



Université d'Alger 1 Benyoucef BENKHEDA  
Faculté de Médecine



Cours de deuxième année Médecine  
2023-2024

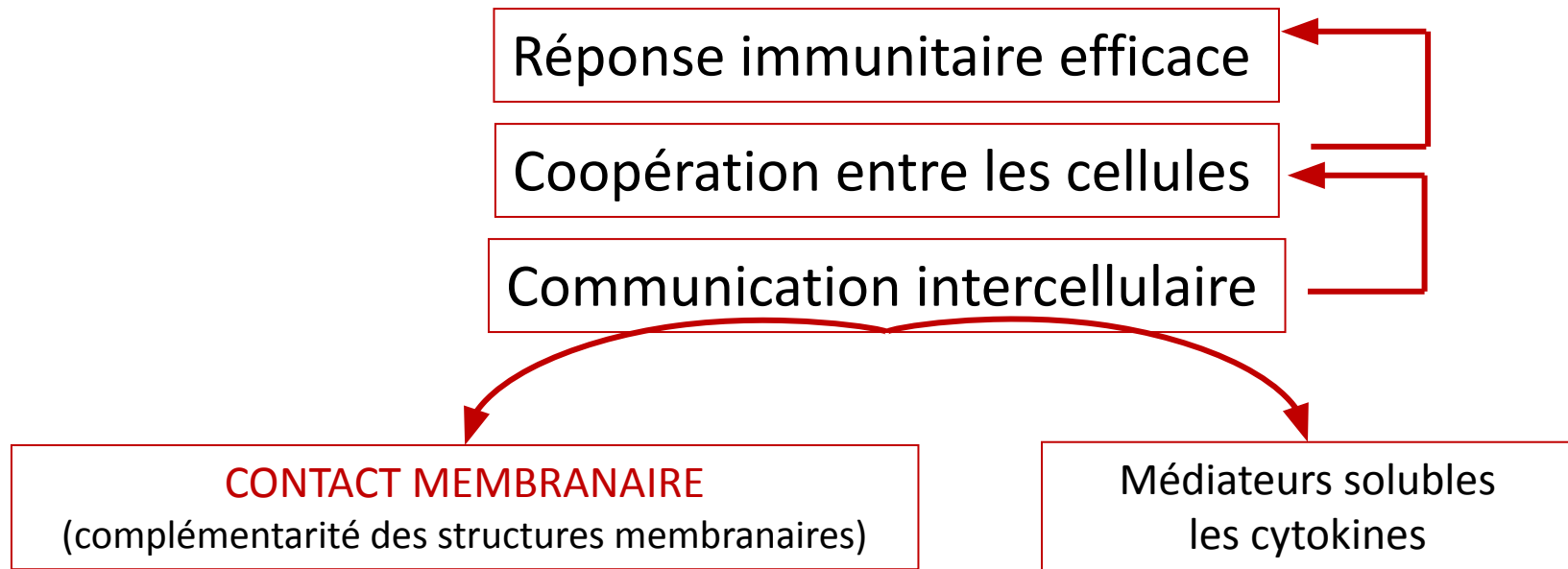
---

# LES MOLÉCULES D'ADHÉSION CELLULAIRE

---

Dr. *Sana METATLA*  
*e.mail: sanametatla@gmail.com*

# INTRODUCTION



- Le système immunitaire tend à focaliser les moyens de défense au niveau du territoire agressé pour venir à bout de l'agresseur.
- Les stratégies défensives s'organisent autour de trois axes principaux:
  - ✓ Les modifications hémodynamiques;
  - ✓ Le chimiotactisme;
  - ✓ Expression des molécules d'adhésion cellulaire.

## Acteur 1

- Endothélium vasculaire  $\Rightarrow$  rôle de « gardien » +++;
- Règle les mouvements vers les tissus des molécules et des cellules.

## Acteur 2

- Cellules  $\Rightarrow$  fonctions de phagocytose et de cytotoxicité;
- Au niveau du site inflammatoire.
- Les cellules doivent être **attirés** jusqu'à l'anse capillaire inflammatoire, par un ensemble de médiateurs **chimioattractants** et doivent **quitter** le compartiment sanguin pour aller dans le tissu conjonctif sous jacent siège d'agression en **traversant l'endothélium** de l'anse grâce à des interactions de type **ligand-récepteur**, s'établissant entre les cellules endothéliales et les leucocytes impliquant **les molécules d'adhérence cellulaire**.
- les molécules d'adhésion interviennent dans:
  - ✓ la maturation du système immunitaire;
  - ✓ les migrations des lymphocytes ou des cellules phagocytaires avant toute stimulation ou au cours des réactions inflammatoires;
  - ✓ les interactions de ces cellules au cours de la présentation de l'antigène.

- *Les molécules d'adhésion interviennent dans l'adhérence intercellulaire entre deux cellules voisines ou entre des cellules et la matrice extracellulaire.*
- Rôle essentiel dans l'aggrégation plaquettaire, l'inflammation, la cicatrisation, les réponses immunitaires, la migration cellulaire et les métastases.
- Les molécules d'adhésion assurent un bon fonctionnement du système immunitaire, en permettant:
  - L'extravasation des leucocytes vers les tissus enflammés ou infectés
  - L'extravasation des lymphocytes naïfs vers les organes lymphoïdes (homing)
  - Des interactions fonctionnelles entre les cellules du système immunitaire
    - ✓ CPA avec les lymphocytes T
    - ✓ Les lymphocytes Th avec les lymphocytes B et les macrophages
    - ✓ Les lymphocytes Tc et leurs cellules cibles

## FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION

- 5 principales familles

Famille des sélectines

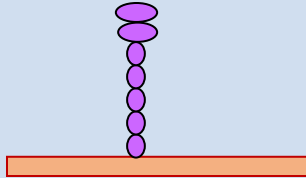
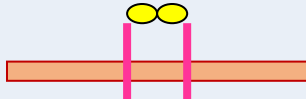
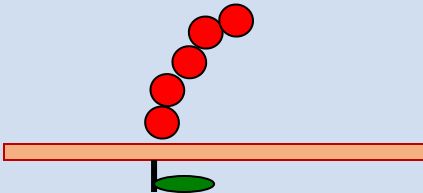
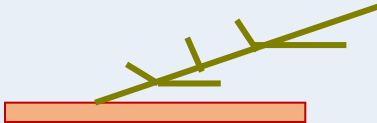
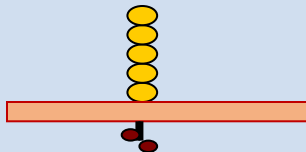
Famille des intégrines

Superfamille des immunoglobulines (SF des Ig)

