

Dr YAHIAOUI .A Maitre Assistante en Immunologie Médicale

Molécules d'adhésion Cellulaires

2^{ème} année de médecine

Cours Immunologie médicale

Le 18/ 06/ 2025



1

Introduction



❑ L'adhésion cellulaire est un phénomène important pour la régulation des processus:

➤ **Physiologiques :**

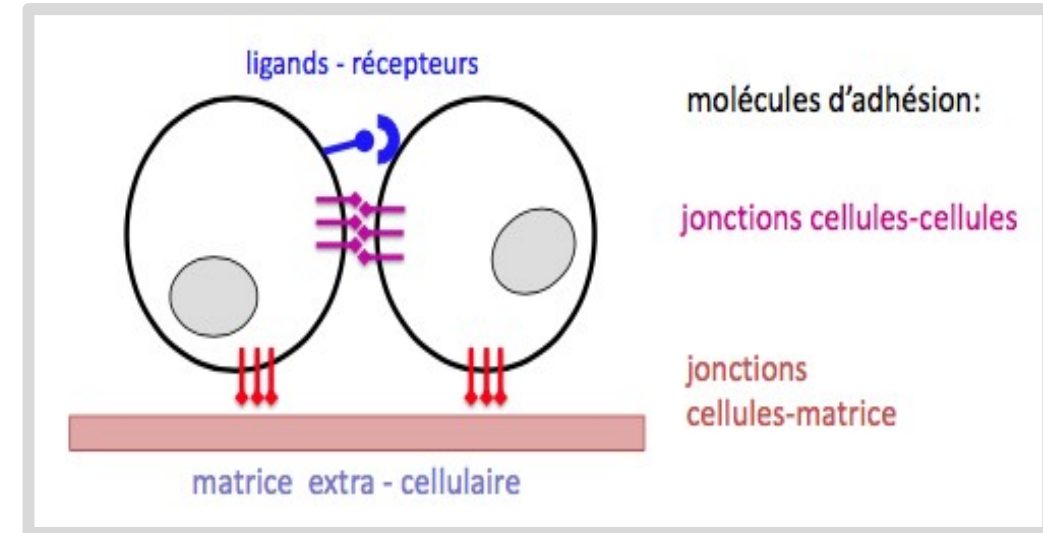
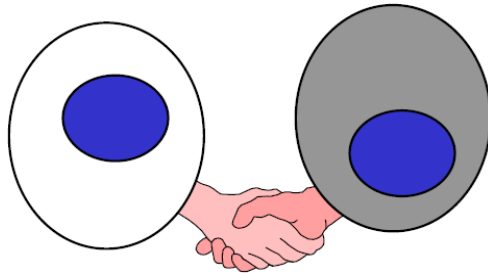
- ✓ la prolifération
- ✓ la migration
- ✓ la différenciation cellulaire
- ✓ formation des tissus
- ✓ l'embryogenèse

➤ **Pathologiques** comme la progression tumorale

➤ Pourraient servir de **cibles thérapeutiques** pour les maladies inflammatoires

❑ Adhésion cellulaire : en utilisant des CAMs, elle assure l'adhésion entre :

- Deux cellules
- une cellule et la matrice extracellulaire



○ Si l'adhésion cellulaire est assurée :

- ✓ par 02 CAMs de la même famille → **interaction homotypique**
- ✓ par 02 CAMs de de différentes familles → **interaction hétérotypique**
- ✓ entre une CAM et une molécule de la MEC → **interaction hétérotypique**

En immunologie, les CAMs assurent le bon fonctionnement du SI, en permettant:

- Extravasation des Lymphocytes naïfs des OLs vers les tissus : **Homing**
- Extravasation des Leucocytes vers **les tissus enflammés ou infectés** : **Inflammation**
- Interactions fonctionnelles entre les cellules immunitaires et non immunitaires : **Réponse immunitaire**
 - ✓ **CPA – LT**
 - ✓ **LT helper – LB**
 - ✓ **LT cytotoxiques – Cellules cibles**

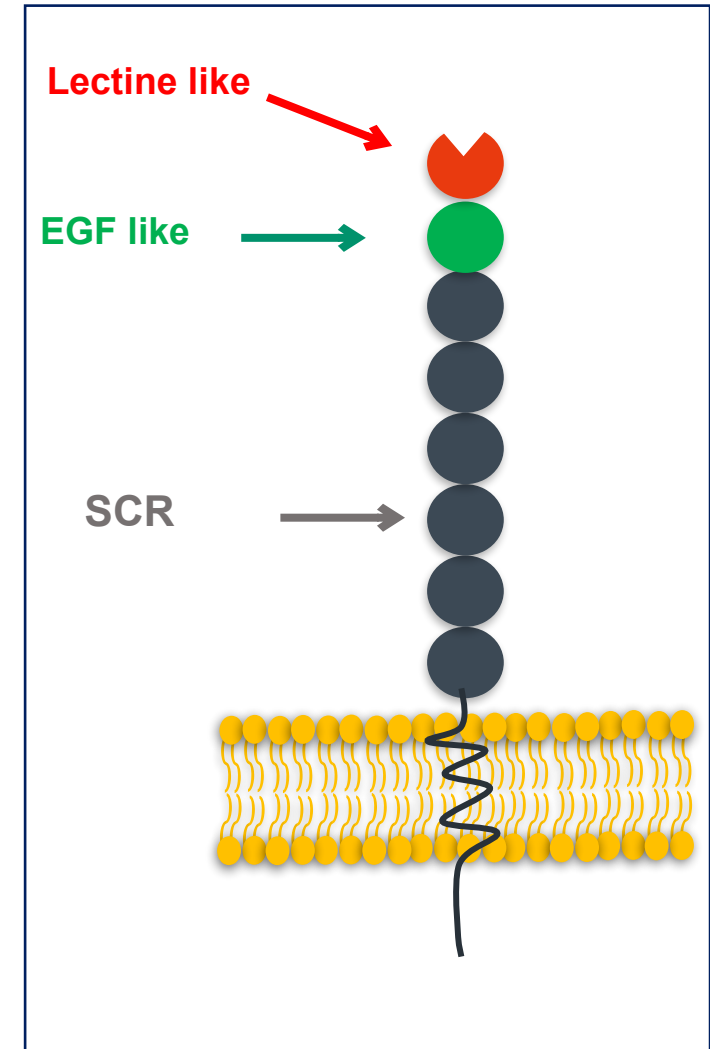
Classification et Structure

Molécule d'adhésion	Ligand
Sélectines	Mucines
Mucines	Sélectines
Superfamille des Ig	Intégrines
Intégrines	Superfamille des Ig Molécules de la matrice extracellulaire
Cadhérines	Cadhérines

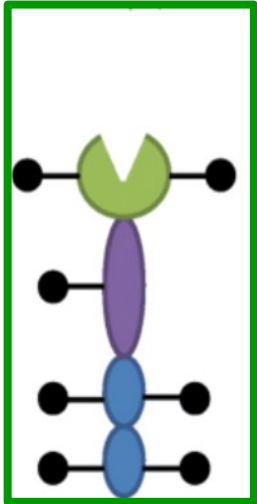
- Tirent leur nom de leur capacité à lier sélectivement les groupements glucidiques
- Glycoprotéines transmembranaires
- Restreintes au système vasculaire et leucocytaire

☐ Structure :

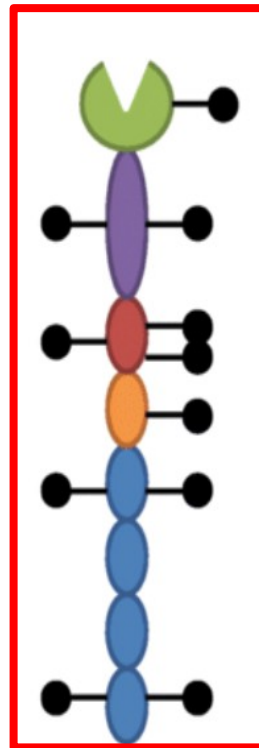
- ✓ **Domaine N –terminal, lectine like** : à activité **adhésive**, fixant les oligosaccharides de manière **dépendante de Ca^{+}**
- ✓ **Domaine d'homologie avec l'EGF**
- ✓ Séquences consensus répétées SCR
- ✓ Domaine transmembranaire
- ✓ Domaine C- terminal cytoplasmique



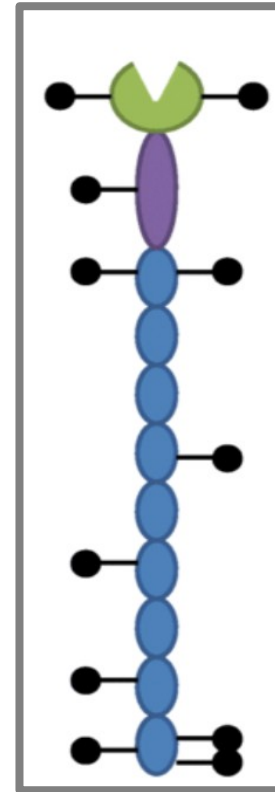
➤ 03 membres de sélectines :



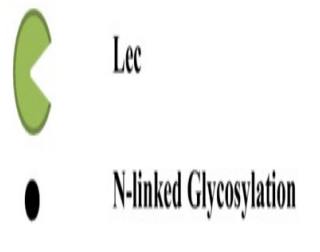
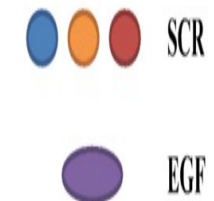
L- Sélectine
(CD 62**L**)



E- Sélectine
(CD 62**E**)



P- Sélectine
(CD 62**P**)



- Ligands :

- **SIALO - Mucines** = Molécules transmembranaires comportant toutes un même groupe **sialyl-Lewis**

- **Sialyl-Lewis** = Une chaîne polypeptidique avec de nombreux branchements de chaînes glucidiques riches en acide sialique

- On distingue :

