

**Université de Sétif**

**Faculté de médecine**

**Département de médecine**

**Cours d'immunologie**

# **Les molécules d'adhésion cellulaire**

**2<sup>ème</sup> année médecine**

**Année universitaire : 2019/2020**

## **I. INTRODUCTION :**

Les mêmes molécules qui relient ensemble nos tissus, les molécules d'adhésion cellulaire (**CAMs** de **Cell Adhesion Molecules**), peuvent être utilisées par les cellules du système immunitaire (les leucocytes en majorité) pour circuler entre le sang et les tissus périphériques d'une part et le sang et les organes lymphoïdes secondaires d'autre part. Pour que les leucocytes circulants pénètrent dans un tissu inflammatoire ou des organes lymphoïdes périphériques, ils doivent adhérer aux cellules endothéliales qui bordent les parois des vaisseaux sanguins puis passer entre ces cellules endothéliales ; ce processus est appelé extravasation.

## **II. CLASSIFICATION ET STRUCTURE DES MOLECULES D'ADHESION CELLULAIRE :**

### **Les sélectines :**

Les sélectines sont des glycoprotéines membranaires qui ont un domaine distal semblable à une lectine, ce qui permet à ces molécules de se lier à des groupes glucidiques spécifiques. Les sélectines entrent essentiellement en interaction avec des parties glucidiques sialylées, appelées sialyl-Lewis<sup>x</sup>, qui sont souvent liées à des molécules semblables à des mucines.

La famille des sélectines inclut trois molécules :

- L sélectines (CD62L) exprimés constitutivement sur les leucocytes.
- E sélectines (CD62E) exprimés sur les cellules endothéliales après une stimulation secondaire à une réaction inflammatoire (les cytokines proinflammatoires : IL-1 et TNF- $\alpha$ )
- P sélectines (CD62P) exprimés sur les plaquettes et les cellules endothéliales. Les P sélectines sont stockés dans des granules appelées corps de Weibel-Palade dans les cellules endothéliales. Sous l'effet des signaux inflammatoires (l'histamine et la thrombine), les P sélectines vont être exportés à la surface des cellules endothéliales.

### **Les mucines :**

Les mucines constituent un groupe de protéines riches en sérine et en thréonines qui sont très fortement glycosylées. Leur structure étirée leur permet d'exposer des ligands sialylés (sialyl-Lewis<sup>x</sup>) et des carbohydrates sulfatés permettant la fixation des lectines.

- Les mucines exprimés sur les leucocytes : PSGL-1, CD 15, CLA, ESL-1 interagissent avec les E sélectines et les P sélectines (PSGL-1 seulement).
- Les mucines exprimées sur les cellules endothéliales : CD34, GLYCAM-1 et MAdCAM-1 qui sont exprimés uniquement sur les veinules post capillaires des ganglions et des plaques de Peyer (pour MAdCAM-1). Les ligands de ces mucines sont les L sélectines.

## Les intégrines

Les intégrines sont des protéines hétérodimériques, constituées d'une chaîne  $\alpha$  et une chaîne  $\beta$ , qui sont associées de façon non covalente au niveau de la surface cellulaire. Les intégrines sont classés sur la base de l'utilisation d'une sous unité  $\beta$  commune.

Les leucocytes expriment d'une façon spécifiques les intégrines de la famille  $\beta 2$  (ou intégrines CD18), ainsi que d'autres intégrines partagées avec d'autres types cellulaires. Les intégrines exprimés sur les leucocytes interagissent avec les molécules d'adhésion de la superfamille des immunoglobulines. Les intégrines exprimés sur les leucocytes sont :

- CD11/CD18 ( $\alpha L \beta 2$ , LFA-1) exprimé sur les leucocytes
- CD18b/CD18 (Mac-1) exprimé sur les monocytes, les neutrophiles et les macrophages
- CD49d/CD29 ( $\alpha 4 \beta 1$ , VLA-4) exprimé sur les lymphocytes et les monocytes
- $\alpha 4 \beta 7$  exprimé sur les lymphocytes intestinaux

Les intégrines à leur état natif ne sont pas fonctionnelles, elles subissent des changements de conformation, désignés « activation », ce qui permet à la molécule d'interagir avec une forte affinité avec ses ligands.

