

Une protéine «genevoise» au secours d'une maladie orpheline

Connue pour assurer l'étanchéité des vaisseaux sanguins, une protéine semble aussi jouer un rôle dans le développement d'une maladie rare touchant la sensibilité des nerfs périphériques

La démarche scientifique n'exclut pas la chance. C'est en effet de manière fortuite que des chercheurs genevois ont découvert ce qui semble être une cause à une maladie orpheline rare: la neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression. C'est une protéine appelée JAM-C qui a mis la puce à l'oreille de Beat Imhof, professeur au Département de pathologie et d'immunologie, et de ses collègues. En s'intéressant au rôle de cette molécule dans la prolifération des vaisseaux sanguins, les scientifiques ont été surpris de l'observer également dans des tissus où ils ne s'attendaient guère à la rencontrer: la gaine de myéline qui recouvre les nerfs périphériques. Piqués par la curiosité, ils ont remarqué chez des souris transgéniques que l'absence totale de JAM-C provoque un handicap ayant toutes les caractéristiques de l'affection humaine suscitée. Cette découverte a valu à l'équipe internationale de chercheurs une publication dans la revue *Science* du 25 novembre.

mécanismes biologiques comme la croissance de ces mêmes vaisseaux sanguins, l'inflammation, le développement de tumeurs, etc.»

Christoph Scheiermann, un doctorant travaillant à l'Imperial College de Londres au sein d'une équipe collaborant avec Beat Imhof, est le premier à remarquer quelque chose d'inhabituel. Son travail consiste alors à étudier le comportement de JAM-C dans les vaisseaux sanguins des membres inférieurs d'une souris grâce à une technique rendant la molécule concernée fluorescente. Il observe cependant des points lumineux supplémentaires apparaissant dans le nerf sciatique du rongeur. Au lieu de négliger ce qui pourrait facilement passer pour un détail sans importance, il informe ses collègues, qui décident d'aller de l'avant.

«En y regardant de plus près, nous avons remarqué que JAM-C n'est pas active dans les nerfs périphériques (appelés ainsi par opposition à ceux du système nerveux central), précise Beat Imhof. Elle l'est en revanche dans les cellules dites de Schwann,

C joue un rôle dans la soudure des cellules de Schwann autour de ces nœuds. En tout cas, moins il y en a, moins la myéline adhère aux nerfs.»

De plus, des mesures physiologiques ont révélé qu'en l'absence de la protéine de jonction, la vitesse de transmission du signal électrique à travers les nerfs diminue de manière significative.

