



ADHÉSION CELLULAIRE

médecine/sciences 1987 ; 3 : 314-5

Laurent Degos

Professeur en hématologie clinique
Directeur de l'unité
U. 93 de l'Inserm.

Axel Kahn

Directeur de recherche à l'Inserm
Directeur de l'unité
U. 129 de l'Inserm.

ADRESSES

L. Degos : Inserm U. 93, hôpital Saint-Louis, 2, place du Docteur-A.-Fournier, 75475 Paris Cedex 10.

A. Kahn : Inserm U. 129, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris.

Les propriétés d'adhésion des cellules interviennent dans des processus aussi divers que leur migration au cours de l'embryogenèse et de la différenciation, la cicatrisation d'une plaie, la formation du caillot sanguin, l'immunisation et la destruction par les lymphocytes de certaines cibles. L'adhésion se fait par l'intermédiaire de récepteurs membranaires dont l'analyse immunologique et structurale devait indiquer aux embryologistes, spécialistes de l'hémostase et immunologistes les étudiant qu'il s'agissait en fait de molécules voisines, vraisemblablement dérivées, au cours de l'évolution, d'un gène ancestral commun. Mieux encore, on devait déceler au niveau de ces récepteurs des sites de reconnaissance de motifs peptidiques de diffusion probablement universelle, comportant la séquence Arginine-Glycine-Acide aspartique et, le plus souvent, Sérine (RGDS) [1]. Des peptides synthétiques comportant ces séquences inhibent non seulement les types d'adhésion dont nous avons parlé, mais aussi le potentiel métastatique de cellules cancéreuses [2] et la fixation de parasites (tels *Trypanosoma cruzi*), de virus et de bactéries aux cellules qu'ils vont infecter. Une étude systématique par Charles Auffray des séquences de couples récepteurs-ligands utilisés en immunologie devait l'amener à proposer une théorie d'interaction entre des peptides complémentaires, dénommés « adhésiotopes », qui constituent des variations autour de la séquence RGDS [3] : le térapeptide RFDS (F = phénylalanine) est très conservé dans les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ; il pourrait interagir avec la séquence RADS (A = alanine) de l'antigène CD4. L'inhibition par des peptides contenant ces séquences RFDS et RADS de réactions immunologiques impliquant des interactions CD4 - molécules de classe II du CMH, est en faveur de cette hypothèse. De tels « adhésiotopes » pourraient aussi jouer un rôle dans l'interaction entre le virus HIV et le récepteur CD4.

Il faut bien différencier cette notion d'adhésiotopes, éléments de séquence peptidique qui constitueraient

RÉFÉRENCES

1. Ruoslati E, Pierschbacher MD. Arg-Gly-Asp : a versatile cell recognition signal. *Cell* 1986 ; 44 : 517-8.
2. Humphries MJ, Olden K, Yamada KM. A synthetic peptide from fibronectin inhibits experimental metastasis of murine melanoma cells. *Science* 1986 ; 233 : 467-70.
3. Auffray C. Un modèle moléculaire de l'interaction entre l'antigène T4 et les antigènes HLA de classe II ou le virus LAV. *CR Acad Sci Paris* 1986 ; 302 : 287-92.
4. Tamkun JW, De Simone DW, Fonda D, *et al.* Structure of integrin, a glycoprotein involved in the transmembrane linkage between fibronectin and actin. *Cell* 1986 ; 46 : 271-82.
5. Kishimoto TK, O'Connor K, Lee A, Roberts TM, Springer TA. Cloning of the β subunit of the leukocyte adhesion protein : homology to an extracellular matrix receptor defines a novel supergene family. *Cell* 1987 ; 48 : 681-90.
6. Hynes RO. Integrins : a family of cell surface receptors. *Cell* 1987 ; 48 : 549-54.
7. Fitzgerald LA, Steinert B, Rall SC, Lo SS, Phillips DR. Protein sequence of endothelial glycoprotein IIIa derived from a cDNA clone : identity with platelet glycoprotein IIIa and similarity to integrin. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 3936-9.

