

Thierry Galli, directeur du Centre de psychiatrie et neurosciences de Paris, vient lui aussi de recevoir le prix Coups d'élan pour la recherche française décerné par la Fondation Bettencourt Schueller. Ce spécialiste de la sécrétion des messages chimiques neuronaux revient sur sa découverte d'un mécanisme similaire dans d'autres cellules de notre organisme.

De 1992 à 1995, j'étais en post-doctorat dans le laboratoire de Pietro de Camilli, de l'École de médecine de l'Université de Yale aux États-Unis. C'était l'époque où aboutissaient les travaux de James Rothman, prix Nobel de médecine en 2013, sur les protéines SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor*). Ces protéines, situées au niveau des membranes des neurones, contribuent à la sécrétion des messagers chimiques qui permettent la communication entre eux et la transmission de l'influx nerveux. En outre, plusieurs laboratoires utilisaient les toxines botulique et tétanique qui « détruisent » ces protéines dans les neurones. Enfin, nous savions qu'il existait des homologues aux SNARE dans d'autres cellules, mais sans connaître leur rôle. Pour découvrir celui-ci, j'ai alors travaillé sur des cellules non neuronales qui sécrètent notamment de la transferrine, une protéine qui véhicule le fer dans le sang. J'ai ainsi fait pénétrer de la toxine tétanique dans des cellules qui renfermaient de la transferrine radioactive. Or, dès que j'ai vu les niveaux très bas de radioactivité que nous obtenions, j'ai su que la transferrine restait bloquée car les SNARE avaient été détruites par la toxine. Ces protéines étaient donc aussi impliquées dans les phénomènes sécrétoires, en dehors du système nerveux. Autrement dit, il existait un mécanisme moléculaire universel pour les sécrétions cellulaires, par exemple d'hormones, d'enzymes, de neurotransmetteurs... et qui permettent notamment aux cellules de communiquer ou d'activer des

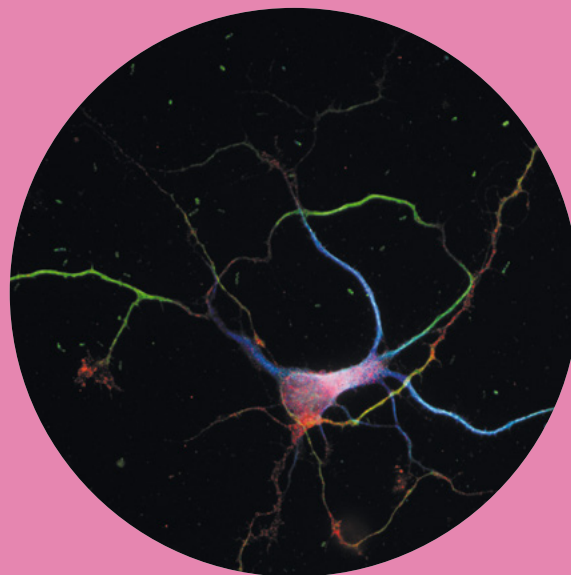
« Il existait un mécanisme moléculaire universel pour les sécrétions cellulaires »



© Inserm/François Guénet

Thierry Galli

unité 894 Inserm - Université Paris-Descartes, directeur adjoint de l'institut thématique Biologie cellulaire, développement et évolution



© Inserm/Andreea Buzgo

↑ Neurone de rat avec, en rouge, la mise en évidence des protéines SNARE

réactions chimiques. De fait, l'article publié en 1994 dans *Journal of Cell Biology* est encore cité aujourd'hui. Et c'est aussi à cette époque que j'ai commencé à collaborer avec Heiner Neimann, alors à Hanovre en Allemagne. Il avait une intuition incroyable. Mais ce n'est qu'après son décès, qu'avec son successeur Thomas Binz, nous avons réussi à produire par génie génétique des toxines qui ciblent des SNARE que les toxines sauvages

ne ciblent pas, afin de bloquer divers messagers cellulaires. D'ores et déjà, la toxine botulique A est prescrite pour bloquer des sécrétions pathologiques dans une cinquantaine de maladies neurologiques, et je pense qu'un jour des toxines, naturelles ou bricolées, seront utilisées pour d'autres pathologies comme des cancers, mais la route est encore longue. Il faut donc persévérer !

Propos recueillis par Françoise Dupuy Maury

⚡ **Toxine botulique.** Toxine sécrétée par la bactérie responsable du botulisme, *Clostridium botulinum*

⚡ **Toxine tétanique.** Toxine sécrétée par la bactérie responsable du tétanos, *Clostridium tetani*