Les chimiokines sont de puissants activateurs des intégrines, cette activation se fait par deux mécanismes complémentaires :

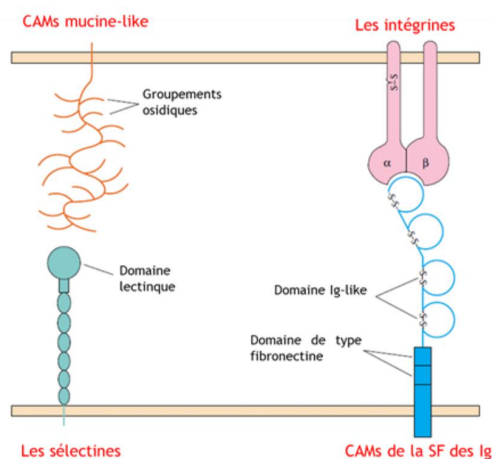
- Mobilité latérale de l'hétérodimère, favorisant une accumulation des intégrines dans une petite zone de la surface cellulaire. Le processus est dénommé : **clustering**. Dans ce cas, l'ensemble des liaisons de faible énergie mais concentrées dans une zone limitée, favorise une forte liaison de l'ensemble (augmentation de l'avidité).
- Les intégrines augmentent leur affinité pour leurs ligands par un changement dans leur structure tridimensionnelle.

## Les molécules de la superfamille des immunoglobulines :

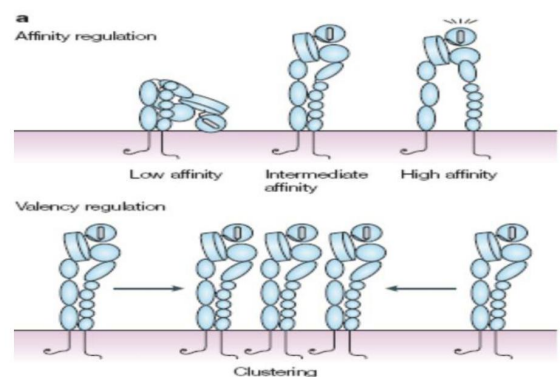
Diverses molécules d'adhésion contiennent un nombre variable de domaines de type immunoglobulinique et sont donc classées dans la superfamille des immunoglobulines. Appartiennent à ce groupe :

- ICAM-1 (CD54) : exprimé sur les leucocytes (CD et lymphocytes) et faiblement sur les cellules endothéliales au repos, mais son expression est fortement augmentée au bout de plusieurs heures sous l'effet de diverses cytokines (IL-1, TNF $\alpha$  ou IFN $\gamma$ ). Les ligands d'ICAM-1 sont les intégrines  $\beta 2$  exprimés sur les leucocytes (CD11a/CD18 et CD11b/CD18)
- ICAM-2 (CD102) : n'est pas exprimé sur les leucocytes, mais elle est naturellement fortement exprimé sur les cellules endothéliales au repos et son expression n'est pas augmentée par l'activation. Le ligand de ICAM-2 est l'intégrine CD11a/CD18 (LFA-1). Il est intéressant de noter que l'affinité de ICAM-2 pour LFA-1 semble plus faible que celle de ICAM-1.

- ICAM-3 (CD50) est exprimé que sur les leucocytes, il n'est pas exprimé sur les cellules endothéliales. Son ligand est l'intégrine CD11a/CD18 (LFA-1).
- VCAM (CD106) est absent de la surface des cellules endothéliales au repos, mais ces dernières sont capables, sous l'effet de l'IL-1 et du TNF, d'augmenter son expression avec un maximum au bout de 6 à 12 h. Le ligand de VCAM est l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  (VLA4) et qui fixe aussi, mais faiblement, l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ .
- MAAdCAM-1 possède à la fois des domaines de type immunoglobuliniques et des domaines mucine-like. Cette molécule est exprimé sur les l'endothélium des muqueuses et dirige l'entrer des lymphocytes dans les muqueuses. Elle se lie à l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  par son domaine de type immunoglobuline et à la sélectine L (CD62L) par son domaine mucine-like.
- PECAM-1 (CD31) est trouvé à la surface des leucocytes (neutrophiles, monocytes et une population des lymphocytes T) et dans les complexes jonctionnels des cellules endothéliales. Cette molécule permet des liaisons homotypiques (PECAM-1/PECAM-1).



