

## QUATRE FAMILLES DE MOLÉCULES RESPONSABLES DE L'ADHÉRENCE INTERCELLULAIRE

---

Alain Fischer

---

L'explosion des connaissances sur la structure et la fonction des molécules responsables de l'adhérence cellulaire permet aujourd'hui de mieux appréhender un grand nombre de phénomènes biologiques sans rapport apparent. Ce sont, au cours du développement, l'organisation de structures pluricellulaires en feuillet et la morphogénèse, l'établissement de connexions nerveuses et une série de réponses biologiques adaptatives : réparation tissulaire, hémostasie, réponse immune et inflammatoire.

Quatre familles de molécules participent à ces événements : les cadhérines, certaines molécules de la famille apparentée aux immunoglobulines, les intégrines et les sélectines.

R.M. Mège illustre dans son article (p. 544) le rôle des cadhérines (ou famille des CAM : *cell adhesion molecules*) [1]. Ces protéines assurent une adhérence homophile forte permettant l'agrégation de cellules identiques en tissus solides. Cette adhérence dépendante du calcium implique une forte association au cytosquelette — en particulier aux faisceaux d'actine. L'expression sélective, à un moment donné, d'une quantité particulière de certaines cadhérines attribue à une cellule donnée une carte d'identité indicatrice de sa destinée : par exemple la transformation d'un mésenchyme en épithélium, la perte programmée d'expression de la LCAM (ou E-cadhérine) différencie la crête neurale de l'ectoderme. Dans un deuxième temps, la perte d'expression de la N-cadhérine permet la migration (grâce à certaines intégrines, voir plus loin) de cellules nerveuses qui réexprimeront la N-cadhérine lors de la constitution de ganglions [2, 3]. Cette régulation spatiotemporelle est source d'une compartimentalisation de groupes cellulaires. Une fonction essentielle des cadhérines, comme des autres familles de protéines d'adhérence, consiste en la capacité de transmettre des signaux du milieu extérieur à la cellule qui peuvent engendrer une modification cellulaire. Ainsi l'expression de la E- ou N-cadhérine provoque l'induction de gènes codant pour des produits impliqués dans la formation des zones de jonction de type *adherens* ou *gap* [2].

Parmi les protéines d'adhérence apparentées aux immunoglobulines, molécules organisées en domaines analogues à ceux constituant les chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines, l'une d'elles adhère de façon homophile : NCAM (*m/s* n° 2, vol. 4, p. 115). Son expression sous forme de nombreux produits d'épissage différentiel du gène est relativement ubiquitaire [4]. Constituée de cinq domaines extracellulaires et d'une région intracytoplasmique de taille variable et non essentielle, NCAM permet une adhérence de force plus faible que les cadhérines. Son rôle dans le guidage des axones et l'établissement de réseaux neuronaux a été reconnu [4]. Il est remarquable d'observer que la fonction d'adhérence d'une molécule de cette famille a précédé, dans la phylogenèse, l'émergence des molécules de reconnaissance du système immunitaire. Des molécules de cette famille, d'apparition plus récente, sont impliquées dans l'adhérence des lymphocytes T : CD2 se lie à son ligand cellulaire ubiquitaire, LFA3 [5]. Cette adhérence se fait entre molécules de structure proche mais néanmoins distincte. D'autres molécules de cette famille participent à des phénomènes d'adhérence hétérophile à des molécules de la famille

---

### ADRESSE

A. Fischer : professeur des universités, praticien hospitalier. Inserm U. 132, hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

des intégrines. Il s'agit de la liaison de protéines d'expression ubiquitaire : ICAM-1 et ICAM-2 (*intracellular adhesion molecule 1 et 2*) ou de protéine exprimée à la surface de cellules endothéliales : VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) à, respectivement, LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen 1*) et VLA4 (*very late antigen 4*), molécules exprimées par les leucocytes.

Les intégrines participent de façon subtile à un grand nombre d'événements de communications intercellulaires. Ce sont des hétérodimères, dont il existe au moins 11 sous-unités  $\alpha$  et 6 sous-unités  $\beta$  dont le domaine intracytosplasmique est essentiel à la fonction [6-10]. Celui-ci s'associe à la taline, à la vinculine et au cytosquelette. Comme les cadhérines, l'adhérence des intégrines dépend d'un cation : préférentiellement le magnésium. Les intégrines exercent une reconnaissance intercellulaire de nature hétérophile et homotypique (entre cellules identiques) ou hétérotypique (entre cellules différentes), mais sont aussi des récepteurs pour des protéines de la matrice extracellulaire : fibronectine, laminine, collagène... Certaines intégrines reconnaissent une structure tripeptidique RGD : arginine-glycine-acide aspartique, présente dans des protéines de la matrice extracellulaire [5]. Dans une certaine mesure l'association des différentes unités  $\alpha$  et  $\beta$  représente une combinatoire impliquée dans de nombreux phénomènes biologiques : migration cellulaire au cours du développement, organisation tissulaire par adhérence aux protéines de la membrane basale, expansion de névrites, réparation tissulaire par migration cellulaire sur la matrice extracellulaire, coagulation, réponse immunitaire et inflammation. Beaucoup d'intégrines s'expriment sur de nombreux types cellulaires, c'est le cas des récepteurs des protéines de la matrice extracellulaire : famille VLA ; d'autres sont plus spécifiques : sous-famille des protéines d'adhérence leucocytaires et gpIIb-IIIa plaquettaire. Les intégrines permettent la migration cellulaire à la surface de la matrice extracellulaire. Les récepteurs (intégrines) sont alors peu associés entre eux et relativement mobiles dans le plan de la membrane. Ce type de liaison accroche en