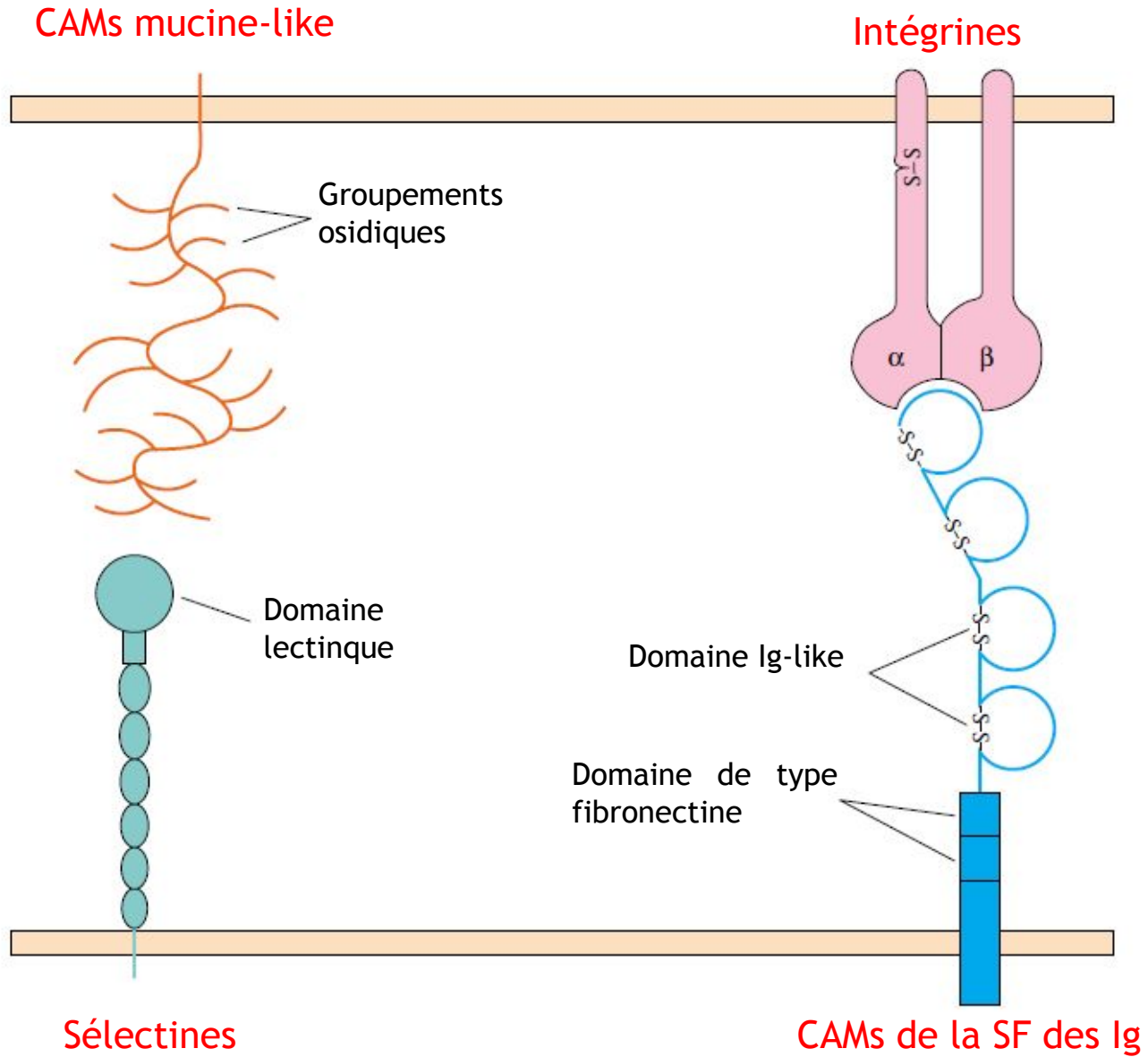
Famille des mucines

Famille des cadhérines

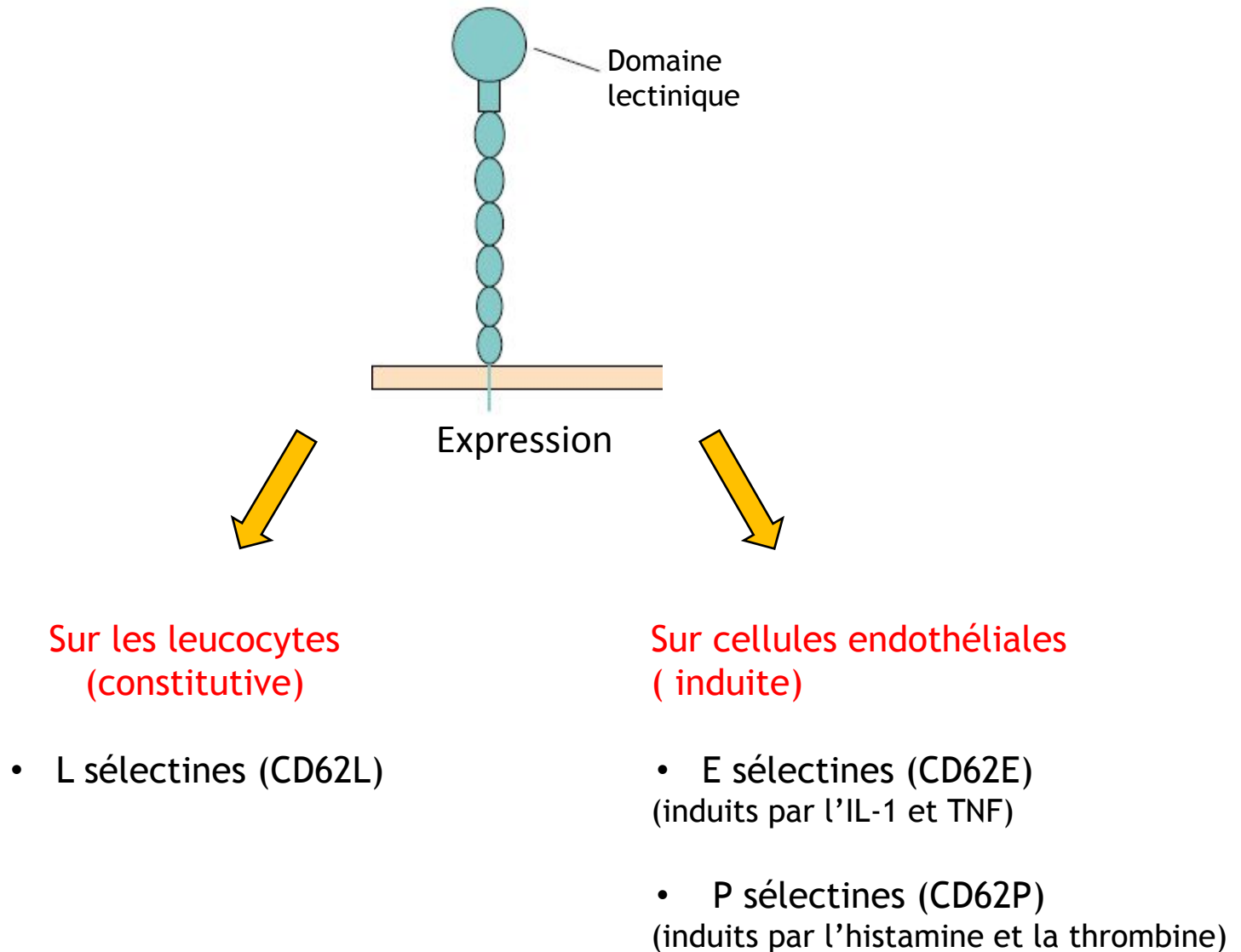
# INTRODUCTION

Molécule	Structure	Ligands
Sélectines		Mucines
Intégrines		Molécules de la superfamille des Ig
Molécules de la superfamille des Ig		Intégrines
Mucines		Sélectines
Cadhérines		Cadhérines

# INTRODUCTION



# 1- Les sélectines

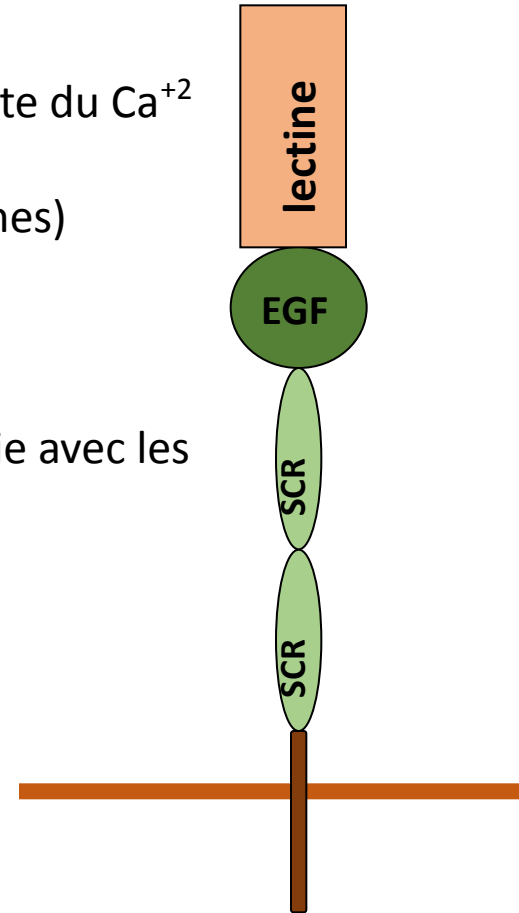




# 1- Les sélectines

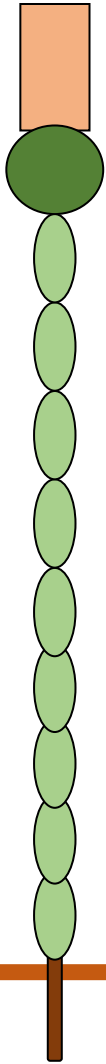
## Structure

- Glycoprotéines transmembranaires:
  - Un domaine lectine like :
    - fixation d'oligosaccharides dépendante du  $\text{Ca}^{+2}$
    - groupes glucidiques particuliers
    - ayant pour ligand: Sialyl Lewis (mucines)
  - Un domaine d'homologie avec l'EGF
  - Des Séquences Consensus Répétées en nombre varié (homologie avec les protéines régulatrices du complément).

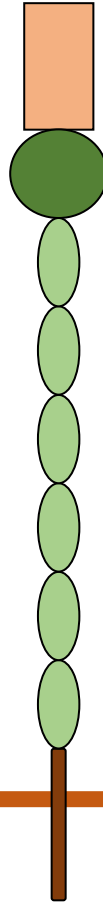


# 1- Les séllectines

Sous familles



P-sélectines



E-sélectines



L-sélectines

# 1- Les sélectines

## Caractéristiques

MOLECULES	AUTRE APPELLATION	DISTRIBUTION	EXPRESSION	LIGANDS
<b>P-sélectines</b>	<b>CD62-P</b>	- <b>P</b> laquettes  - cell. endothéliales  <b>activées</b>	<b>Induite</b> par l'histamine ou la thrombine	PSGL-1  (PN,Mono,NK,L)
<b>E-sélectines</b>	<b>CD62-E</b>  ELAM-1	- cell. <b>E</b> ndothéliales  <b>activées</b>	<b>Induite</b> par l'IL-1, TNF $\alpha$ ou LPS	PSGL-1, CD15, CLA, ESL-1 (PN,Mono,NK,L)
<b>L-sélectines</b>	<b>CD62-L</b>  MEL-14	- <b>L</b> eucocytes	<b>Constitutive</b>	CD34, GLYCAM-1 MAdCAM- 1 (Endothélium)

# 1- Les sélectines

## Caractéristiques

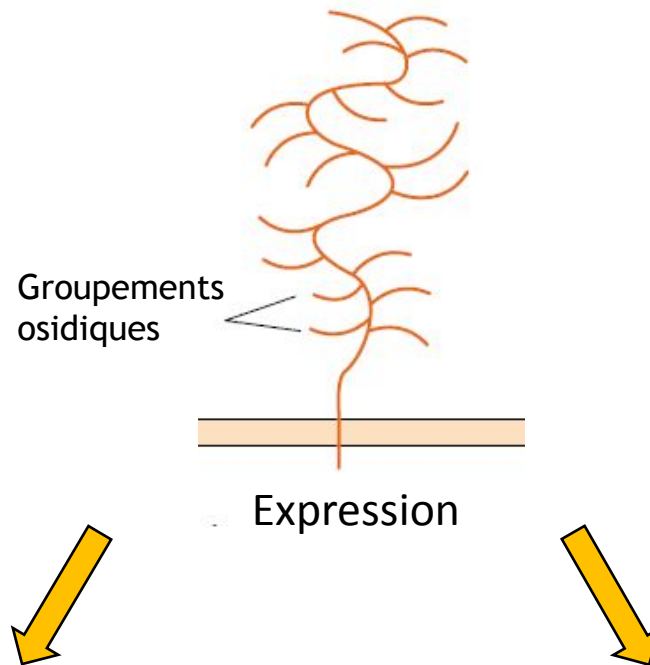
- Ligands: les Sialomucines, molécules transmembranaires comportant toutes un même groupe **sialyl-lewis** : une chaîne polypeptidique avec de nombreux branchements de chaînes glucidiques riche en Acide Sialique.

on distingue:

- PSGL-1 (P-sélectine glycoprotéine ligand-1)
- CD 15 (Sialyl Lewis X)
- CLA (Cutaneous Lymphocyte Associated Antigène)
- ESL-1 (E-sélectines ligand-1)
- CD 34
- GLYCAM-1
- MAdCAM (Mucosal Addressin Cell Adhesine Molécule-1)

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

## 2-Les CAMs mucine like



### Sur les leucocytes

- PSGL-1,
- CD 15,
- CLA,
- ESL-1.

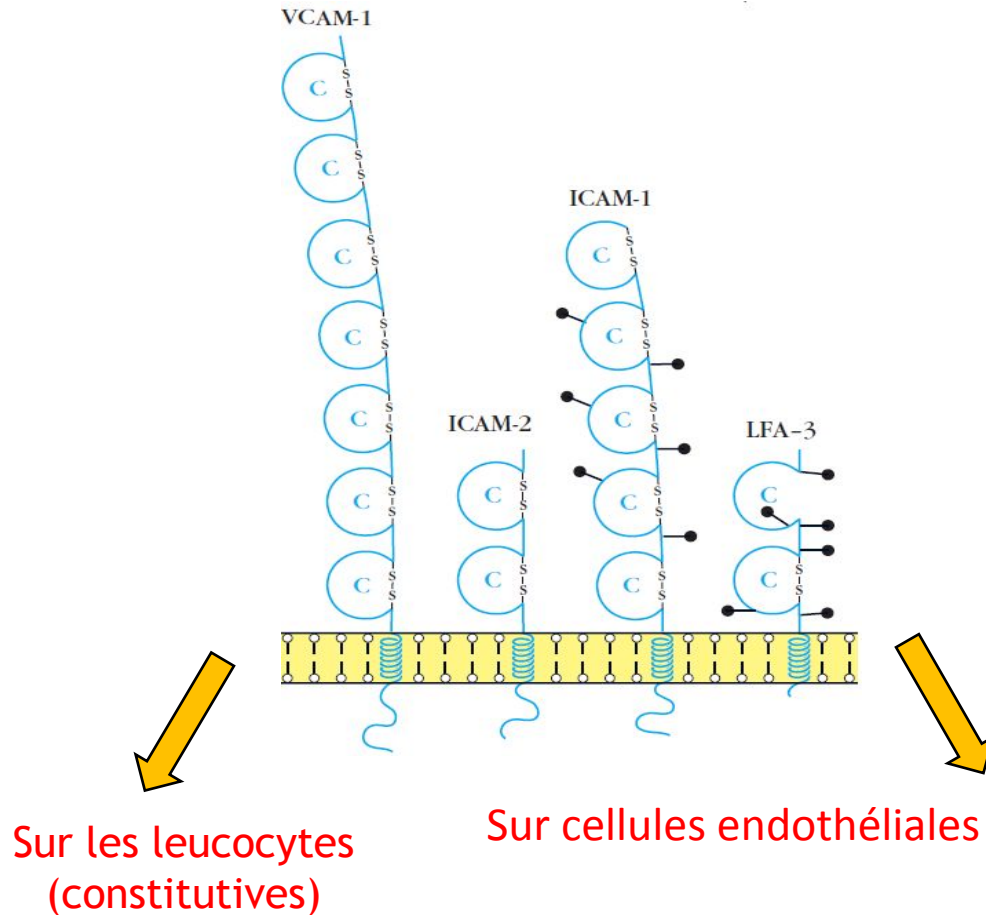
### Sur cellules endothéliales

- CD34,
- GLYCAM-1
- MAdCAM-1

## Quelques interactions sélectines et CAMs mucine like

Sur le leucocyte	Sur la cellule endothéliale
<ul style="list-style-type: none"><li>• L sélectines (CD62L) (les lymphocytes principalement)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• CD34 (ganglion),</li><li>• GLYCAM-1 (ganglion)</li><li>• MAdCAM-1 (plaques de Peyer)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• PSGL-1,</li><li>• CD 15,</li><li>• CLA,</li><li>• ESL-1</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• E sélectines</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• PSGL-1</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• P sélectines</li></ul>