**Les molécules d'adhésion cellulaire.**



**Activation des intégrines**

### III. **FONCTIONS BIOLOGIQUES DES MOLECULES D'ADHESION CELLULAIRE :**

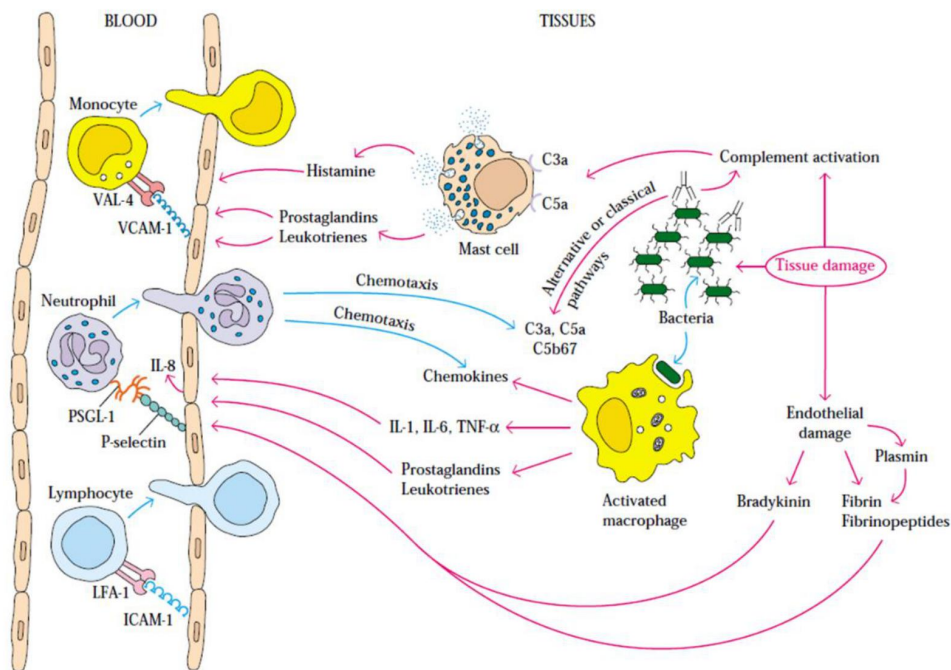
#### 1. **Extravasation des leucocytes :**

L'extravasation des leucocytes vers les tissus est un phénomène négligeable en dehors des conditions inflammatoires ; un cas particulier de l'extravasation dans les conditions non inflammatoires est représenté par l'extravasation des lymphocytes naïfs du sang vers les organes lymphoïdes secondaires (les ganglions, la rate, les plaques de Peyer etc.).

#### ➤ **Extravasation des leucocytes dans les conditions inflammatoires :**

Lorsqu'une réponse inflammatoire se développe, diverses cytokines, ainsi que d'autres médiateurs de l'inflammation, agissent sur les vaisseaux sanguins locaux, induisant alors une expression accrue des molécules d'adhésion des endothéliums. On dit alors que l'endothélium est activé ou inflammatoire. Les leucocytes (les granulocytes, monocytes et T effecteurs/mémoires, les

lymphocytes naïfs ne sont pas impliqués) doivent reconnaître l'endothélium activé et y adhérer suffisamment fort pour qu'ils ne soient pas emportés par le sang circulant.



