



## **Récepteur aux opiacés et fonctions cérébrales : du gène au comportement**

par **Brigitte KIEFFER**, Membre élue dans la discipline « Biologie moléculaire et cellulaire, génomique »

C'est un très grand honneur et un grand bonheur, d'être aujourd'hui reçue membre d'une institution aussi prestigieuse que l'Académie des Sciences. J'aimerais commencer par des remerciements très sincères : je remercie Christian Hirth qui m'a formée, et n'est plus de ce monde depuis longtemps, Pierre Chambon qui m'a accueillie dans son laboratoire pour développer une recherche indépendante en toute liberté, JP Changeux qui m'a soutenu dès le tout début de ma carrière, B. Roques, J. Bockaert et M. Lazdunsky, trois grands noms de neuropharmacologie, et JL Mandel, un grand généticien, tous de grands chercheurs dont le soutien a été déterminant au long de m'a carrière. Je remercie chaleureusement aussi Claire Gavériaux-Ruff qui est dans l'assistance, sans qui je n'aurais jamais pu développer une grande équipe aussi performante au cours des 20 dernières années, ainsi que tous les membres de l'équipe passés, présents et futurs. J'en oublie, bien sûr, et je m'en excuse.

J'ai toujours été fascinée par la capacité qu'ont certaines substances à modifier de façon dramatique notre activité cérébrale, sa physiologie et par voir de conséquence une réponse aussi complexe que notre comportement. L'opium est utilisé et abusé depuis des millénaires, en raison de sa capacité extraordinaire à éliminer toute forme de douleur, qu'elle soit physique ou mentale. Il y a deux siècles encore, l'usage de l'opium était à la mode, et l'écrivain Thomas de Quincy écrivait que le bonheur peut se transporter dans une petite bouteille. En 1850 la morphine, est identifiée comme le principe le plus actif de l'opium, et commence à être utilisée en clinique pour le traitement de douleurs sévères. Les effets secondaires sont considérables, en particulier le risque du développement d'une dépendance. En 1898 la société Bayer conçoit une forme di-acétylée de la morphine, qu'elle appelle héroïne, et qu'elle met sur le marché comme le premier analgésique opiacé non addictif. Le commerce illicite de cette substance, bien plus addictive que la morphine, se répand comme une trainée de poudre et devient un problème sociétal à l'échelle mondiale.

En 1973, ère des débuts de la pharmacologie moderne, 3 équipes (Snyder, Simon et Terenius) démontrent que les opiacés se lient de façon réversible et saturable sur des extraits membranaires de cerveau. Par cette expérience, elles définissaient le concept de « récepteur », et on trois classes de récepteurs furent identifiées, qu'on appella mu, delta et kappa. En 1975, Hugues et Kosterlitz isolent les enképhalines, petits peptides et premiers ligands endogènes connus pour les récepteurs. Chimistes, biochimistes et pharmacologues étudient ces peptides et leurs récepteurs, qui forment un système neuromodulateur dont le rôle est de nous aider à contrôler la douleur, éprouver du plaisir quand il le faut, et gérer certaines formes de stress. Les progrès dans le domaine, pourtant, restaient fortement limités, en raison de l'absence de caractérisation moléculaire des récepteurs. Au début des années 90, et malgré les efforts acharnés de nombreuses équipes à travers le monde, les récepteurs aux opiacés restaient parmi les derniers récepteurs identifiés dans le cerveau dont les gènes n'avaient pu être isolés. Avec l'aide de Claire Gavériaux-Ruff et Katia Befort, j'ai allié mes connaissances en pharmacologie et en biologie moléculaire pour isoler le premier gène d'un récepteur aux opiacés. Au même moment, et tout à fait indépendamment, C. Evans aux USA isole le même gène en utilisant une approche similaire. Nos deux équipes publient la séquence de ce gène simultanément en décembre 1992. Ce résultat ouvrait voie à un pan entier de recherche en neurosciences et pharmacologie moléculaire.



S'ouvriraient alors deux voies : je pouvais adopter l'approche réductionniste qui mènerait du gène à la résolution de la structure des récepteurs, ou aller du plus simple au plus complexe et tenter de comprendre comment un gène peut contrôler un comportement. J'ai opté pour la seconde voie. Notez qu'il a fallu encore 20 années pour connaître la structure atomique des récepteurs, résolue par les équipes de Brian Kobilka (prix Nobel de Médecine en 2012) et R. Stevens.