- ✓ **PSGL-1 (P-Selectin Glycoprotein Ligand-1)**

- ✓ **CD15 (Sialyl-Lewis X)**

- ✓ **CLA (Cutaneous Lymphocyte associated Antigen)**

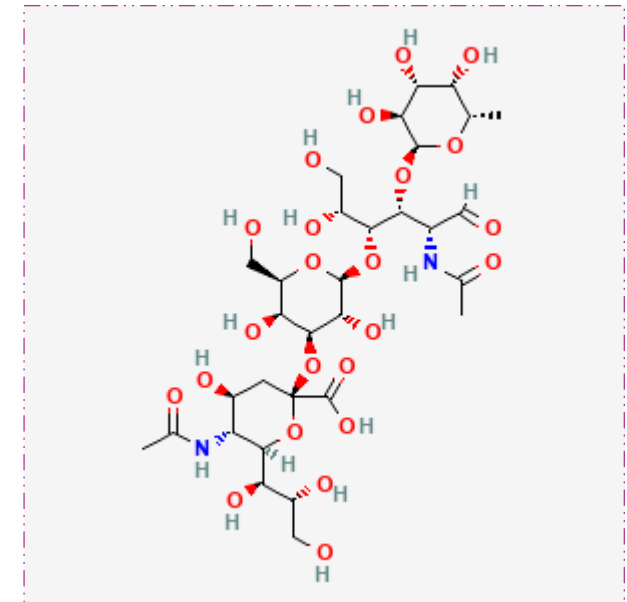
- ✓ **ESL-1 (E-Selectin Ligand-1)**

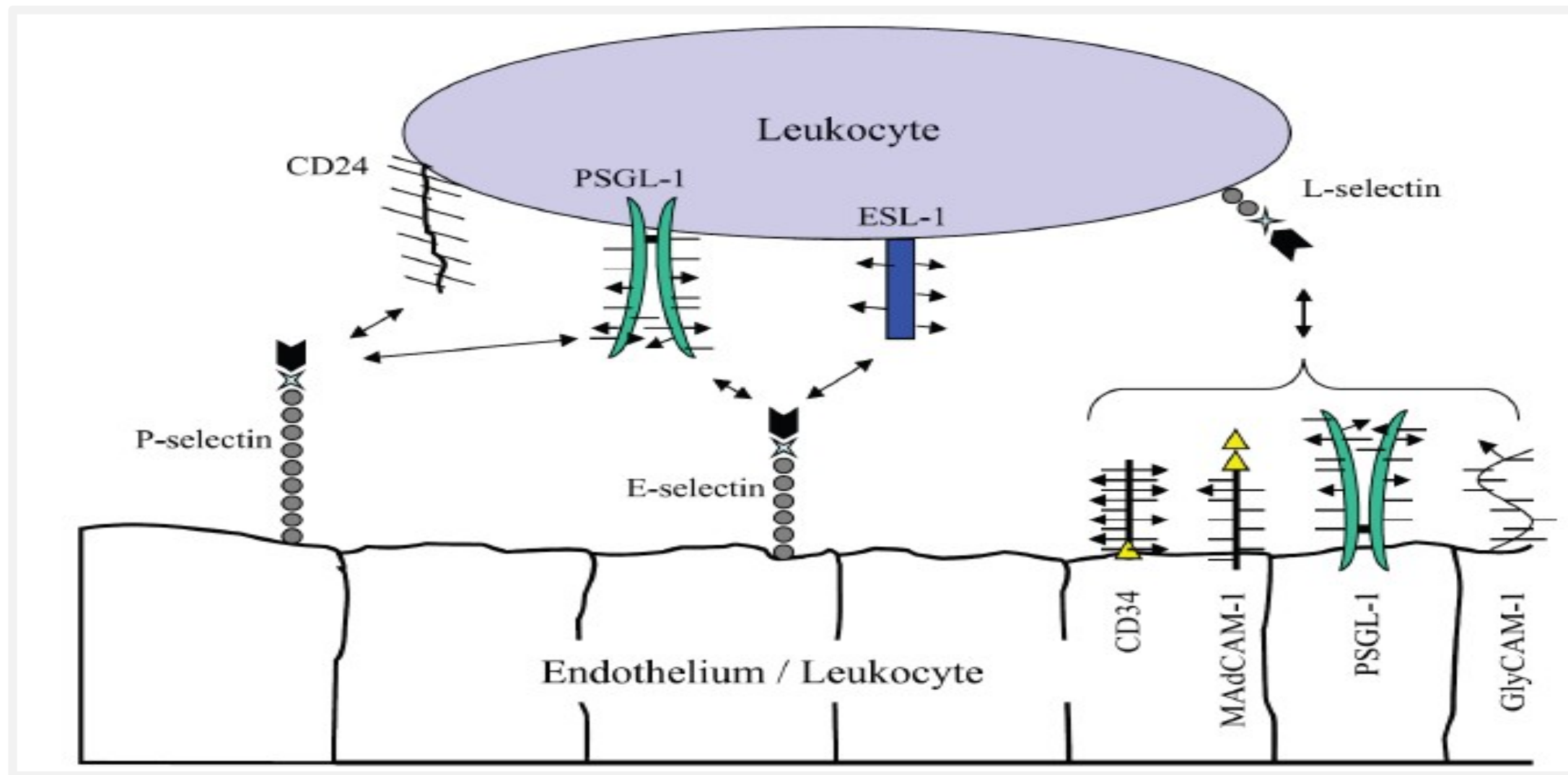
- ✓ **CD34**

- ✓ **GlyCAM-1**

- ✓ **MadCAM-1 (Mucosal Addressin Cell Adhesine Molecule-1)**

- **Fonction : Ralentissement des leucocytes qui roulent sur l'endothélium**





Molécules	Distribution	Localisation	Expression	Ligands
P selectines (CD62P)	<ul style="list-style-type: none"> Cellules endothéliales Plaquettes 	→ Granules de Weibel-Pallade → Granules α	→ Expression induite par l'histamine ou la thrombine	PSGL-1 (PN, Mo, NK, Ly)
E selectines (CD62 E)	Cellules endothéliales	→ Néo synthétisée	→ Synthèse induite par IL1 et TNF α	PSGL-1, CD15, CLA, ESL-1 (PN, Mo, NK, Ly)
L selectines (CD62 L)	Leucocytes: Neutrophiles, monocytes, DC, lymphocytes B et NK, tous les lymphocytes naïfs (CD45RA), et les lymphocytes T centraux mémoires	→ Constitutive clivée par protéolyse après contact des leucocytes avec les cellules		CD34, GlyCAM-1, MadCAM-1 (Endothélium)

Remarques :

[1] L'activation des leucocytes par **des substances chimiotactiques** conduit à un clivage de la L-sélectine qui est libérée dans le milieu, garantissant un rapide détachement de la paroi vasculaire en l'absence de signal d'adhésion complémentaire, ainsi que lors de l'activation lymphocytaire

[2] Les cellules endothéliales au repos n'expriment pas de **sélectines** :

❖ L'activation par l'histamine ou la thrombine et C5a entraîne en quelques minutes l'expression de P-sélectine qui est stockée dans la cellule au niveau des granules α (plaquettes) et des grains de Weibel-Palade (cellules endothéliales) est qui va être transloquée à la membrane de la cellule

- Cette expression ne dure que quelques dizaines de minutes
- L'IL-1 ou le TNF induisent la synthèse « **de novo** » de la P sélectine par les cellules endothéliales et ceci pendant plusieurs heures

❖ La stimulation des cellules endothéliales par l'IL1, le TNF γ 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

Un groupe de protéines:

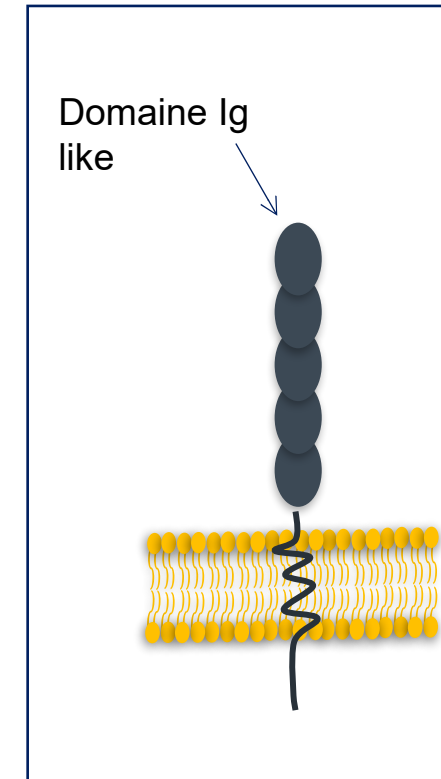
- ✓ Riches en sérine et thréonine
- ✓ Fortement glycosylées
- ✓ Leur structure leur permet d'exposer les résidus sialyl lewis x

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



3 | Molécules de la Superfamille des Immunoglobulines

- IgSF: une des familles de protéines les plus vastes et les plus diversifiées
- Tous les membres de l'IgSF contiennent au moins **un domaine Ig like**
- Protéines transmembranaires de type I
- Les membres les plus connus comprennent:
 - ✓ Molécules CMHI et II
 - ✓ Protéines du TCR
 - ✓ Molécules d'adhésion intercellulaires (ICAM)
 - ✓ Molécules d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM 1), MAdCAM-1
 - ✓ Molécule d'adhésion cellulaire leucocytaire activée (ALCAM)
- Les membres peuvent former des **interactions homophiles** entre eux ou **des interactions hétérophiles** avec d'autres ligands



3

Molécules de la Superfamille des Immunoglobulines

ICAM-1 = CD54

- 05 domaines Ecaires Ig likes
- Vaste expression(leucocytes)
- **Expression est régulée sur CE**

✓ **Positivement par:**

TNF- α ; TNF- α , IFN- γ , IL-1..

