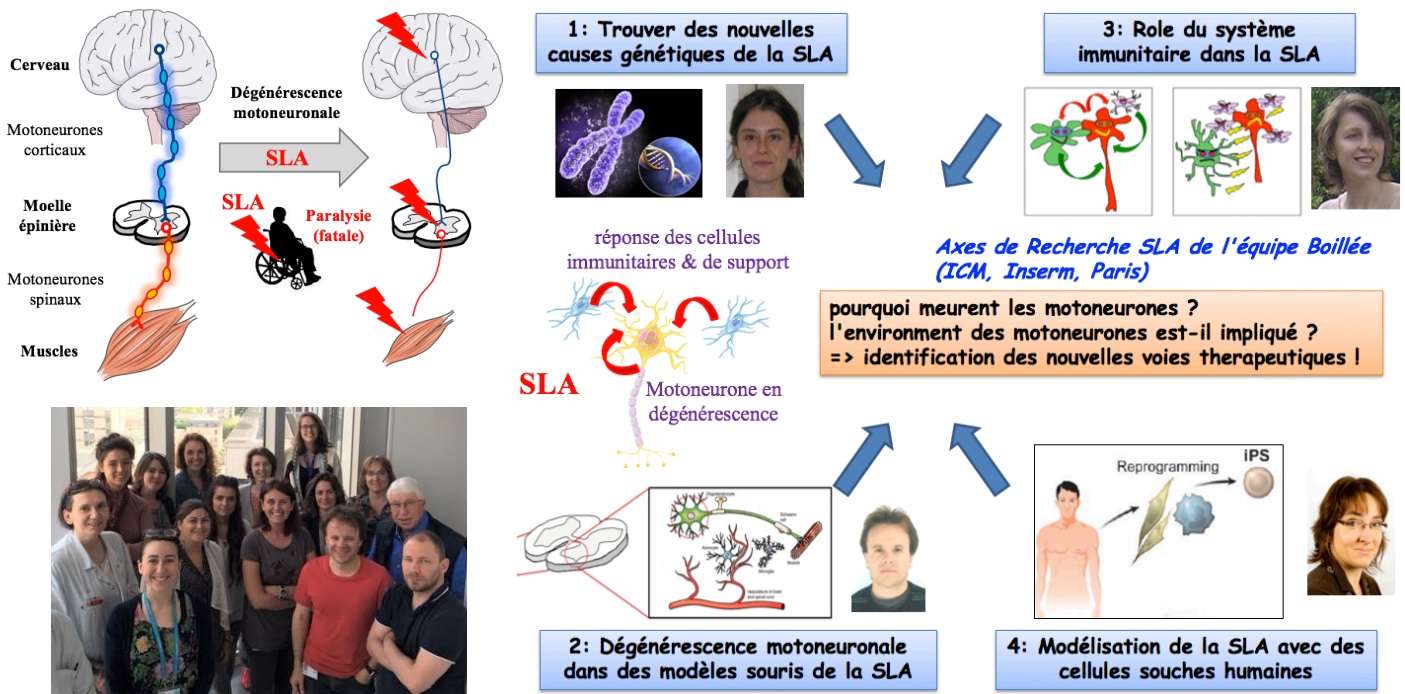


La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA ou Maladie de Charcot)

La **Sclérose Latérale amyotrophique** (SLA) est une maladie qui a un nom bien compliqué et qui est extrêmement grave : on ne peut pas la soigner. Tu as peut-être déjà entendu parler de cette maladie : c'est pour mieux la faire connaître que des célébrités du monde entier se sont renversées un seau de glace sur la tête (**lors du « ice bucket challenge » en 2014**) et c'est la maladie dont était atteint **Stephen Hawking**, le célèbre astro-physicien, qui en est décédé cette année. La SLA concerne environ 7000 malades en France. Elle se déclare généralement vers 60 ans mais parfois certaines personnes commencent la maladie dès l'âge de 16 ans. La maladie va provoquer en quelques années (souvent 3 ans) la **paralysie** complète des **muscles** des bras, des jambes et de la gorge : donc le patient ne pourra plus marcher, manger, parler ni même respirer et il va décéder sans qu'on puisse le guérir.



Cette maladie est due à la destruction des **motoneurons** : ce sont les **cellules** qui conduisent l'information motrice depuis ton **cerveau** jusqu'à tous les muscles de ton corps en faisant un relai dans la **moelle épinière** : ce sont des sortes de longs câbles électriques. Lorsque tu fais du sport ton cerveau demande à ton muscle de se contracter et cela le fait grossir (comme lors des séances de « musculation »). Si les câbles électriques disparaissent, les muscles ne se contractent plus et s'**atrophient** progressivement. Dans la moelle épinière, les motoneurons sont entourés par des cellules qui les aident à survivre : qui les nourrissent, les protègent, les soignent et éliminent leurs déchets. On les appelle les **cellules gliales**. Certaines sont très petites et dénommées « cellules **microgliales** ». Celles-ci ont aussi un rôle de « nettoyeurs » : elles vont éliminer tous les motoneurons jugés « irrécupérables » qui sont en train de mourir. Ce double rôle de « protecteur/nettoyeur » est connu sous le nom de **neuro-inflammation**. Le problème, c'est que les motoneurons ne peuvent pas se diviser ni se multiplier car ils sont « ultra spécialisés » : on dit qu'ils sont **différenciés** (un peu comme une personne âgée très savante qui ne peut plus avoir d'enfants). Quand ils sont détruits, c'est irrémédiable, ils ne sont pas remplacés.