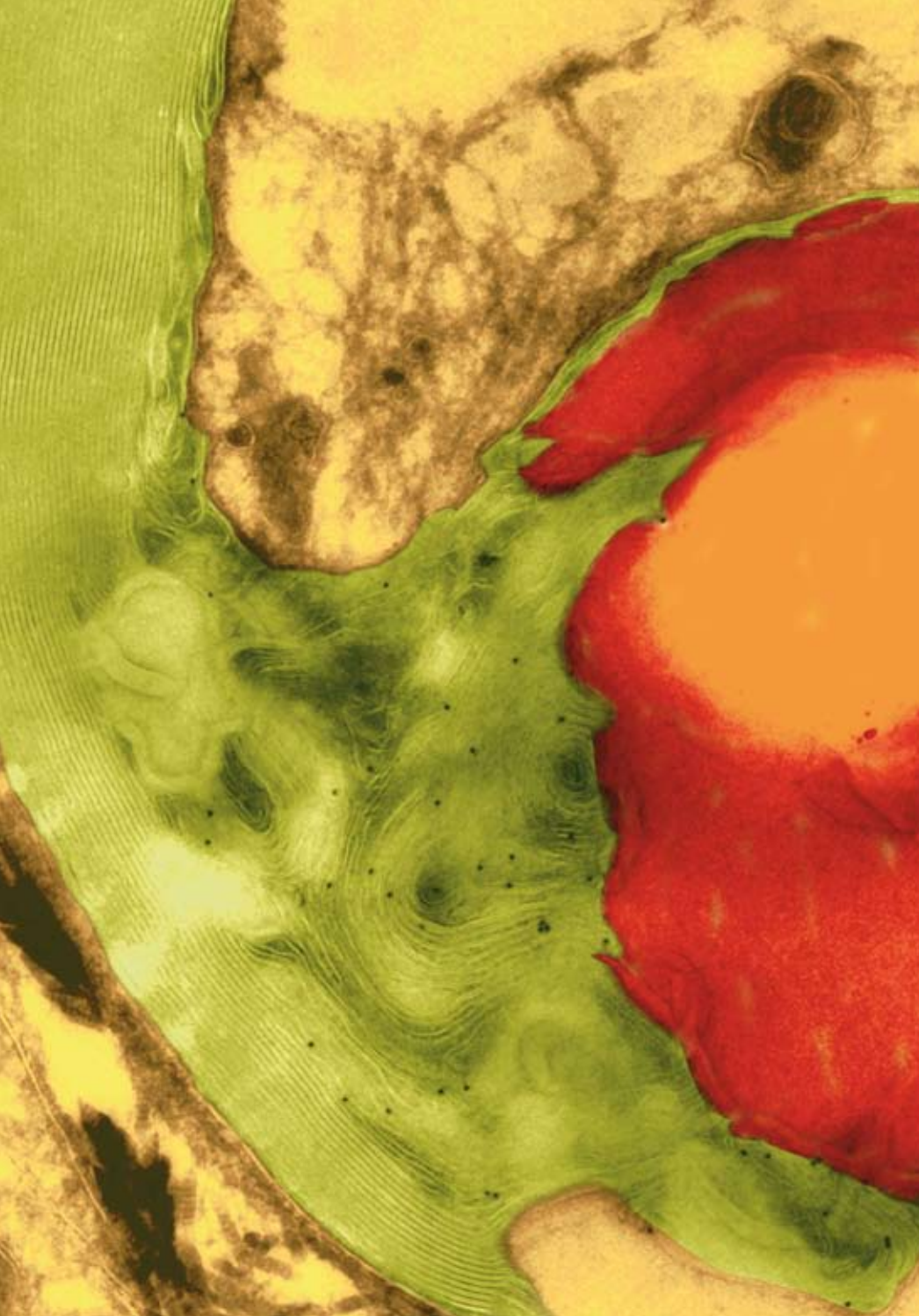
Pour approfondir la question, les chercheurs ont observé le comportement moteur de souris génétiquement modifiées de manière à ce qu'elles ne fabriquent pas du tout de JAM-C. Ces animaux survivent, mais leur habileté est nettement diminuée. *«Elles glissent plus lorsqu'elles marchent sur une succession de barres et font preuve de moins de force physique de manière générale», note Beat Imhof.*

C'est en soumettant ces différents résultats à l'avis d'Alexander Lobrinus, chercheur au Département de pathologie et immunologie aux Hôpitaux universitaires genevois, qu'un lien est établi avec une maladie humaine connue. La neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression est une affection rare (on estime sa prévalence entre 2 et 5 cas sur 100 000 personnes). Les patients qui en souffrent perdent, de manière temporaire, toute sensibilité dans un membre à la suite d'une simple pression. Les personnes saines vivent parfois la même sensation au réveil, après s'être coincé un nerf du bras durant la nuit. Cette neuropathie, qui se manifeste par épisodes – et généralement à l'adolescence – peut s'avérer handicapante et rendre dans certains cas difficile, voire impossible, la marche ou la conduite.