### 3- Les CAMs de la superfamille des Igs



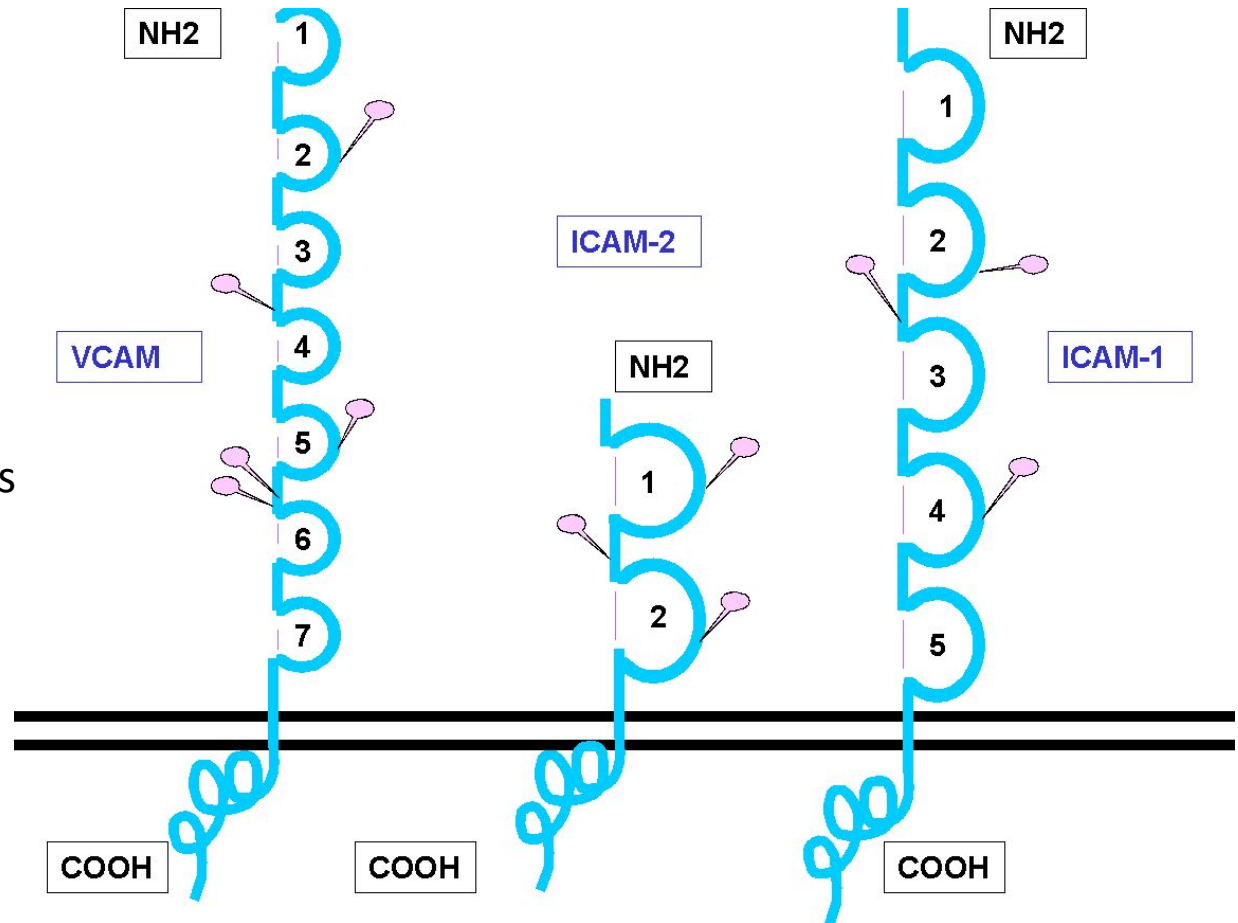
- ICAM-1 (CD54)
- ICAM-3 (CD50)
- PECAM-1 (CD31)

- ICAM-2 (CD102) (**constitutive**)
- PECAM-1 (CD31)
- MAdCAM-1 (**constitutive** sur l'endothélium des muqueuses)
- ICAM-1 (CD54) (**induite** par IL-1, TNF $\alpha$  ou IFN $\gamma$ )
- VCAM-1 (CD106) (**induite** par IL-4, IL-1, TNF $\alpha$ )

### 3- Les CAMs de la superfamille des Igs

#### Structure

- Glycoprotéines membranaires
- 1 ou plusieurs domaines Ig-like
- richesse en cystéines
- interagissent avec les intégrines





### 3- Les CAMs de la superfamille des Igs

#### Sous familles

Molécules	Distribution	Ligands
ICAM-1 (CD54)	→ CE activées → PNN, Macrophages, lymph ...	→ LFA-1 → CD18/CD11b (CR3)
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, L, Plq, Mo,	→ CD31 (interaction homophile) → interaction hétérophiles(inconnu)

### 3- Les CAMs de la superfamille des Igs

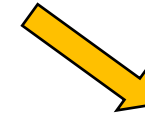
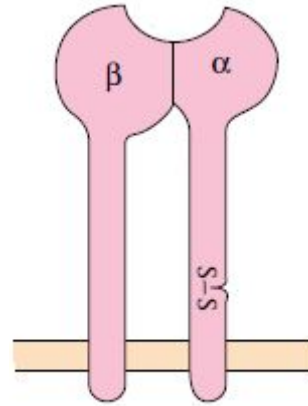
---

#### Sous familles

- La cellule endothéliale au repos exprime des quantités faibles des molécules ICAM et VCAM
- Cette expression est très augmentée par le biais de certaines cytokines: IL-1, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  et IL-4, ainsi que par des substances bactériennes
- IL-4  $\Rightarrow$  VCAM-1
- IFN $\gamma$   $\Rightarrow$  ICAM-1

## 4- Les intégrines

Sur les leucocytes  
(constitutives)



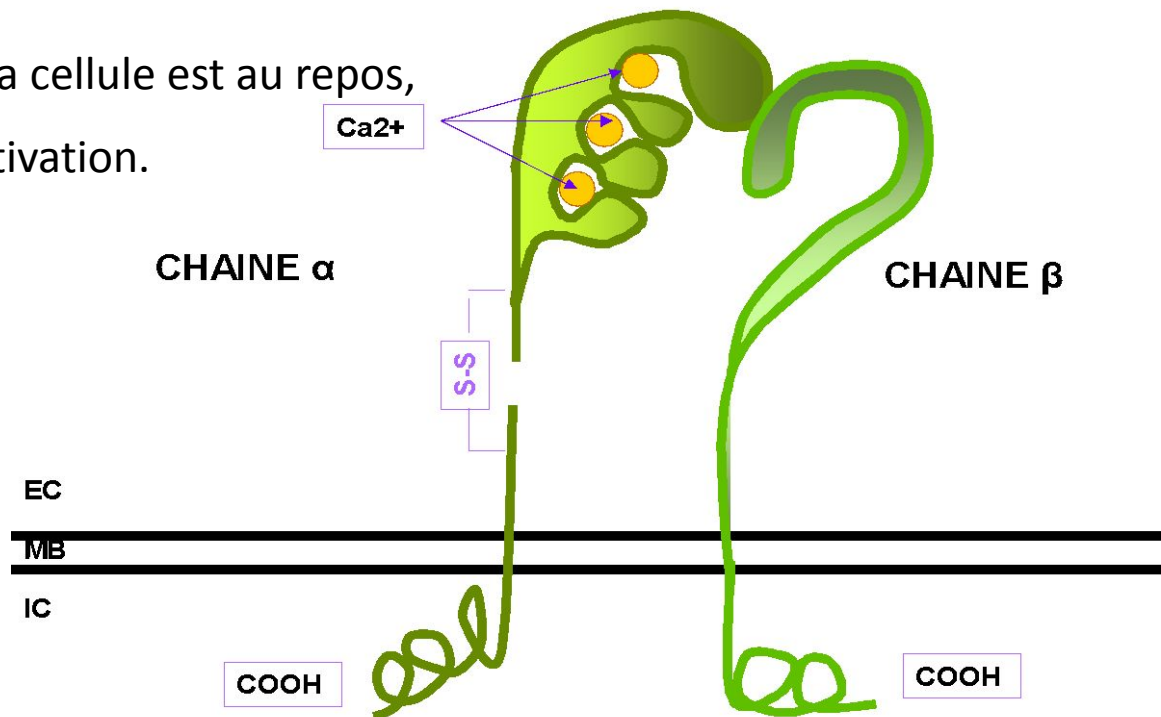
Pas d'expression  
sur cellules endothéliales

- CD11a/CD18 ( $\alpha$ L $\beta$ 2, LFA-1) :  
(les leucocytes)
- CD11b/CD18 (Mac-1, CR3)  
(monocytes, les neutrophiles et les macrophages)
- CD11c/CD18 (p150, CR4)  
(monocytes, les neutrophiles, les macrophages et T et B activés)
- CD49d/CD29 ( $\alpha$ 4 $\beta$ 1, VLA-4)  
(lymphocytes et les monocytes)
- CD49f/CD29 ( $\alpha$ 6 $\beta$ 1, VLA-6)  
(lymphocytes et les monocytes)
- $\alpha$ 4 $\beta$ 7  
(lymphocytes intestinaux)

## 4- Les intégrines

### Structure

- Glycoprotéines membranaires liées au cytosquelette de la cellule
- Rôle essentiel dans l'adhérence intercellulaire et dans l'adhérence à la matrice extracellulaire
- Se présentent sous la forme d'un **hétérodimère ( $\alpha\beta$ )**: 12 chaînes  $\alpha$  et 8 chaînes  $\beta$ , s'associant entre elles pour former les différents membres
- $\alpha$  et  $\beta$  interagissent de façon non covalente
- $\alpha$  contient (3-4) sites de fixation des cations bivalents ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ) nécessaires pour l'interaction avec le ligand
- faible affinité pour le ligand quand la cellule est au repos,
- augmentation de l'affinité après activation.



