN) et l'équipe n°7 de François Berger (Cerveau et Nanomédecine) sur un projet de neuro-oncologie. Des liens se renforcent aussi avec d'autres équipes travaillant sur le rôle des métaux traces dans les maladies neurodégénératives (équipe 2 et 10) ... On peut espérer de ce rapprochement un melting pot efficace au niveau scientifique. Le vrai partage va se faire sans doute autour de projets communs qui vont redessiner petit à petit les contours des équipes. Dans 10 ans, GIN et ses thématiques auront sans doute évolué au gré des projets. »

Effectif de l'équipe : 18 personnes

10 chercheurs, 1 technicien, 2 administratifs, 5 doctorants et postdoctorants



**Contact : François ESTEVE, Professeur des Universités -Praticien Hospitalier UJF-CHU
– francois.esteve@ujf-grenoble.fr**

Equipe n°7 : Cerveau et nanomédecine

Les micro-nanotechnologies apportent des perspectives majeures d'amélioration de la médecine à travers la médecine moléculaire et les dispositifs intracérébraux. Nous développons des stratégies innovantes ciblant le cytosquelette cellulaire (microtubules) et le générateur de nouvelles cellules que constituent les cellules souches tumorales. Des technologies de miniaturisation liées à la microélectronique permettent la mise en œuvre de puces intracérébrales, véritables prothèses fonctionnelles et thérapeutiques, tout en y associant des nanoprélèvements de tissu en vue de profils protéiques extrêmement riches en informations et fort utiles pour l'étude des pathologies cérébrales dégénératives et tumorales.

« Avec la nanomédecine, une véritable révolution médicale est en marche pour mieux soigner les patients en détectant par exemple les cancers avant même l'apparition des symptômes jusqu'ici identifiés. Nous allons développer des technologies très sensibles pour identifier des traces, des prémices. Ce sont par exemple des bio-marqueurs précoces. » annonce le directeur de l'équipe, François Berger.

En partenariat avec le LETI-CEA, l'équipe a ainsi développé un dispositif à base de silicium permettant de prélever l'ARN des cellules du cerveau sur de très fines électrodes. L'objectif est d'accéder enfin au cerveau péri-tumoral pour mieux décrypter ce qui se passe et trouver des bio-marqueurs prédictifs.

Enfin, la nanomédecine, c'est la médecine non invasive : des nano-particules thérapeutiques pourront un jour soigner et prévenir des maladies en circulant de façon chronique dans l'organisme.

« Le GIN nous permet de mutualiser des plates-formes et de travailler ensemble. »

Effectif de l'équipe : 38 personnes

16 chercheurs, 2 techniciens, 1 administratif, 11 doctorants et 8 postdoctorants



**Contact : François BERGER, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier UJF-CHU
- Francois.Berger@ujf-grenoble.fr**

Equipe n°8 : Stress et interactions neurodigestives

Les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) évoluent par poussées (douleurs abdominales, diarrhées) entrecoupées de périodes de rémissions. Le stress intervient probablement dans leur physio-pathologie. La connaissance des mécanismes impliqués, en particulier leur modulation d'origine nerveuse, devrait permettre la mise en œuvre de thérapeutiques nouvelles, qu'elles soient pharmacologiques, du domaine de la relaxation/hypnose, ou de techniques de neurostimulation (vagale), objet tout particulier des travaux de l'équipe.

La problématique scientifique du groupe d'études du stress et des interactions neuro-digestives est axée sur le stress, l'inflammation et la douleur, en particulier viscérale. Cette problématique s'est développée à partir de pathologies digestives reflétant un dysfonctionnement des relations neuro-digestives telles que le syndrome de l'intestin irritable, caractérisé par une hypersensibilité viscérale, et les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI ; maladie de Crohn et rectocolite hémorragique). Les travaux fondamentaux visent à comprendre les interactions neuro-digestives dans un contexte de stress, d'inflammation et de douleur, et à proposer des voies thérapeutiques pour ces pathologies digestives.

