



RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

UE PL2.8 : BPC 11/12

Date : 14/10/20

Enseignant : M.Aksam MERCHED

Plage horaire : 10h30-12h30

N°ISBN : 978-2-37366-080-7

Ronéistes

CHARRIER Karl – karlcharrier42@gmail.com

GARNAUD Lola – garnaud.lola@orange.fr

Interaction des cellules avec leur environnement

Plan du cours :

I - Les jonctions intercellulaires

A - Plasmodesme chez les végétaux

B – Les jonctions serrées chez les cellules animales

C – Les jonctions communicantes/GAP jonctions

D – Les jonctions adhérentes/desmosomes/hémidesmosomes

II – Les interactions cellulaires

A - L'adhérence cellulaire

B – La famille des immunoglobulines (Ig-CAM)

C – Les cadhérines

D – Les intégrines

E – Les sélectines et mucines

III – Adhérence cellulaire et son rôle dans l'inflammation

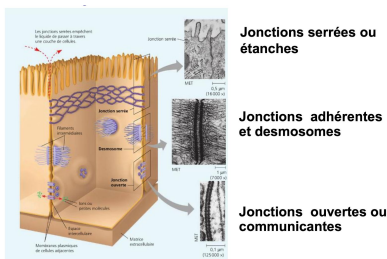
☆ : tombé en annales

I - Les jonctions intercellulaires

- Généralement, les cellules adjacentes dans des tissus, organes, ou systèmes d'organes adhèrent les unes aux autres, interagissent et communiquent directement entre elles par des zones de contact.
- Les jonctions intercellulaires facilitent ce contact :
 - 1 : Les plasmodesmes
 - 2 : Les jonctions serrées ou étanches
 - 3 : Les jonctions ouvertes ou communicantes
 - 4 : Les jonctions adhérentes, hémidesmosomes

A - Plasmodesme chez les végétaux

Les plasmodesmes sont des canaux qui traversent les parois cellulaires des plantes. L'eau et certains petits solutés peuvent traverser, tout comme l'ARN. Ils traversent par diffusion librement à travers ces canaux, dont l'ouverture peut se dilater sous certaines conditions (**les jonctions communicantes des plantes sont les plasmodesmes**). Comme les cellules des plantes sont entourées de cellulose rigide, il faut ces canaux pour assurer les échanges.



Introduction aux jonctions chez les cellules animales :

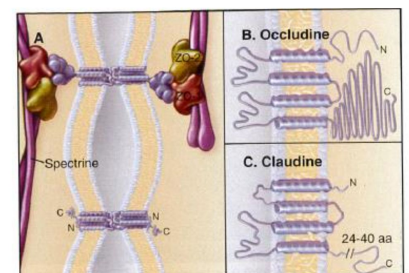
Il faut connaître par cœur ces trois types de jonctions.

B – Les jonctions serrées chez les cellules animales

Les jonctions serrées vont délimiter l'espace extracellulaire entre les cellules épithéliales. Elles vont définir une sorte de frontière entre le **domaine apical** et le domaine **basolatéral** et ainsi assurer l'étanchéité cellulaire en formant des **zonula occludens** (= obstruction de l'espace extracellulaire entre les cellules). Cette délimitation a pour conséquence une localisation/répartition protéique différente entre les domaines avec la présence de pompes et de transporteurs, qui se trouvent distribués de **façon asymétrique**.

En même temps, nous avons créé des environnements extracellulaires différents : la lumière intestinale est différente du milieu interstitiel. Globalement les jonctions serrées interagissent avec le cytosquelette.

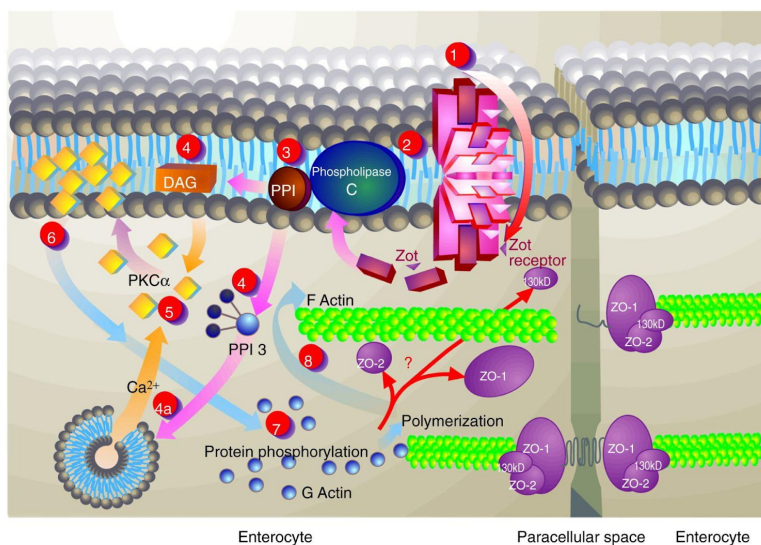
Les protéines des jonctions serrées sont l'**Occludine** et la **Claudine** (4 segments transmembranaires), qui agissent par interaction homophile.



