Les Molécules d’adhésion

INTRODUCTION

Le contact est important pour les cellules vivantes: leur fonctionnement est, en règle, déterminé par de multiples étapes d'attachement et de détachement au contact d'autres cellules ou de surfaces biologiques.

Ces phénomènes influencent en particulier :

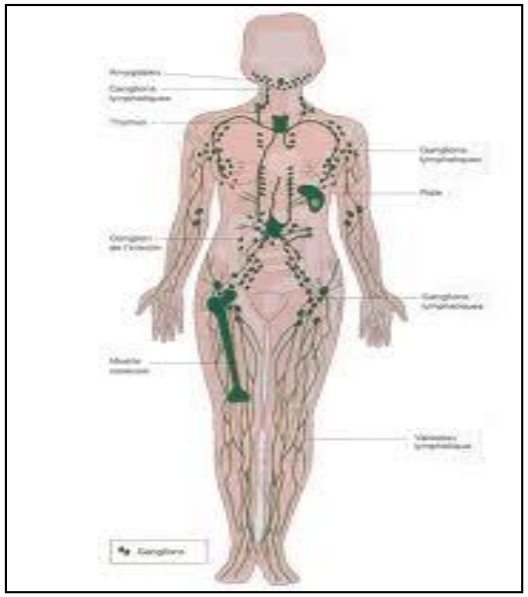
- ✓ **la survie,**
- ✓ **la prolifération,**
- ✓ **la différentiation**
- ✓ **et les processus de migration cellulaire.**

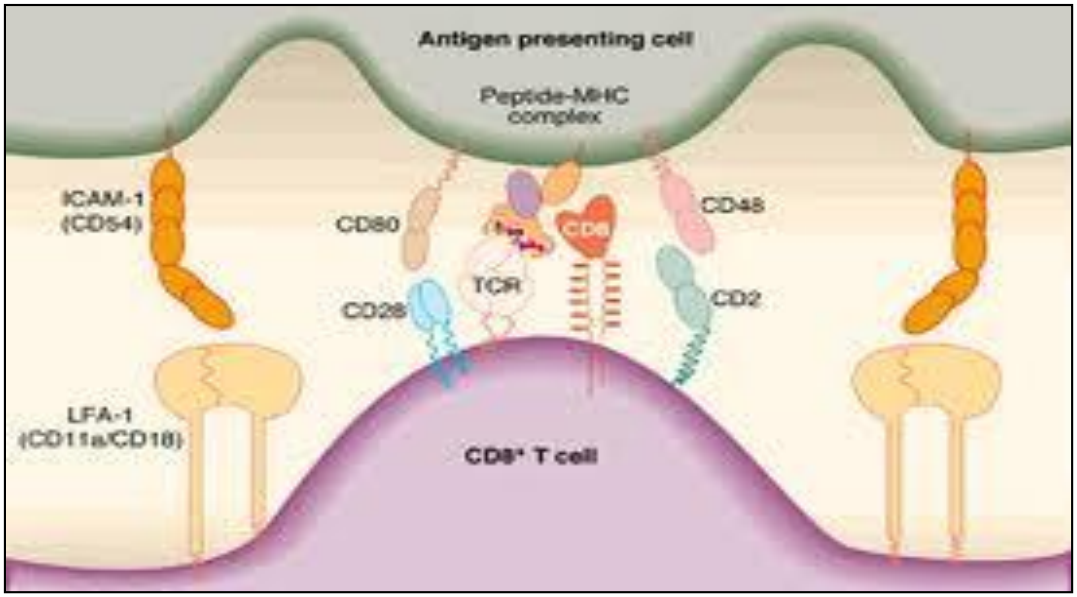
Dans le domaine de l'immunologie,

- la maturation du système immunitaire,
- les migrations des lymphocytes, des cellules phagocytaires, et des cellules dendritiques avant toute stimulation, l'organogénèse

Et au cours des réponses immunitaires:

- la réaction inflammatoire,
- les interactions des cellules au cours de la présentation de l'antigène,



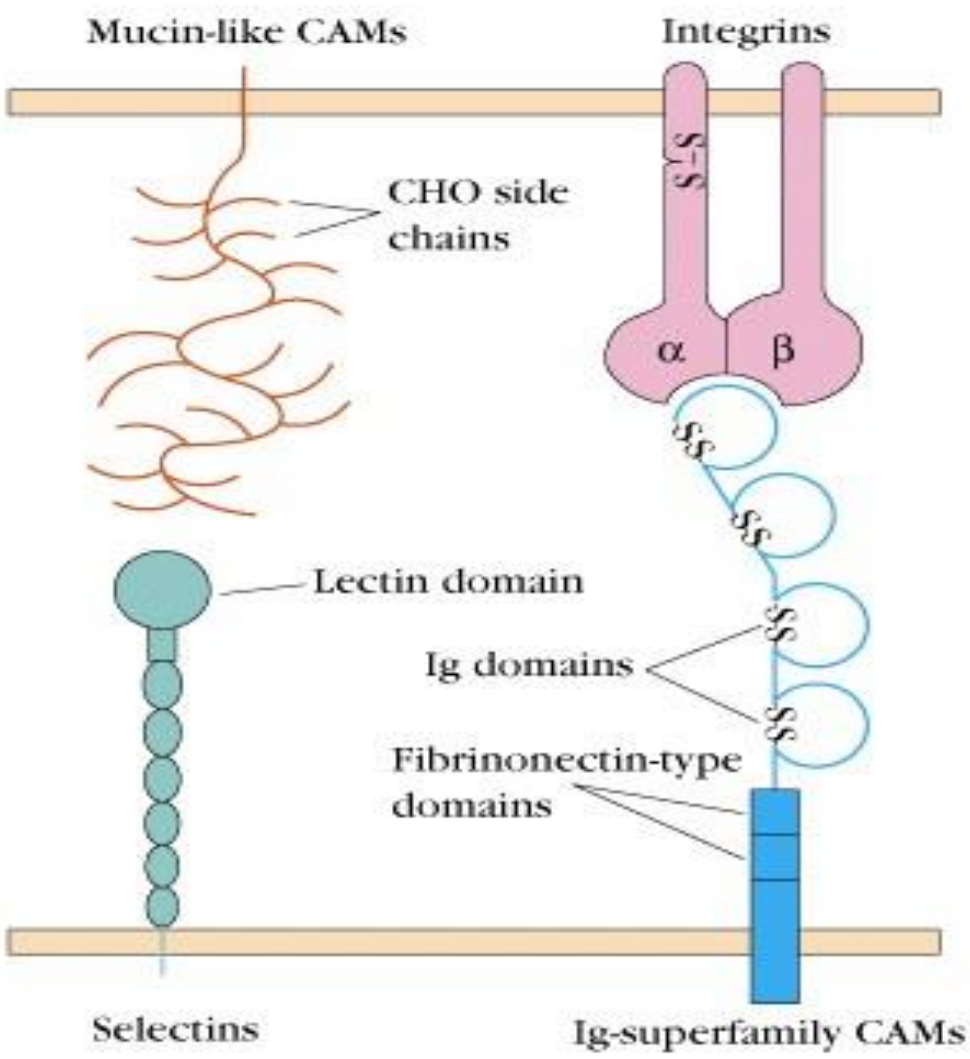


CLASSIFICATION

De multiples molécules d'adhésion ont été identifiées, on les regroupe en 5 principales classes :

- **Les intégrines.**
- **Les molécules de la superfamille des immunoglobulines.**
- **Les sélectines.**
- **Les mucines.**
- **Les cadhérines.**

MOLECULE	STRUCTURE	LIGAND
• Superfamille mmunoglobuli	(a) General structure of CAM families	grines
• Intégrines		lécules de la matrice tra-cellulaire. per famille Ig
• Sélectines		ines
• Mucines		ctines
• Cadhérines		hérines