## 4- Les intégrines

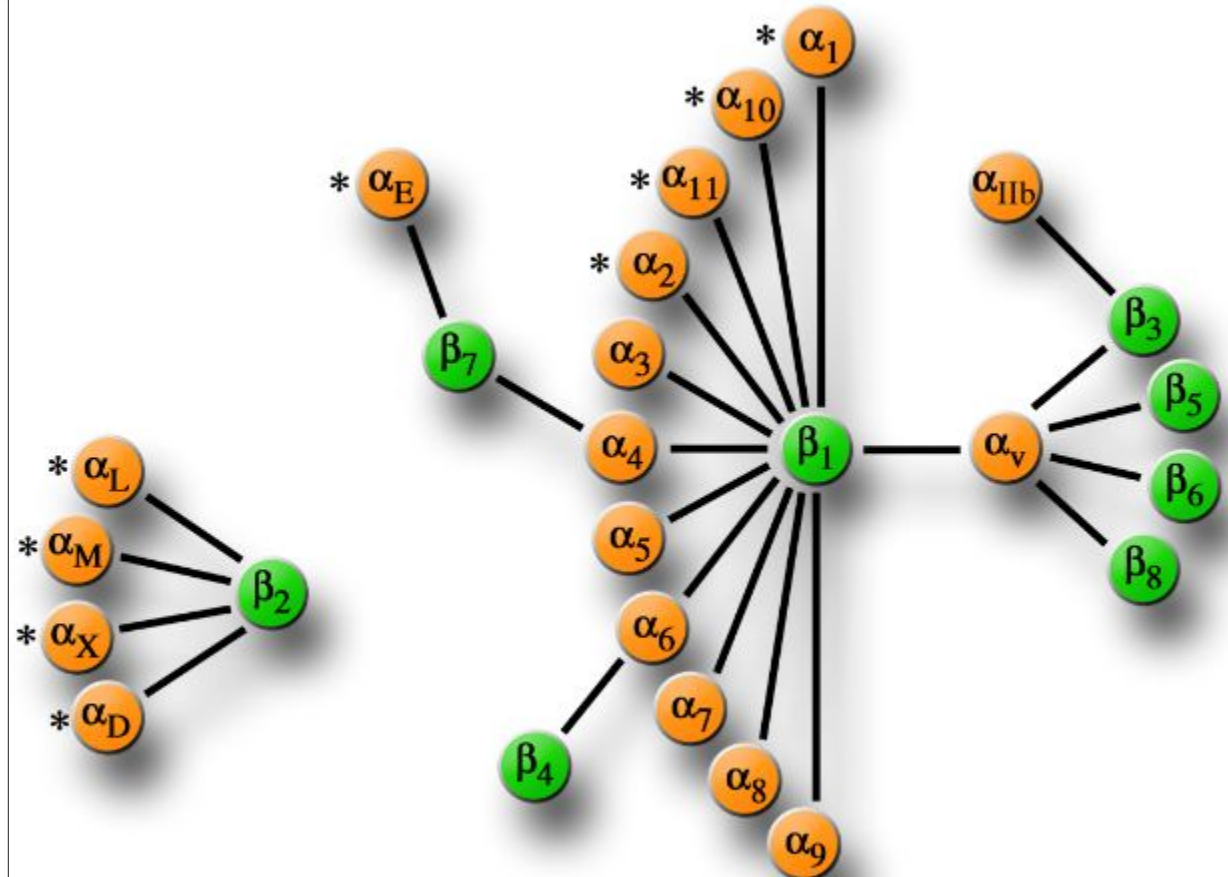
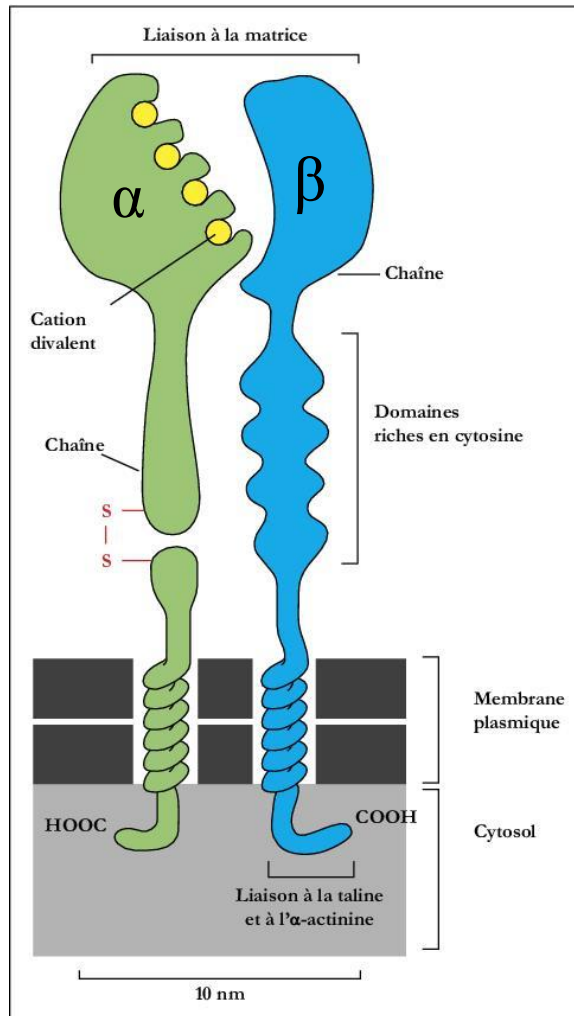
---

### Sous familles

- Ces molécules sont classées selon la chaîne  $\beta$  en quatre sous familles:
  - les  $\beta 1$  intégrines
  - les  $\beta 2$  intégrines : ligand : molécules de la superfamille des immunoglobulines
  - les  $\beta 3$  intégrines impliquées dans l'adhésion des plaquettes
  - les  $\beta 4$  intégrines ( $\alpha 4\beta 7$  et  $\alpha e\beta 7$ )

## 4- Les intégrines

### Sous familles



## 4- Les intégrines

### Sous familles

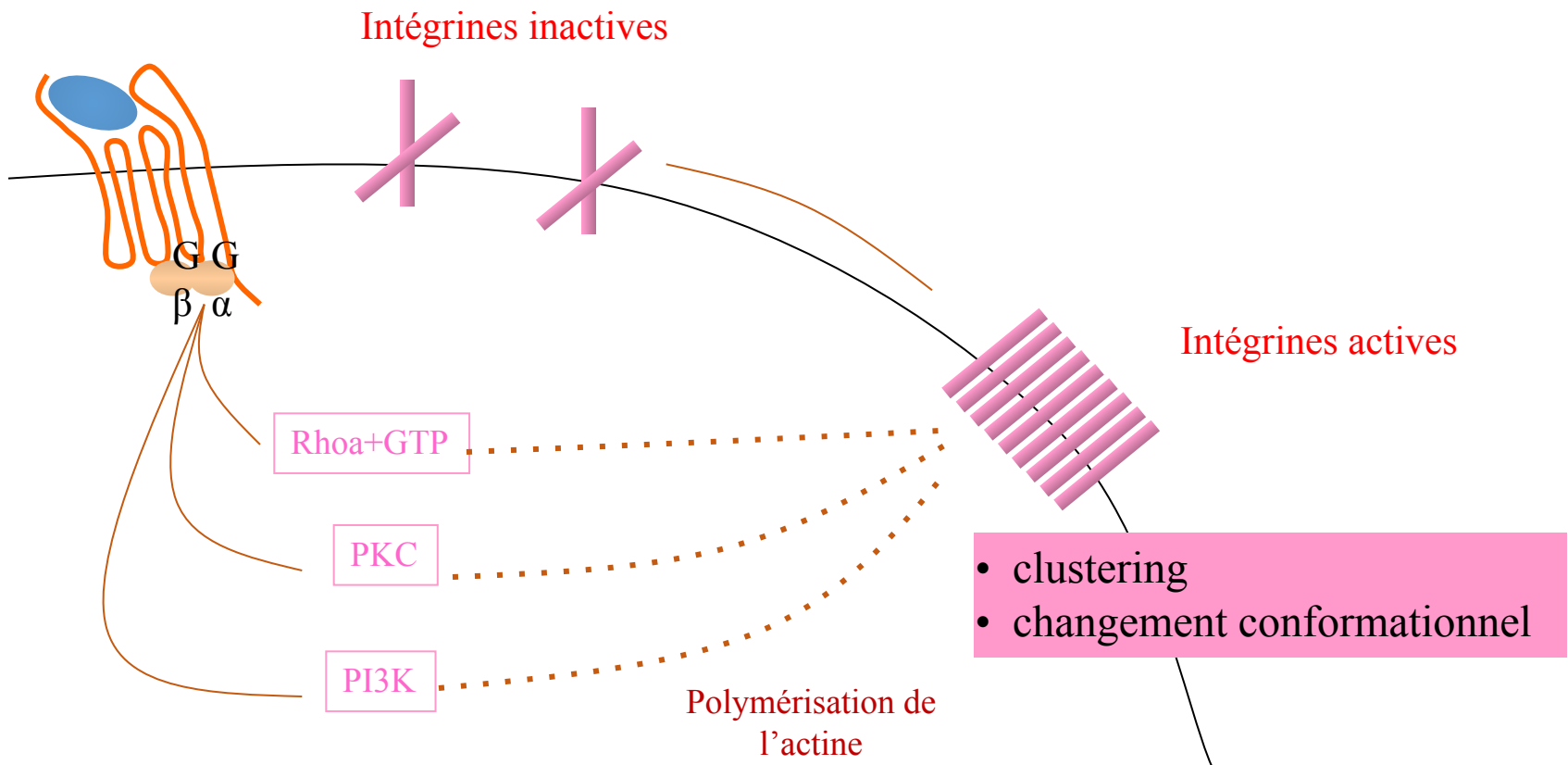
Famille		Désignation		Ligands	Distribution
<b>β1 (CD29)</b> + α (CD49)	A1	CD49a / CD29	VLA 1	Co,Lm	→ T, B, Mono
	A2	CD49b / CD29	VLA 2	Co,Lm	→ T, NK, Mono, Pl
	A3	CD49c / CD29	VLA 3	Fn, Co,Lm	→ Mono, Tc, LAK
	A4	<b>CD49d / CD29</b>	<b>VLA 4</b>	<b>Fn, VCAM-1</b>	<b>→ Mono, T, B</b>
	A5	CD49e / CD29	VLA 5	Fn	→ T, Mono
	A6	CD49f / CD29	VLA 6	Lm	→ T, Mono, PL, End
<b>β2 (CD18)</b> + α (CD11)	αL	<b>CD11a / CD18</b>	<b>LFA1</b>	<b>ICAM1,2,3</b>	→ T, B, Mono, PN
	αM	<b>CD11b / CD18</b>	<b>CR3</b>	<b>ICAM, C3bi, Fn</b>	→ Mono/Mc, NK, PN
	αX	<b>CD11c / CD18</b>	<b>CR4</b>	<b>C3bi, Fb</b>	→ Mono, NK, PN
<b>β3 (CD61)</b> + α (CD41/CD51)	αIIb	CD41/CD61		Fn, Fb, Vwf	→ Pl
	Av	CD51/CD61		Fn, vWF, Vn	→ Pl, Mono, End, B
<b>β7</b>	α4	<b>β7α4</b>		MadCAM-1, Fn, VCAM-1	→ Lym muqueux des plaques de Peyer

VLA = Very Late Antigen, Co = Collagène, Fn = Fibronectine, VCAM-1 = Vascular Cell Adherence Molecule 1 (cellules endothéliales activées), MadCAM-1 se trouve sur les cell endothéliales des veinules post-capillaires de la lamina propria+++

## 4- Les intégrines

### Activation

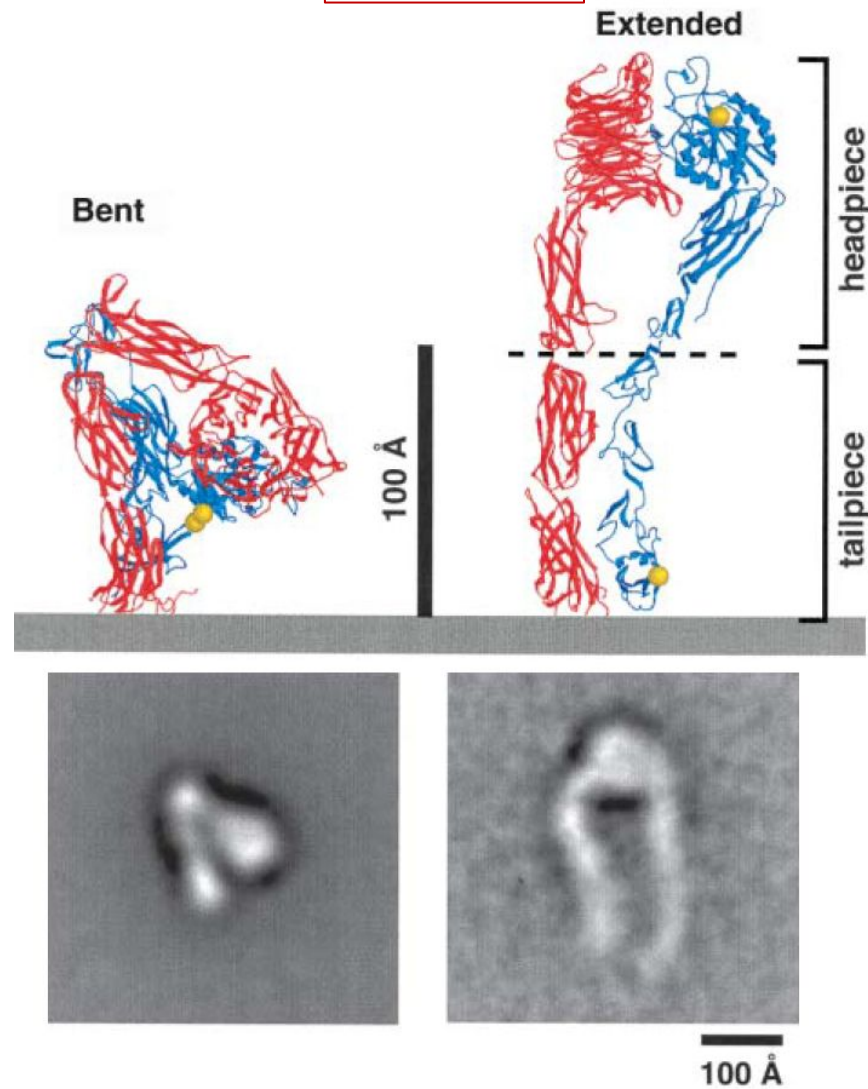
- Au repos, elles ont une conformation inactive, elles adoptent la conformation active après stimulation par les chimiokines
- Les intégrines interviennent au cours de l'adhérence ferme.