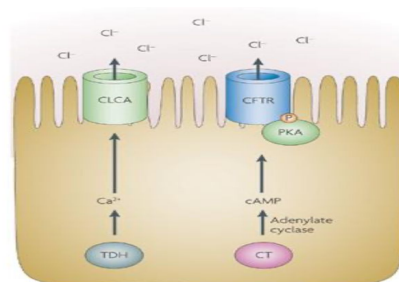
La claudine unit les 2 membranes tandis que les protéines périphériques ZO-1 et ZO-2 lient l'occludine à la spectrine

La barrière transépithéliale établie par ces jonctions est régulée par l'état métabolique des cellules et par des stimuli extracellulaires :

- Hormone (vasopressine), des cytokines (TNF)
- Seconds messagers (Ca^{2+} , AMPc)
- Les leucocytes qui migrent à travers l'épithélium se déplacent du compartiment sanguin vers le tissu conjonctif et créent une ouverture dans les jonctions étanches sans compromettre l'étanchéité transépithéliale:
- Ils induisent une élévation locale de la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} dans les cellules épithéliales, ce qui déclenche une ouverture des jonctions
- Certaines toxines bactériennes, par exemple ZOT (*Zonula occludens toxin*) de *vibrio cholerae* provoquent une diarrhée en relâchant les jonctions étanches.



Liaison de ZOT à son récepteur. ZOT diffère de la toxine cholérique, son récepteur est épithélial. La signalisation qui s'ensuit est complexe et commence par la phospholipase C. Ensuite on active PIP3 ce qui, in fine, mobilise le stock de calcium intracellulaire sous forme de second messager. Cela active une kinase alpha qui va conduire à une phosphorylation des protéines et les filaments d'actine vont polymériser avec les ZO (zonula occludens) => déstabilisation de la structure, ce qui ouvre les entérocytes et provoque des diarrhées.



la toxine cholérique classique provoque une sécrétion; via phosphorylation des canaux ioniques tel que la protéine CFTR qui se retrouve activé. Il s'ensuit une sécrétion importante de chlorure de sodium et, par osmose, d'eau en direction de la lumière intestinale.

Ces deux toxines provoquent des déshydratations, mais l'une par ouverture des cellules (ZOT) et l'autre par des sécrétions à travers des canaux.

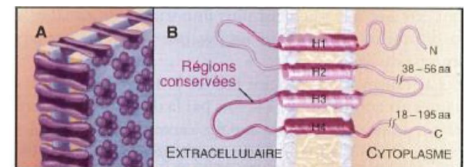
C – Les jonctions communicantes/GAP junctions

- Les études en microscopie électronique ont permis d'associer la communication (déplacement des traceurs radioactifs, nutriments essentiels) à la présence de zones membranaires spécialisées appelées jonctions communicantes (**gap**).
- Ces jonctions se présentent sous forme de plaques qui comportent de grands canaux intercellulaires (jusqu'à plusieurs milliers).
- Les demi-canaux situés dans chaque membrane sont appelés des **connexons**.
- Les connexons sont formés de 6 sous-unités protéiques appelées **connexines** (protéines transmembranaires avec 4 hélices alpha)

Les connexines (20 gènes) sont nommées d'après leur Poids Moléculaire (Cx-26) (appariement homo- ou hétéro typique).

Les jonctions communicantes laissent passer des :

- Ions (homogénéité électrochimique)
- Seconds messagers (réseau commun d'informations)
- Métabolites (partage de ressources comme des AA, glucides etc..)



Régulation de ces jonctions :

- L'ouverture et la fermeture réversible des canaux sont régulées par de nombreux facteurs (différences de potentiel, pH cellulaire, contenu en Ca^{2+}).

En cas d'apoptose, on ferme les gaps pour éviter de propager l'acidité partout.

- Les concentrations élevées de Ca^{2+} et l'acidité entraînent la fermeture de ces canaux.
- L'oléamide, un amide d'acide gras synthétisé par le cerveau, s'accumule dans le LCR la journée. Il bloque les jonctions communicantes en fin de journée et provoque le sommeil.
- Les alcools organiques et les anesthésiques généraux peuvent également entraîner une fermeture réversible de ces jonctions.

Conséquences pathologiques des anomalies au niveau des connexines

Les anomalies liées à des mutations des gènes des connexines sont remarquablement spécifiques. Les mutations récessives du gène de la Cx-26 représentent la cause la plus fréquente de **surdité** héréditaire chez l'homme.

- La Cx-26 intervient dans le transport du K^+ dans l'épithélium des cellules sensorielles de l'oreille.

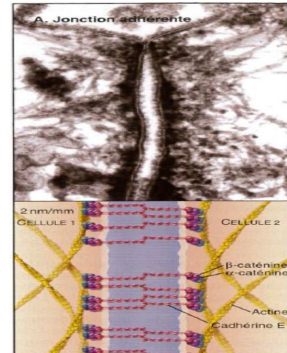
- **Maladie de Charcot-Marie Tooth** : liée aux anomalies au niveau des protéines de la gaine de myéline. La forme liée à l'X peut être causée par une mutation du gène de la Cx-32. Cette mutation peut affecter la viabilité de la myéline par manque de communication métabolique entre les couches de myéline et le corps cellulaire des axones.

Cette maladie affecte seulement les hommes : faiblesse musculaire des muscles distaux, perte de la sensibilité, pieds creux.

D – Les jonctions adhérentes/desmosomes/hémidésmosomes

Les jonctions adhérentes et desmosomes font appel aux interactions homophiles entre les cadhérines (cellules épithéliales, myocytes).

