



Neurogénétique et stress

UMR1243 INRA – Université Victor Segalen Bordeaux 2

Directeur

Pierre Mormède,
directeur de recherche

Effectif

20

Thèmes de recherche

Stress et pathologie

Le stress est souvent invoqué dans l'étiologie d'un grand nombre d'affections, comme facteur principal ou le plus souvent comme facteur favorisant ou déclenchant. Ces affections concernent des grandes pathologies dont l'importance sur la santé publique n'est pas à démontrer : troubles de l'humeur (anxiété, dépression), troubles des comportements consommatoires (anorexie, boulimie, toxicomanies), maladies cardio-vasculaires (hypertension artérielle et maladies coronariennes) et digestives, pathologies liées au système immunitaire (infections opportunistes, maladies auto-immunes, voire cancer). Les conceptions actuelles sur les mécanismes de l'adaptation et du stress décrivent ceux-ci comme le résultat d'une interaction complexe entre les caractéristiques de la situation et les particularités individuelles de réactivité psychologique et biologique. Lorsqu'elle se manifeste, l'issue pathologique du processus d'adaptation n'est plus conçue comme la conséquence inéluctable d'une série linéaire de mécanismes réflexes, mais comme le résultat d'une combinatoire complexe de facteurs liés (i) aux caractéristiques de l'environnement et à la façon dont cet environnement est perçu (ii), à la réactivité psychobiologique générale de l'individu, à ses possibilités d'action

Objectifs

- Analyser les variations génétiques de l'activité de l'axe corticotrope (glucocorticoïdes), en rapport avec les pathologies métaboliques (obésité, diabète).
- Analyser les variations génétiques de réactivité émotionnelle chez le rat en rapport avec la consommation excessive d'alcool.
- Rechercher les bases moléculaires de ces variations génétiques, dans le but de développer de nouvelles approches thérapeutiques ciblées sur les caractéristiques individuelles de vulnérabilité.

comportementale et à l'efficacité de cette démarche, et enfin (iii) aux caractéristiques individuelles du fonctionnement des systèmes biologiques impliqués qui orientent la « sortie » pathologique.

Génétique et stress

Chacune de ces composantes des réponses de stress présente une importante variabilité interindividuelle qui est en partie d'origine génétique, ainsi que l'ont montré les expériences de sélection divergente sur des critères de réactivité comportementale ou neuroendocrinienne. Cette prédisposition génétique sera ensuite modulée par des facteurs d'environnement, en particulier pendant les périodes sensibles du développement du cerveau (fin de gestation et période néonatale). Notre projet vise à analyser les influences génétiques sur les mécanismes de l'adaptation et les réponses de stress, au niveau neuroendocrinien (principalement l'axe corticotrope), comportemental (caractéristiques de réactivité émotionnelle) et physiopathologique (troubles des comportements consommatoires et obésité en particulier).

Les recherches expérimentales sont menées chez le porc et le rat. Ces espèces fournissent de nombreux modèles spontanés de variabilité génétique pour les différents caractères que nous

étudions. Les recherches cliniques sont réalisées dans le cadre de la clinique de l'obésité chez l'adulte et l'enfant. Des cohortes multicentriques (Bordeaux, Toulouse, Marseille, Lyon) sont en cours de constitution.

Physiopathologie différentielle et gènes candidats

La démarche expérimentale est multiple. L'analyse physiopathologique détaillée des modèles animaux disponibles permet de décortiquer les relations entre variabilité fonctionnelle de l'axe corticotrope et désordres métaboliques, et de suggérer l'intervention de gènes candidats dans la structure desquels il sera ensuite recherché des polymorphismes (exemple : récepteurs aux corticostéroïdes).

Cartographie génétique

Les techniques modernes de cartographie génétique permettent de corréler les variations fonctionnelles et les variations moléculaires au niveau du génome sans hypothèse préalable sur les processus impliqués. Il est ainsi possible de mettre en évidence la participation de gènes dont le rôle ne pouvait pas être suggéré, voire de gènes inconnus. Nous avons ainsi montré chez le porc des associations entre le niveau circulant de cortisol, l'obésité et des variants moléculaires de la transcortine, protéine liant spé-

cifiquement le cortisol et régulant ainsi sa biodisponibilité tissulaire.

Expression différentielle des gènes

Cette approche expérimentale permet l'analyse simultanée de l'expression d'un grand nombre de gènes dans un tissu donné ; elle fournit ainsi une cartographie des systèmes différentiellement exprimés selon les génotypes ou les conditions physiologiques. Cette approche est utilisée pour rechercher les gènes impliqués dans les variations de réactivité de la glande surrénale à l'ACTH, source importante de variation génétique de l'activité de l'axe corticotrope. Ce travail s'inscrit dans le cadre des études de génomique fonctionnelle, et devrait nous permettre de mettre en évidence le support biologique des vulnérabilités individuelles aux pathologies liées au stress, et ainsi ouvrir la voie à des approches préventives ou thérapeutiques nouvelles.

Coordonnées

UMR 1243
INRA-Université Bordeaux 2
Institut François Magendie
1, rue Camille-Saint-Saëns
33077 Bordeaux Cedex
téléphone : 05 57 57 37 51
télécopie : 05 57 57 37 53
mél. : gstress@bordeaux.inserm.fr