✓ **Négativement par:**

glucocorticoïdes

- **Ligands:+++ CD11 α /CD18 β**

ICAM-2 = CD102

02 domaines de type Ig
 Exprimé sur les cellules
 endothéliales au repos
 , son taux augmente après
 Activation
 Elle est absente des leucocytes

Ligands: LFA-1(CD11a/CD18)

ICAM-3 = CD50

- 05 domaines Ecaires Ig likes
- **Constitutivement**
 exprimé à des **niveaux**
élevés par tous les
 leucocytes

- **Ligands:CD11a/CD18**

- ➔ La cellule endothéliale au repos exprime des quantités faibles des molécules ICAM et VCAM
- ➔ Cette expression est très augmentée sous l'effet de' IL-1, TNF α , IFN γ et IIL-4 et LPS

VCAM- 1(CD106)

- 07 domaines Ecaires Ig likes
- Expression induite CE
- Ligands: VLA- 4($\alpha 4\beta 1$) et $\alpha 4\beta 7$

MadCAM-1

- Possède à la fois un domaine Ig-like et des domaines mucines like
- Exprimée par l'endothélium des muqueuses
- Participe à la domiciliation des lymphocytes dans les muqueuses
- Elle se lie à la fois à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et aux L-sélectine

- La cellule endothéliale au repos exprime des quantités faibles des molécules ICAM et VCAM
- Cette expression est très augmentée sous l'effet de' IL-1, TNF α , IFN γ et IIL-4 et LPS

3

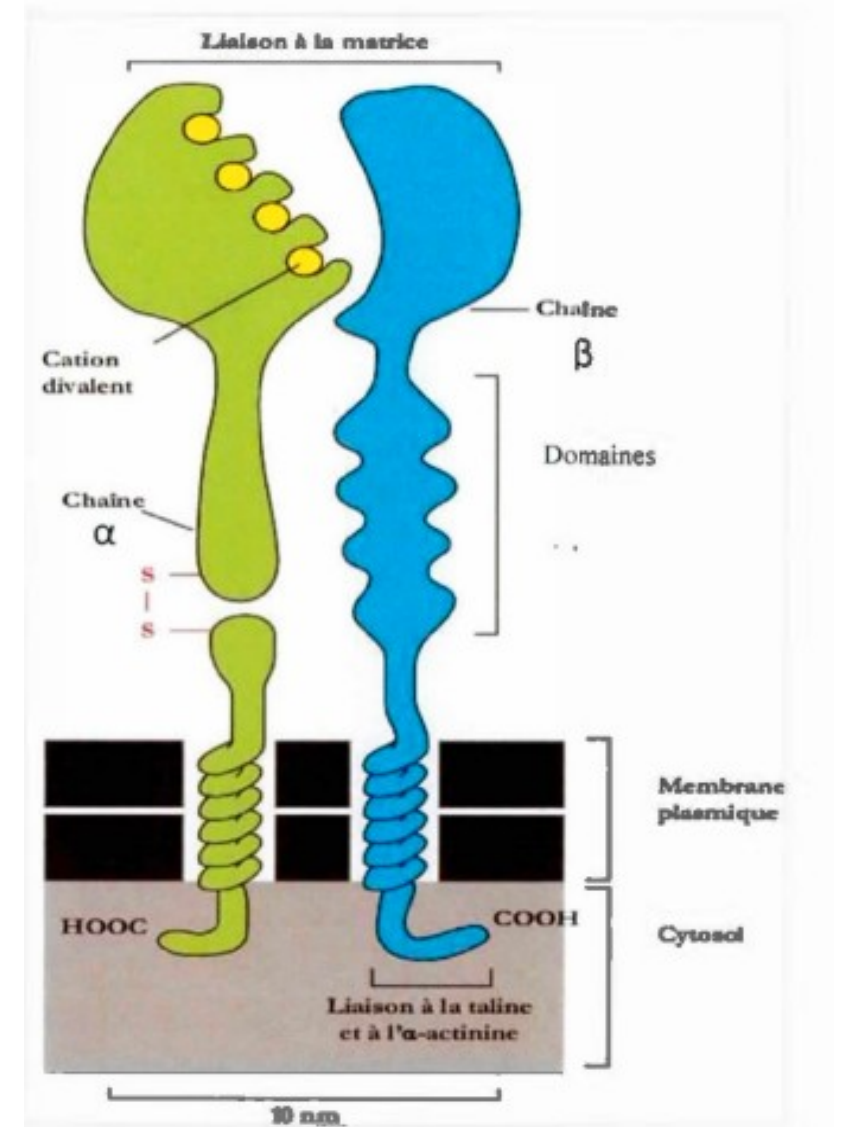
Molécules de la Superfamille des Immunoglobulines

Ligands: les intégrines

Molécules	Distribution	Ligands
ICAM-1 (CD54)	→ CE activées +++ → PNN, Macrophages, lympho	→ LFA-1 → CD18/CD11b
ICAM-2 (CD102)	→ CE repos , 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

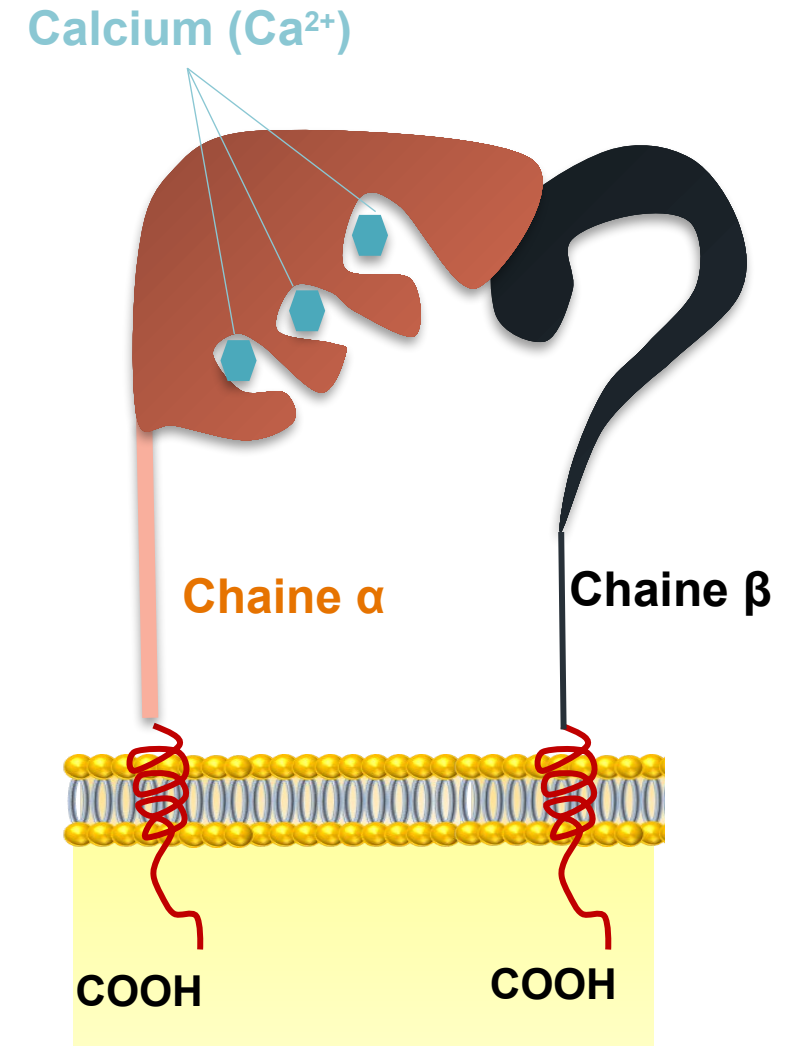
4 | Intégrines

- Glycoprotéines TM aires:
- ✓ Un grand DEC responsable de la liaison du ligand présent dans la MEC/CAM SFIg
- ✓ Un domaine transmembranaire unique
- ✓ Un court domaine C-terminal cytoplasmique qui se lie au cytosquelette



4 | Intégrines

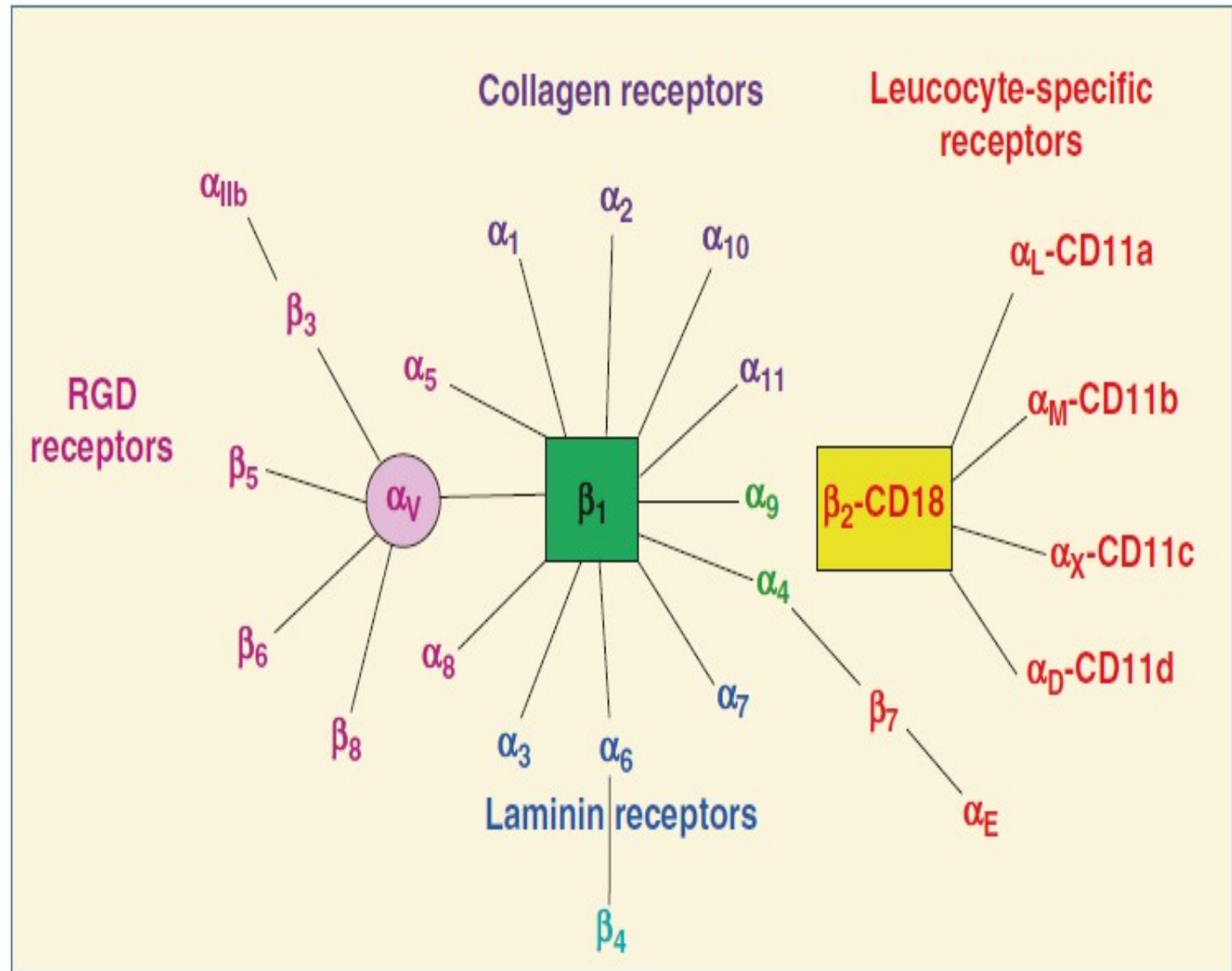
- Récepteurs hétéro-dimères ($\alpha\beta$): 18 chaînes α et 8 chaînes β
 - s'associant entre elles pour former les différents membres
 - α et β interagissent de façon **non** covalente
 - α contient 3 - 4 sites de fixation des cations bivalents (Ca^{++} , Mg^{++})
 - Affinité Faible pour le ligand quand la cellule est **au repos** (à l'état natif)
 - Affinité augmentée pour le ligand **après activation**
 - Leur activation est assurée par les chimiokines.