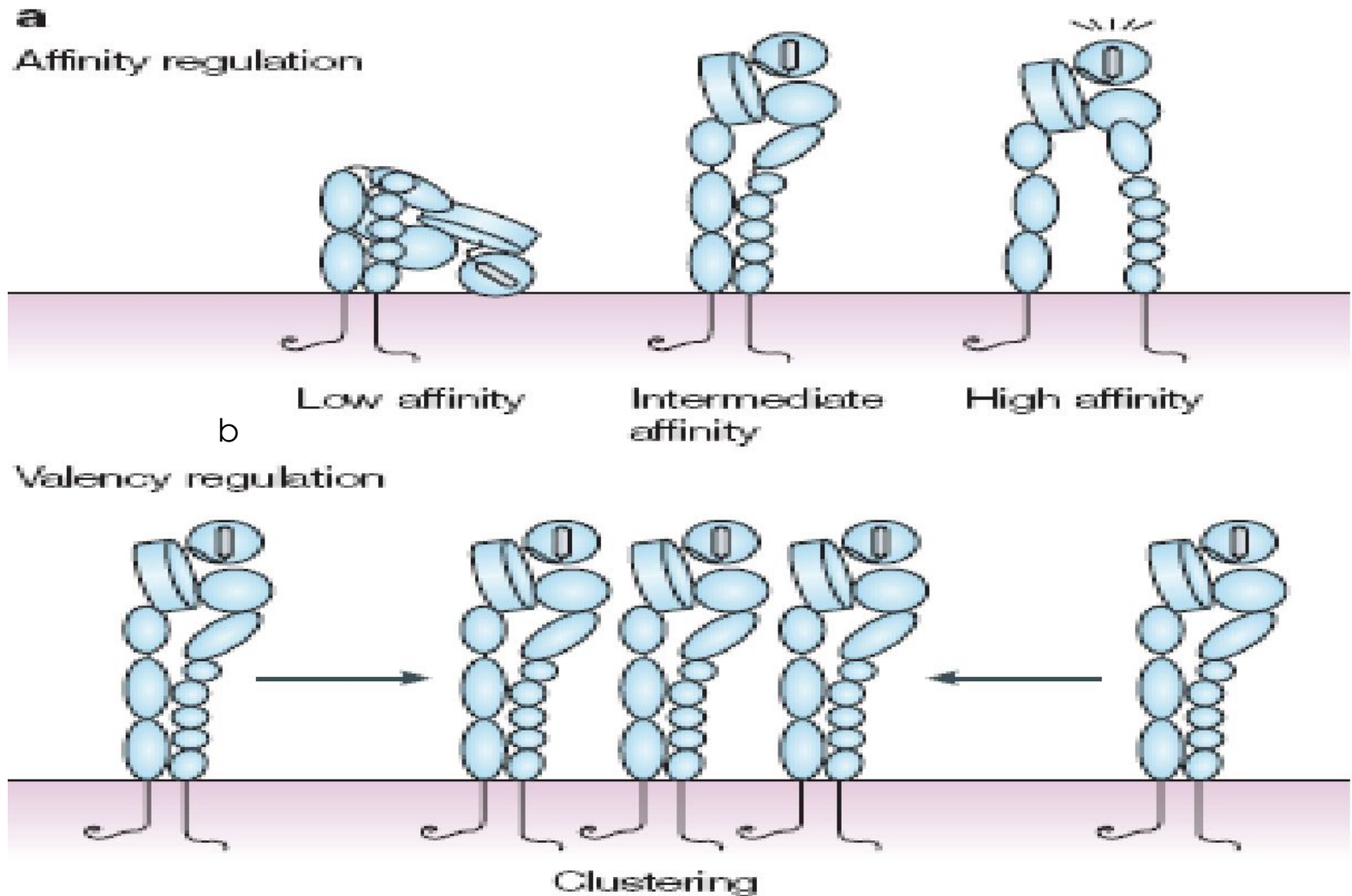
## 4- Les intégrines

Activation



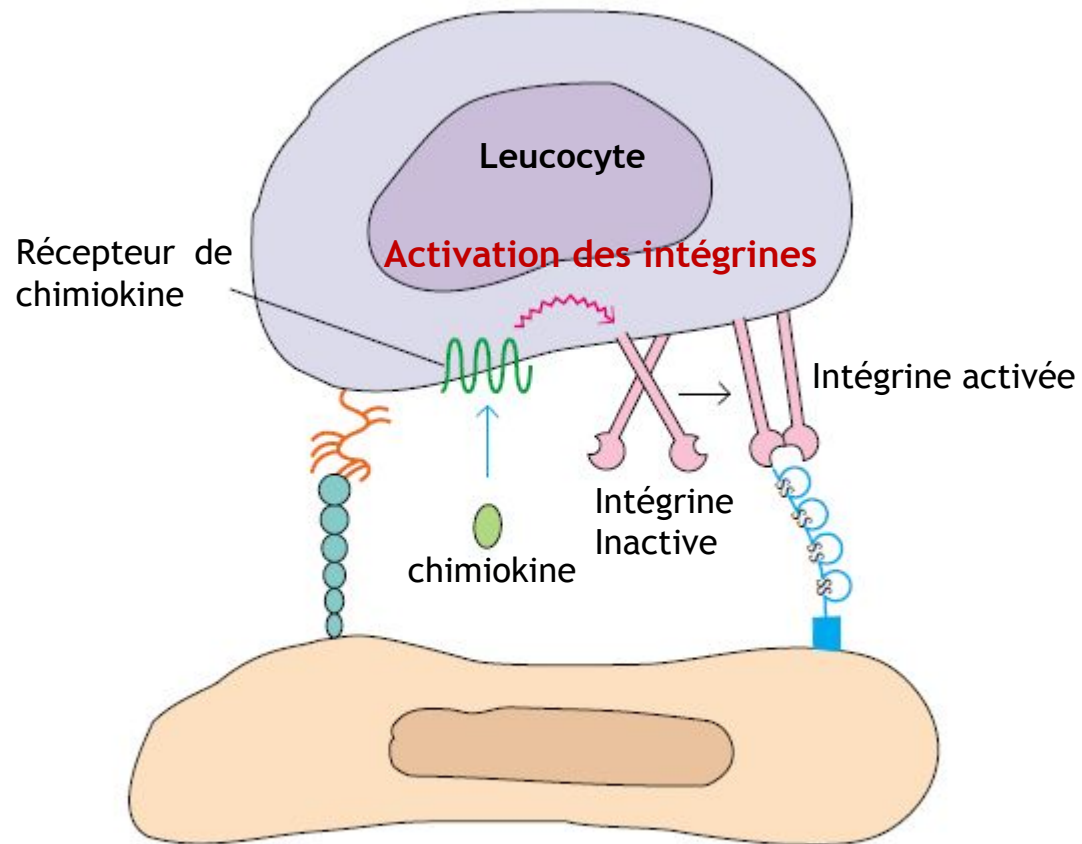
## 4- Les intégrines

### Activation



## 4- Les intégrines

### Activation



# FAMILLES DES MOLECULES D'ADHESION

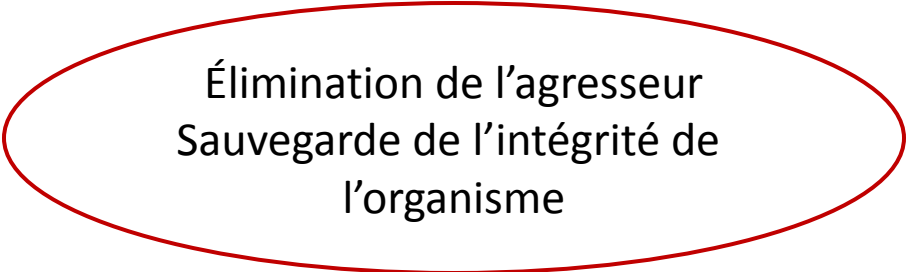
## Quelques interactions intégrines et CAMs de la SF des Ig

Sur le leucocyte	Sur la cellule endothéliale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD11a/CD18 (<math>\alpha</math>L<math>\beta</math>2, LFA-1)</li> <li>• CD11b/CD18 (Mac-1, CR3)</li> <li>• CD11c/CD18 (p150, CR4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICAM-1 (CD54)</li> <li>• ICAM-2 (CD102)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD49d/CD29 (<math>\alpha</math>4<math>\beta</math>1, VLA-4)</li> <li>• CD49d/CD29 (<math>\alpha</math>6<math>\beta</math>1, VLA-6)</li> <li>• <math>\alpha</math>4<math>\beta</math>7 (faiblement)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VCAM-1 (CD106)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\alpha</math>4<math>\beta</math>7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MAdCAM-1</li> </ul>

Sur le leucocyte	Sur les leucocytes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD11a/CD18 (<math>\alpha</math>L<math>\beta</math>2, LFA-1)</li> <li>• CD11b/CD18 (Mac-1, CR3)</li> <li>• CD11c/CD18 (p150, CR4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICAM-1 (CD54)</li> <li>• ICAM-3 (CD50)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD49d/CD29 (<math>\alpha</math>4<math>\beta</math>1, VLA-4)</li> <li>• CD49d/CD29 (<math>\alpha</math>6<math>\beta</math>1, VLA-6)</li> <li>• <math>\alpha</math>4<math>\beta</math>7 (faiblement)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VCAM-1 (CD106) (cellules dendritiques des ganglions et de de la peau)</li> </ul>

La réaction inflammatoire :

- 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 :  
coagulation- fibrinolyse, des kinines, et du complément
    - \* des cytokines pro-inflammatoires (monocytes, macrophages)
      - \* des médiateurs lipidiques (polynucléaires, mastocytes)