Les leucocytes liés doivent ensuite pénétrer à travers la couche endothéliale et migrer dans le tissu sous-jacent. Le processus d'extravasation des leucocytes peut être divisé en quatre étapes successives :

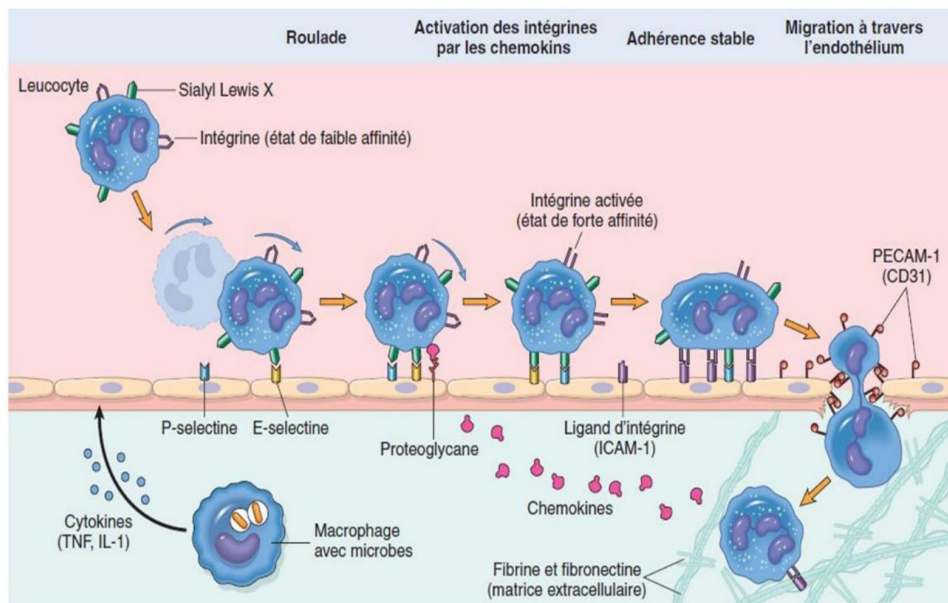
- **Roulement** via les sélectines : les leucocytes s'attachent de façon lâche à l'endothélium par une interaction de faible affinité carbohydrates-sélectines. Lors d'une réponse inflammatoire, des cytokines (IL-1, TNF- $\alpha$  et IL-4) et d'autres médiateurs (histamine et thrombine) agissent sur l'endothélium local en induisant l'expression des E et P-sélectines. Ces dernières se lient aux molécules d'adhésion mucine-like de la membrane des leucocytes. Cette interaction attache brièvement le leucocyte à la cellule endothéliale, mais la force tangentielle du sang circulant détache rapidement le leucocyte. Les molécules sélectines d'une autre cellule endothéliale fixent à nouveau le leucocyte ; ce processus se répète de telle façon que le leucocyte culbute le long de l'épithélium ; ce type de liaison est appelé roulement « **rolling** ».

- **Activation** grâce à un stimulus par des chemoattractants : le processus de roulement ralentit la cellule suffisamment longtemps pour permettre des interactions entre les chimiokines présentées à la surface de l'endothélium et leurs récepteurs sur les leucocytes. Les chimiokines variées fixées sur l'endothélium et le répertoire de récepteurs de chimiokines sur les leucocytes fournissent une certaine spécificité dans le recrutement des leucocytes. Les chimiokines entraînent un changement de conformation et un rassemblement des intégrines sur les leucocytes.

- **Arrêt et adhésion ferme** médié par la liaison des intégrines avec les membres de la famille des immunoglobulines : les intégrines activées interagissent avec les molécules d'adhésion de la superfamille des Ig exprimés sur l'endothélium activé. Cette interaction est de forte affinité et

entraîne un arrêt du leucocyte en diminuant la probabilité du leucocyte d'être entraîné par le sang circulant.