4 | Intégrines

Selon la chaîne β y a 04 sous familles:

1. $\beta 1$ intégrines
2. $\beta 2$ intégrines :
 - ligand : IgSFs
1. $\beta 3$ intégrines impliquées dans l'adhésion des plaquettes
2. $\beta 4$ intégrines ($\alpha 4\beta 7$ et $\alpha e\beta 7$)



4 | Intégrines

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, PI
	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
	αM	CD11b / CD18	CR3	ICAM, 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	→ PI
	Av	CD51/CD61		Fn, vWF, Vn	→ PI, Mono, End, B
β7	α4	β7α4		MadCAM-1, Fn, VCAM-1	→ Lym muqueux des plaques de Peyer

4 | Intégrines

WHITE BLOOD CELLS



Neutrophil



Eosinophil



Monocyte



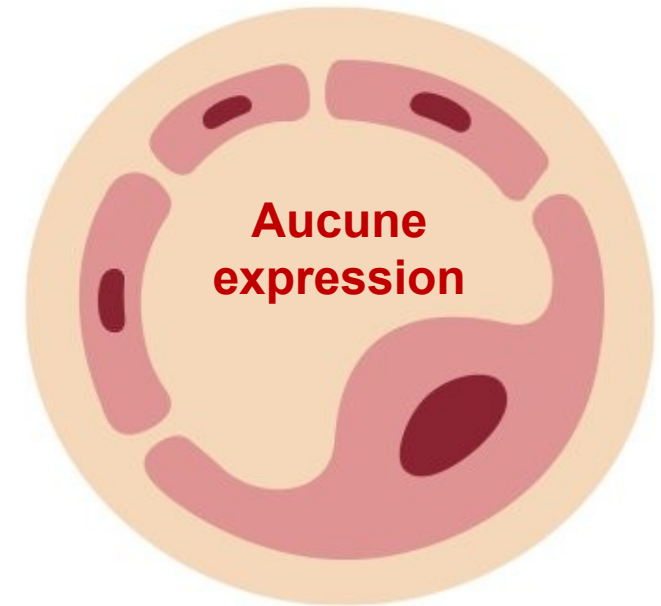
Basophil



Lymphocytes

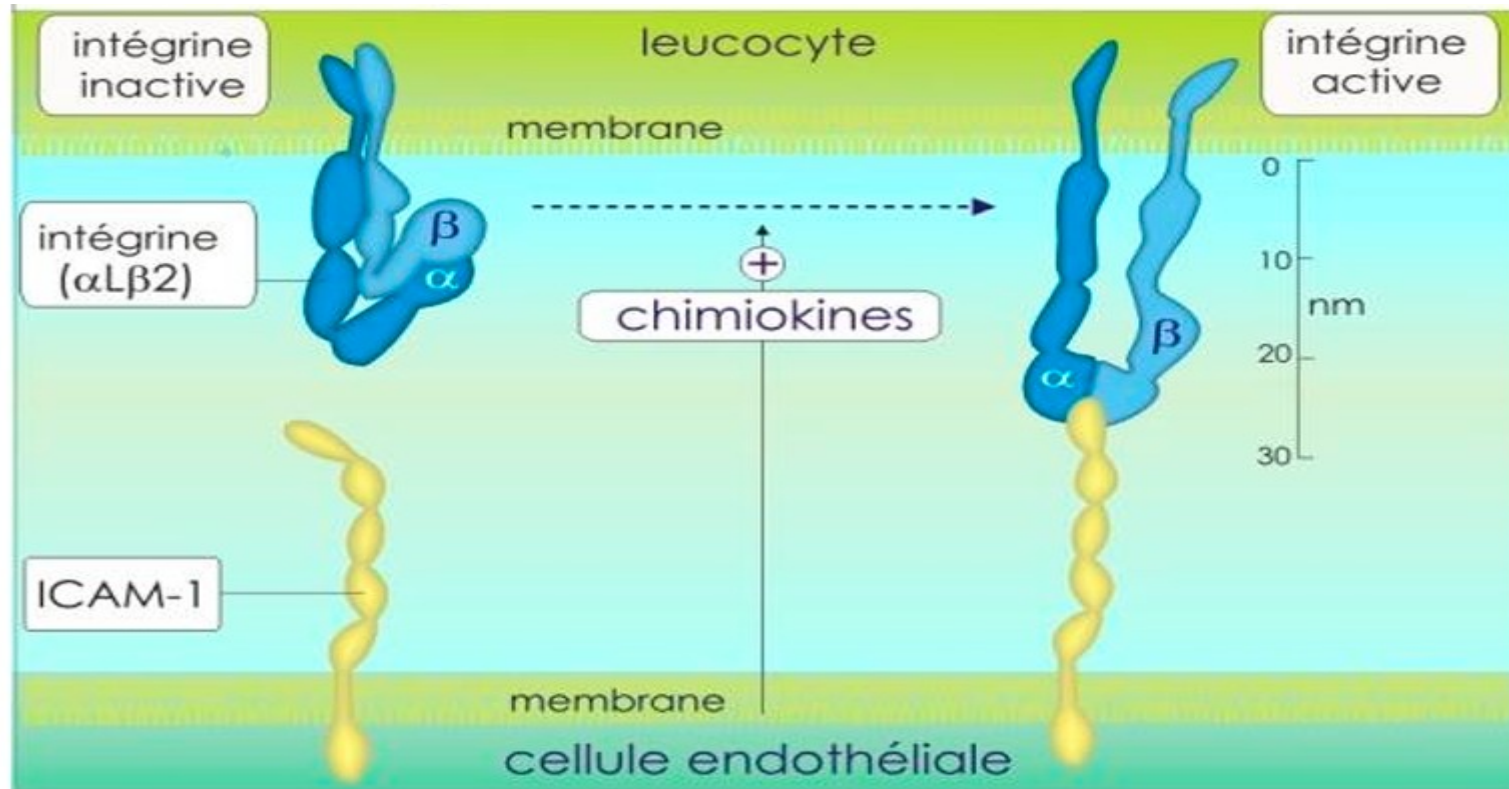
- **Constitutivement:**
- **CD11a/CD18 (α L β 2, LFA-1) sur les leucocytes**
- **CD11c/CD18 (Mac-1) sur les monocytes, les neutrophiles et les macrophages**
- **CD49d/CD29 (α 4 β 1, VLA-4) sur les Lymphocytes et les monocytes**
- **CD49f/CD29 (α 6 β 1, VLA-6) sur les Lymphocytes et les monocytes**
- **α 4 β 7 sur les Lymphocytes intestinaux**

Endothelial Cells



4 | Intégrines

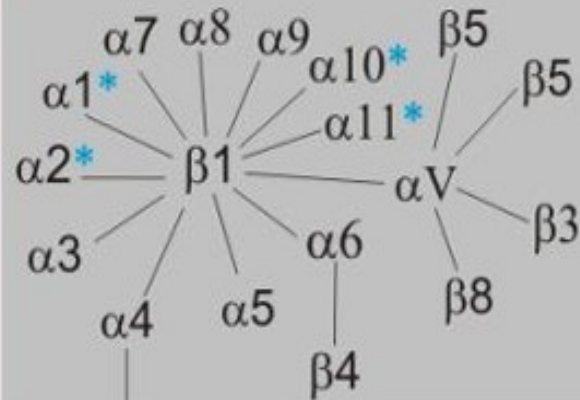
- Au repos, elles ont une conformation courbée inactive
- Elles adoptent la conformation active après stimulation par les chimiokines



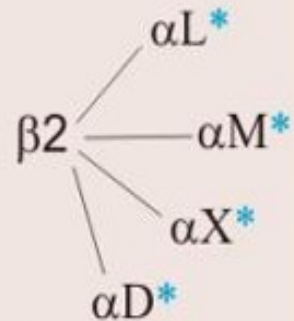
- Les intégrines interviennent au cours de l'adhérence ferme