LES SELECTINES

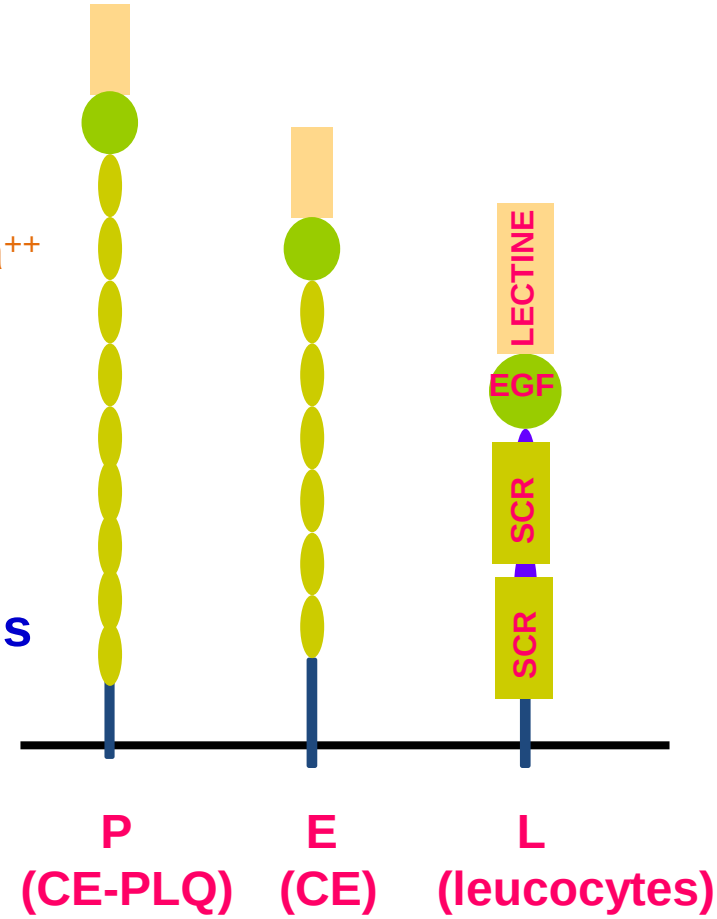
Les sélectines sont des lectines spécifiques de certains glycoconjugués qui jouent un rôle essentiel dans l'adhérence des cellules à l'endothélium vasculaire et qui contrôlent les phénomènes d'inflammation.

Glycoprotéines transmembranaires :

- **Domaine lectine like**

  Fixation d'oligosaccharides dépendante de Ca^{++}

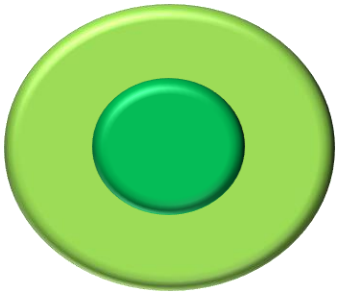
- **Domaine d'homologie avec l'EGF**
- **Séquences consensus répétées SCR**
- **se fixent à des groupements sialyl-lewis**

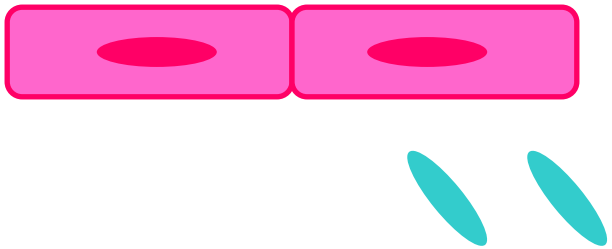


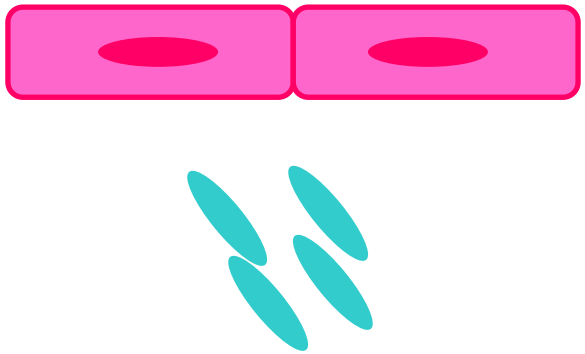
LES SELECTINES

Le ligand de toutes les sélectines comporte un même groupe sialyl-lewis, mais cette molécule ne constitue qu'une partie de la structure qui est reconnue ce explique l'existence de différences entre les différents types de sélectines. On distingue :

L-sélectine	E-sélectine	P-sélectine







Leucocytes	Cellules endothéliales	Cellules endothéliales et plaquettes

LES SELECTINES

♠ **L- Sélectine (CD 62L, MEL-14) :** → **CD34,**
→ **GlyCAM-1**
(glycosylation dependent cell adhesion molecule 1)

❖ **Retrouvés au niveau de tous les leucocytes sauf les effecteurs et les mémoires.**

❖ **Interviennent dans l'adhérence des leucocytes à l'endothélium et plus particulièrement dans celle des lymphocytes à l'endothélium des veinules post capillaires (HEV).**

❖ **L'activation des leucocytes par des substances chimiotactiques conduit à un clivage de la L-sélectine qui est libérée dans le milieu.**

LES SELECTINES

♠ E- Sélectine (CD62E, ELAM-1)

➢ Retrouvée au niveau des cellules endothéliales activées dans les sites de l'inflammation après activation par l'IL1β, TNF et/ou LPS.

➢ Elle se lie aux oligosaccharides sialylés Lewis et à la N-acétyl Lactosamine glycosylée présente sur les glycoprotéines des neutrophiles, des monocytes et de quelques cellules TCD4+ à mémoire.

♠ P- Sélectine (CD62P) ⟶ PSGL-1
(P selectine glycoprotein ligand).

➢ Retrouvée au niveau des plaquettes et cellules endothéliales activées.

LES SELECTINES

- **Les cellules endothéliales au repos n'expriment pas de sélectines.**

➢ **L'activation par l'histamine ou la thrombine entraîne en quelques minutes l'expression de P-sélectine qui est stockée dans la cellule au niveau des grains de Weib-Palade est qui va être transloquée à la membrane de la cellule.**

➢ **Cette expression ne dure que quelques dizaines de minutes.**

➢ **Au contraire, la stimulation des cellules endothéliales par l'IL-1, le TNFα ou les lipopolysaccharides entraînent la synthèse de CD62E avec une expression maximale au bout de 4 à 6 heures et qui dure jusqu'à la 24ème heure.**

CARACTERISTIQUE DES DIFFERENTES SELECTINES

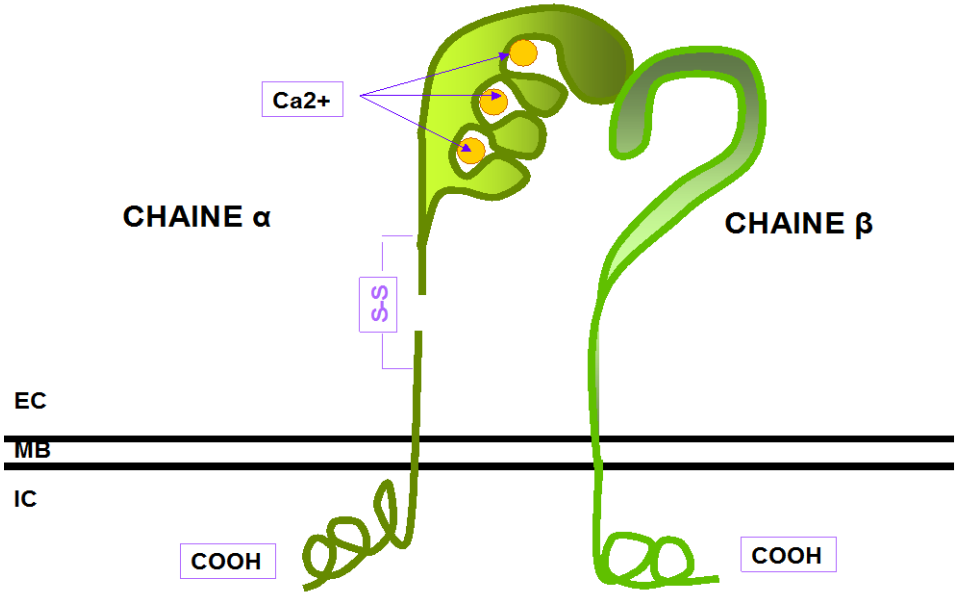
Molécules	Ligands	
	Les différents types	Expression cellulaire
P sélectines (CD62 P) expression Induite par l'histamine, thrombine	**PSGL-1**	→ **Leucocytes**
E sélectines (CD62 E) synthèse Induite par IL-1,TNFα, endotoxines	**PSGL-1** **CD 15** **CLA** **ESL-1**	→ **Leucocytes**
L sélectines (CD62 L) Constitutive	**CD34** **GLYCAM-1** **MAdCAM-1**	→ **HEV* (gg)** → **HEV* (gg)** → **HEV* (gg + plaques de Peyer)**