Élimination de l'agresseur  
Sauvegarde de l'intégrité de  
l'organisme

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

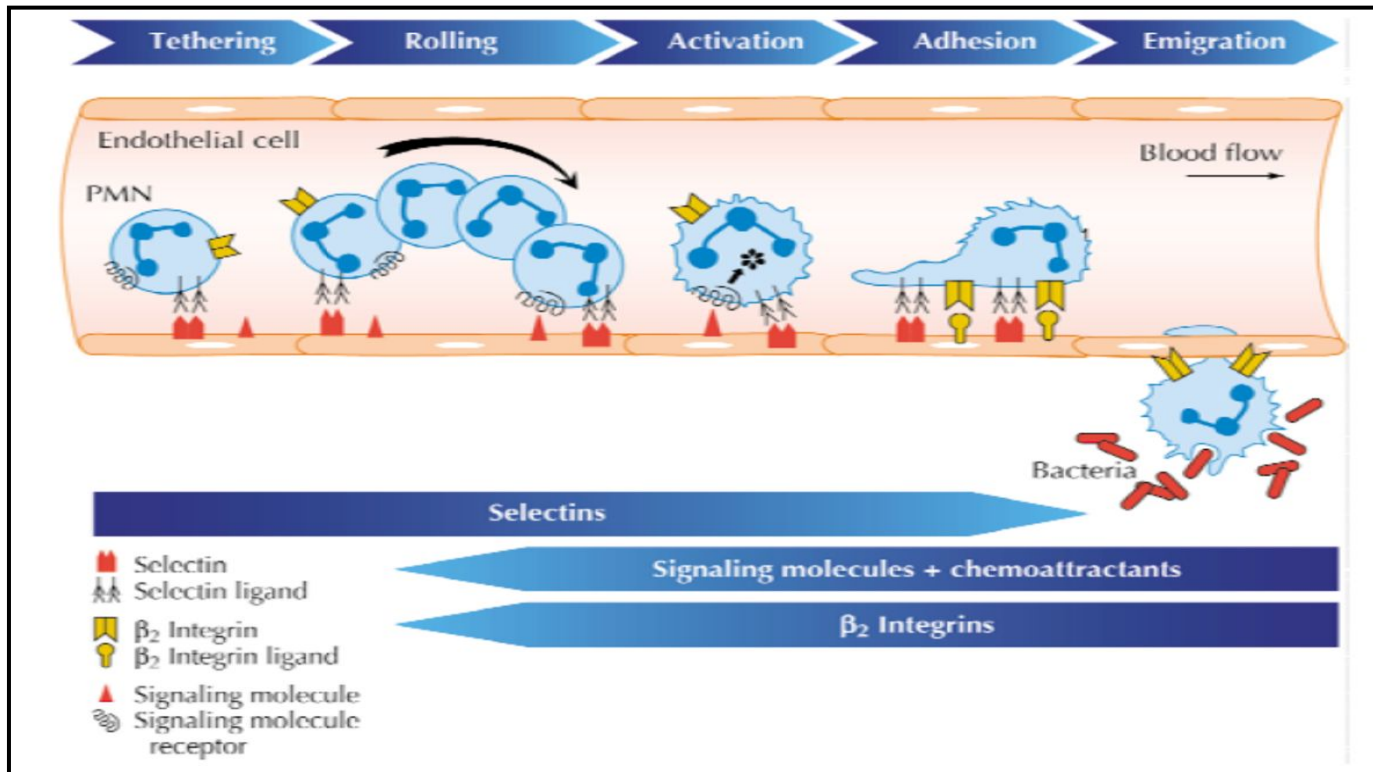
1. Attraction des leucocytes au niveau du tissu agressé = élément essentiel pour l'inflammation et la réponse de l'hôte à l'infection → chimiotactisme exercé par :
  - \* Chimioquinas = cytokines chimio attractantes
  - \* Autres facteurs chimioattractants libérés au cours des phases d'initiation et d'amplification de la RI
2. Activation des cellules de l'inflammation médiée par :
  - \* IL1, TNF $\alpha$
  - \* Chimioquinas
  - \* Facteurs chimioattractants
3. Migration transendothéliale nécessitant les molécules d'adhérence cellulaire :
  - \* Sélectines
  - \* Intégrines
  - \* Superfamille des Ig

# Trois étapes

## 1. Le rolling

## 2. L'adhésion ferme

## 3. La migration trans-endothéliale



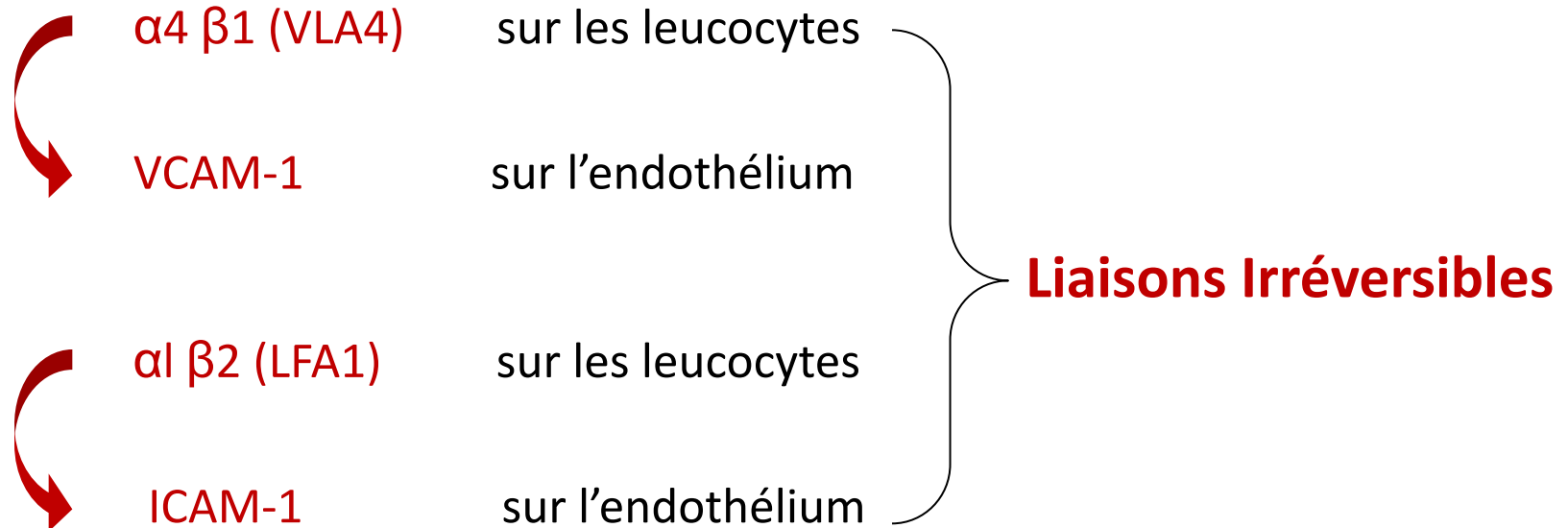
## Le roulement/Rolling

- Les cellules endothéliales activées:
  - ✓ expriment les **P-sélectines**  
**E-sélectines**
  - ✓ secrètent les chimiokines : IL-8 ...



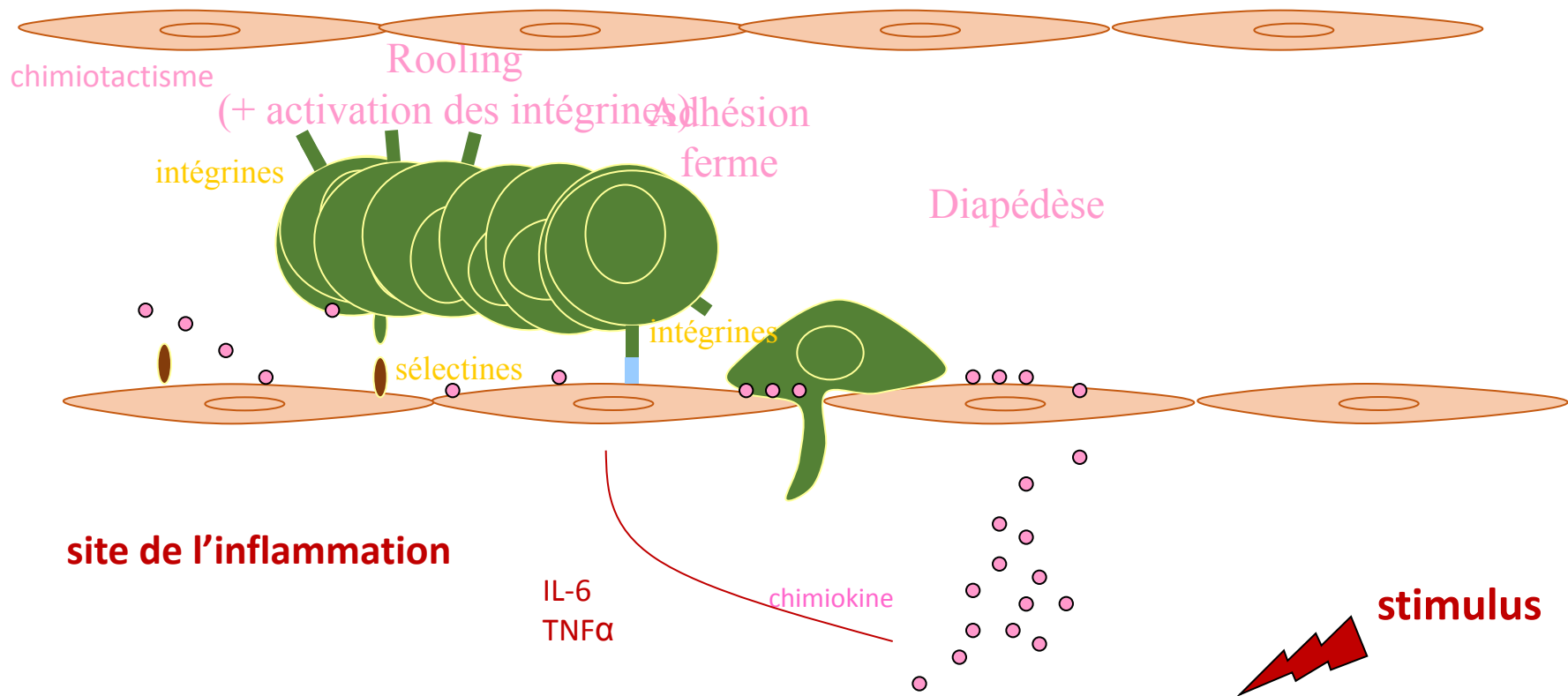
## L'adhérence ferme/Sticking

- L'interaction des chimiokines avec leurs récepteurs induit l'activation des intégrines qui deviennent alors capables d'établir des liaisons avec les molécules de la superfamille des Ig
- Les intégrines les plus concernées sont:



## La migration transendothéliale

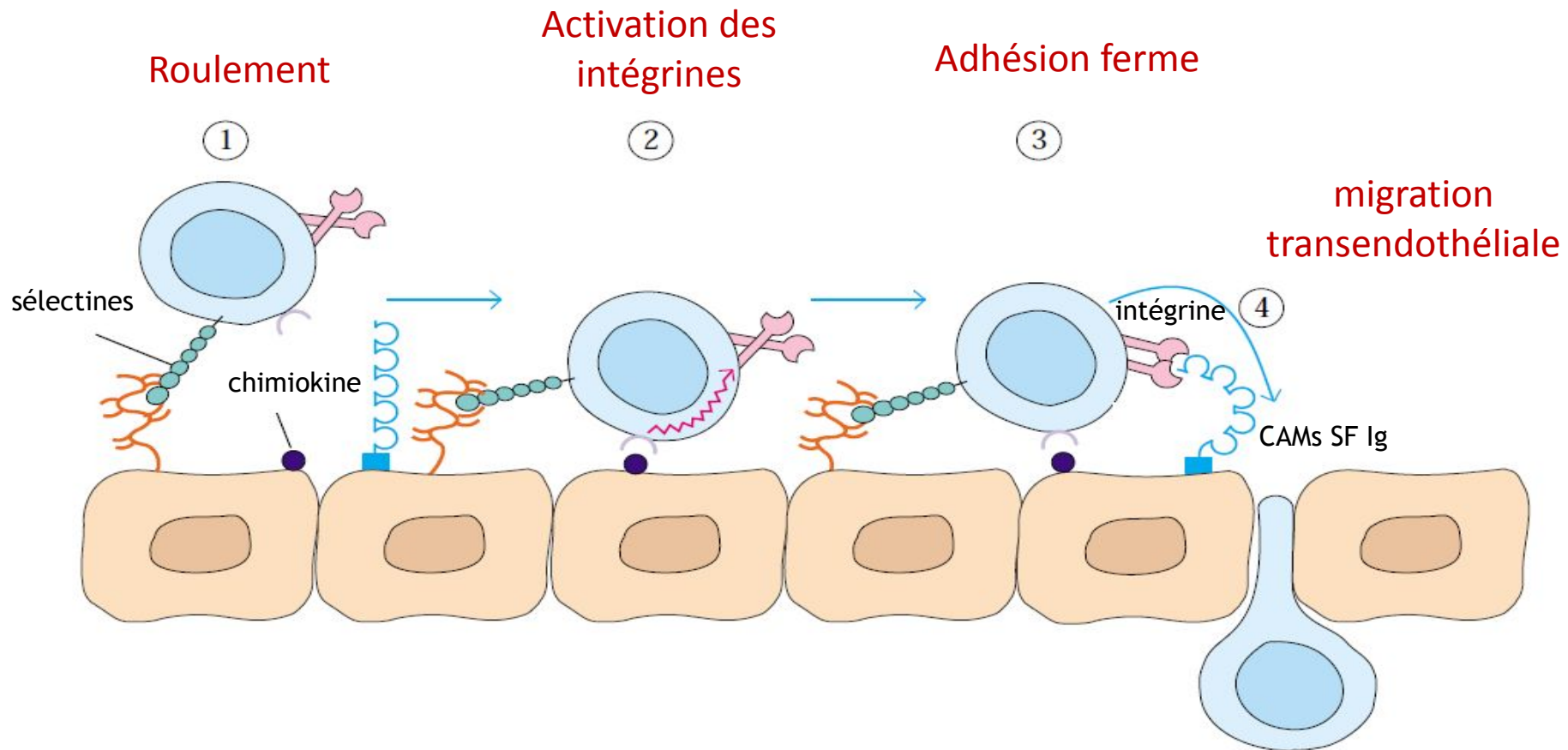
- Les leucocytes traversent la paroi vasculaire par passage:
  - ✓ entre deux cellules endothéliales: **Diapédèse**
  - ✓ à travers la cellule endothéliale: **Emperipolèse**
- Les molécules impliquées sont les intégrines et leurs ligands



