

## JAM-C : molécule d'adhésion ou organisateur de jonctions intercellulaires

### Leçons des souris knock-out

Sandrine Pacquelet-Cheli, Michel Aurrand-Lions

Pacquelet-Cheli S : Inserm U895,  
Biologie et Pathologies des Cellules Mélanocytaires,  
Faculté de Médecine,  
06107 Nice Cedex 2, France.  
Aurrand-Lions M : UMR 891, Inserm,  
Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille,  
27, boulevard Leï Roure,  
13009 Marseille, France.  
Université de la Méditerranée,  
Marseille, France.  
Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France.  
[aurrand.lions@marseille.inserm.fr](mailto:aurrand.lions@marseille.inserm.fr)



► La superfamille des immunoglobulines est un large groupe de glycoprotéines membranaires ou solubles, impliquées dans les phénomènes de reconnaissance, de liaison et d'adhésion des cellules. Ces molécules jouent un rôle crucial dans les interactions cellulaires essentielles dans les processus de morphogenèse et d'homéostasie tissulaire. Des dysfonctionnements de ces mécanismes adhésifs sont en effet responsables de nombreuses pathologies qui peuvent affecter tous les systèmes biologiques : système nerveux, immunitaire, reproductif, digestif...

#### Les JAM

Parmi les molécules de cette superfamille se trouvent les *junctional adhesion molecules* (JAM). Ce sont des protéines transmembranaires de type I caractérisées par deux domaines immunoglobulines extracellulaires de type V/C2, un seul domaine transmembranaire et une partie intracellulaire carboxy-terminale. La famille des JAM comporte plusieurs membres classés en 2 sous-groupes. Le premier comprend les trois isoformes JAM-A, -B et -C, possédant un domaine cytoplasmique long d'environ quarante acides aminés. Le second sous-groupe comprend ESAM (*endothelial cell adhesion molecule*), CAR (*cox sackievirus and adenovirus receptor*) [1], JAM1 et JAM4 qui présentent un domaine cytoplasmique plus long. Tous les JAM contiennent un motif PDZ carboxy-terminal impliqué dans

leur interaction avec des partenaires cytoplasmiques jouant essentiellement un rôle dans la polarité cellulaire [2]. Par ailleurs, des sites spécifiques de phosphorylation, situés sur le domaine cytoplasmique des JAM et servant de substrats pour les kinases PKC, PKA et *casein II*, ont été identifiés et impliqués dans la localisation subcellulaire des JAM. JAM-A a été le premier membre de la famille des JAM identifié et sa structure résolue par cristallographie. Par la suite, JAM-B et JAM-C ont été caractérisées et impliquées dans les complexes adhésifs suivants : JAM-B/JAM-C, JAM-C/JAM-C, JAM-C/CAR. Par ailleurs, il a été montré que JAM-A, JAM-B et JAM-C peuvent interagir respectivement avec les intégrines  $\alpha_L\beta_2$ ,  $\alpha_4\beta_1$  et  $\alpha_M\beta_2$  exprimées à la surface des leucocytes [3-5]. Ainsi, l'implication des JAM dans des complexes multi-protéiques avec de multiples partenaires extra- et intra-cellulaires rend l'étude de leur fonction difficile car cette dernière dépend avant tout des types cellulaires étudiés, des structures adhésives étudiées et de l'affinité relative des interactions protéiques possibles en *cis* et en *trans*. La protéine JAM-C a été initialement décrite comme une protéine des jonctions serrées intercellulaires, fortement exprimée par les sinus lymphatiques des ganglions et certaines cellules endothéliales chez la souris [6]. Simultanément, elle a été caractérisée à la surface des leucocytes humains comme un ligand de JAM-B

exprimée par l'endothélium, indiquant que JAM-C n'est pas uniquement impliquée dans les structures de type jonctions serrées [4, 5]. Plus récemment, elle a été trouvée dans la membrane latérale de l'épithélium intestinal au niveau des desmosomes et impliquée dans la migration transépithéliale des leucocytes [7]. Bien que l'interaction de JAM-C avec les intégrines leucocytaires et JAM-B suggère un rôle essentiel de la protéine dans la régulation de l'inflammation et des fonctions vasculaires [8], cette protéine s'est avéré avoir bien d'autres fonctions *in vivo* tant les structures adhésives auxquelles les JAM sont associées régulent de nombreux mécanismes biologiques.