*** HEV = High Endothelium Vascular (haut endothelium des veinules post-capillaires)**

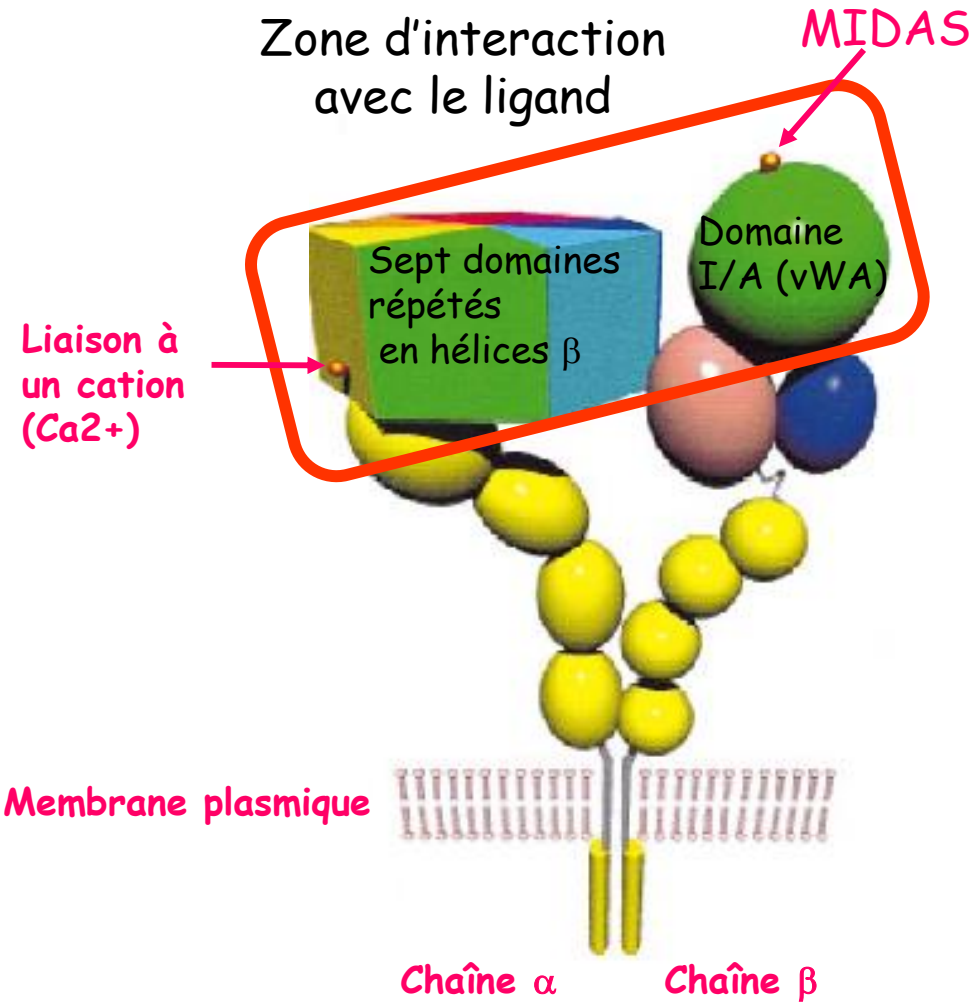
LES INTEGRINES

- **Hétérodimères (α,β)**

- **α et β interagissent de façon non covalente, α contient (3-4) sites de fixation des cations bivalents (Ca^{++},Mg^{++}) nécessaires pour l'interaction avec le ligand**



Structure des intégrines



Domaine extracellulaire:
Interaction avec le ligand

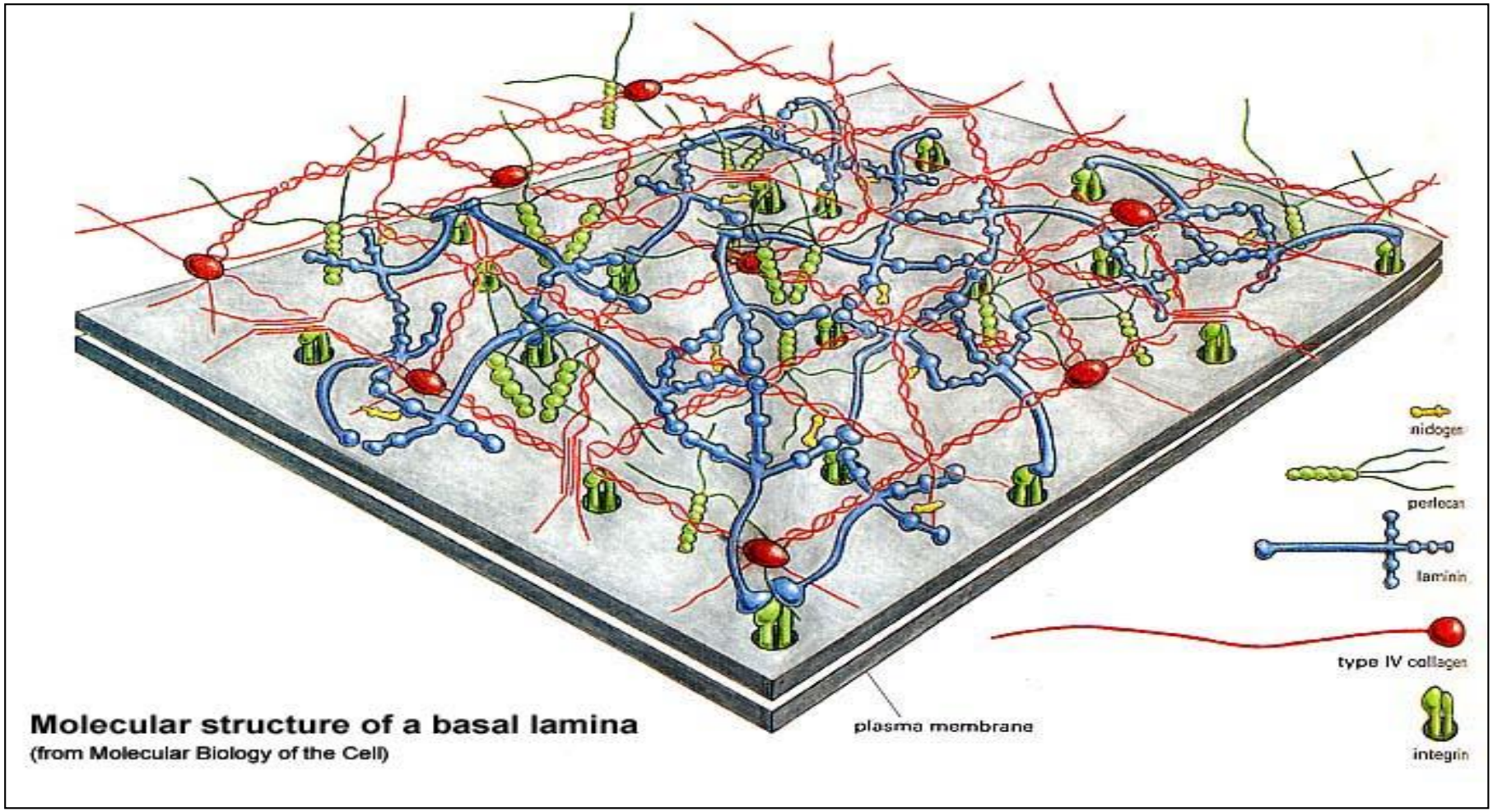
Domaine transmembranaire:
Ancrage dans la membrane plasmique

Domaine cytoplasmique:
Interaction avec protéines de signalisation et du cytosquelette via la sous-unité β