L'équipe du Dr Séverine Boillée à l'Institut de Cerveau et de la Moelle épinière (ICM, Inserm, Paris) développe plusieurs thèmes de recherche concernant cette maladie. Cette équipe se compose de 4 chercheurs, 2 médecins, 4 étudiants en thèse, 4 étudiants en master et licence ainsi que 3 ingénieurs.

Le 1^{er} thème concerne les causes de la maladie. Celles-ci ne sont pas connues mais il existe des familles présentant plusieurs personnes atteintes: la maladie se transmet de **générations en générations**. Dans ce cas, on sait qu'il y a des **mutations** à trouver (des erreurs se trouvant dans les lettres qui composent l'ADN des chromosomes). Pour cela on va comparer le message des ADN chez les malades et les non malades pour identifier les mutations possibles (**causes génétiques de la SLA**). Ensuite on va chercher à savoir si ces mutations sont vraiment toxiques en les introduisant dans des **cellules en culture** (des cellules qu'on fait pousser dans des boîtes en plastique dans des étuves avec du milieu nutritif) ou dans des souris. On va observer si les cellules meurent et les souris se paralysent.

Le 2^{ème} thème concerne justement un **nouveau modèle souris de la SLA** en cours de création dans l'équipe de Séverine Boillée. On a **modifié génétiquement des souris pour introduire une mutation particulière**, soit dans toutes les cellules de la souris, soit seulement dans les motoneurones, soit seulement dans les cellules microgliales. Chaque semaine on mesure les performances sportives de ces souris en les faisant courir sur des cylindres qui tournent et on mesure la force qu'elles ont pour s'agripper. A la fin de l'étude on prélève les tissus pour regarder dans la moelle épinière et le muscle si certaines cellules semblent altérées et s'il existe de l'inflammation. Le but est de comprendre **comment la mutation agit**, quel est le point de départ, **pourquoi les motoneurones meurent** et comment la maladie progresse. Ces modèles cellulaires et animaux de la maladie sont très importants pour les chercheurs, afin d'étudier les stades précoces de la maladie.

Le 3^{ème} thème concerne justement la **progression de la maladie**. On a déjà parlé des cellules microgliales et de leur rôle ambigu dans l'inflammation. Il existe aussi, autour des câbles des motoneurones, d'autres cellules appelés **macrophages** : il s'agit d'une catégorie de globules blancs (**système immunitaire**), qui, comme leur nom l'indique sont des cellules géantes toujours affamées (des « ogres » cellulaires). Ces macrophages ont, comme les cellules microgliales, un rôle ambigu protecteur/nettoyeur qui peut, **soit accélérer (donc empirer), ou ralentir la progression de la maladie (donc être bénéfique)**. Le but de ce projet est de comparer ces 2 types de cellules (autour le corps des motoneurones et le long de leurs câbles) que l'on peut prélever dans des modèles de souris qui se paralysent, à différents stades de la maladie. Lorsqu'on aura décrypté les messages (**facteurs diffusibles**) envoyés par ces cellules, on pourra les utiliser pour protéger les motoneurones.

Le 4^{ème} thème concerne une technologie de pointe qui permet de **« fabriquer » des motoneurones**, des microglies et des macrophages dans des boîtes de culture à partir de **cellules « souches » humaines**. Ces cellules, qui ressemblent aux cellules embryonnaires, ont la capacité de se multiplier à l'infini (on peut en produire de grosses quantités) et on peut ensuite les **différencier** avec des **facteurs diffusibles** particuliers pour les **programmer** en motoneurones. Pour obtenir des cellules « souches », il faut prélever un **fragment de peau** de patients atteints de SLA et le « déprogrammer » pour que les cellules de peau redeviennent des cellules « souches » (toujours à l'aide de facteurs diffusibles particuliers). Ensuite on peut les utiliser pour fabriquer des motoneurones, des cellules microgliales ou des macrophages (**comme modèle de la maladie**) qu'on pourra facilement **étudier et comparer**.

Ces 4 thèmes de recherche ont pour but de décortiquer la maladie pour ensuite trouver des pistes de traitements qui permettraient d'empêcher l'apparition de la maladie (mutations à corriger) ou sa propagation (facteurs diffusibles bénéfiques à administrer).

Le métier de chercheur est passionnant : il permet de découvrir des choses qui ne sont pas connues, souvent imprévisibles et donc d'élargir les connaissances de l'humanité, de voyager et d'échanger de nouvelles idées avec les chercheurs du monde entier. Il est motivant, surtout lorsqu'on travaille sur une maladie grave, **car on cherche à aider les malades et leur famille qui se sentent abandonnés**. Ce métier est parfois décourageant : lorsque les expériences ne fonctionnent pas ou quand les résultats semblent si nombreux qu'on a l'impression de s'y noyer. Le métier de chercheur n'est pas un métier : **on ne le fait jamais pour l'argent**, mais on passe une grande partie de son temps à en chercher pour pouvoir mener les expériences utilisant des techniques de pointe très couteuses.