Dans ce contexte, nous avons développé, chez le rat, des modèles de stress, de douleur et d'inflammation. Dans le cadre d'une interface bio-clinique, nous menons des protocoles expérimentaux axés sur la sensibilité viscérale, l'inflammation et sur la prise en charge psychologique et pharmacologique des patients présentant ces pathologies digestives. Nos projets de recherche s'inscrivent dans un objectif de compréhension du rôle du système nerveux central et du système neuro-hormonal CRFergique (le corticotropin-releasing factor ou CRF est le principal neuromédiateur du stress) dans la genèse, l'entretien et la thérapie de la douleur et de l'inflammation viscérale en relation avec les états de stress.

« Notre objectif est de trouver des thérapies, qu'elles soient médicamenteuses, de neurostimulation ou alternatives (relaxation/hypnose), susceptibles d'améliorer les pathologies inflammatoires digestives et diminuer l'impact du stress sur ces pathologies » commente Bruno Bonaz qui ajoute : « Etre dans le GIN va nous permettre de développer des interactions avec les autres équipes, de bénéficier de plateformes scientifiques et de l'émulation scientifique inhérente à la concentration, dans un même site, d'équipes performantes.»

Effectif de l'équipe : 18 personnes

10 chercheurs, 3 techniciens, 1 administratif, 2 étudiants M2, 3 doctorants



Contact : Bruno BONAZ, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UJF (UFR de Médecine)-CHU – Bruno.Bonaz@ujf-grenoble.fr

Equipe n°9 : Dynamique des réseaux synchrones épileptiques

Les crises d'épilepsie sont générées par des anomalies de l'organisation de certains circuits neuronaux, spécifiques à une forme donnée d'épilepsie, et dont l'équipe cherche à caractériser l'étendue et les mécanismes cellulaires qui permettent la génération d'activités synchrones pathologiques. L'activité de ces circuits est modulée par des réseaux sous-corticaux mis en évidence par l'équipe et sur lesquels il est possible d'intervenir dans un but thérapeutique par le biais de la neurostimulation intracérébrale.

« Certains circuits nerveux à l'intérieur du cerveau voient leurs neurones se synchroniser dans certaines conditions physiologiques. Chez un patient souffrant d'épilepsie certains de ces circuits génèrent des crises d'épilepsie. Notre équipe étudie la dynamique de ces réseaux synchrones en essayant de comprendre comment ils génèrent des crises et comment ils sont contrôlés par d'autres structures. » explique Antoine Depaulis, directeur de l'équipe 9.

Deux formes d'épilepsie intéressent notre équipe : l'épilepsie absence (une épilepsie bénigne si elle est bien soignée mais très représentative et pour laquelle l'équipe possède un modèle animal génétique) et l'épilepsie mésiotemporale qui implique la partie médiane du lobe temporal. C'est une forme d'épilepsie contre laquelle les médicaments sont en général peu efficaces et qui requiert l'utilisation de la neurochirurgie.

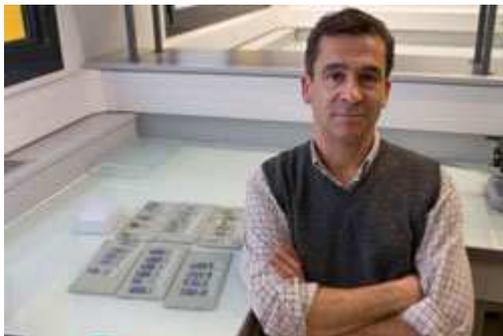
Les équipes cliniques de Grenoble sont leaders dans le monde pour opérer cette deuxième forme d'épilepsie : des électrodes profondes sont implantées et permettent aux neuro-chirurgiens de localiser d'où vient la crise et de prélever la partie du lobe temporal malade.