Humphries, Biochemical Society, 2000

LES INTEGRINES

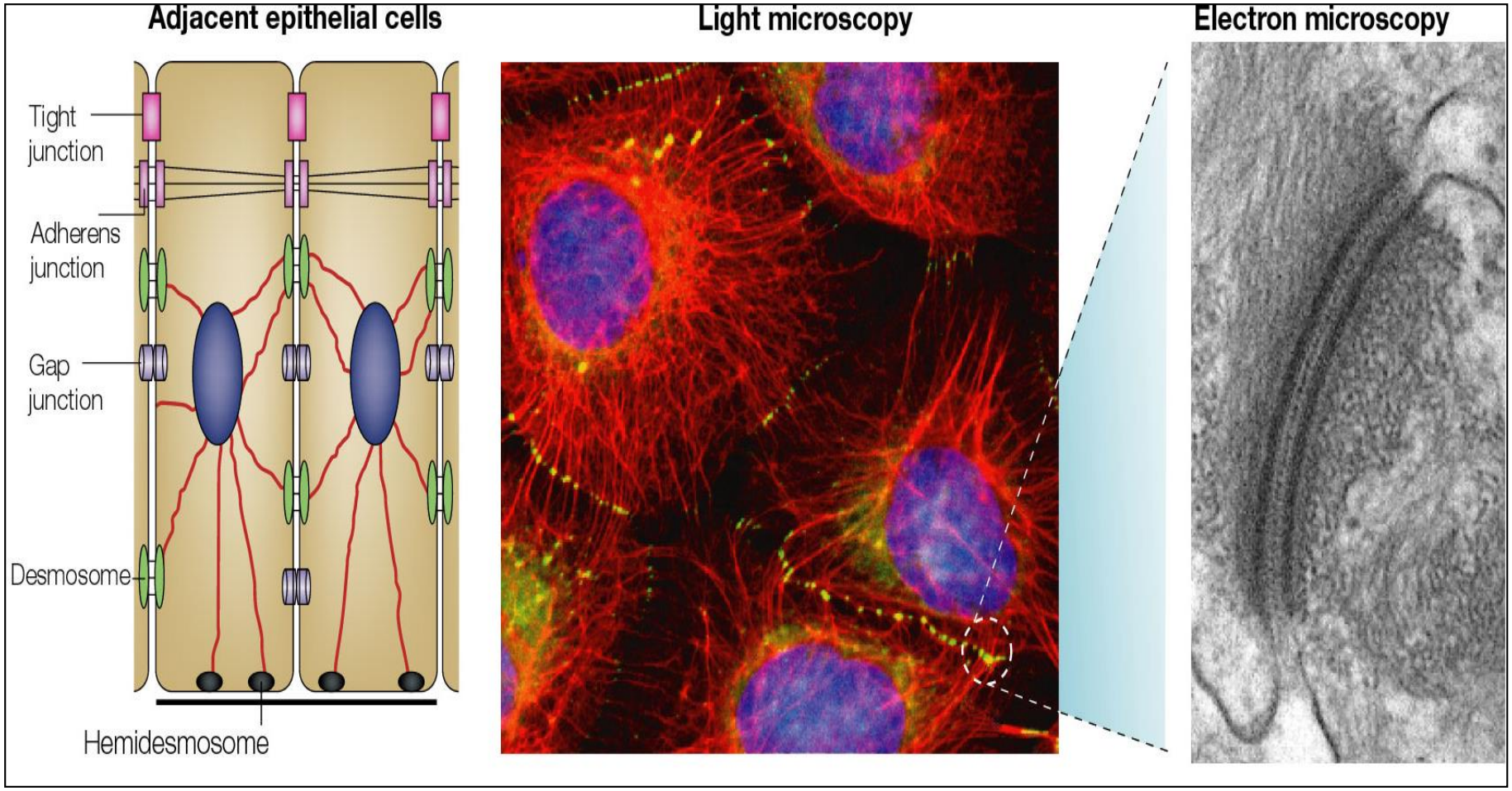
- **Rôle essentiel dans l'adhérence intercellulaire et dans l'adhérence a la matrice extracellulaire mais aussi la migration transendothéliale au cous de la réaction inflammatoire.**



Molecular structure of a basal lamina
(from Molecular Biology of the Cell)

LES INTEGRINES

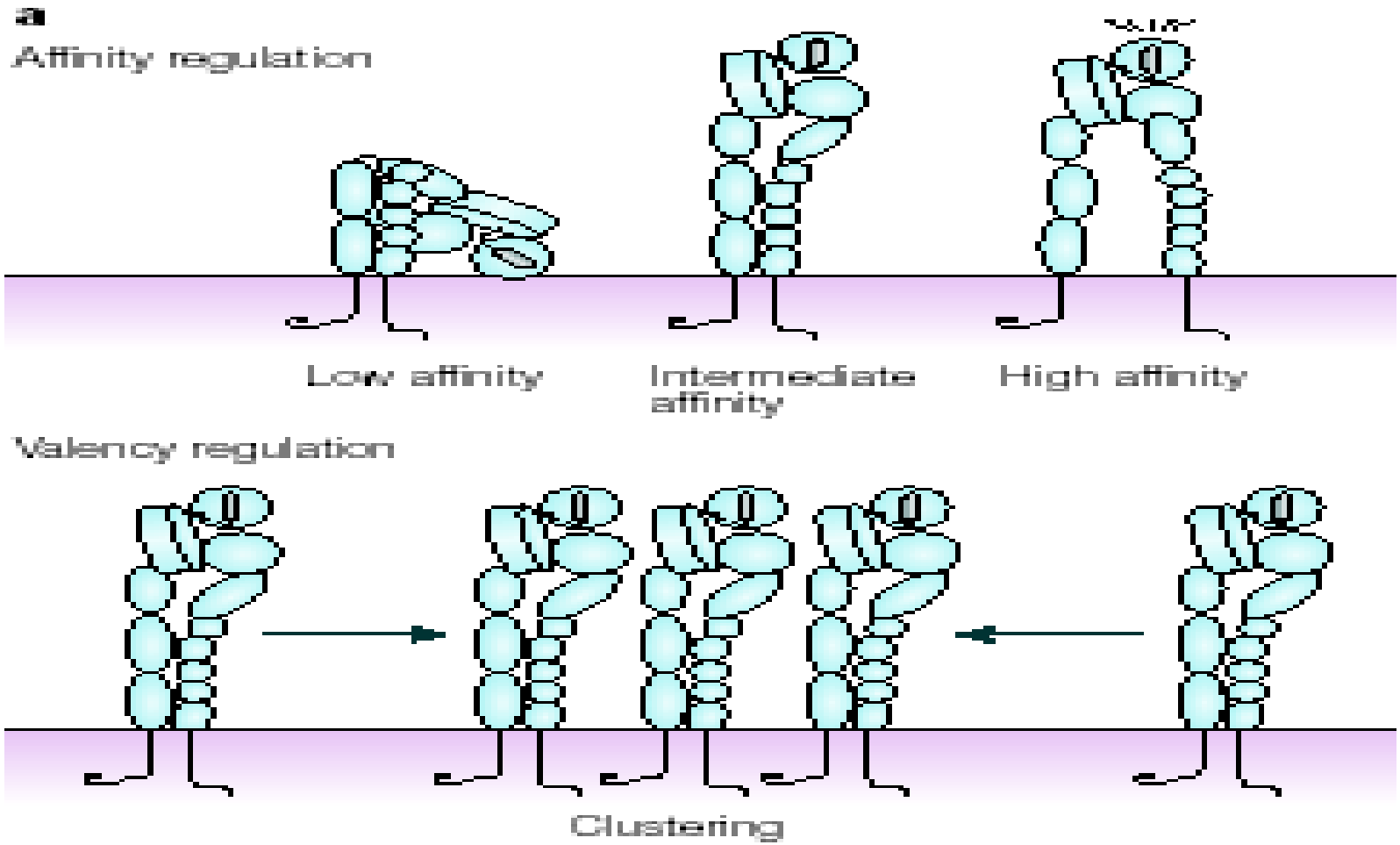
- **Rôle essentiel dans l'adhérence intercellulaire et dans l'adhérence a la matrice extracellulaire mais aussi la migration transendothéliale au cous de la réaction inflammatoire.**