4 | Intégrines

cellules adhérentes
& leucocytes



$\beta 7 - \alpha E^*$



leucocytes

$\beta 3 - \alpha IIb$

plaquettes

* intégrines avec domaine- αI

cellules adhérentes
interactions entre
cellules et
matrice extracellulaire

leucocytes:
liaison aux cellules
adhérentes

plaquettes:
liaison à : fibrinogène,
fibronectine,
thrombospondine,
et facteur de von
Willebrand's

leucocytes:
liaison aux cellules
adhérentes , C3bi,
et fibrinogène

exemples

cellules		matrice extracellulaire
$\alpha 1 \beta 1$ (VLA-1)	—	collagène, laminine
$\alpha 5 \beta 1$ (VLA-5)	—	fibronectine
$\alpha 6 \beta 4$ (VLA-6)	—	laminine
$\alpha 7 \beta 1$	—	laminine
$\alpha V \beta 3$	—	vitronectine/fibronectine

leucocytes cellules adhérentes

$\alpha 4 \beta 1$ (VLA-4)	—	VCAM-1
$\alpha 4 \beta 7$ (CD49d)	—	MadCAM

exemples

cellule		cellule
$\alpha L \beta 2$ (LFA1, CD11a)	—	ICAM1, ICAM2, ICAM3
$\alpha M \beta 2$ (Mac-1, CD11b)	—	ICAM1
$\alpha D \beta 2$	—	ICAM-3, VCAM-1

cellule		matrice extracellulaire
$\alpha M \beta 2$ (Mac-1)	—	C3bi , fibrinogène, ICAM1
$\alpha X \beta 2$ (CD11c)	—	fibrinogène

les intégrines se lient à des séquences spécifiques
portées par des protéines de la matrice extracellulaire

- arg-gly-asp (RGD)
- glu-ile-leu-asp-val (EILDV)

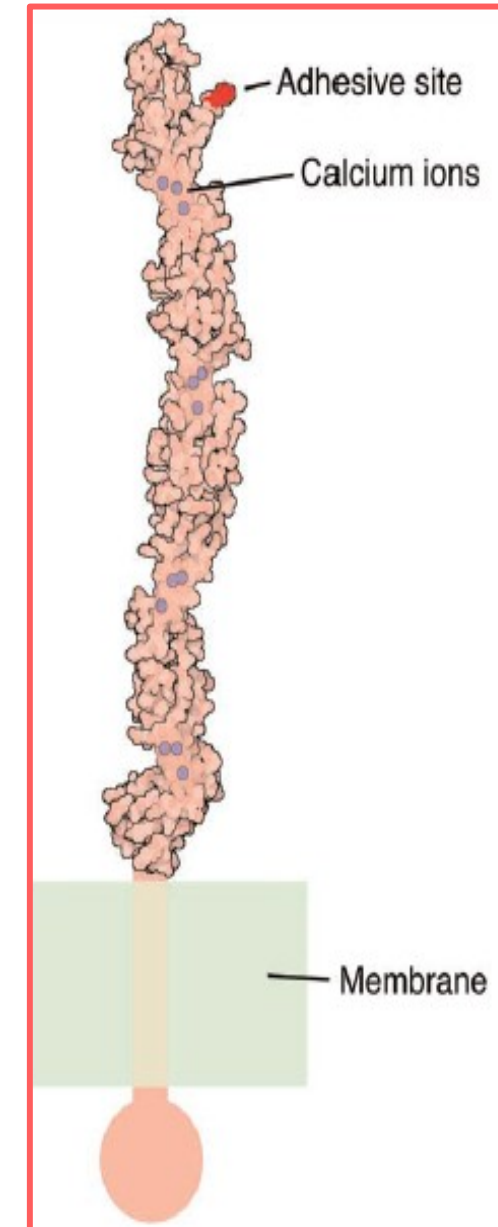
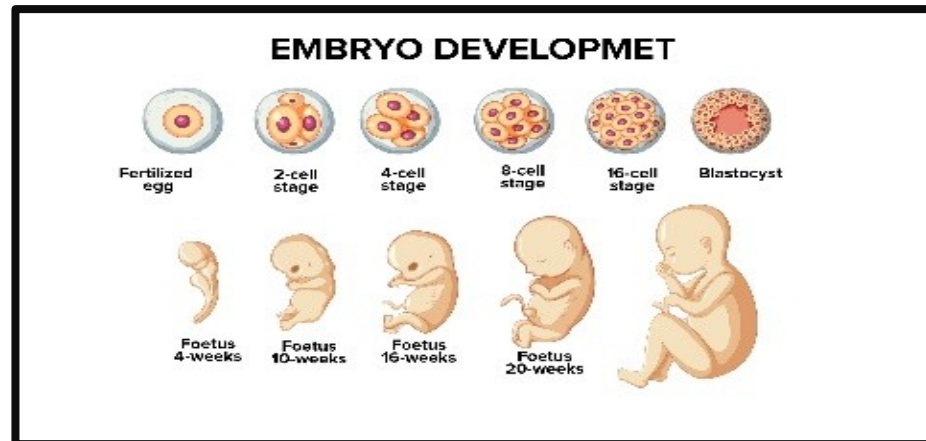
5 | Chaderines

- Commencent leur fonction dès les premières heures de vie

- **Colles moléculaires:**

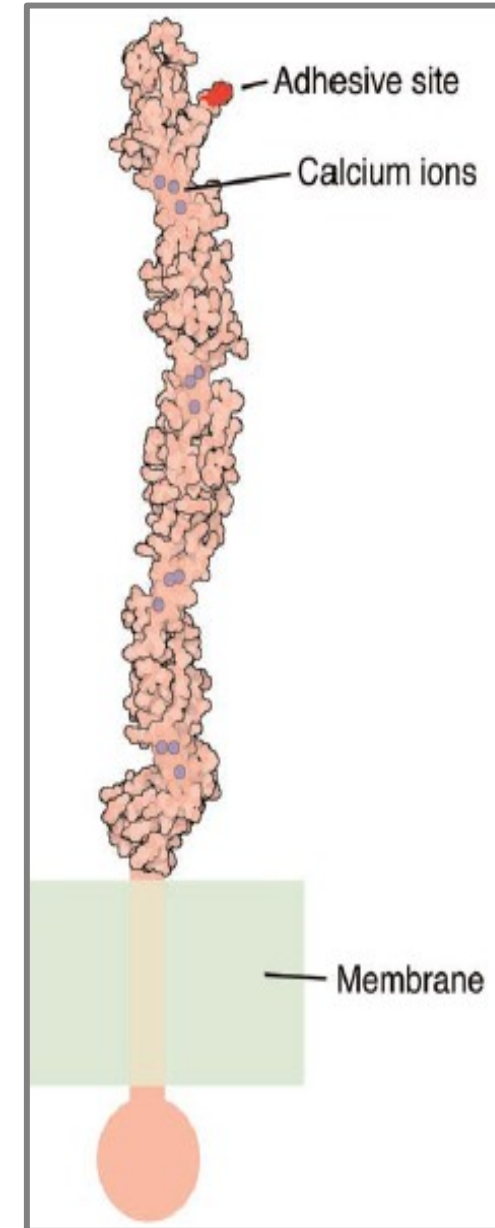
- Sont associées aux liaisons adhésives cellule-cellule dans les tissus solides

- Des liaisons de type **homophiliques**



5 | Chaderines

- Glycoprotéines transmembranaires de type I
- Les membres partagent **des séquences répétées de C**adhérine (02 jsq 05) :
Sont les domaines de liaison extracellulaires du Ca^{2+} (ECto domaine)
- Stabilisées par des **ions calcium** : « protéines **adhérentes** dépendantes du Calcium
- Courbés à l'état inactive
- La fixation du calcium sur EC domaine N- terminal entraîne des changements conformationnels (homodimérisation) de la cadhérine
 - qui lui permet de reconnaître une autre cadhérine et de s'y fixer



5 | Chaderines

Cadhérines classiques

E-cadhérine

cellules embryonnaires (morula)
cellules épithéliales

N-cadhérine

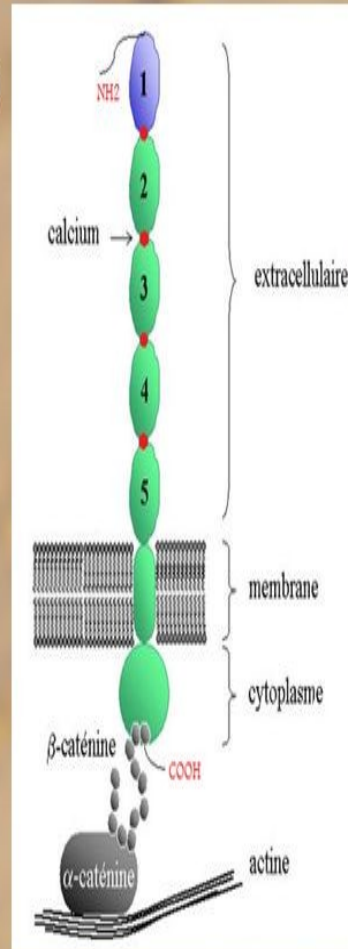
neurones

P-cadhérine

Placenta
épidermes

VE-cadhérine

cellules endothéliales
et vasculaires

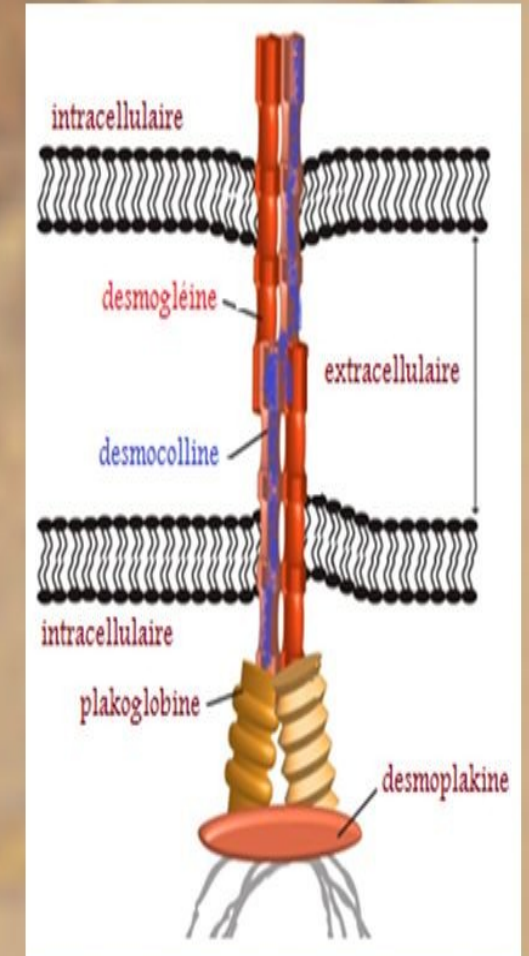


Cadhérines atypiques

desmoglénines

les desmosomes

desmocollines



Fonctions Biologiques des Molécules d'adhésion

Fonctions immunitaires des CAMs

Elles participent dans

- - - - Recrutement des leucocytes au niveau du site inflammatoire
- - - - Peuplement des organes lymphoïdes par les lymphocytes naïfs
- - - - Recirculation des lymphocytes entre les différents organes
- - - - Interaction cellulaire au cours de la réponse immunitaire