un point donné la cellule migrante et en favorise le mouvement par traction sur le cytosquelette. Ce phénomène va se renouveler de proche en proche. Il permet en particulier la migration transendothéliale des leucocytes. Lorsque ces récepteurs sont regroupés en points de contacts focaux et sont immobiles, ils sont responsables d'une adhérence stable. Le premier type d'adhérence s'oppose à l'adhérence stable, inductrice de zones de jonction, liée aux cadhérines. Comme il est mentionné plus haut, la régulation programmée de l'expression de ces dernières autorise le détachement cellulaire et les phénomènes de migration dépendante des intégrines au cours du développement. Des cellules circulantes — les leucocytes — utilisent les intégrines pour pénétrer et s'associer à un tissu solide. Cette réaction est rapide et transitoire et dépend de modifications de l'avidité des intégrines sous l'effet de signaux reçus par d'autres récepteurs cellulaires : par exemple, la reconnaissance d'un antigène qui induit le pontage du récepteur spécifique de l'antigène des lymphocytes T, provoque une brutale augmentation de l'efficacité de liaison de LFA1 à son ligand cellulaire ICAM-1 [6]. Il en est de même de l'adhérence du fibrinogène à la gpIIb-IIIa plaquettaire. Cette intégrine ne fixe le fibrinogène qu'après activation plaquettaire ; une intégrine des neurones rétiens qui fixe la laminine exprime aussi des épitopes d'activation [11]. Comme les cadhérines, les intégrines sont elles-mêmes susceptibles de transmettre des signaux d'activations à la cellule.

Une quatrième famille de molécules d'adhérence, les sélectines (ou LEC-CAM, L pour lectine, E pour EGF, C pour complément), se caractérisent par trois régions extracellulaires typiques : un domaine de type lectine capable de reconnaître des structures sucrées complexes partiellement identifiées [12] (l'une correspond à la structure de l'antigène Lewis), un deuxième analogue à un élément de l'*epidermal growth factor* (EGF) et un troisième retrouvé dans certaines protéines contrôlant le complément. Trois membres de cette famille sont connus : LAM-1 (*leukocyte adhesion molecule 1*) ou l'antigène Mel 14 chez

la souris, responsable de l'adhérence sélective de lymphocytes, de monocytes et de polynucléaires à certains endothéliums vasculaires (*Homing*), ELAM-1 (*endothelial cell adhesion molecule 1*), récepteur des cellules endothéliales permettant particulièrement l'adhérence des lymphocytes T mémoires et GMP 140 responsable de l'adhérence des plaquettes aux leucocytes. Cette adhérence de cellules circulantes liées aux sélectines est finement contrôlée comme celle liée aux intégrines. C'est une adhérence qui nécessite l'activation leucocytaire, elle est très précoce et brève, elle ne permet pas, de ce fait, la migration transendothéliale. La reconnaissance de structures sucrées lui confère sa spécificité. Fait remarquable, le clivage rapide de la molécule met fin à cette adhérence, ce qui implique une complémentarité fonctionnelle avec les autres récepteurs impliqués dans l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales pour permettre la migration cellulaire.

La régulation quantitative des diverses familles de protéines d'adhérence est encore mal connue malgré son importance. Certains facteurs de croissance sont capables d'induire ou d'amplifier leur expression : c'est le cas du NGF (*nerve growth factor*) pour NCAM, du TGF  $\beta$  pour les intégrines, de l'interleukine 1 et de l'interféron  $\gamma$  pour ICAM-1 et 2, VCAM-1 et ELAM-1...