LES INTEGRINES

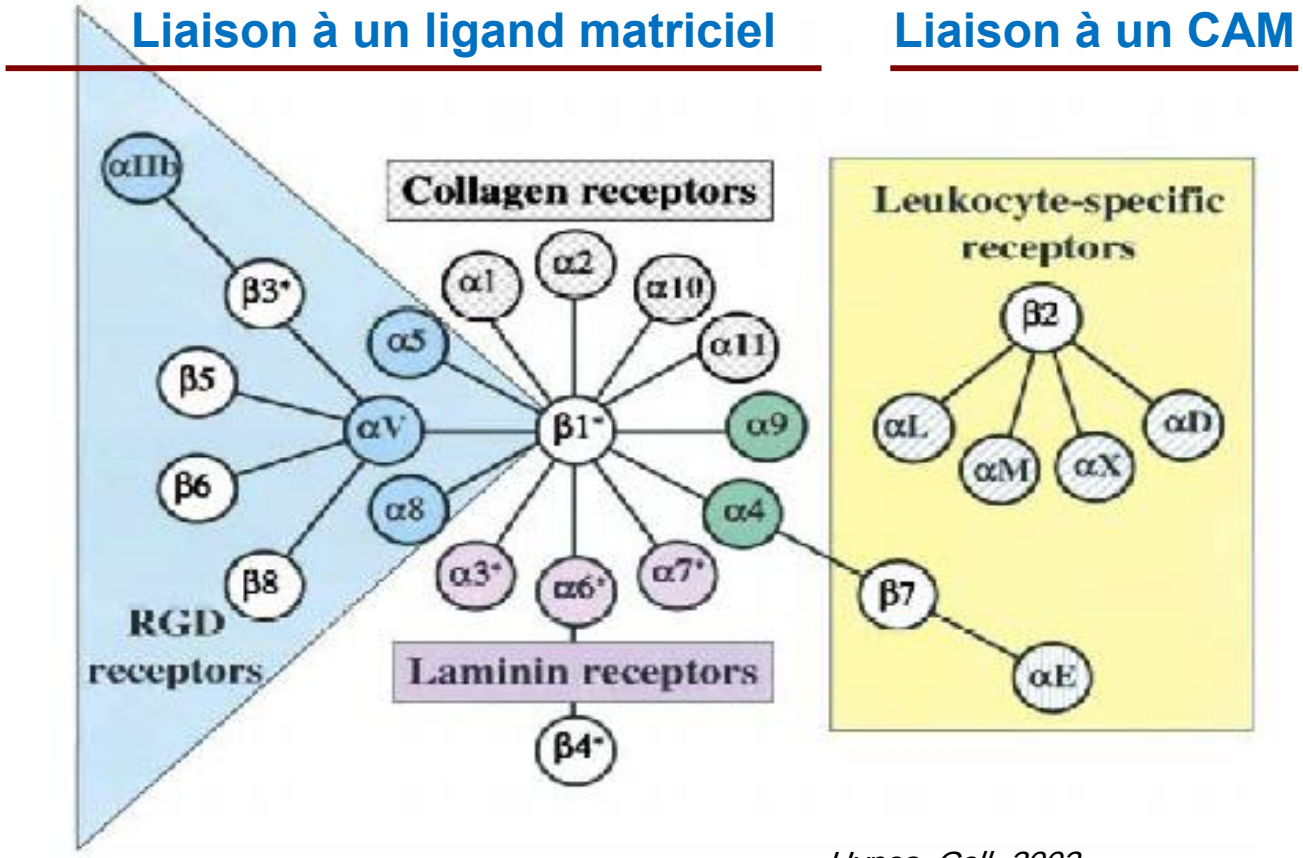
♣ **faible affinité pour le ligand quand la cellule est au repos,**

♣ **augmentation de l'affinité après activation: chimiokines +++.**



Famille des intégrines

8 sous-unités β, 18 sous-unités α: 24 intégrines



Hynes, Cell, 2002

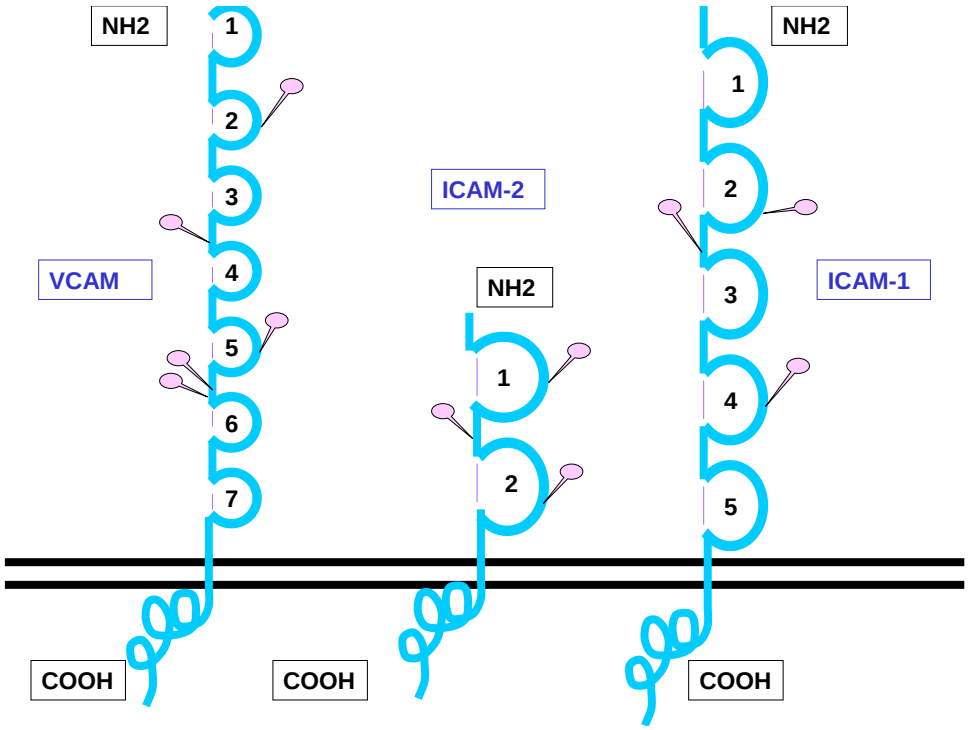
CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES FAMILLES D'INTEGRINES

Famille		Désignation		Ligands	Distribution
β1 (CD29) + α (CD49)	A1	CD49a / CD29	VLA 1	Co,Lm	→ T, B, Mono
	A2	CD49b / CD29	VLA 2	Co,Lm	→ T, NK, Mono, Pl
	A3	CD49c / CD29	VLA 3	Fn, Co,Lm	→ Mono, Tc, LAK
	A4	**CD49d / CD29**	**VLA 4**	**Fn, VCAM-1**	**→ Mono, T, B**
	A5	CD49e / CD29	VLA 5	Fn	→ T, Mono
	A6	CD49f / CD29	VLA 6	Lm	→ T, Mono, PL, End
β2 (CD18) + α (CD11)	αL	**CD11a / CD18**	**LFA1**	**ICAM1,2,3**	→ T, B, Mono, PN, → T, B, Mono
	αM	CD11b / CD18	CR3	C3bi, Fn	→ Mono/Mc, NK, PN
	αX	CD11c / CD18	CR4	C3bi, Fb	→ Mono, NK, PN
β3 (CD61) + α (CD41/CD51)	αIIb	CD41/CD61		Fn, Fb, Vwf	→ Pl
	Av	CD51/CD61		Fn, vWF, Vn	→ Pl, Mono, End, B
β7	A4			MadCaM, Fn, VCAM-1	

LA SUPERFAMILLE DES Ig

Glycoprotéines membranaires :

- ♣ Domaines Ig like
- ♣ Richesse en cysteines
- ♣ interagissent avec les intégrines



CARACTERISTIQUES DES PRINCIPALES SFIg

Molécules	Distribution	Ligands
ICAM-1 (CD54)	→ CE activées → PNN, Macrophages, lympho	→ LFA-1 → CD18/CD11b
ICAM-2 (CD102)	→ CE , plq	→ LFA-1
ICAM-3(CD50)	→ CPA → Absent sur CE	→ LFA-1
VCAM-1(CD106)	→ CE activées	→ VLA 4
MadCAM-1	→ HEV (muqueuses)	→ A4β7
PECAM-1(CD31)	→ CE, Plaq, Mo,PN	→ CD31

MOLECULES D'ADHESION ET INFLAMMATION

LA RÉACTION INFLAMMATOIRE (RI) :

- **Réponse à une agression tissulaire d'origine :**

  - **EXOGÈNE** → infection, traumatisme
  - **ENDOGÈNE** → tumorale, immunologique

- **Mettant en jeu :**

  - **DES CELLULES :**
    - les polynucléaires neutrophiles
    - les monocytes et macrophages
    - les cellules lymphoïdes