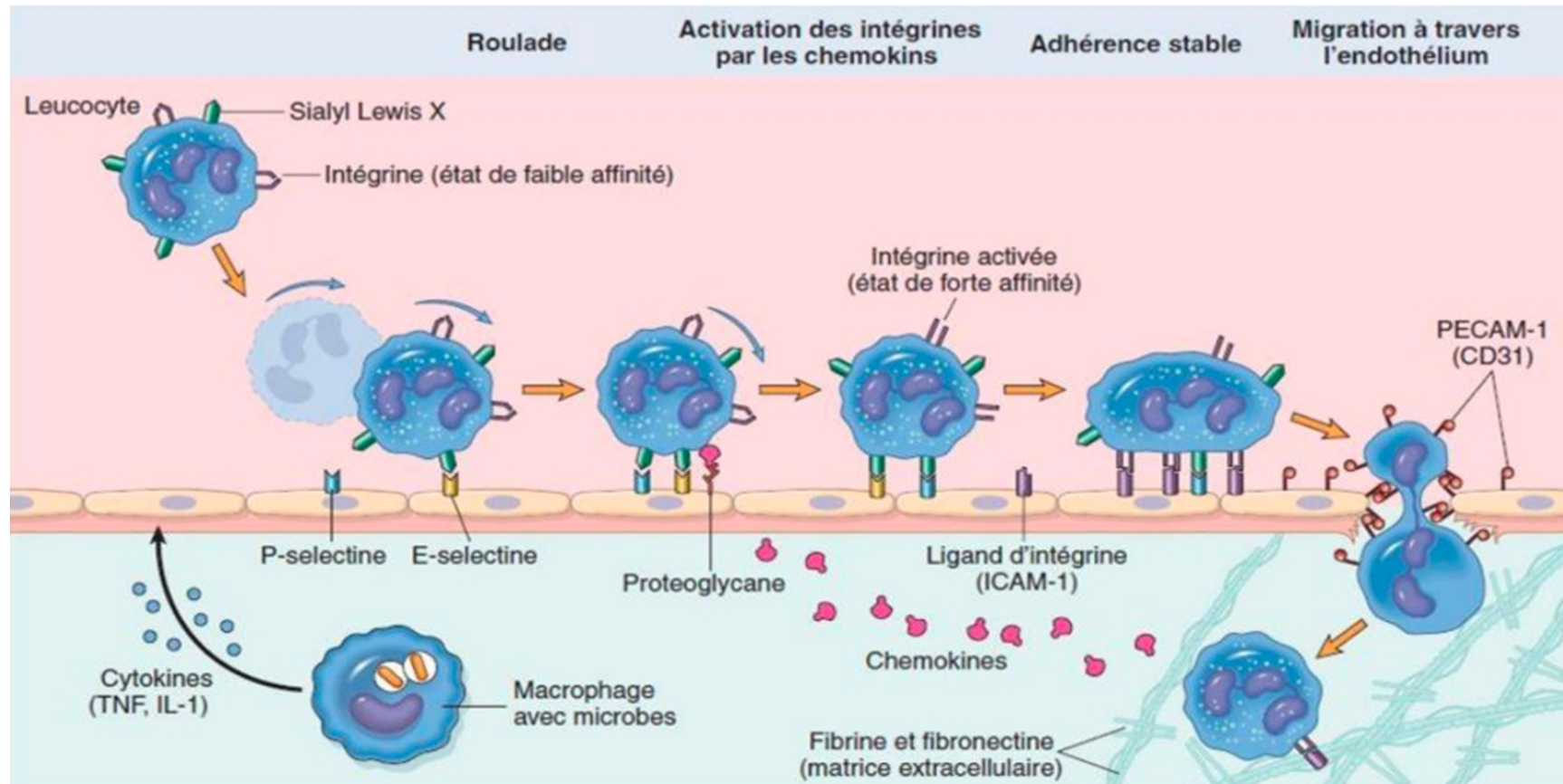
1 Inflammation

- Le recrutement des cellules dans le site inflammatoire nécessite le passage à travers l'endothélium vasculaire
- Ce processus fait intervenir plusieurs facteurs dont les cytokines pro inflammatoires, les chimiokines et les molécules d'adhésion
- **En cas d'inflammation**, diverses cytokines et autres médiateurs inflammatoires agissent sur les vaisseaux sanguins locaux
 - induisant une expression accrue des **CAM endothéliales**
 - L'endothélium vasculaire activé, ou enflammé
 - Les leucocytes se lient à l'endothélium enflammé et à **s'extravaser** dans les tissus
 - Ces leucocytes doivent reconnaître l'endothélium enflammé et **adhérer suffisamment fortement**
 - Les leucocytes liés doivent pénétrer dans la couche endothéliale et migrer dans le tissu sous-jacent



1 Inflammation

- L'interaction **sélectine-mucine** de faible affinité
 - leucocytes ralentissent leur mouvement en roulant sur l'endothélium vasculaire



- l'interaction **intégrine-IgSF CAM**
 - leucocytes s'adhèrent fermement à la cellule endothéliale
 - les leucocytes s'aplatissent et entament leur passage à travers les cellules endothéliales

2 | Homing ou domiciliation des lymphocytes

- Les veines endothéliales hautes sont des sites d'extravasation lymphocytaire

HEV:

- ✓ Dans les veinules post-capillaires de divers OLS
- ✓ Composées de cellules spécialisées de forme cubique « haute »
- ✓ Flux sanguin est ralenti

❑ les HEV expriment des :

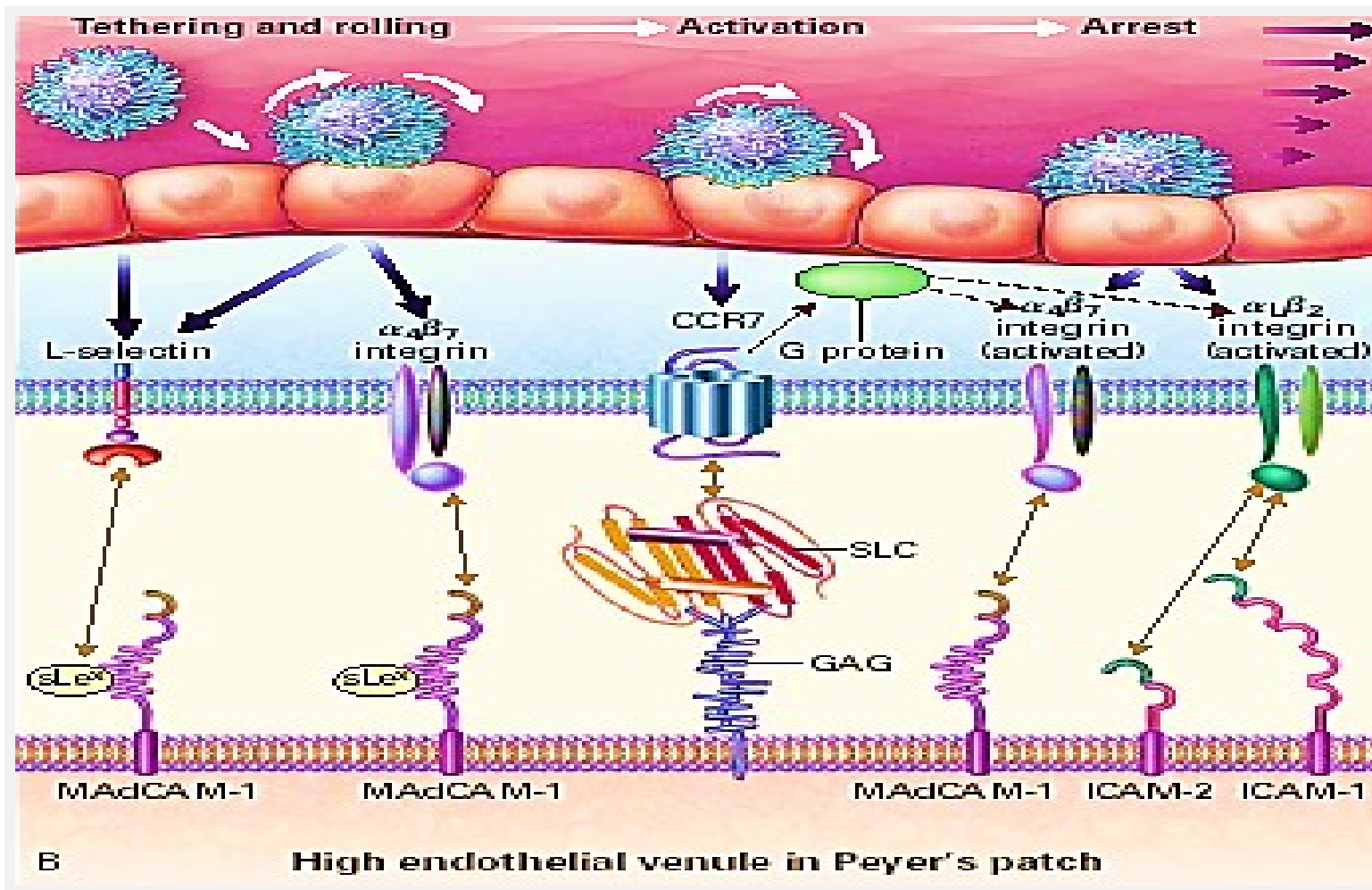
- ✓ sélectines (E et P),
- ✓ mucines (GlyCAM-1 et CD34)
- ✓ CAM de la SFIg (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 , VCAM-1 et MAdCAM-1)