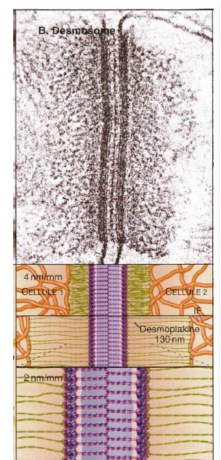
- Les jonctions adhérentes (*zonula adherens*) sont formées de **cadhérine E** renforcées par les filaments cytoplasmiques d'actine par l'intermédiaire des **caténines α et β** et de la **plakoglobine**. Ici, **cadhérine CLASSIQUES**.



- Les desmosomes sont formés par les cadhérines : **desmoglénines et desmocollines** qui sont ancrées aux filaments intermédiaires cytoplasmiques grâce à la **plakoglobine** et la **desmoplakine**, ils forment des « points de soudure ».

Ici, **cadhérines SPÉCIFIQUES**.

Les maladies de **pemphigus foliacé et pemphigus vulgaire** sont des maladies bulleuses auto-immunes qui affectent les desmosomes de l'épiderme (respectivement auto-anticorps anti-desmoglénine 1 et 3). Ils peuvent provoquer des manifestations pathologiques externes (structures désorganisées et fragilisées de l'épiderme).



- Les hémidésmosomes fixent les cellules à la lame basale.

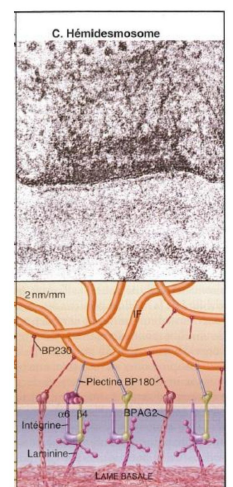
- Les intégrines constituent la liaison transmembranaire entre le filament intermédiaire et la MEC.

- 2 protéines transmembranaires sont impliquées ; **l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$** (interaction avec la **laminine**) et le **collagène de type XVII** (BPAG2).

- **La plectine** lie l'intégrine aux filaments intermédiaires de kératine.

NB : c'est ce collagène XVII qui sert d'antigène pour la dermatose (BPAG2).

Synthèse : Le prof veut la connaissance parfaite des jonctions et de leurs maladies associées (typiquement la dermatose).



II – Les interactions cellulaires ☆

1. L'adhérence cellulaire
2. Famille des immunoglobulines Ig-CAM
3. Les cadhérines
4. Les intégrines
5. Les mucines et sélectines

A - L'adhérence cellulaire

Les cellules interagissent entre elles et avec la matrice extracellulaire par l'intermédiaire de protéines d'adhérence situées à la surface cellulaire.

Certaines interactions **sont stables** (interactions intermusculaires et entre les cellules du muscle et le tissu conjonctif des tendons, cellules cutanées et tissu conjonctif).

D'autres interactions sont **transitoires et labiles** (leucocytes et cellules endothéliales durant l'inflammation)

Les cellules exploitent un répertoire relativement restreint de mécanismes d'adhérence dans leur interaction avec les molécules matricielles et avec d'autres molécules.

Cette adhérence est nécessaire au développement embryonnaire, au maintien de la structure des organes et à la migration des cellules de la défense.

Cinq familles de protéines d'adhérence sont impliquées : **les Ig-CAM, les cadhérines, les intégrines, les sélectines, et les mucines.**

Ligands

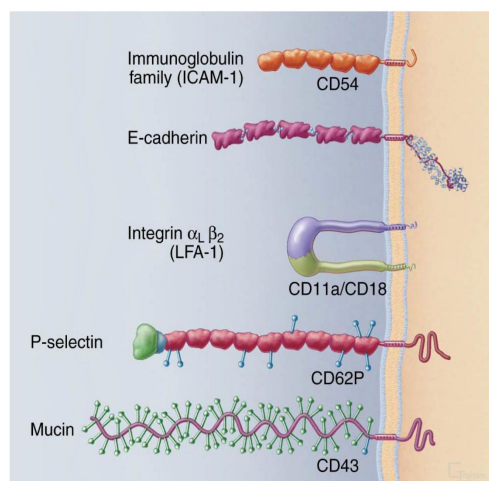
Protéines de surface cellulaire

Même classe

protéines MEC (Ig-CAMs)

Mucines

Sélectines



(on peut voir des des ancrs GPI transmembranaires)

hélices alpha ou

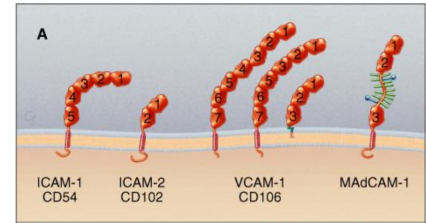
B – La famille des immunoglobulines (Ig-CAM)

Les Ig CAM ont 1 à 7 domaines similaires aux domaines des Ig (centaines de gènes identifiés) ancrés à la membrane plasmique avec une seule séquence hydrophobe.

La plupart des CAM lient des types cellulaires différents ou identiques par l'intermédiaire de **liaisons hétérophiles** (majorité) (association de récepteurs différents sur 2 cellules), mais certaines font des **liaisons homophiles** (minorité).