  - **DES FACTEURS SOLUBLES :**
    - **des médiateurs solubles** appartenant aux systèmes de la coagulation- fibrinolyse, des kinines, et du complément
    - **des cytokines pro-inflammatoires** (monocytes, macrophages)
    - **des médiateurs lipidiques** (polynucléaires, mastocytes)

↓

Elimination de l'agresseur
Sauvegarde de l'intégrité de l'organisme

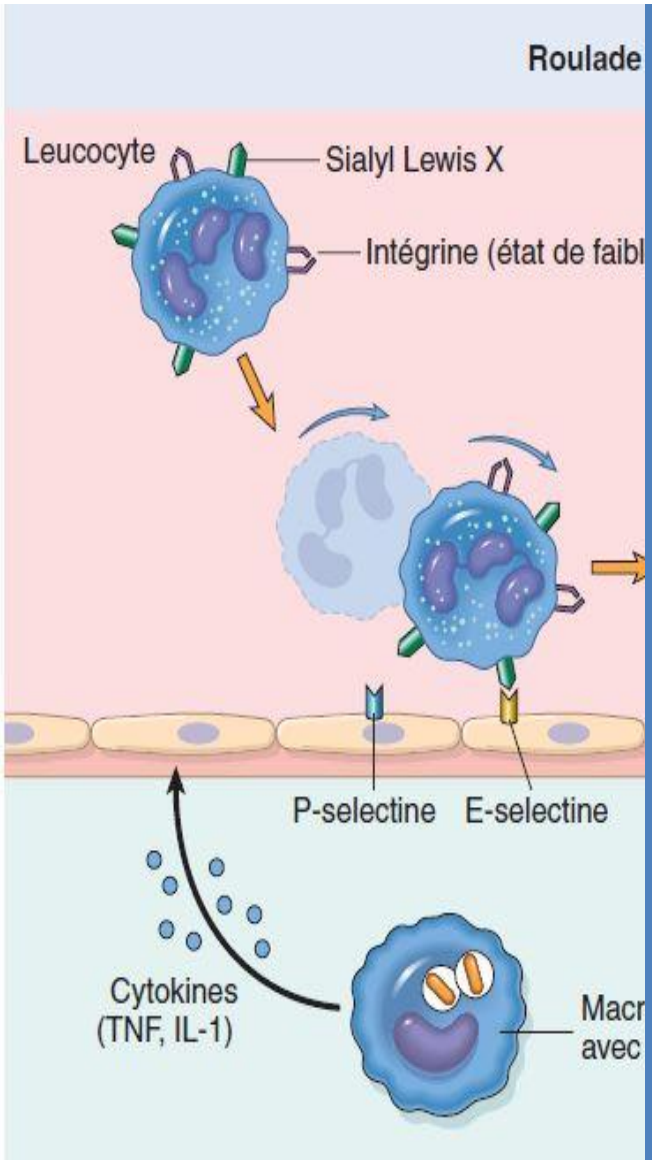
Pour que les leucocytes exercent leurs fonctions de défense → 3 conditions fondamentales :

1. **Attraction des leucocytes au niveau du tissu agressé = élément essentiel pour l'inflammation et la réponse de l'hôte à l'infection → chimiotactisme exercé par :**
   - **Chimiokines = cytokines chimio attractantes**
   - **Autres facteurs chimioattractants libérés au cours des phases d'initiation et d'amplification de la RI**

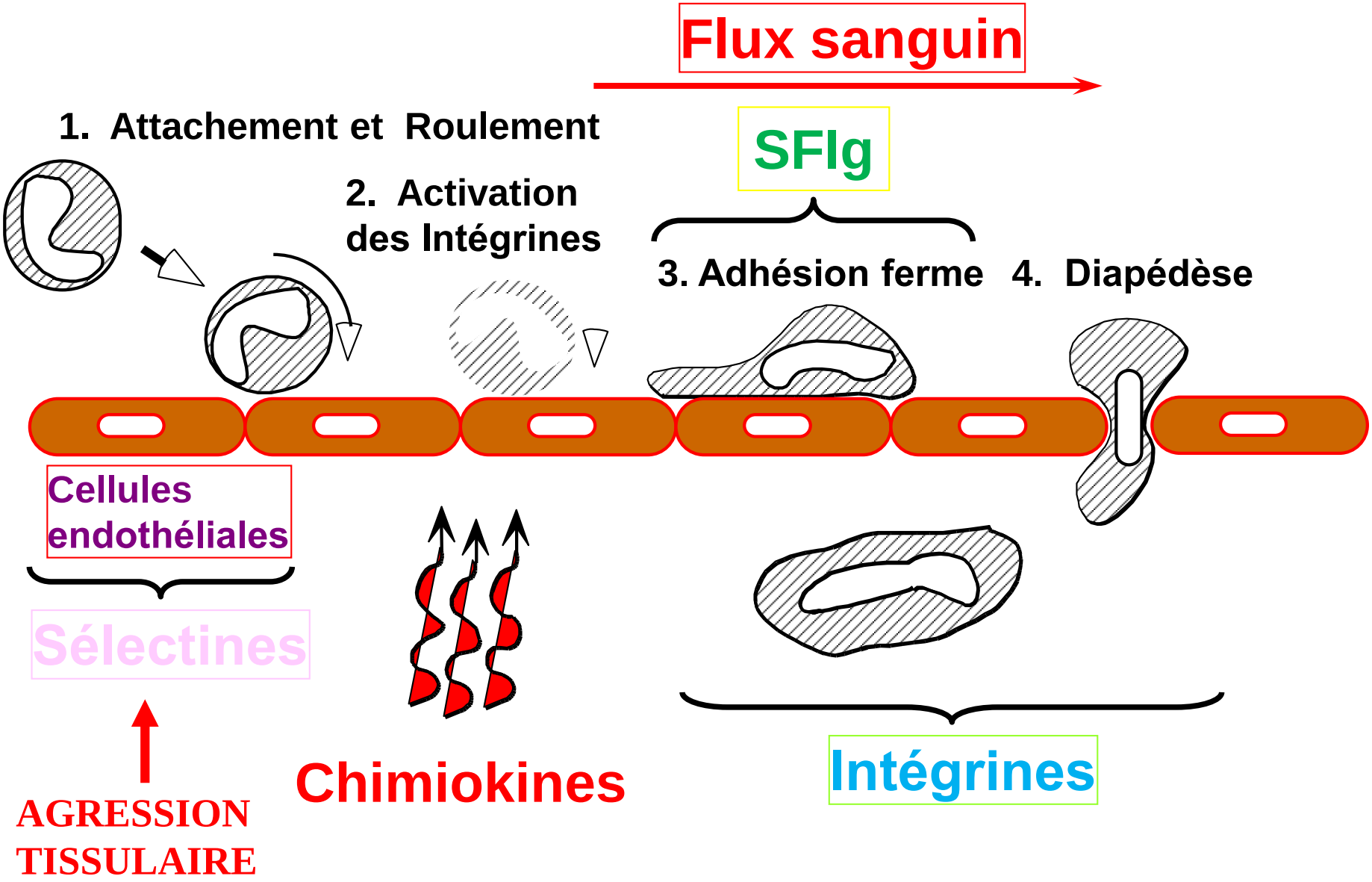
2. **Activation des cellules de l'inflammation médiée par :**
   - **IL1, TNFα**
   - **Chimiokines**
   - **Facteurs chimioattractants**

3. **Migration transendothéliale nécessitant les molécules d'adhérence cellulaire :**
   - **Sélectines**
   - **Intégrines**
   - **Superfamille des Ig**