- Bien que le LT exprime à la surface des sélectines et moins d'intégrine, il arrive à se fixer d'une manière ferme sur l'endothélium puis migre vers le tissu



2 | Homing ou domiciliation des lymphocytes

- Ce processus est gouverné par les Cam et par les chimiokines
- Il permet à chaque cellule de se trouver dans son territoire



LT naïfs :

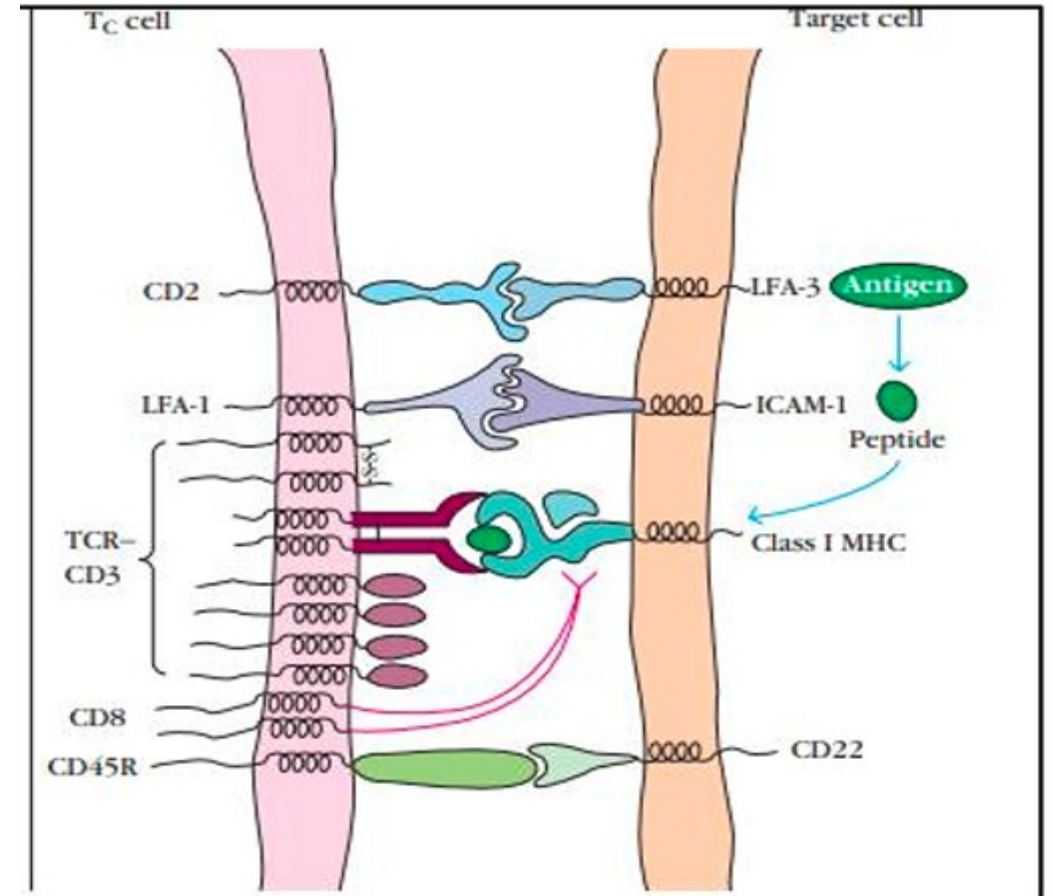
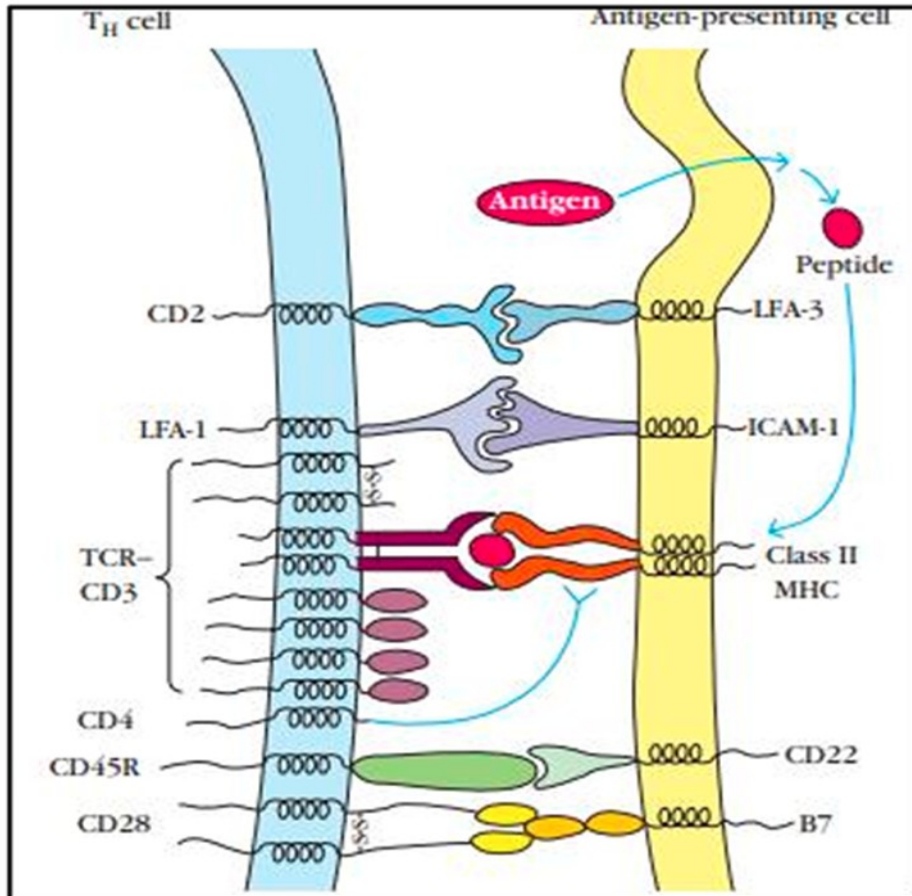
- L-Sélectines
- $\alpha_4\beta_7$

LT effecteurs :

- $\alpha_4\beta_7$

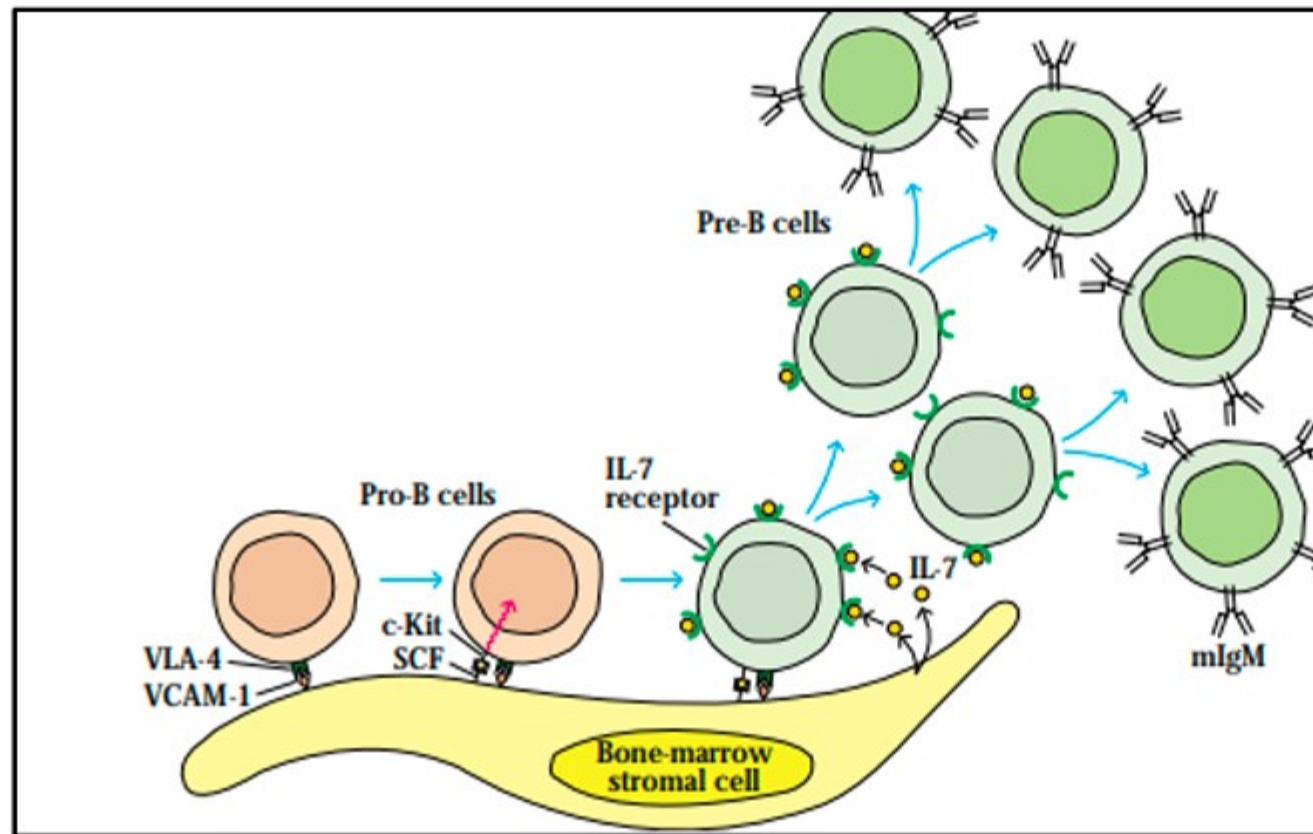
3 | CAM et Synapse immunologique

L'interaction entre les cellules immunitaires au cours de la réponse immunitaire est stabilisée et maintenue grâce aux interactions **intégrines-IgSF CAM**