#### Leçons des souris JAM-C knock-out

L'étude des souris *Jam-C*<sup>-/-</sup> a révélé un phénotype de stérilité des mâles lié à un défaut de polarité des spermatogonies dû à l'absence de JAM-C dans des structures adhésives présentes entre spermatozoïdes et cellules de Sertoli et appelées spécialisations ectoplasmiques [9]. Par ailleurs, la perte de l'activité adhésive de JAM-C exprimée par l'endothélium résulte en une susceptibilité accrue des souris *Jam-C*<sup>-/-</sup> aux infections opportunistes et en une perte de la régulation de l'homéostasie des neutrophiles sanguins [10]. Mais le résultat le plus remarquable est le phénotype de neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression (HNPP) que présentent les souris déficientes

pour l'expression de JAM-C [11]. Ce phénotype a permis de révéler que la protéine JAM-C est exprimée par les cellules de Schwann et est fortement concentrée dans la région paranodale de myéline non compacte, associée aux nœuds de Ranvier [12], dans laquelle des structures assimilées à des jonctions serrées sont trouvées. Les anomalies du système nerveux périphérique observées dans les souris *Jam-C*<sup>-/-</sup> sont similaires aux phénotypes observés chez plusieurs souches de souris mutantes chez lesquelles l'organisation de la myéline est perturbée : c'est le cas des souris déficientes pour l'expression de pmp22, Claudin-19, *Protein zero* ou encore Connexine 32. Bien que l'expression de ces protéines ne semble pas être affectée dans les souris *Jam-C*<sup>-/-</sup>, le fait que l'expression de JAM-C soit diminuée chez des patients atteints de maladies démyélinisantes suggère que JAM-C est associée à ces structures jonctionnelles. En outre, la présence de JAM-C dans la région paranodale des cellules de Schwann, à l'interface entre cellules germinales

et cellules de Sertoli et entre cellules épithéliales ou endothéliales conduit à penser que les complexes jonctionnels entre ces cellules présentent une communauté de fonction. L'identification des partenaires moléculaires associés à JAM-C dans ces structures est sans doute la prochaine étape dans notre compréhension de la fonction de ces structures jonctionnelles qui utilisent des protéines retrouvées dans les jonctions serrées sans pour autant assurer la fonction de barrière de diffusion qu'on leur connaît dans les cellules épithéliales ou endothéliales vasculaires [13]. ♦