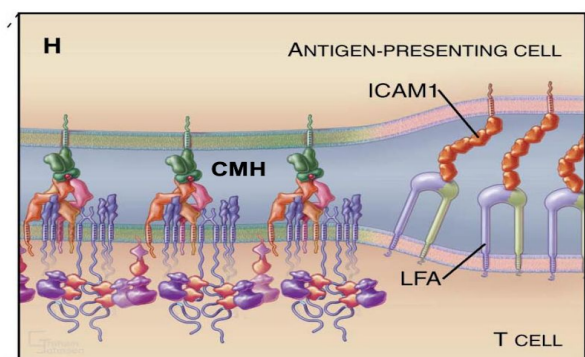
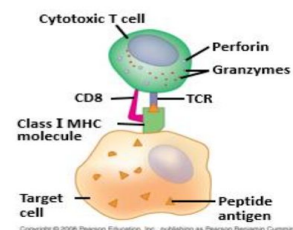
Rôle des Ig-CAM

- Durant le développement embryonnaire, elles pourraient contribuer à la spécificité des interactions cellulaires nécessaires à la formation des organes.
- Les neurones et les cellules gliales expriment des Ig-CAM (N-CAM et Ng-CAM) qui orientent la croissance des neurites (extensions cytoplasmiques) et favorisent la formation des gaines de myéline.
- Durant l'inflammation, l'interaction entre l'ICAM-1 et VCAM-1 des cellules endothéliales avec une intégrine leucocytaire est indispensable à l'adhérence et à la mobilisation des leucocytes dans le tissu conjonctif des foyers inflammatoires.



Les Ig CAM participent aux phénomènes de **signalisation** durant les interactions des lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène au cours de la réponse immunitaire

Les Ig CAM renforcent l'interaction entre les récepteurs spécifiques d'antigène des lymphocytes T et les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

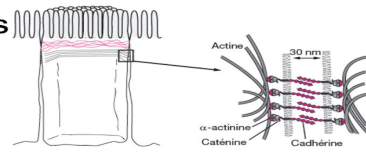


CD8 : Lymphocytes T cytotoxiques, interaction du TCR avec le CMH pour la reconnaissance.
Les Ig-CAM interagissent avec les intégrines pour renforcer l'interaction mais ça ne suffit pas, il faut CMH TCR ...

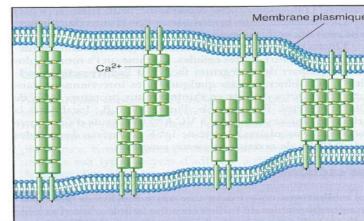
C – Les cadhérines

Les cadhérines (**Ca²⁺ dépendant** ★) participent à l'association (via **des liaisons homophiliques**) de la plupart des cellules qui forment les organes. Elles unissent les cellules adjacentes dans le tissu épithélial et le tissu musculaire, notamment par l'intermédiaire des jonctions adhésives spécialisées (jonctions adhérentes et desmosomes).

L'interaction entre les domaines cytoplasmiques des cadhérines et les filaments d'actine ou les filaments intermédiaires renforce ces jonctions et préserve l'intégrité physique des tissus



Les différents types d'interaction entre les cadhérines de 2 cellules opposées. Les ions Ca²⁺ (petites sphères jaunes) se trouvent entre les domaines successifs de la molécule de cadhérine où ils jouent un rôle critique en maintenant la rigidité de la portion extracellulaire de la protéine.

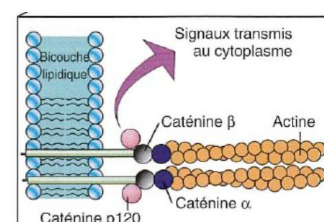
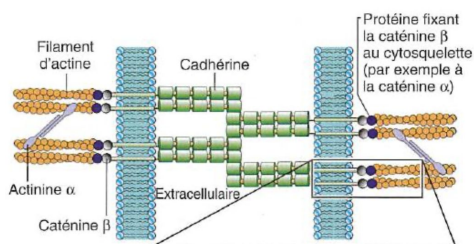


Ce qui caractérise les cadhérines et les différencie des autres :

- Pas d'interaction avec la MEC
- Liaison homophile dépendante du Ca²⁺, les ions calcium sont fixés sur 3 sites situés entre les domaines CAD et stabilisent ces dernières. (EDTA supprime le calcium donc déstabilise les cadhérines)

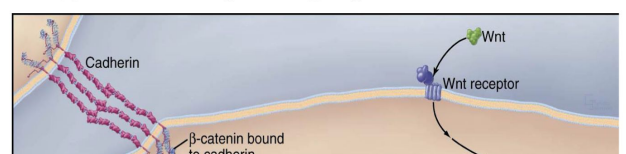
Nous allons voir les molécules impliquées dans l'adhérence intercellulaire :

- L'adhérence intercellulaire est conditionnée par les interactions entre les cadhérines et le cytosquelette, via des protéines d'adaptation appelées caténines. Les β -caténines relient les queues cytoplasmiques des cadhérines (partie intracellulaire) à l'actine via les α -caténines.
- Ces associations au cytosquelette renforcent l'adhérence en stabilisant les liaisons mécaniques entre les cellules et participent à la transduction des signaux extracellulaires qui régulent la prolifération, la migration et la différenciation cellulaire (et inhibition de contact).



La β -caténine est essentiellement liée aux cadhérines. Mais elle existe aussi sous

Cadhérines, β caténines et expression génique



forme libre, qui est en équilibre entre ses sites de liaison aux cadhérines et à l'APC. Elle peut aussi entrer dans le noyau pour se lier aux facteurs de transcription (Tcf/IEF-1) pour **réguler l'expression génique**. La protéine GSK phosphoryle la β -caténine liée à l'APC et déclenche sa dégradation via les protéasomes. Des protéines de signalisation extracellulaires Wnt activent la voie d'expression génique, régulée par la β -caténine en inhibant la GSK.