4 | CAM et Hématopoïèse

Les cellules de la moelle osseuse expriment des molécules d'adhésion nécessaires à la différenciation et la maturation des précurseurs



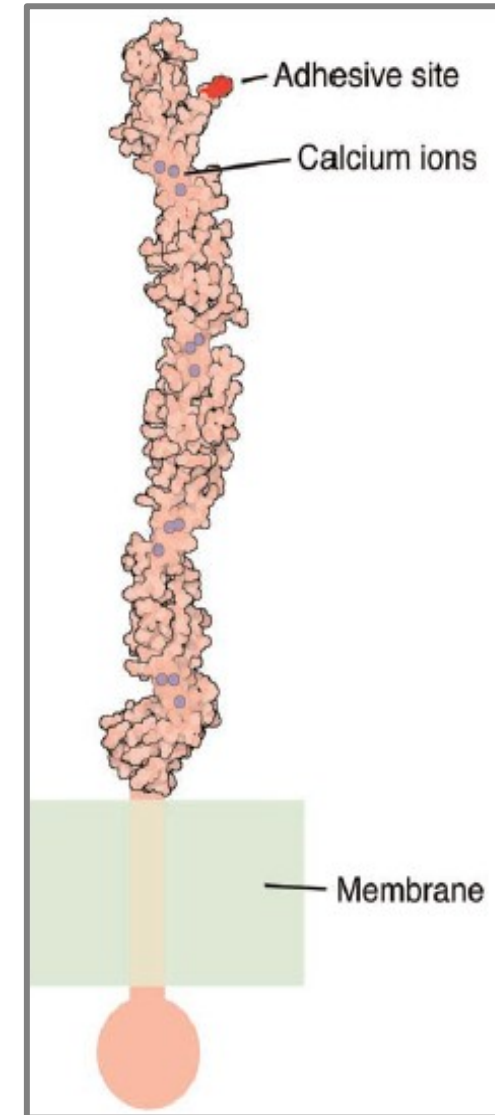
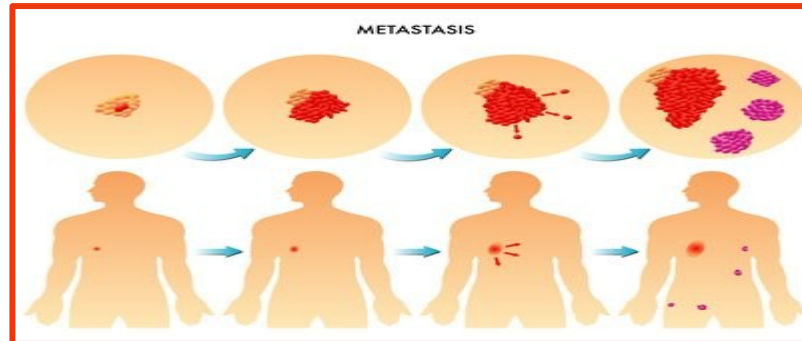


4

Molécules d'adhésion En Pathologie

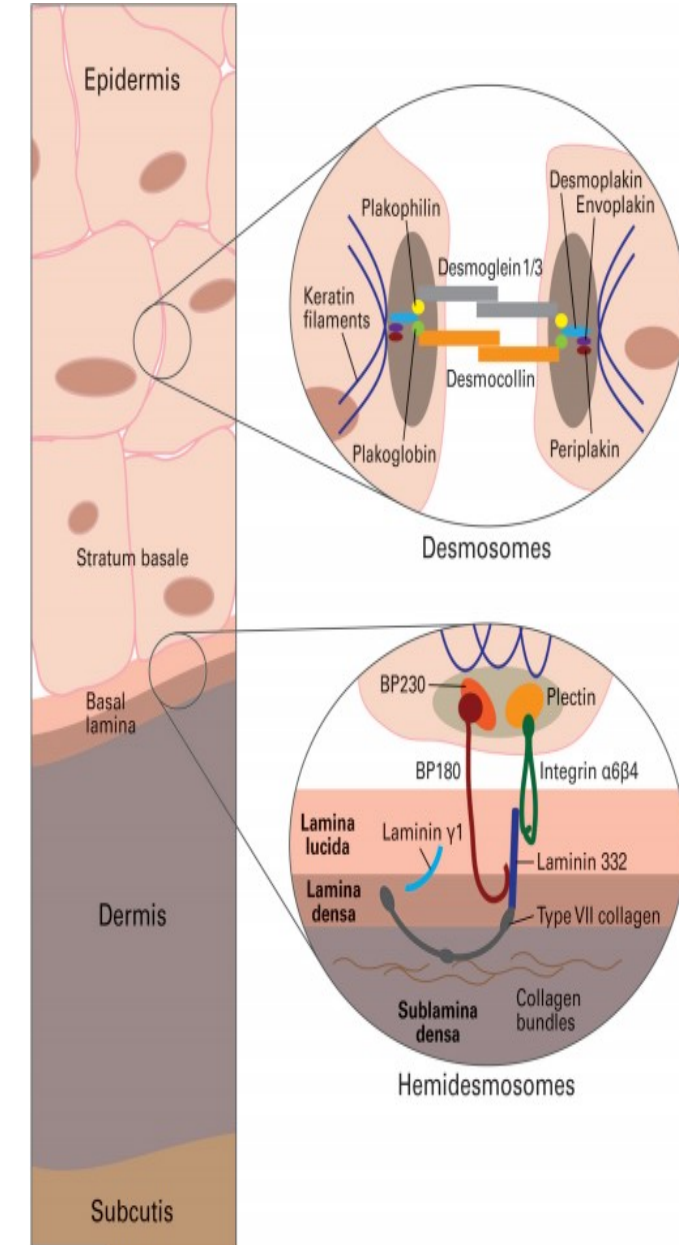
Anomalies des Cadhérines

- Cadhérines sont impliquées dans le phénomène d'inhibition de contact:
 - Permettent **aux cellules normales** d'arrêter de proliférer quand il n'y a plus de place: on parle de confluence
- **Les cellules cancéreuses** sont dépourvues de tout ou d'une partie de leur cadhérine
 - il n'y a donc pas d'inhibition de contact ce qui est à l'origine **des métastases**



Anomalies des Cadhérines

- Deux MAISOs de la peau et des muqueuses:
 - Pemphigus foliaceus et Pemphigus vulgaris,
- Ont pour cause la production Auto-Acs Anti **Desmoglénines**
(**Dsg1** et **Dsg3**)
- Sont caractérisés par une perturbation des desmosomes au niveau des cellules épithéliales
- A l'origine d'un **détachement cellulaire** provoquant l'apparition de cloques au sein des différentes couches de **l'épiderme**



Anomalies des Cadhérines

Pemphigus vulgaire:
Affecte la peau et la muqueuse



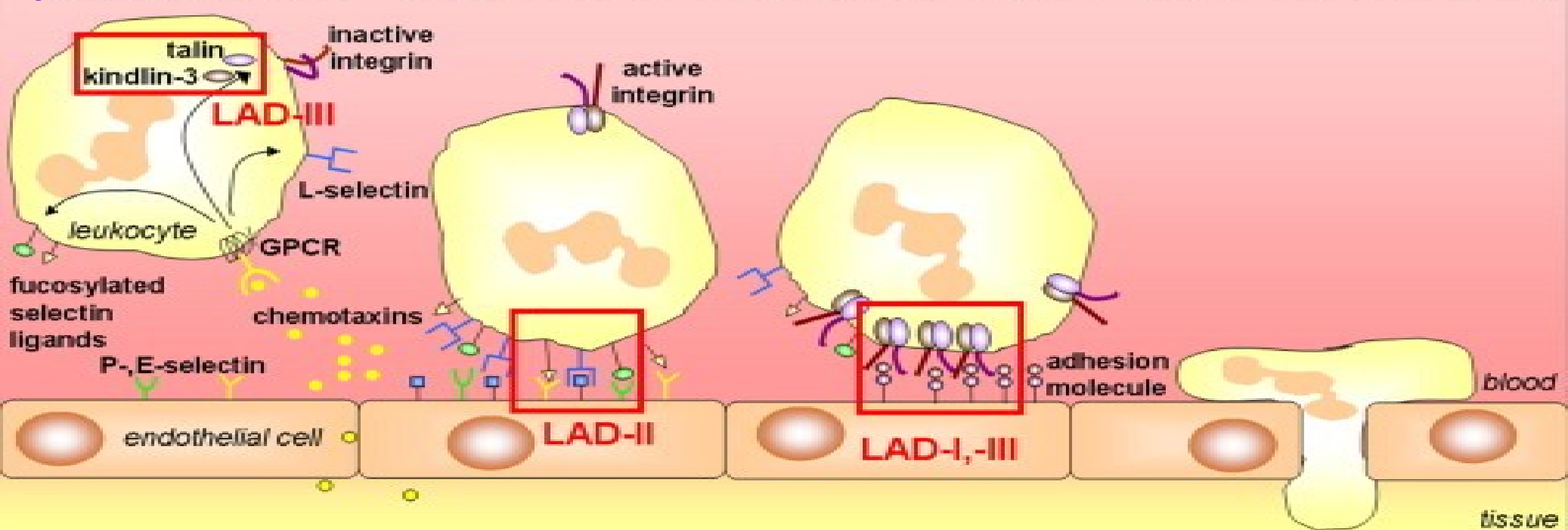
Pemphigus foliacé:
Affecte seulement la peau



b. Déficit en mobilité

2- Déficiences en fonction

(qualitatif) RECRUITMENT → ROLLING → FIRM ADHESION → EXTRAVASATION



LAD-I	Mutations dans le gène ITGB2	Absence d'expression CD18
LAD-II	Mutation TAR du transporteur GDP-fucose	Déficit d'expression CD15
LAD-III	Mutations TAR dans le gène FERMT3	Altération de l'activation des β-intégrines