des signaux universels de reconnaissance des molécules d'adhésion cellulaire, et la description des « adhésines », « intégrines » et antigènes de surface leucocytaire qui constituent des récepteurs voisins, dont beaucoup sont maintenant parfaitement caractérisées et dont la plupart utiliserait des motifs de reconnaissance de type adhésiotopes. Tous ces récepteurs sont des glycoprotéines constituées de deux types de sous-unité : la sous-unité α (de plus grande taille, d'un poids moléculaire compris entre 130 000 et 210 000), et la sous-unité β (poids moléculaire compris entre 95 000 et 130 000) ; ils peuvent être divisés en trois familles : (a) Les récepteurs pour la fibronectine et la laminine sont la première de ces familles ; Gérard Marguerie les désigne dans ce numéro sous le terme « d'intégrines », du nom du complexe trimoléculaire décrit par l'équipe de Richard Hynes chez le poulet [4]. Les « intégrines » constituent un lien entre le cytosquelette intracellulaire et la matrice extracellulaire et, comme Jean-Paul Thiéry l'a montré, jouent un rôle essentiel dans les phénomènes de migration cellulaire en embryologie. (b) Le complexe des glycoprotéines (GP) IIB et IIIa des plaquettes est le chef de file de la seconde famille (les « adhésines » pour Gérard Marguerie), qui inclut aussi des récepteurs similaires des cellules endothéliales, des monocytes et de cellules cancéreuses. La GP IIB-IIIa reconnaît le fibrinogène, la fibronectine, le facteur von Willebrand et la vitronectine, quatre protéines possédant des motifs RGD ; elle est absente dans la maladie de Glanzmann, syndrome hémorragique héréditaire dû à l'absence d'adhésion des plaquettes aux protéines extracellulaires citées plus haut. (c) Les antigènes de surface leucocytaire forment la troisième famille qui comprend deux groupes de récepteurs. Tout d'abord, trois complexes glycoprotéiques parfois réunis sous

le nom de Leu-CAM : LFA-1, Mac-1 (dont OKM1 ou Mo-1 sont des synonymes) et p 150.95. LFA-1, particulièrement étudié dans ce numéro par Alain Fischer, est exprimé à la surface de tous les leucocytes et intervient, notamment, dans les interactions entre les cellules T. Mac-1 qui est le récepteur pour le composant C3 bi du complément, et p 150.95 jouent un rôle dans l'adhésion des monocytes et des granulocytes neutrophiles. Ces trois récepteurs ont en commun la même sous-unité β qui est absente ou anormale dans une maladie entraînant un déficit immunitaire sévère, le déficit héréditaire d'adhésion leucocytaire. Le gène de la chaîne β du récepteur LFA-1 ayant été cloné [5], l'avenir est peut-être dans le traitement de ces maladies non par allogreffe de moelle, comme cela est actuellement le cas, mais par autogreffe de cellules médullaires dans lesquelles un gène fonctionnel aurait été introduit.

Le deuxième groupe des antigènes de surface leucocytaire comprend les cinq antigènes VLA (qui apparaissent « *Very Late after Activation* » des lymphocytes T), qui sont en fait exprimés sur de très nombreuses cellules et reconnaissent, comme les intégrines, la fibronectine et la laminine (cité dans [5]). Ces cinq récepteurs VLA ont des sous-unités α différentes et des sous-unités β identiques.

Les données immunologiques et de séquence protéique, renforcées maintenant par le clonage des ADNc, indiquent qu'il existerait trois types de chaînes β variablement associées à une dizaine de chaînes α au moins [6] : la chaîne β_1 caractériserait l'intégrine de poulet, ses équivalents (récepteurs pour la fibronectine) chez les mammifères, et les antigènes VLA ; la chaîne β_2 est celle des molécules d'adhésion leucocytaires LFA 1, Mac-1 et p 150.95 ; c'est elle qui est absente ou modifiée dans le déficit héréditaire d'adhé-

sion leucocytaire ; la chaîne β_3 , enfin, appartient à la famille des GP IIB-IIIa plaquettaires, à ses équivalents des cellules endothéliales ([7] et Gérard Marguerie *et al.*, en préparation) et probablement monocytaires, ainsi qu'au récepteur pour la vitronectine. Il existerait une analogie de l'ordre de 40 % entre les séquences des trois types de chaînes β , témoignant qu'elles dérivent bien d'un gène ancestral commun.

D'un intérêt théorique évident, l'élucidation de la structure des molécules d'adhésions et des motifs spécifiques qu'elles reconnaissent pourrait se révéler d'un intérêt thérapeutique considérable. Des peptides analogues des « adhésiotopes » pourraient ainsi être utilisés comme anti-agrégants plaquettaires, immunosuppresseurs, agents anti-métastasants... ou anti-infectieux. La détermination des sites d'interaction entre le virus HIV du SIDA et l'antigène CD4 devrait permettre de déterminer des séquences relativement invariantes au niveau de la glycoprotéine d'enveloppe virale, cible potentielle pour le développement d'une immunité vaccinale active sur de nombreuses souches. On peut même imaginer, mais cela est déjà une perspective plus lointaine, la possibilité de modifier la domiciliation d'une cellule particulière par transfert des gènes codant pour un récepteur fonctionnel donné. Une telle stratégie pourrait s'appliquer, nous l'avons déjà vu, à la thérapeutique génique de la maladie de Glanzmann et du défaut héréditaire d'adhésion leucocytaire. Pourrait-on, selon le même principe, favoriser l'adhésion dans les tissus de cellules isolées, allogreffes ou autogreffes de cellules génétiquement recombinées, réinjectées par voie intraveineuse ou intrapéritonéale ?

C'est donc bien un nouveau champ de la physiologie et, peut-être, de la thérapeutique qui s'est ouvert avec ces concepts nouveaux sur l'adhésion cellulaire ■