=> Si on mute les domaines phosphorylés des caténines β , on peut voir un risque de cancer hépatique accrue, si on perd la phosphorylation, on ne peut plus les dégrader.

Cadhérines dans le développement embryonnaire et le cancer

L'expression différentielle des cadhérines au cours du développement embryonnaire montre

- Une expression de plusieurs cadhérines différentes dans cellules embryonnaires au stade précoce.
- Au stade de 3 couches germinatives, l'ectoderme exprime la cadhérine E.
- Ultérieurement, lorsque l'ectoderme se replie pour former le tube neural, les cellules expriment la cadhérine N.

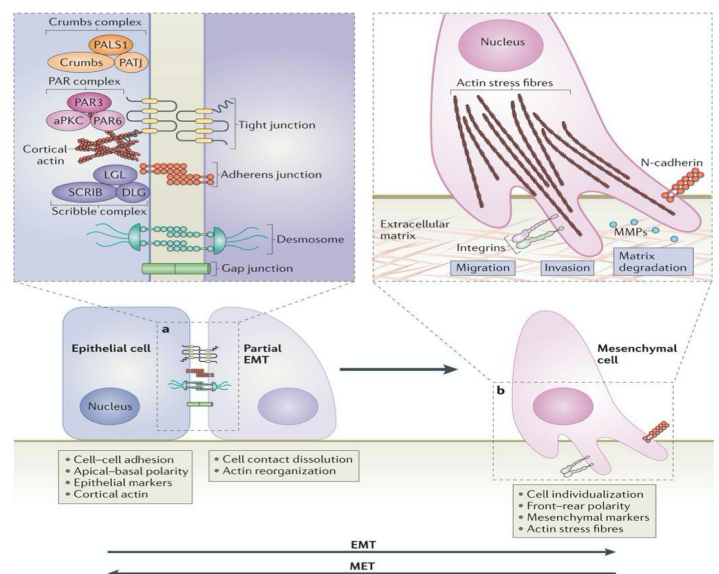
Étant impliquées dans l'inhibition de contact, les cadhérines inhibent la prolifération des cellules normales ainsi que la dissémination des cellules cancéreuses apparues suite à des mutations somatiques.

Point important, l'inhibition de contact :

sur boîte de Petri par exemple, les cellules prennent la place et prolifèrent, elles sont entourées d'autres cellules qui ont de la cadhérine, et quand il y a trop de cellules, on arrête la prolifération car il n'y a plus de place. On perd ces propriétés pour les cellules tumorales qui donc se retrouvent libres dans le milieu et forment des amas.

La perte de cadhérine E peut être un événement déterminant dans l'évolution d'une tumeur bénigne vers une tumeur maligne invasive. Les anomalies génétiques de la cadhérine E exposent à un risque plus élevé de cancer gastrique lié à des anomalies de l'adhérence cellulaire. ★

La perte de la cadhérine E dans la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) au cours de la progression tumorale (+++ à connaître)



Points importants :

- La TEM est un processus complexe, dynamique et **réversible**, au cours duquel les cellules perdent leurs caractéristiques épithéliales et développent des propriétés mésenchymateuses.
- Cette transformation permet à une cellule épithéliale de modifier sa composition et l'organisation de ses protéines pour se détacher de la masse cellulaire à laquelle elle appartient.
- Les cellules en TEM perdent leur polarité apicale-basale, leur adhésion cellule-cellule (diminution des cadhérines) et acquièrent des propriétés adhésives nouvelles vis-à-vis de la matrice extracellulaire (via de nouvelles intégrines).
- Cette cellule acquiert ainsi une organisation de type fibroblastique propice à la motilité cellulaire.
- Les cellules tumorales d'origine épithéliale (carcinomes) peuvent subir une TEM, ce qui les rend invasives et c'est l'une des premières étapes qui mène à la formation de métastases.

Plusieurs facteurs sont facilement utilisables pour définir in vitro par IHC ou Western blot la TEM tel que :

- D'un côté les marqueurs épithéliaux (Cadhérines, Claudine, Occludine ...) avec des caractères plutôt non invasifs et immobiles.
- De l'autre les marqueurs mésenchymateux (Fibronectine, Vimentine ...) avec des caractères de motilité et invasif.

Le changement majeur fait que la cellule fibroblastique produit des métallo protéases qui dégradent la matrice, et donc la mobilité est beaucoup plus forte pour la cellule.

D – Les intégrines

- Principaux récepteurs de la MEC.

- Fixent d'autres molécules d'adhésion sur d'autres cellules.

- Impliquées dans la transduction des signaux de modulation de la croissance et de la structure cellulaire.
 - Permettent l'adhésion des fibroblastes et des leucocytes à la fibronectine et au collagène lors de la migration dans la MEC.
 - Fixent les cellules épithéliales et musculaires à la laminine de la lame basale.
 - Le sperme de la souris se lie aux intégrines de la membrane ovulaire au cours de la fécondation.

Les intégrines dans l'inflammation

Au cours des lésions des petits vaisseaux sanguins, les intégrines permettent aux plaquettes d'adhérer au collagène de la membrane basale par l'intermédiaire du fibrinogène plasmique.