## Deux niveaux d'intervention des chimiokines

- ◆ - Chimiotactisme
- ◆ - Activation des intégrines

## Extravasation des leucocytes



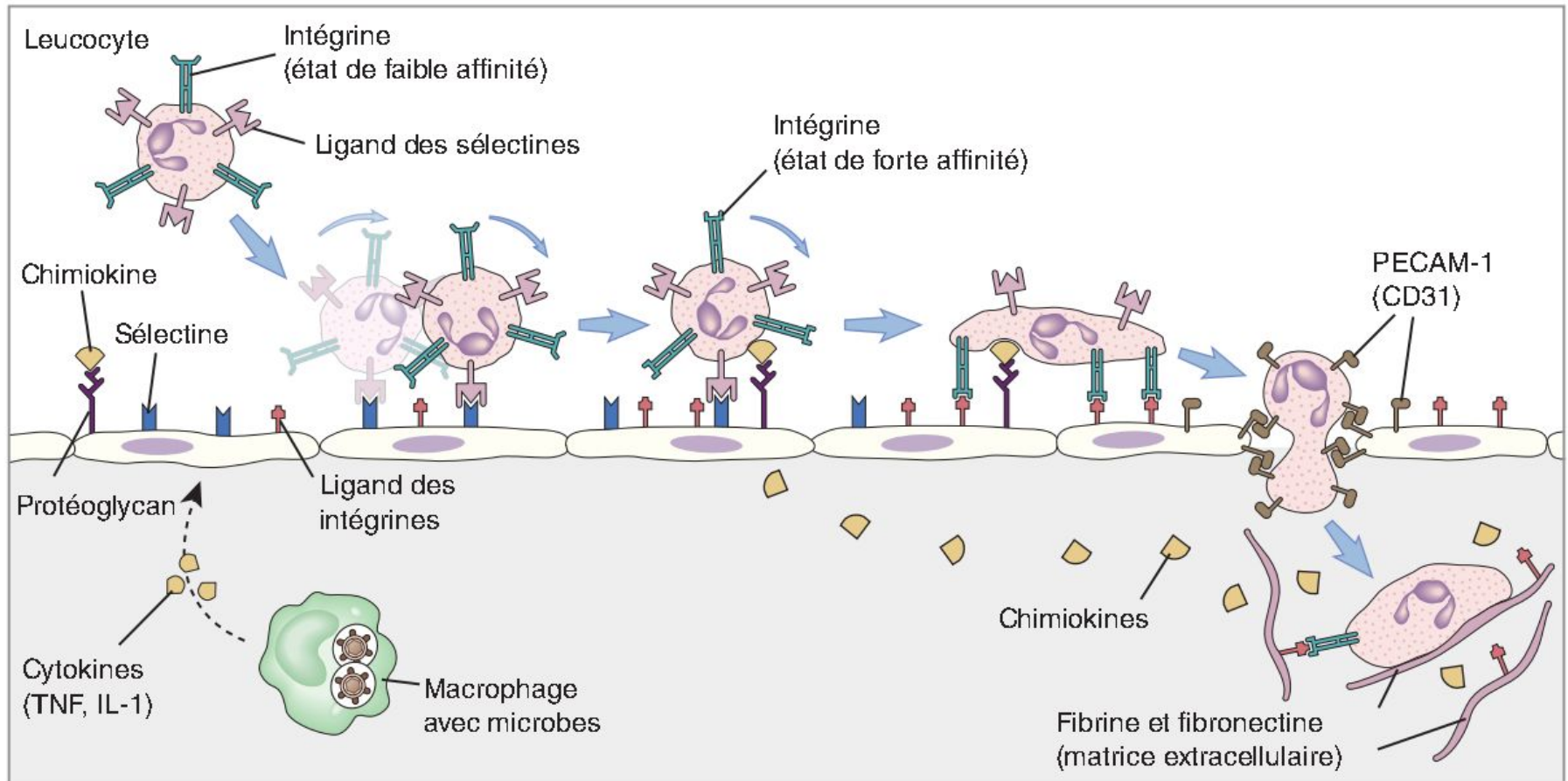
## Extravasation des leucocytes

Roulement

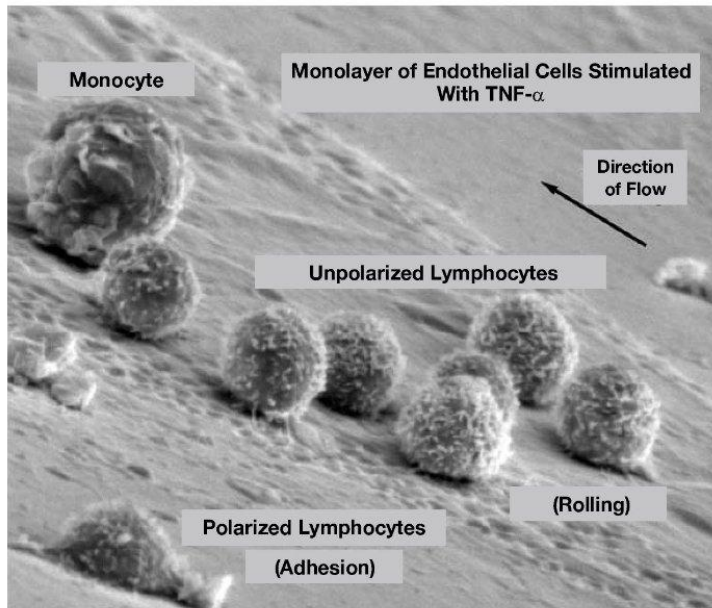
Activation des  
intégrines par  
des chimiokines

Adhérence  
stable

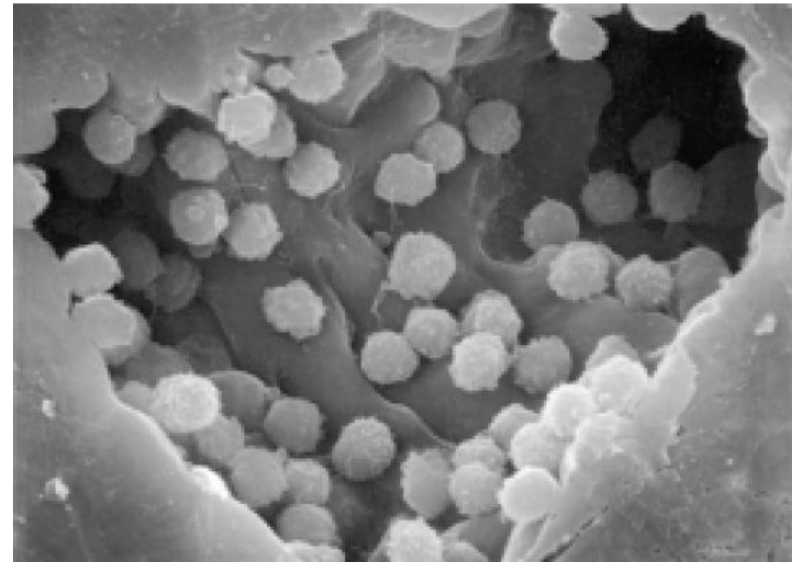
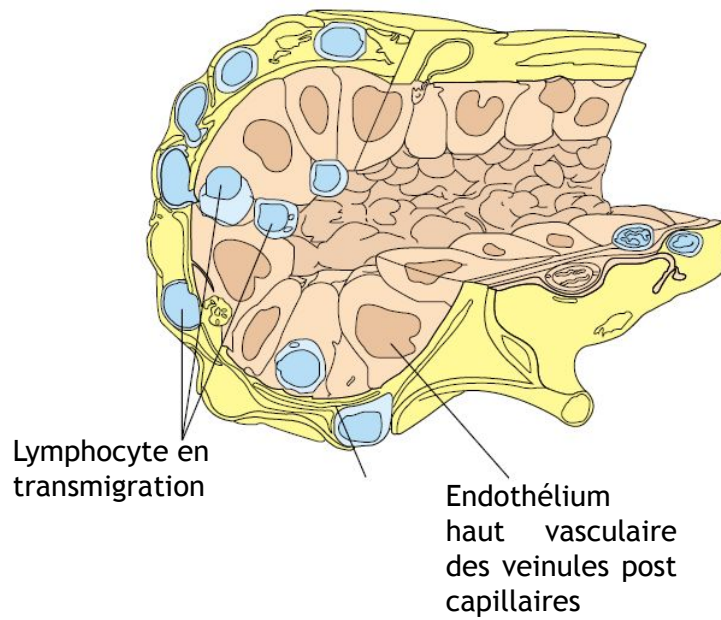
Migration  
à travers  
l'endothélium