JAM-C joue un rôle dans la vitesse de transmission du signal nerveux

«La protéine JAM-C a été découverte par mon laboratoire, il y a bientôt dix ans, explique Beat Imhof. La fonction principale que nous lui avons identifiée est de contrôler l'imperméabilité de la jonction serrée qui maintient les cellules endothéliales entre elles. Elle permet ainsi l'étanchéité des vaisseaux sanguins, par exemple. Cette situation stratégique confère à JAM-C un rôle clé dans toute une série de

ou myéline, qui entourent les nerfs comme une succession de manchons. Notre protéine est localisée plus précisément aux extrémités de chaque manchon, là où un petit bout de nerf est mis à nu. (Ces interruptions régulières de l'isolant permettent l'apparition des petits potentiels électriques qui accélèrent le signal transmis d'un bout à l'autre de la cellule nerveuse.) Nos résultats montrent que JAM-



Les protéines JAM-C sont visibles, sur cette image prise au microscope électronique, sous forme de points noirs dans la gaine de myéline (en vert) à un endroit où elle n'est pas compacte. La portion du nerf mis à nu est colorée en rouge-orange.

Dans une dernière série d'expériences, les chercheurs ont analysé l'expression de JAM-C dans des nerfs périphériques chez des volontaires humains sains et atteints de la neuropathie. Chez ces derniers, la concentration de la protéine autour des nœuds de myéline s'est avérée moins importante que chez les individus sains. La conduction électrique est également moins rapide, reproduisant les résultats obtenus sur des souris.

Toutefois, si un parallèle entre le rongeur transgénique et les humains malades semble apparaître, aucune affection nerveuse humaine connue n'est associée directement à

une mutation du gène de la protéine JAM-C. On sait en revanche que la neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression est due à la perte d'une copie d'un tout autre gène, le PMP22 – une délétion également responsable de la maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1A. Seulement, entre cette anomalie génétique et les symptômes observés chez les patients, c'est l'inconnu. Aucun mécanisme biomoléculaire n'a été découvert à ce jour. JAM-C pourrait bien apporter un éclairage nouveau sur ce mystère. ■

Anton Vos

Les mille visages de JAM-C

> Portier Le rôle principal de la protéine JAM-C est de verrouiller les espaces entre les cellules des vaisseaux sanguins et d'en contrôler l'imperméabilité. Elle ne laisse passer que les lymphocytes, les monocytes et autres agents de défense de l'organisme. Elle devient donc un régulateur essentiel de l'inflammation, qui n'est autre que la réponse du corps à une lésion ou une infection.

> Portier à sens unique JAM-C laisse passer les agents de défense de l'organisme, mais seulement dans un sens. C'est ce que l'équipe de Beat Imhof, professeur au Département de pathologie et d'immunologie, a montré dans un article paru dans la revue *Blood* du 1er octobre 2007. Si les cellules du système immunitaire pouvaient circuler dans les deux sens et retourner dans le sang, elles ne pourraient pas parvenir à une concentration suffisante pour combattre l'infection.

> Plombier La protéine, en participant à la jonction entre les cellules des vaisseaux sanguins, joue aussi un rôle dans la croissance et la prolifération de ces derniers. Quand un signal indique qu'il faut fabriquer un nouvel embranchement, JAM-C est mis à contribution.

> Plombier pour tumeur Quand une tumeur naissante grossit, les cellules qui se trouvent à l'intérieur ne sont plus alimentées par le sang. En se nécrosant, elles libèrent des signaux qui entraînent la prolifération de vaisseaux sanguins qui se trouvent dans l'entourage. Ces derniers viennent alors en aide au cancer en allant irriguer ces régions centrales. Un phénomène vicieux auquel JAM-C est une fois de plus associé.

> Boussole Au cours de leur développement dans les testicules, les spermatozoïdes s'arriment, entre autres grâce à JAM-C, à des cellules plus grandes appelées de Sertoli. Au point de contact se développera la tête et à l'opposé le flagelle. Dans un article paru dans la revue *Nature* du 16 septembre 2004, Beat Imhof a montré qu'en l'absence de JAM-C, cette polarisation ne peut se faire. Résultat: les spermatozoïdes restent parfaitement ronds. Et donc inutiles.

> Aiguilleur génétique Grâce à la plateforme génomique gérée par le Pôle de recherche national Frontières en génétique, les chercheurs genevois ont pu mesurer l'expression de l'ensemble des gènes humains en présence et en l'absence de JAM-C. Les différences sont considérables. Cela signifie que la protéine contribue à l'activation et la désactivation de nombreux gènes. Des décennies de recherche en perspective.