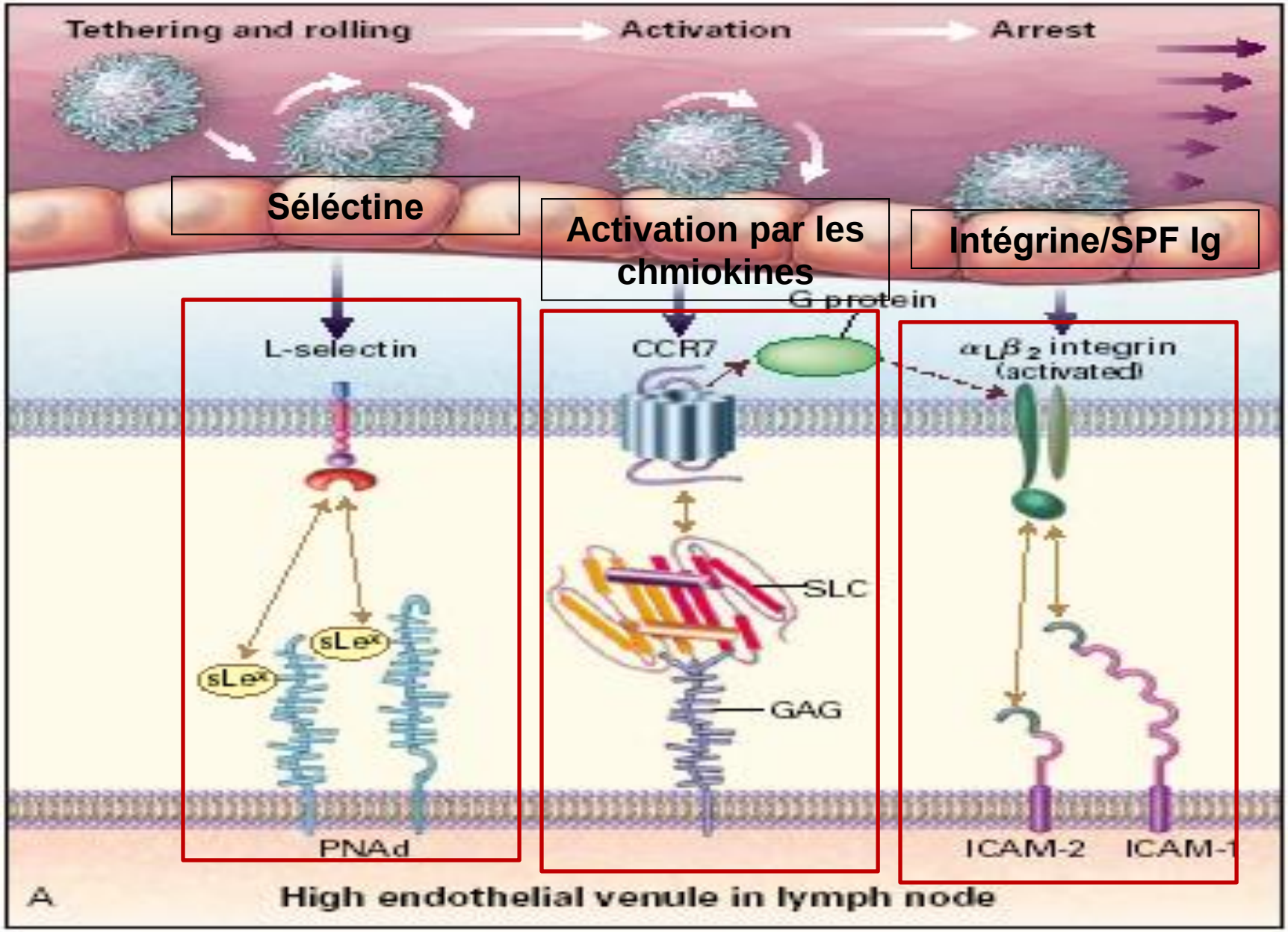
CHIMIOKINES : mode d'action
Migration des leucocytes lors de la réaction inflammatoire



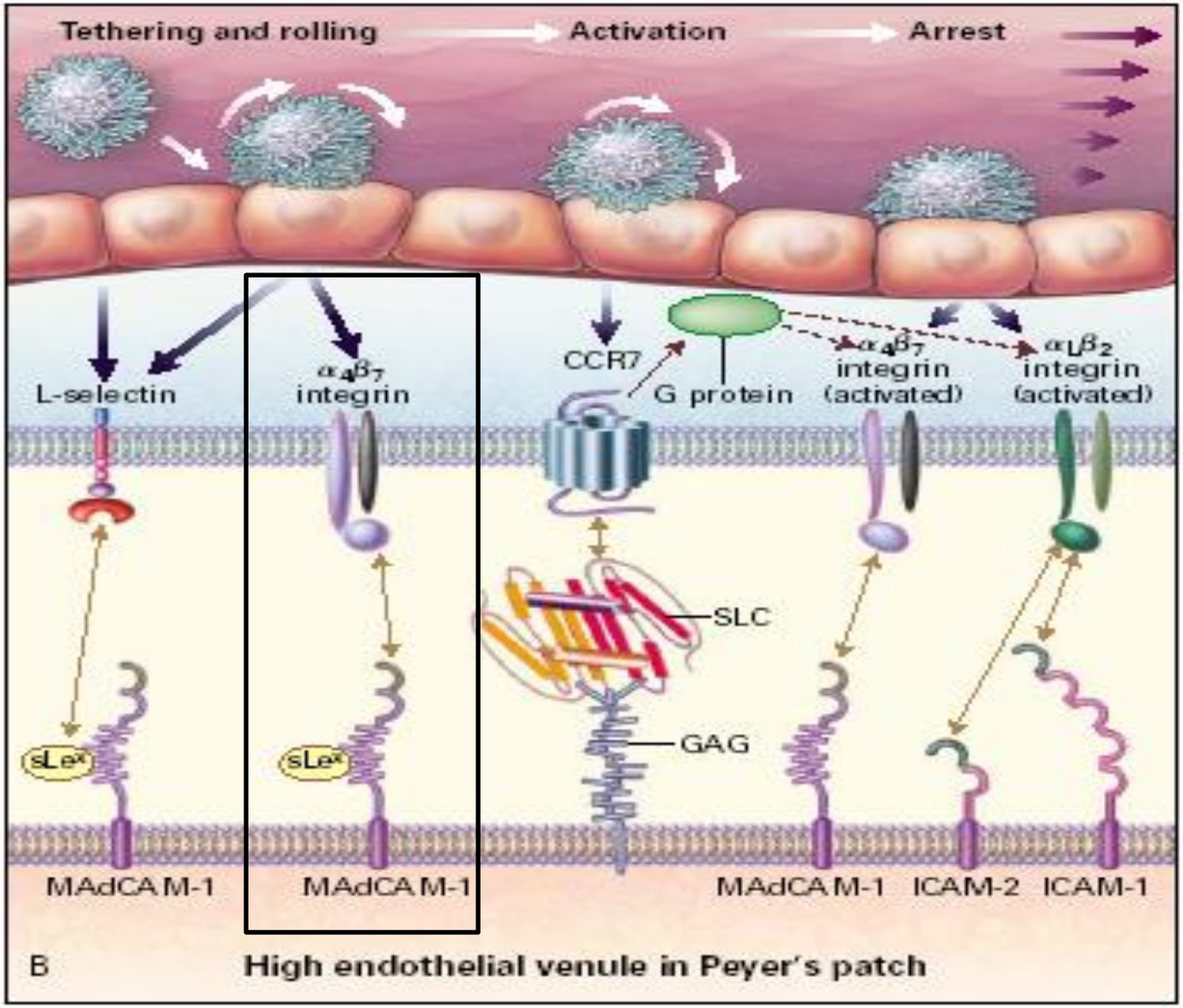
Les différentes étapes de l'extravasation des leucocytes