## Extravasation des leucocytes

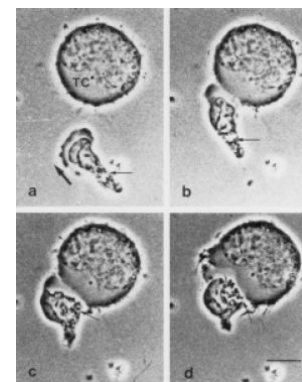
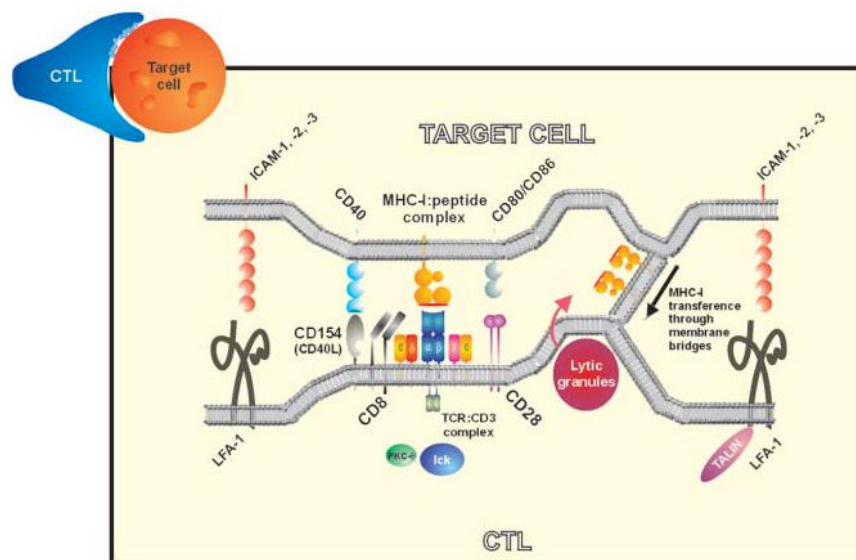
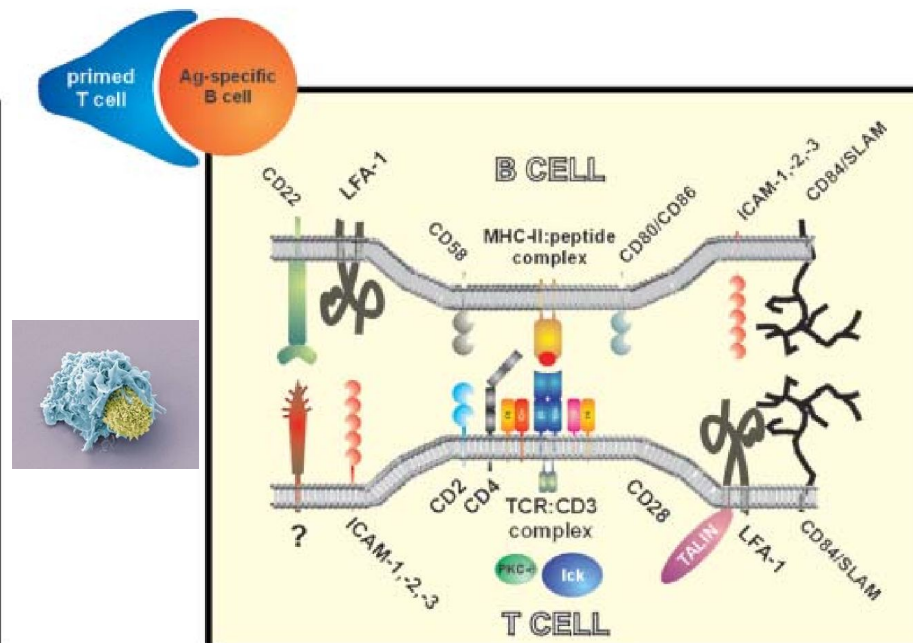
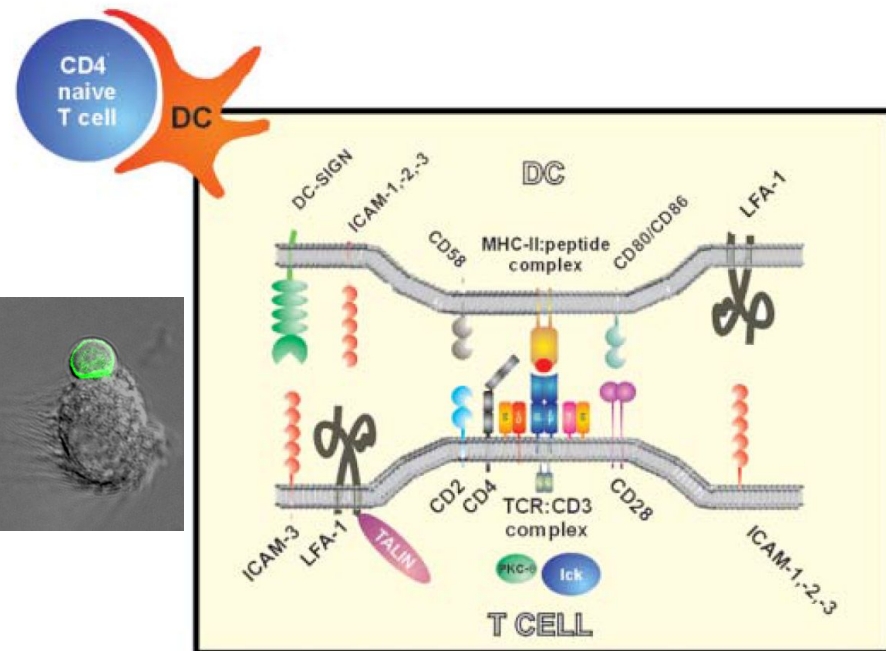


## Extravasation des leucocytes



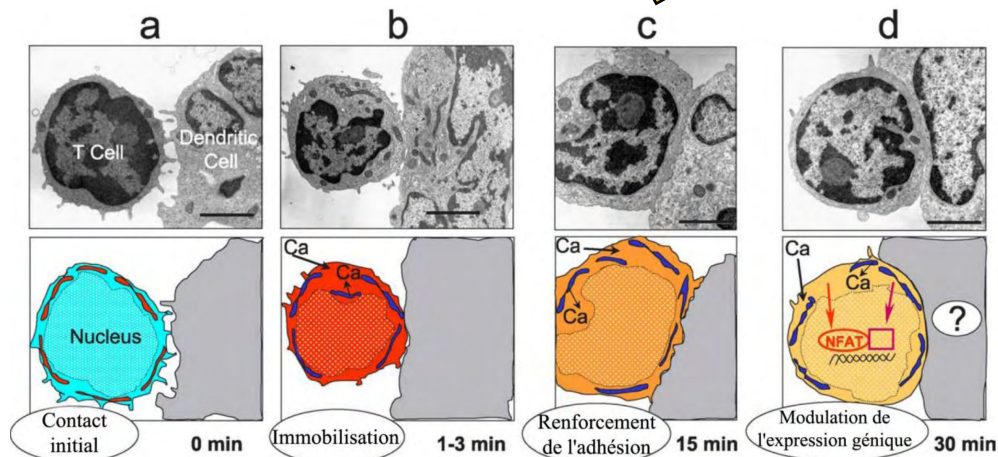
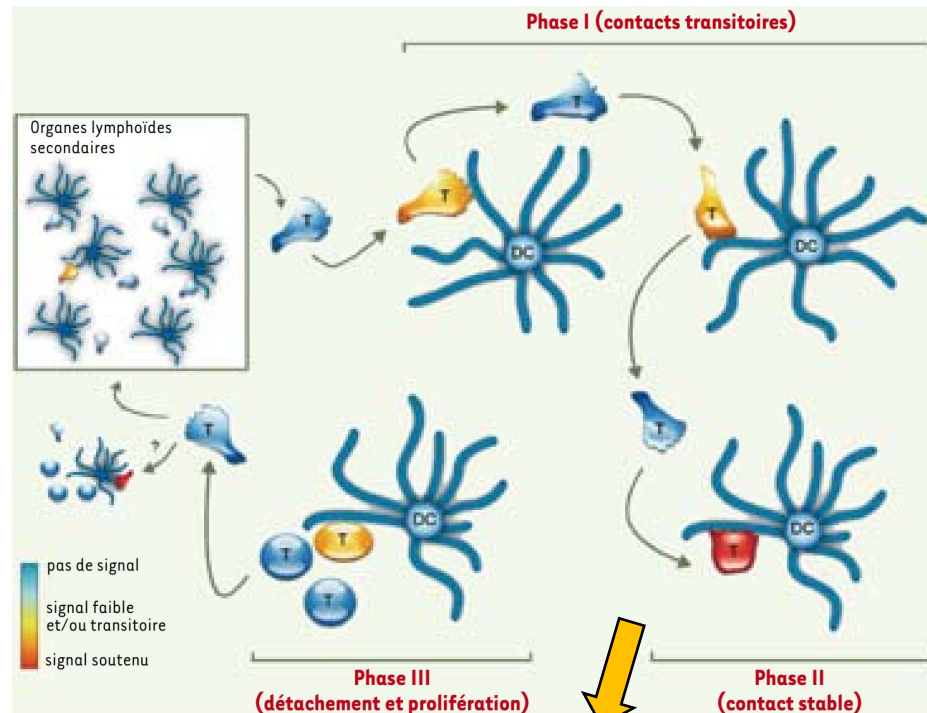


# MOLECULES D'ADHESION ET INTERACTIONS IMMUNITAIRES

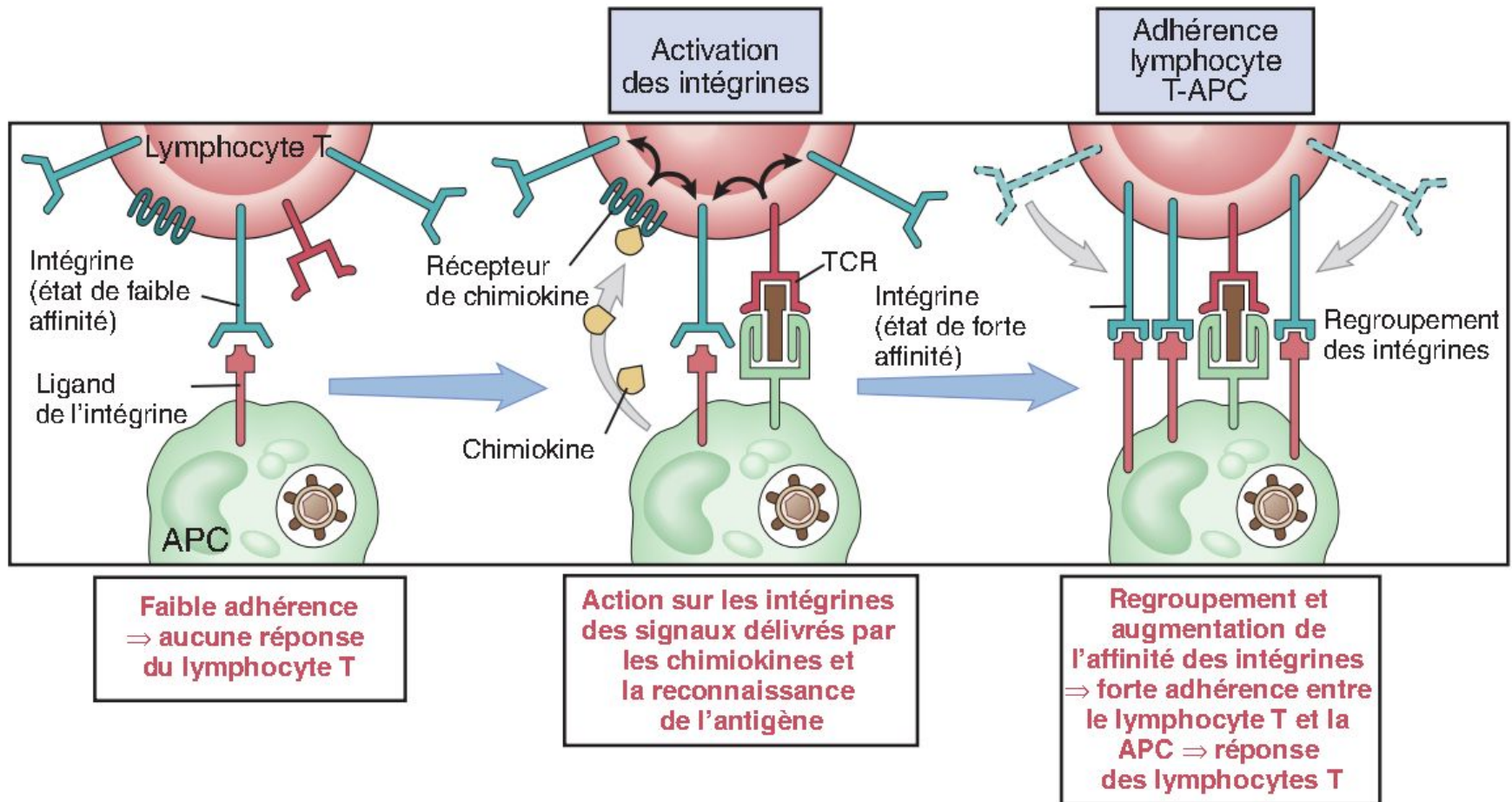




## La synapse immunologique



## La synapse immunologique



- Déficit en molécules d'adhésion: LAD (Leucocyte Adhesion Deficiency ):

### 1. LAD de type I :

- Défaut d'expression de la chaîne  $\beta 2$  intégrine (CD18);
- Retard de chute du cordon ombilical;
- Infections bactériennes et fongiques sévères, sans pus;
- Défaut d'adhésion des PNN et des Mn.
- Hyperleucocytose

### 2. LAD de type II:

- Anomalie de la fucosyl transferase  $\Rightarrow$  déficit d'expression du ligand des sélectines (sialyl Lewis: CD15);
- Défaut du rolling;
- Retard mental.

---

fin

---