D'autres **intégrines coopèrent avec les Ig-CAM, les mucines et les sélectines** pour faciliter l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales dans les foyers inflammatoires.

Ces interactions sont indispensables au maintien de l'intégrité des tissus dans les organismes pluricellulaires.

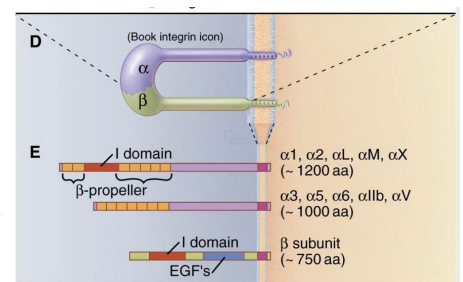
Ce qui différencie les intégrines des autres molécules d'adhérence :

1. Leurs ligands matriciels (30%) comportent le **motif RGD (ARG-GLY-ASP)** ou l'on peut remplacer l'aspartate par un résidu oxygéné ; N, Q, E
2. Leur affinité vis-à-vis du ligand est modulée par des signaux extracellulaires.
3. Leur grande versatilité ; elles fixent plusieurs protéines et de nombreuses protéines matricielles peuvent se fixer à plusieurs intégrines différentes :

(Au moins 9 intégrines différentes peuvent se fixer la fibronectine, la laminine.)

Structure des intégrines :

- Hétérodimères : 2 poly-peptides α et β trans-membranaires.
- La chaîne α comporte 3 domaines *Ig* et un domaine hélicoïdal β .
- La chaîne β comporte 4 domaines *EGF-like* et un domaine I (inséré) qui existe dans certaines chaînes α et qui contient un cation divalent interagissant avec les résidus acides des ligands.



- Le dimère d'intégrine est stabilisé par les interactions entre le domaine hélicoïdal de la chaîne α et le domaine I de β .

Les ligands se fixent à la fois aux I-domaines et à l'hélice β .

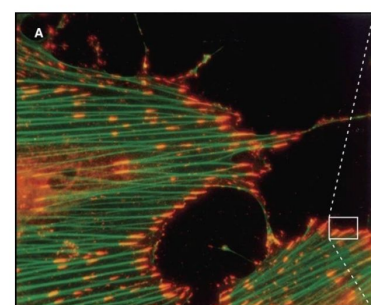
- Les 2 chaînes sont ancrées à la cellule par un seul segment transmembranaire.
- Des queues cytoplasmiques C terminales de petite taille améliorent l'efficacité de l'assemblage des hétérodimères (séquences conservées impliquées dans la transduction des signaux).
- **Les intégrines ont généralement une faible affinité vis-à-vis leur ligand. La rapidité d'association et de dissociation permet aux cellules d'ajuster leur fixation aux ligands durant leur migration et déplacement.**

On a 18 chaînes α et 8 chaînes β , on obtient environ 24 dimères d'intégrines différents, par conséquent il y a des liaisons avec du collagène, des IgCAM, des fibrinogènes ... L'épissage alternatif augmente à 128 le nombre de dimères et favorise la diversité des liaisons.

Les principaux ligands intracellulaires des intégrines sont la taline et la paxilline.

Les intégrines et l'adhésion focale en immunofluorescence :

- Les queues cytoplasmiques des intégrines interagissent avec une grande variété de protéines de signalisation et de structure.
- Les sites où les intégrines se regroupent pour transduire des signaux transmembranaires et relier les filaments d'actine à la MEC sont **les points de contacts focaux**



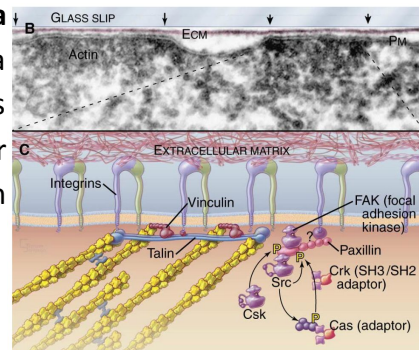
Contacts focaux entre des cellules épithéliales et la MEC (pTyr:orange, actine:vert, MEC:rouge)

- La liaison de l'intégrine aux ligands de la matrice déclenche des signaux qui modifient l'adhérence et la locomotion cellulaire ainsi que l'expression génétique.

Sur la photo, l'actine est sous forme de fibres de stress et la phospho tyrosine indique la présence de kinase intracellulaire.

Organisation des contacts focaux :

Dans les contacts focaux, les protéines adaptatrices, **la taline et la vinculine** relient les domaines cytoplasmiques des intégrines β à l'extrémité des fibres de stress des filaments d'actine. La **paxiline** lie les intégrines aux protéines de signalisation et constitue une charpente pour les TyrK de la famille Src et **la kinase d'adhésion focale (FAK)**. FAK joue un rôle central dans la transduction des signaux.



Transduction des signaux via les intégrines ★:

- Phosphorylation rapide (quelques secondes) de plusieurs protéines d'adhérence focale ; la paxiline, la tensine et la kinase d'adhésion focale.
- Augmentation des taux cytoplasmiques de Ca^{2+} (<1 min) et déclenchement de phénomènes dépendant du Ca^{2+} .
- Les cellules en culture s'étalent sur les surfaces recouvertes de ligands (quelques minutes), modifient la configuration du cytosquelette et commencent à se mobiliser.
- Activation d'un antiport Na^+/H^+ et augmentation du pH cytoplasmique (1 h)
- Activation de la voie Ras/MAP kinase et expression de gènes qui contribuent à la différenciation cellulaire.