MIGRATION DES LT NAIFS VERS LES GANGLIONS



MIGRATION DES LT NAIFS VERS LES P.PEYER



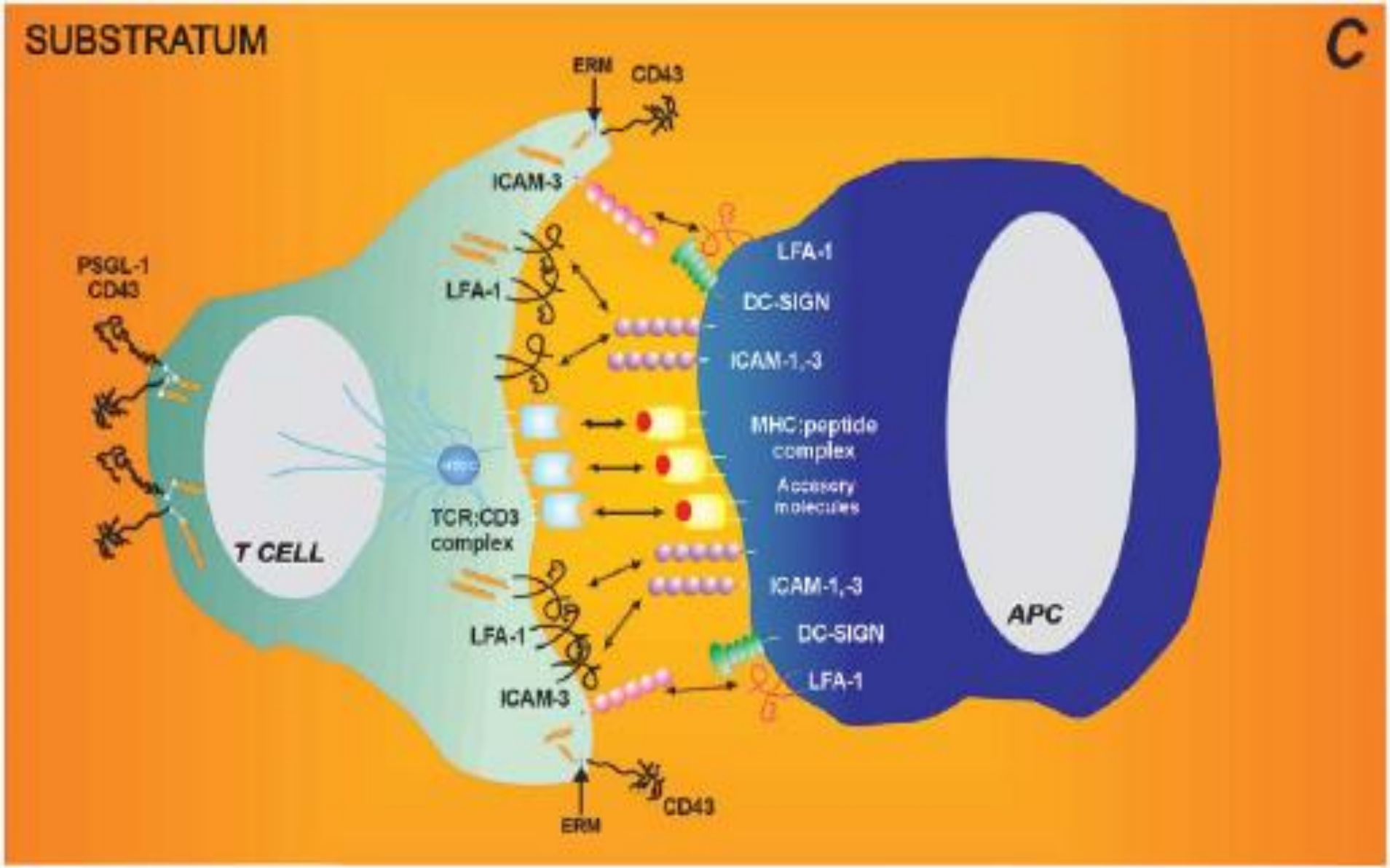
LT naifs :

- **L selec**
- **α4β7**

LT effecteurs :

- **α4β7**

MOLECULES D'ADHESION ET SYNAPSE IMMUNOLOGIQUE



Pathologies associées aux intégrines (1)

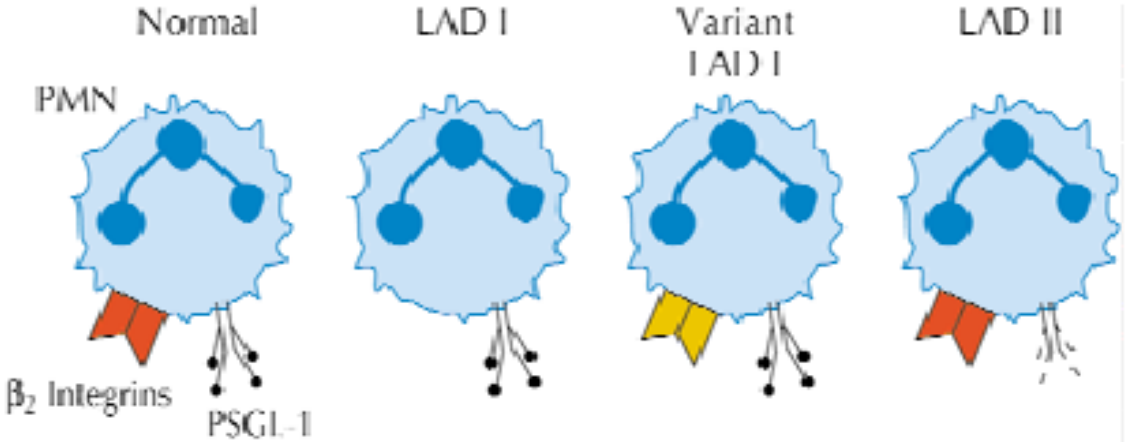
- LAD (leukocyte adhesion deficiency):

  -défaut de recrutement aux sites d'infection des monocytes ou des neutrophiles

  -mutations dans le gène codant pour la sous-unité β2 des intégrines: LAD I

  -inhibition de l'expression de β2: LADI

  -ou expression d'une forme de β2 qui n'est pas présente à la membrane plasmique ou ne peut pas conduire le signal : LAD I variant



β_2 Integrins	Present	Absent	Defective	Normal
Selectin ligand (PSGL-1)	Present	Normal	Normal	Defective

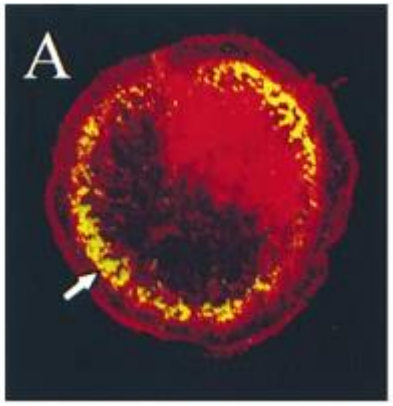
Bunting, Curr Opinion Hematol, 2002

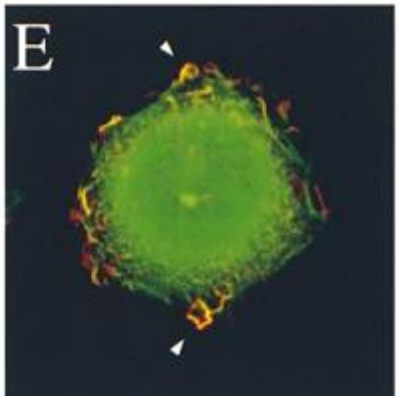
Pathologies associées aux intégrines (2)

- Cancers:

- Changement de localisation subcellulaire

ex: l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ (marquage en jaune) dans une lignée de carcinome squameux





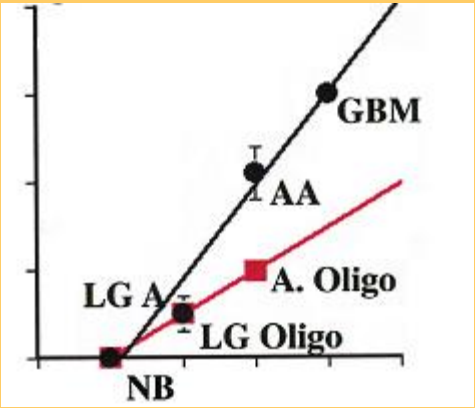
Rabinovitz, JCB, 1999

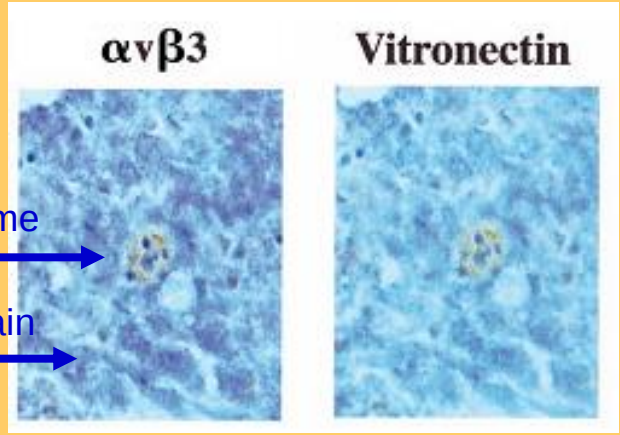
-Changement du répertoire des intégrines

(inhibition des intégrines qui maintiennent les cellules attachées à la membrane basale et expression des intégrines qui permettent invasion, ..)

Ex: l'intégrine $\alpha v\beta 3$ exprimée dans les glioblastomes (GBM) mais pas dans le cerveau sain (NB)

Intégrine $\alpha v\beta 3$





Bello, Neurosurgery, 2001