« Si nous travaillons sur l'épilepsie c'est bien sûr pour faire avancer la thérapeutique mais c'est avant tout pour comprendre les mécanismes du cerveau. » insiste Antoine Depaulis avant de conclure :

« Le projet de GIN m'a séduit car nous avons un véritable défi à relever ensemble pour le XXIème siècle : nous savons soigner les maladies du cerveau mais nous ne savons pas les guérir. GIN va nous permettre de mener des grands projets en collaboration avec toutes les équipes pluridisciplinaires mais également faciliter les petites collaborations de tous les jours : échanges d'anti-corps, conseils en imagerie, partage de plateformes, etc. »

Effectif de l'équipe : 14 personnes

3 chercheurs et enseignants-chercheurs, 5 cliniciens, 2 techniciens, 1 administratif, 3 doctorants et postdoctorants



Contact : Antoine DEPAULIS, Directeur de Recherche Inserm – Antoine.Depaulis@ujf-grenoble.fr

Equipe n°10 : Dynamique des réseaux neuronaux du mouvement

La maladie de Parkinson résulte d'une dégénérescence neuronale induisant un dysfonctionnement de circuits moteurs. Si la stimulation électrique cérébrale profonde est devenue une stratégie thérapeutique efficace, la compréhension de ses mécanismes d'action reste un enjeu de recherche majeur qui vise à améliorer notre connaissance sur la physiopathologie des troubles du mouvement et à élaborer de nouveaux concepts thérapeutiques en interaction avec les traitements médicamenteux. Les connaissances acquises récemment sur le fonctionnement de ces réseaux neuronaux et de leur dynamique, permettent d'envisager l'application de la stimulation électrique cérébrale profonde à d'autres pathologies du mouvement, du comportement, et de l'humeur.

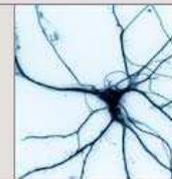
« Les maladies du mouvement, comme la maladie de Parkinson, sont liées à des dysfonctionnements des réseaux neuronaux qui contrôlent le mouvement. Connaître la dynamique de ces circuits moteurs permet de mieux appréhender les stratégies thérapeutiques à adopter pour suppléer le déficit fonctionnel induit par la maladie » explique Marc Savasta, directeur de l'équipe 10. La stimulation électrique des structures cérébrales profondes représente un exemple typique de ce qu'on appelle la « thérapie fonctionnelle ». Un aspect original de notre travail de recherche tient du succès thérapeutique obtenu par la stimulation cérébrale profonde dans les désordres du mouvement. Cette stimulation électrique de certaines structures cérébrales, impliquées dans les circuits moteurs de notre cerveau, est devenue aujourd'hui un nouveau concept thérapeutique permettant une « neuromodulation » focalisée du système nerveux central. En effet, si un signe clinique est associé à un dysfonctionnement focal du cerveau, il peut être modifié en stimulant l'aire cérébrale impliquée. *« C'est un peu comme si dans un orchestre philharmonique, pour faire cesser une cacophonie, le chef d'orchestre donnait un coup de baguette sur son pupitre afin de mettre tous les musiciens au même diapason et au bon tempo. Cette remise en phase des activités électriques de ces réseaux neuronaux permet de retrouver un état fonctionnel des circuits moteurs abolissant ainsi les principaux symptômes de la maladie de Parkinson »* explique Marc Savasta. C'est donc en utilisant des outils électrophysiologiques, neurochimiques, cellulaire et moléculaire d'une part, mais aussi en s'appuyant sur des investigations comportementales et cliniques, d'autre part, que cette équipe étudie les mécanismes « in fine » de cette stimulation cérébrale profonde. Les connaissances acquises récemment sur le fonctionnement de ces réseaux neuronaux et de leur dynamique permettent d'envisager aujourd'hui l'application de la stimulation électrique cérébrale profonde à d'autres pathologies du mouvement, du comportement, et de l'humeur. *« Cela fait plus de dix ans que nous pensons et rêvons avec Claude Feuerstein et d'autres collègues à ce projet de GIN. Le voir se réaliser aujourd'hui représente une immense fierté mais également un véritable challenge à relever, celui de mieux comprendre le fonctionnement de notre cerveau pour mieux le soigner. C'est une des ambitions majeures de cet Institut. Je suis également persuadé que le rassemblement de notre communauté neuroscientifique au sein de ce superbe outil que représente le GIN permettra à partir de discussions autour d'un café de faire émerger de grandes idées et de grandes avancées pour les neurosciences »* précise Marc Savasta

Effectif de l'équipe : 26 personnes

3 chercheurs, 6 enseignants-chercheurs, 5 ingénieurs/techniciens, 2 administratifs, 4 doctorants, 3 postdoctorants et 3 étudiants M2