(Globalement, on peut mettre des cellules en culture sur support plastique pour apprécier le rôle des intégrines.)

Contrôle des intégrines : (à bien comprendre)

Il y a 3 niveaux d'activation, dans l'ordre :

- **Conformationnelle** : Les intégrines doivent être activées par un signal intracellulaire (*inside out*) via les queues cytoplasmiques qui se traduit par un changement de la conformation des sites de liaison des ligands.
- **Mobilisation de stock d'intégrines** qui sont en réserve dans des vésicules cytoplasmiques : ex un chimioattractant peut stimuler les leucocytes en favorisant la fusion des vésicules de stockage contenant des intégrines avec la membrane plasmique.

- **Transcriptionnelle (le plus long)** : Des facteurs de croissance comme le TGF β modulent l'expression des intégrines lors de la différenciation cellulaire.

Anomalies fonctionnelles et génétiques des intégrines ★

Utilisation des anticorps neutralisants et les expériences d'inactivation génétiques ont apportées des réponses précises sur les fonctions des intégrines

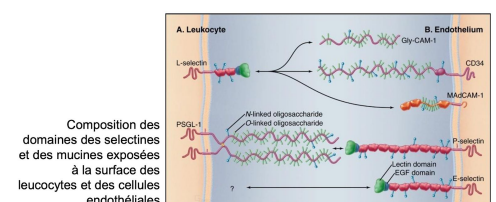
- Peptides RGD et anti-intégrines inhibent la migration cellulaire et le développement embryonnaire par compétition avec la fibronectine.
- Mutations nulles de gènes $\alpha 4$ et $\alpha 5$ sont létaux.
- Les cellules de mélanome ayant un déficit en intégrines $\alpha 4 \beta 1$ ont une tendance accrue à envahir les autres tissus à moins que l'intégrine déficiente ne soit remplacée.

On peut utiliser du venin de serpent contenant des protéines monomériques RGD qui inhibent la coagulation par compétition avec le fibrinogène sur le site de liaison des intégrines, qui permet de faire l'agrégation plaquettaire. (on s'en sert en thérapeutique pour potentiellement empêcher les crises cardiaques associées aux thromboses)

Il y aussi le risque du déficit en $\beta 2$ qui n'est pas mortel mais provoque une sensibilité accrue aux infections car les leucocytes vont moins migrer à travers l'endothélium.

E – Les sélectines et mucines

- Les interactions des leucocytes et des plaquettes avec les cellules endothéliales vasculaires font intervenir les sélectines.
- Dans les foyers inflammatoires, les sélectines captent les leucocytes circulants et permettent leur déplacement à la surface des cellules endothéliales et leur migration hors du compartiment vasculaire.
- Les sélectines se caractérisent par la présence d'un domaine de lectine dépendant du calcium, qui fixe par l'intermédiaire de



liaison O–saccharidiques, des oligosaccharides sulfatés contenant de l'acide sialique et du fucose.

Rappel : N glycosylation = REG et O glycosylation = GOLGI

- Les sélectines se lient à des glycoprotéines de surface appelées mucines. Leurs segments extracellulaires sont riches en sérine et en thréonine, qui sont fortement modifiés par des chaînes oligosaccharides acides (avec forte charge négative).
- Les 3 classes principales sont : **la E-sélectine** (cellules endothéliales), **la P-sélectine** (plaquettes) et **la L-sélectine** (leucocytes).
- Pour se lier de façon sélective aux mucines, les sélectines doivent entrer en interaction à la fois avec les oligosaccharides et avec la fraction protéique des mucines ; liaison faible, se forme et se dissocie rapidement.
- Faible interaction via sélectines/mucines permet l'arrimage des leucocytes à l'endothélium mais la durée de vie des liaisons est suffisamment courte pour que le flux sanguin puisse déplacer les cellules en le faisant rouler à la surface de l'endothélium.

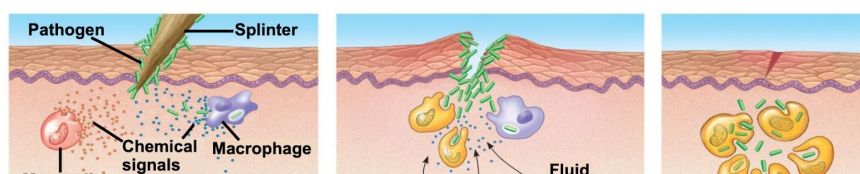
Les sélectines sont régulées de différentes manières par les médiateurs de l'inflammation :

- L'activation des cellules endothéliales par l'histamine ou des plaquettes par la thrombine entraîne la **fusion des vésicules** de stockage de la sélectine P avec la membrane plasmique.
- D'autres agents inflammatoires **stimulent la synthèse** des sélectines E et P par les cellules endothéliales.
- L'activation des leucocytes **augmente l'affinité** de la sélectine L pour les mucines.

Mucines et cancer ★: En cas de cancer, les mucines sont exprimées abondamment sur l'ensemble de la surface cellulaire ce qui protège la cellule du système immunitaire. Les propriétés des mucines sont la protection et l'anti-adhésivité, ce qui permet aux cellules de s'échapper de la masse tumorale et de gagner la circulation sanguine.

