

Découverte d'une origine commune à toutes les formes de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)

Le processus sous-jacent de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA, maladie de Charcot ou encore maladie de Lou Gehrig), une maladie neurodégénérative fatale qui paralyse ses victimes, a pendant longtemps échappé aux chercheurs, empêchant ainsi le développement de thérapies efficaces. Les chercheurs n'étaient même pas certains que toutes les formes de la maladie souscrivent à un même processus.

Or une nouvelle étude de l'école de Médecine de *Northwestern* a permis d'isoler pour la première fois une origine commune à toutes les formes de SLA.

Une défaillance du système de recyclage des protéines dans les neurones de la moelle épinière et du cerveau serait à l'origine de cette maladie. Le fonctionnement optimal des neurones repose sur un recyclage efficace des éléments constitutifs des protéines dans les cellules. Et justement, dans le cas de la SLA, ce système est défaillant. La cellule ne peut s'auto-réparer ni se maintenir ce qui fait qu'elle est fortement lésée.

La découverte réalisée par les chercheurs de l'école de Médecine *Feinberg* de l'Université de *Northwestern*, et publiée dans la revue *Nature*, propose une cible commune en ce qui concerne le traitement médicamenteux, en effet, celle-ci démontre que tous les types de SLA – tels des affluents - viennent grossir le fleuve de l'incompétence cellulaire.

"Grâce à cette découverte, c'est un tout nouveau champs de recherche qui s'ouvre pour un traitement efficace de la SLA," affirme l'auteur principal de la publication, le professeur Teepu Siddique, de la fondation *Les Turner ALS Foundation/Herbert C. Wenske*, professeur au département *Davee de neurologie et de neurosciences cliniques* à l'école de médecine *Feinberg* de *Northwestern* et neurologue à l'hôpital mémorial de *Northwestern*. "Nous pouvons maintenant faire des essais de médicaments susceptibles de réguler ou d'améliorer ce métabolisme de la protéine afin qu'elle fonctionne comme il s'entend."

D'autres maladies neurodégénératives, en particulier les cas de démences, pourraient également bénéficier de la découverte de ce défaut de recyclage protéinique. En ce compris la maladie d'Alzheimer, la démence fronto-temporale et la maladie de Parkinson, maladies qui se distinguent toutes par l'agrégation de protéines, ajoute le professeur Siddique. Il note aussi que la suppression de protéines abîmées ou mal repliées est indispensable au bon fonctionnement cellulaire.

Cette défaillance survient dans les trois formes de SLA: SLA héréditaire, aussi appelée SLA familiale; SLA non héréditaire, on parle ici de SLA sporadique; et la SLA s'attaquant au cerveau, c.-à- d. SLA/ démence fronto-temporale.

Au cours de cette recherche, les chercheurs de l'école de médecine de *Feinberg* ont également découvert une nouvelle mutation génique dans les cas de SLA familiale et de SLA/ démence fronto-temporale, maillon reliant ces deux variantes de la maladie.

Le professeur Siddique investigate les causes et le mécanisme sous-jacent de la SLA depuis plus d'un quart de siècle. Ce qui a suscité son intérêt au départ est le fait que: "C'était, en neurologie, l'un des problèmes les plus ardues et le plus dévastateur, une maladie qui ne connaissait ni traitement ni cause détectable."



En 1989, les travaux du professeur Siddique démontraient pour la première fois que les techniques de génétique moléculaire étaient applicables à la SLA, pour ensuite décrire pour la première fois en 1991 le locus génétique (emplacement physique précis et invariable sur un chromosome) de la SLA, ce qui a mené à la découverte de SOD1 et à l'élaboration du premier modèle génétique animal pour la SLA.

Mondialement, la SLA touche environ 350.000 personnes, enfants et adultes compris, dont environ 50 pour cent meurent dans les trois ans suivant la déclaration de la maladie. Dans la variante neuromotrice de la maladie, les patients perdent progressivement leur force musculaire jusqu'à en devenir paralysés et ne peuvent plus se déplacer, parler, avaler et respirer. La SLA/démence fronto-temporale s'attaque elle aux lobes fronto-temporaux du cerveau, altérant les facultés de discernement du patient, ses aptitudes à comprendre le vocabulaire courant et d'effectuer des tâches élémentaires comme prévoir les vêtements à porter ou organiser sa journée.

"Ces personnes sont frappées dans la fleur de l'âge et au faite de leur productivité par cette maladie dévastatrice qui les tue," ajoute le professeur Siddique. "Pour les patients atteints de SLA/démence fronto-temporale, une maladie encore plus insidieuse, c'est un double coup dur."

Système de recyclage défaillant

Les chercheurs de l'école de médecine de *Feinberg* ont trouvé la cause à l'origine de la SLA en découvrant une protéine, l'ubiquiline2, dont la mission délicate est de recycler les protéines abîmées ou mal repliées dans les neurones moteurs et corticaux et de les transférer pour les retraiter.

Mais, chez les patients atteints de SLA, les chercheurs de *Feinberg* se sont aperçus que l'ubiquiline2 ne le fait pas. Et donc, les protéines abîmées et l'ubiquiline2 restent à la traîne et s'accumulent dans les motoneurons de la moelle épinière tandis que les neurones corticaux et hippocampiques s'amassent dans le cerveau. Les accumulations de protéines ressemblent à des écheveaux de fils – caractéristiques pour la SLA – et provoquent la dégénérescence des neurones.

Les chercheurs ont rencontré de l'ubiquiline2 dans ces accumulations semblables à des écheveaux présentes dans les moelles épinières de sujets SLA et dans les cerveaux de sujets SLA / démence fronto-temporale.

Ils ont également découvert des mutations de l'ubiquiline2 chez des patients atteints de SLA familiale ou de SLA familiale / démence fronto-temporale. Cependant, les accumulations semblables à des écheveaux se retrouvaient dans les cerveaux et les moelles épinières des personnes ayant une forme quelle qu'elle soit de SLA et ce, qu'elles présentent ou non cette mutation génique.

"Cette étude apporte la preuve tangible qu'un défaut dans le processus de dégradation protéinique provoque cette maladie neurodégénérative," affirme le docteur en médecine Han-Xiang Deng, auteur principal de la publication et professeur associé en neurologie à l'école de médecine de *Feinberg*. "L'on supposait déjà une anomalie dans la dégradation des protéines, mais avant cette étude peu de preuves directes venaient étayer cette hypothèse." Le co-auteur principal de cette publication est Wenjie Chen, chercheur technologique principal en neurologie.

Près de 90 pour cent des cas de SLA sont sporadiques, avec, jusqu'à cette étude, aucune cause connue. Les 10 pour cent restant sont familiaux. À ce jour, les mutations dans près de 10 gènes, dont la plupart a été découverte à Northwestern, y compris SOD1 et ALSIN, représentent 30 pour cent des cas de SLA familiale classique, remarque le docteur en médecine Faisal Fecto, co-auteur de l'étude et étudiant en troisième cycle en neuroscience à *Feinberg*.