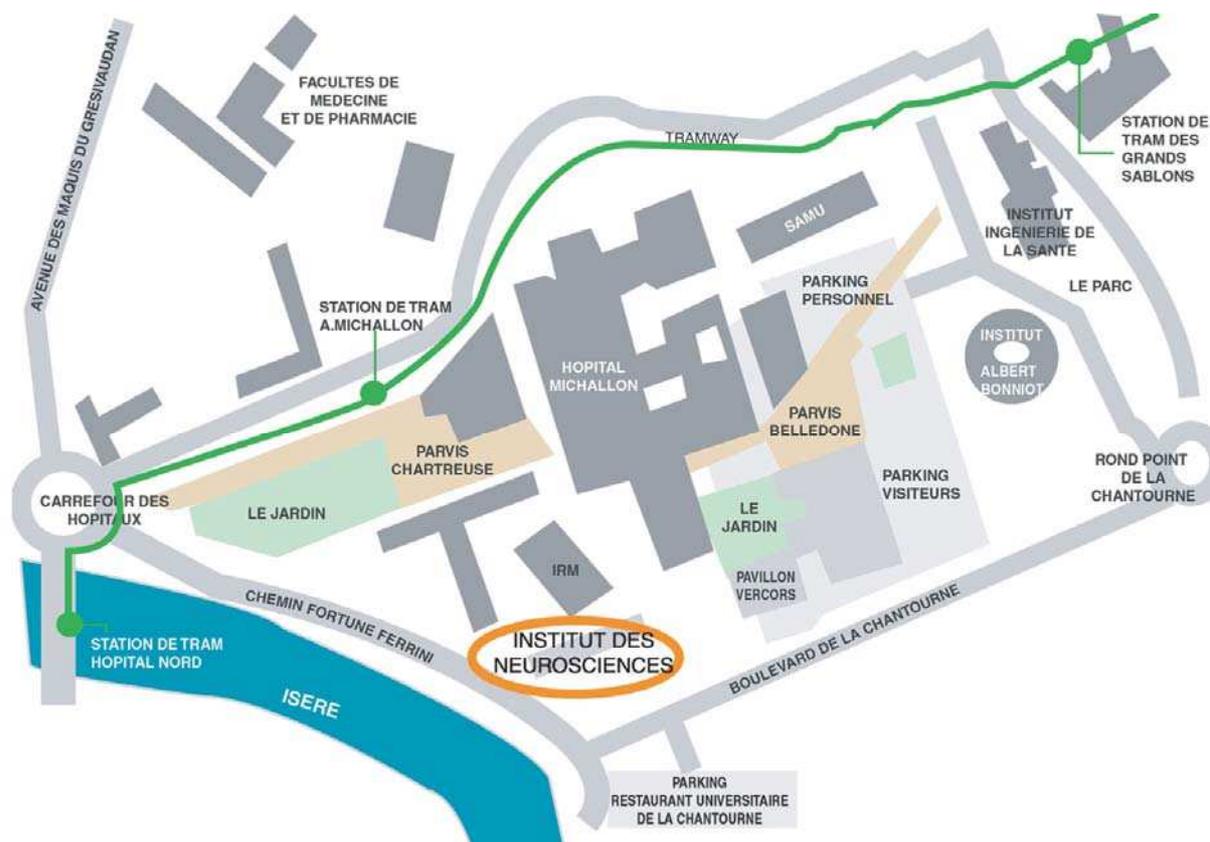


Contact : Marc SAVASTA, Directeur de Recherche Inserm – Marc.Savasta@ujf-grenoble.fr



Contacts et renseignements pratiques

Se rendre à Grenoble Institut des Neurosciences



Centre de Recherche

« Grenoble Institut des Neurosciences » (GIN)

Bâtiment Edmond J Safran des Neurosciences,

Université Joseph Fourier (UJF) – Site Santé

Chemin Fortuné Ferrini

BP 170

La Tronche

38042 GRENOBLE cedex 9 –

Tél. 33 (0)4 56 52 05 12

chantal.baumes@ujf-grenoble.fr

<http://neurosciences.ujf-grenoble.fr>

Enceinte du CHU de Grenoble – Ligne B du Tramway – arrêt Albert Michallon.