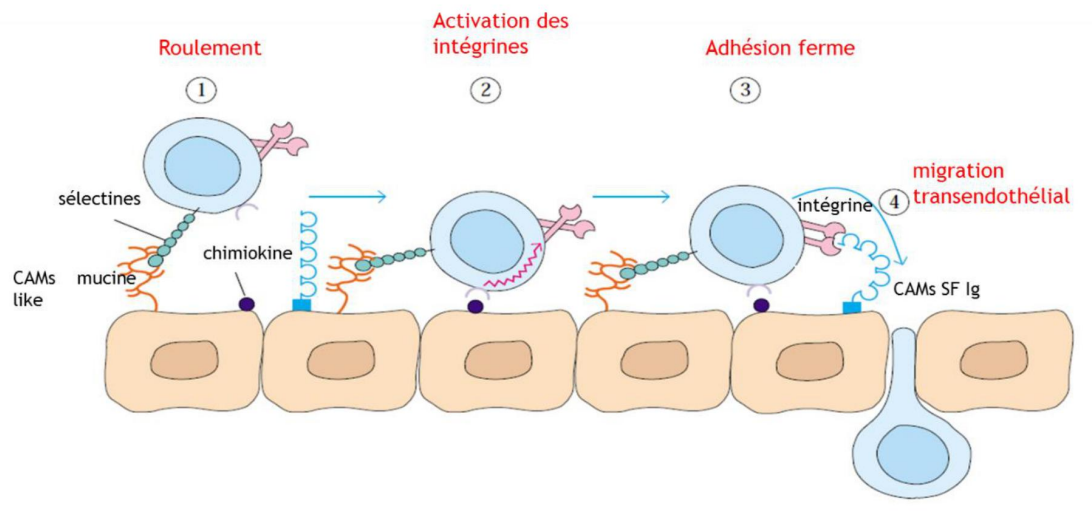
- **Migration transendothéliale** : ceci est accompli par une liaison homotypique entre les molécules d'adhésion PECAM-1 exprimés par le leucocyte et l'endothélium, et le leucocyte passe à travers deux cellules endothéliales.



➤ **Extravasation des lymphocytes naïfs :**

Les lymphocytes naïfs patrouille tous le corps à la recherche de l'antigène vis-à-vis duquel sont spécifique. Ils circulent entre le sang et les organes lymphoïdes secondaires qui sont le siège de l'initiation de la réponse immunitaire adaptative.

Le processus d'extravasation des lymphocytes naïfs vers les organes lymphoïdes secondaires est semblable à celui qui se produit lors de l'extravasation des leucocytes vers le site inflammatoire. Il comprend les quatre étapes de contact et de roulement, d'activation, d'arrêt et d'adhésion et, finalement de migration transendothéliale. Mais, il existe quelques différences ; en effet, le lymphocyte exprime fortement des sélectines mais faiblement les intégrines, donc son arrêt ne peut se faire que sur des structures de l'endothélium particulière appelées l'endothélium haut vasculaire des veinules poste capillaires qui contiennent des cellules endothéliales cuboïdes et hautes. A l'état physiologique, ces structures ne sont observées que dans les organes lymphoïdes secondaires. Au niveau de ces structure le flux sanguin est très ralenti ce qui permet la fixation des lymphocytes naïfs même si elles n'ont pas assez d'intégrines à leur surface.



## 2. Interactions immunitaires :

La molécule superfamille des Ig (CD2) et l'intégrine LFA-1 sont des molécules d'adhésion exprimés sur la surface des lymphocytes T, qui lient les molécules LFA-3 et ICAM-1/ICAM-3 sur les cellules présentatrices et plusieurs cellules cibles des T CD8+ cytotoxiques.

L'interaction du TcR et les complexes HLA/peptides faible affinité. Le lymphocyte T scan la surface des CPA et les cellules effectrices, cette interaction est faible. Mais si le T reconnaît sa cible, une maturation de LFA-1 se produit sur la membrane du lymphocyte T permettant un contact plus prolongé avec la CPA ou la cellule cible. C'est le cas de l'interaction de :

- CPA avec les lymphocytes T naïfs et effecteurs.
- L'interaction du lymphocyte Th0 ou Th2 avec le lymphocyte B.
- L'interaction du lymphocyte T CD8+ cytotoxique avec la cellule cible.