L'importance majeure multifonctionnelle de ces molécules se reflète dans plusieurs domaines de la pathologie : certains de ces récepteurs sont utilisés par des micro-organismes comme récepteurs cellulaires. Ainsi l'invasine de *Yersinia pseudotuberculosis* se fixe sur certaines intégrines  $\beta 1$  (récepteurs des protéines de la matrice extracellulaire) [13] et permet la pénétration bactérienne intracellulaire. La gp63 de *Leishmania* se fixe sur une intégrine  $\beta 2$  (protéine d'adhérence leucocytaire) et 90 % des rhinovirus ont pour cible ICAM-1 dont ils ont indirectement induit l'expression à la surface des cellules épithéliales par la réponse immune locale [7]. Certains venins de serpents contiennent des substances — appelées « des-intégrines » capables de se fixer sur la gpIIb-IIIa plaquettaire et de bloquer par inhibition compétitive l'agrégation

tion plaquettaire [6]. Les défauts d'expression héréditaire de la gpIIb-IIIa et des intégrines  $\beta 2$  leucocytaires ont contribué à la compréhension de la fonction de ces récepteurs [5, 7, 10]. Surtout, de façon très complexe, l'ensemble des familles de protéines d'adhérence est susceptible d'être impliqué dans le caractère invasif et la genèse de métastases des cancers. Il a été ainsi montré que des tumeurs épithéliales ovariennes ou gastriques, à haut pouvoir métastatique, exprimaient beaucoup moins intensément la E-cadhérine ou bien une cadhérine moins fonctionnelle [2], les cellules pouvant ainsi se détacher. Beaucoup de cellules cancéreuses secrètent moins de protéines de la matrice extracellulaire et expriment moins bien les récepteurs de ces protéines tel  $\alpha 5 \beta 1$  [6, 14]. Cela diminue les contraintes spatiales des cellules tumorales. A l'inverse l'expression de tel autre récepteur favorise l'adhérence aux membranes basales et le développement de métastases. Il est également possible que la moindre expression par certains lymphomes de protéines d'adhérence facilite leur échappement aux cellules immunes cytotoxiques.

La meilleure connaissance de l'échec des processus physiologiques et pathologiques d'adhérence intercellulaire offre enfin quelques perspectives thérapeutiques prometteuses parmi lesquelles nous pouvons citer : peptides leurres, anticoagulants ou antiviraux, anticorps bloquant la migration des cellules phagocytaires responsables de réponses inflammatoires néfastes, anticorps bloquant l'adhérence des lymphocytes cytotoxiques, peptides leurres bloquant la survenue de métastases [2, 7], protéines ou matériel synthétique mimant la matrice extracellulaire pour favoriser les processus de cicatrisation [6]. Ainsi, par leur importance dans les phénomènes de développement, leur implication en pathologie humaine et leur possible utilisation en thérapeutique, le domaine des protéines d'adhérence est-il typiquement de ceux que *médecine/sciences* privilégie de commenter pour ses lecteurs, justifiant les nombreux articles déjà présentés à ce sujet [5, 8-10, 14], au rythme de la progression très rapide des connaissances ■

## RÉFÉRENCES

1. Mège RM. Les molécules d'adhérence cellulaire : molécules morphogénétiques ? *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 544-52.
2. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991 ; 251 : 1451-5.
3. Duband JL, Volbert T, Sabanay I, Thierry JP, Geiger B. Spatial and temporal distribution of the adherens-junction-associated adhesion molecule A-CAM during avian embryogenesis. *Development* 1988 ; 103 : 325-44.
4. Cunningham BA, Hemperly JJ, Murray BA, Prediger EA, Brackenbury R, Edelman GM. Neural cell adhesion molecule : structure, immunoglobulin-like domains, cell surface modulation and alternative RNA splicing. *Science* 1987 ; 236 : 729-40.
5. Fischer A, Auffray C, Durandy A. Les molécules d'adhésion des lymphocytes T. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 334-42.
6. Ruoslahti E. Integrins. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 1-5.
7. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990 ; 346 : 425-34.
8. Degos L, Kahn A. Adhésion cellulaire. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 314-5.
9. Thiéry JP, Dufour S, Duband JC. Fibronectines, morphogénèse et migrations cellulaires. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 316-25.
10. Marguerie G, Berthier R, Duperray A, Hudry-Clergeon G, Uzan G. Les adhésions cellulaires, variation sur un thème. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 326-34.
11. Neugebauer KM, Reichardt LF. Cell-surface regulation of  $\beta 1$ -integrin activity on developing retinal neurons. *Nature* 1991 ; 350 : 66-71.
12. Brandley BK, Swiedler SJ, Robbins PW. Carbohydrate ligands of the LEC cell adhesion molecules. *Cell* 1990 ; 63 : 861-3.
13. Isberg RR, Leong JM. Multiple  $\beta 1$  chain integrins are receptors for invasins, a protein that promotes bacterial penetration into Mammalian cells. *Cell* 1990 ; 60 : 861-71.
14. Boyer B, Jouanneau J, Tucker G, et al. La métastase cancéreuse. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 433-42.

## TIRÉS A PART

A. Fischer