III – Adhérence cellulaire et son rôle dans l'inflammation :

Le déplacement et l'adhésion des leucocytes dans les foyers inflammatoires mettent en jeu les molécules de l'adhérence cellulaire : les sélectines, mucines, des intégrines, des Ig-CAM et des récepteurs de chimio-attractants. Les foyers d'infection attirent les polynucléaires neutrophiles et les monocytes, qui sont les principaux phagocytes circulants du sang.



En l'absence d'inflammation, les neutrophiles circulent rapidement à la surface des cellules endothéliales sans s'y lier à cause de l'absence de l'activation/expression des molécules d'adhésion. L'adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium activé se fait en 5 étapes ☆ :

1. **Fixation** : les cellules endothéliales exposées aux substances inflammatoires telle que l'histamine présentent les sélectines situées à leur surface et captent les mucines des neutrophiles circulants.
2. **Roulade** : Les polynucléaires se déplacent en roulant à la surface de l'endothélium.
3. **Activation** : Les chimiokines activent les intégrines des neutrophiles.
4. **Arrêt et renforcement de l'adhérence** : Les intégrines activées induisent une fixation étroite des polynucléaires aux Ig-CAM de l'endothélium.
5. **Migration transendothéliale** : Les polynucléaires migrent entre les cellules endothéliales.

Anomalies de l'adhérence : ☆

- Les anomalies sur les chaînes bêta des intégrines (vu plus haut) qui empêchent les leucocytes in fine de sortir, donc les patients sont vulnérables aux infections.
- Une anomalie génétique du **métabolisme du fucose** se traduit par un autre type d'anomalie de l'adhérence leucocytaire liée à des troubles de la synthèse d'un ligand glucidique leucocytaire qui fixe les sélectines endothéliales. Les cellules ne peuvent pas se mobiliser en roulant ni entamer la phase de migration extravasculaire.

Le traitement immunologique de la drépanocytose :

La drépanocytose ou « anémie à hématies falciformes » est une maladie génétique héréditaire caractérisée par une anomalie de l'hémoglobine. Les globules rouges sont déformés et prennent une forme de faucille.

En raison de cette mutation, l'hémoglobine des drépanocytaires (dite hémoglobine S pour Sickle) a tendance à polymériser lorsque la concentration en oxygène dans le sang est faible.

Il en résulte plusieurs symptômes caractéristiques de la maladie dont les plus courants sont une anémie chronique, des crises douloureuses vaso-occlusives et une sensibilité plus importante aux infections.

L'adhérence des globules rouges à l'endothélium vasculaire est un élément déterminant de la crise vaso-occlusive dans la drépanocytose. (adhérence via la P-sélectine des cellules endothéliales activées).

Les plaquettes activées contribuent à la vaso-occlusion suite à une agrégation des neutrophiles, induite par la P-sélectine.

Expérimentalement, la souris transgénique drépanocytaire déficiente en P et E-sélectine ne recrute pas les agrégats leucocytaires lors de l'induction d'une crise vaso-occlusive expérimentale.

Actuellement, le crizanlizumab est un anticorps monoclonal anti-P-Sélectine, en essai clinique qui inclut 3 types de patients :

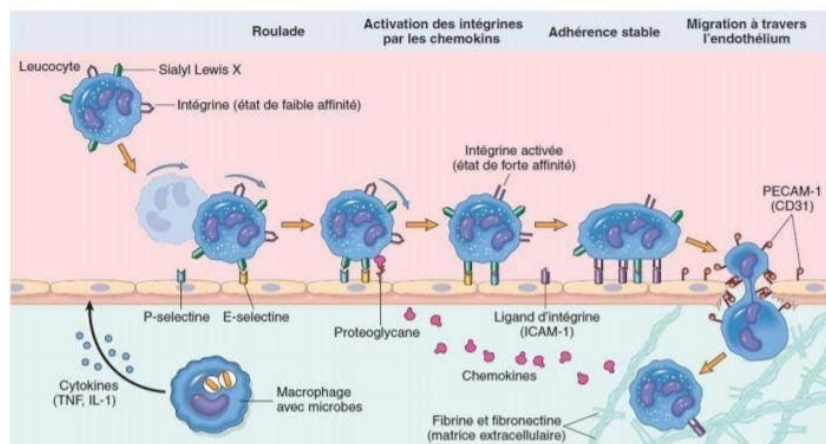
- Ceux qui reçoivent une forte dose d'anticorps
- Ceux qui reçoivent une faible dose d'anticorps
- Ceux qui ne reçoivent rien (un placebo)

On suit alors les crises vaso-occlusives pendant l'année du traitement vs l'année précédant le traitement.

Logiquement, avec une grosse dose d'anticorps le taux a diminué significativement (tandis que la faible dose n'a pas significativement diminué les crises par rapport au placebo)

Si l'on réduit l'adhérence des globules rouges à l'endothélium des vaisseaux, on diminue la formation d'agrégats (de même pour les leucocytes et leurs P-Sélectine), ce moyen peut être efficace pour prévenir les crises vaso-occlusives chez les patients drépanocytaires.

Diapédèse leucocytaire (les polynucléaires neutrophiles)



Molécules

impliquées : ☆

- Les **sélectines** pour la roulade
- Les **chimiokines** qui activent les **intégrines** de forte affinité
- Les cellules s'étalent grâce à l'interaction forte et grâce aux Ig-CAM de type **PECAM 1/ CD31** pour arriver jusqu'au site d'inflammation