La technique de recombinaison homologue, qui permet de modifier sur mesure le génome de la souris, prenait son essor, en particulier dans le laboratoire de P. Chambon. Nous avons construit les premières lignées de souris mutantes déficientes en récepteurs mu, delta ou kappa. La souris est un modèle extraordinairement puissant, puisqu'il permet d'établir un lien causal direct entre le dysfonctionnement d'un gène et un dysfonctionnement physiologique dans l'organisme entier. La souris était à l'époque très mal acceptée dans la communauté des neurosciences, qui estime cet animal totalement primitif pour l'étude du comportement. Et pourtant ils avaient tort. Avec l'aide de deux collaborateurs extraordinaires que je remercie aussi très chaleureusement, R. Maldonado et G. Koob, nous avons appris à analyser le comportement de ces souris et obtenons trois résultats majeurs :

1. les trois récepteurs diminuent la douleur, chacun d'une manière différente que nous avons pu définir.
  2. le récepteur mu est responsable à la fois de l'action analgésique (donc thérapeutique) et euphorisante (donc risque de dépendance) de la morphine, qui sont donc indissociables. Ce récepteur est également responsable des effets euphorisants de la plupart des drogues d'abus, licites ou illicites, ainsi que de stimulations euphorisantes naturelles comme celles produites par l'interaction sociale (observation qui aura une incidence sur notre compréhension de certaines formes d'autisme). C'est donc le récepteur de la « récompense ».
  3. le récepteur delta contrôle les réponses émotionnelles, et son activation a des effets anxiolytiques et antidépresseurs. La découverte de cette fonction nouvelle pour un récepteur aux opiacés fut à l'origine de plusieurs programmes menant à des essais cliniques.
- Aujourd'hui, ces modèles animaux sont à disposition de la communauté scientifique.

Les récepteurs aux opiacés font partie de la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) qui comporte environ 400 gènes dans le génome humain, sans compter les récepteurs olfactifs. Cette famille de récepteurs est essentielle dans le domaine de la santé, puisque la moitié des médicaments commercialisés à ce jour sont des activateurs ou inhibiteurs de RCPGs. Au cours des 20 années passées, nous avons également utilisé les récepteurs aux opiacés comme système modèle pour l'étude des RCPGs. En particulier, nous avons créé un modèle murin dans lequel le récepteur delta est remplacé par un récepteur delta fluorescent parfaitement fonctionnel. C'est la première fois qu'un récepteur est directement visible chez l'animal. Cet outil extraordinaire nous a permis d'identifier précisément les neurones qui portent les récepteurs, de voir en temps réel le récepteur se déplacer et se cacher à l'intérieur de la cellule après qu'il ait été activé par la drogue ou le ligand endogène, et donc d'expliquer certaines formes de tolérance, et enfin de démontrer à quel point l'activation naturelle par un neurotransmetteur diffère de l'activation artificielle par un médicament. Ce modèle unique est bien sûr applicable à d'autres GPCRs, ce qui signifie un impact fort dans le domaine de la biologie des récepteurs et des développements thérapeutiques.



Et pour finir, nos projets, nos espoirs, et je n'en dirai que deux mots. Un des prochains grands défis de la biologie aujourd'hui, est celui de la compréhension du fonctionnement de notre cerveau, avec ses millions de cellules qui dialoguent en réseau via un trillion de connections neuronales. Je reste aussi fascinée qu'au premier jour par le fonctionnement de cet organe très spécial, et par l'impact de l'activité d'un seul gène sur l'ensemble de l'activité de nos réseaux neuronaux et de nos comportements. Aujourd'hui, toujours à l'aide de manipulation du génome de la souris, je pars à l'exploration de gènes non annotés du génome, codant pour des récepteurs orphelins dont la fonction reste inconnue à ce jour. J'espère établir un lien de causalité entre la fonction du gène et son activité sur la connectivité fonctionnelle du cerveau en activité, comme on le fait chez l'homme. Dans un domaine en pleine expansion, celui de la psychiatrie moléculaire, j'espère transcender les frontières entre disciplines encore une fois, contribuer de façon significative à comprendre la biologie de nos processus mentaux, normaux et pathologiques, et rapprocher la neurobiologie des sciences humaines.

Je vous remercie pour votre attention.