### JAM-C, adhesion molecule or intercellular junctional organizer: lessons from knock-out mice

#### RÉFÉRENCES

- Henaff D, Kremer EJ. Tropisme in vivo de l'adénovirus : rôle inattendu de l'hexon. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 673-5.
- Ebnet K, Suzuki A, Ohno S, Vestweber D. Junctional adhesion molecules (JAMs) : more molecules with dual functions? *J Cell Sci* 2004 ; 117 : 19-29.
- Weber C, Fraemohs L, Dejana E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev* 2007 ; 7 : 467-77.
- Santoso S, Sachs UJ, Kroll H, et al. The junctional adhesion molecule 3 (JAM-3) on human platelets is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1. *J Exp Med* 2002 ; 196 : 679-91.
- Cunningham SA, Rodriguez JM, Arrate MP, et al. JAM2 interacts with alpha4beta1. Facilitation by JAM3. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 27589-92.
- Aurrand-Lions M, Duncan L, Ballestrem C, Imhof BA. JAM-2, a novel immunoglobulin superfamily molecule, expressed by endothelial and lymphatic cells. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 2733-41.
- Zen K, Babbitt BA, Liu Y, et al. JAM-C is a component of desmosomes and a ligand for CD11b/CD18-mediated neutrophil transepithelial migration. *Mol Biol Cell* 2004 ; 15 : 3926-37.
- Aurrand-Lions M, Lamagna C, Dangerfield JP, et al. Junctional adhesion molecule-C regulates the early influx of leukocytes into tissues during inflammation. *J Immunol* 2005 ; 174 : 6406-15.
- Gliki G, Ebnet K, Aurrand-Lions M, et al. Spermatid differentiation requires the assembly of a cell polarity complex downstream of junctional adhesion molecule-C. *Nature* 2004 ; 431 : 320-4.
- Imhof BA, Zimmerli C, Gliki G, et al. Pulmonary dysfunction and impaired granulocyte homeostasis result in poor survival of Jam-C-deficient mice. *J Pathol* 2007 ; 212 : 198-208.
- Scheiermann C, Meda P, Aurrand-Lions M, et al. Expression and function of junctional adhesion molecule-C in myelinated peripheral nerves. *Science* 2007 ; 318 : 1472-5.
- Oguievetskaia K, Cifuentes-Diaz C, Girault JA, Goutebroze L. Contacts cellulaires des fibres myélinisées du système nerveux périphérique. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 162-9.
- Zahraoui A. Les jonctions serrées : plate-forme de régulation de la prolifération et de la polarité cellulaires. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 580-5.

## Prix Allergan de la SFO 2008



Docteur Pierre Loïc Cornut  
lauréat du Prix 2008

Les laboratoires Allergan ont le plaisir de vous annoncer que le Prix Allergan de la SFO 2008 a été attribué cette année au **Dr Pierre Loïc Cornut** (Service du Pr Ph. Denis - Hôpital Édouard Herriot - Lyon) pour un travail original intitulé « *Identification microbiologique par PCR panbactérienne et culture des endophtalmies de survenue retardée à Moraxella associées aux bulles de filtration* ». Ce prix a été décerné pendant le congrès de la SFO, le mardi 13 mai 2008.

Le Prix Allergan de la SFO récompense, à hauteur de 5 000 €, un travail de recherche original pharmacologique, clinique, paraclinique ou thérapeutique réalisé par un ophtalmologiste dans le domaine du glaucome.

Comité scientifique 2008 : Professeurs Jean-Paul Renard (Hôpital Militaire du Val de Grâce - Paris), Jean-Philippe Nordmann (CHNO des Quinze-Vingts - Paris), Jean-François Rouland (Hôpital Huriez - CHRU de Lille), Philippe Denis (Hôpital Édouard Herriot - Lyon), Docteurs Éric Sellem (Centre Ophtalmologique Kléber - Lyon) et Philippe Lassalle (Laboratoire Allergan) sous la présidence du Pr Joseph Colin (CHU Pellegrin - Bordeaux), président de la Société Française d'Ophtalmologie.

Les laboratoires Allergan renouvellent ce Prix pour l'année 2009, qui sera remis pendant le 115<sup>e</sup> Congrès de la SFO, en mai 2009. Les candidats devront soumettre leur dossier **avant le 1<sup>er</sup> mars 2009**.

Les laboratoires Allergan renouvellent ce Prix pour l'année 2009, qui sera remis pendant le 115<sup>e</sup> Congrès de la SFO, en mai 2009. Les candidats devront soumettre leur dossier **avant le 1<sup>er</sup> mars 2009**.

Pour tout renseignement complémentaire sur les modalités de candidature, merci de vous adresser directement au secrétariat du Prix au 04 92 92 44 76 ou à l'adresse Email suivante : [lassalle\\_philippe@allergan.com](mailto:lassalle_philippe@allergan.com)