

# LES INTÉGRINES LEUCOCYTAIRES : DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE À L'IMMUNOPATHOLOGIE ET L'IMMUNO- RÉGULATION

E. LOUIS<sup>(1)</sup>

## Résumé

*Les intégrines leucocytaires sont des glycoprotéines hétérodimériques exprimées au niveau des membranes cellulaires des leucocytes. Elles sont impliquées dans le cadre d'interactions cellulaires des processus immunologiques et inflammatoires. Leur rôle dans différentes pathologies a été décrit et l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre ces intégrines ouvre de nouvelles voies immunorégulatrices.*

## Introduction

L'utilisation des anticorps monoclonaux permet de définir avec de plus en plus de précision les aspects antigéniques des surfaces cellulaires. Ceci amène à des progrès dans la connaissance, non seulement de la structure des membranes cellulaires, mais aussi de leur rôle fonctionnel, en tant qu'intermédiaires entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire.

En effet, certaines glycoprotéines des surfaces cellulaires que l'on a appelées les « integral proteins » sont soit des enzymes membranaires, soit des protéines de transport ou encore des récepteurs pour des hormones, des lectines, ou des substances pharmacologiques. Les intégrines font partie de ces « integral proteins ».

Dans cet article, nous tenterons de définir les intégrines, après quoi nous nous focaliserons sur trois d'entre elles particulièrement importantes dans les réponses immunes : LFA1, MAC1 et GP150/95. Ces trois intégrines sont importantes à connaître non seulement pour la compréhension de certaines pathologies mais aussi dans le cadre de nouvelles voies thérapeutiques immunorégulatrices. Nous décrirons l'aspect biochimique, la distribution et le rôle cellulaire de ces trois glycoprotéines avant d'en envisager les fonctions dans les réactions immunologiques normales et enfin l'impact dans certaines pathologies et dans certaines nouvelles approches thérapeutiques.

## Les intégrines

LFA1, MAC1 et GP150/95 font partie de la famille des intégrines, au même titre que le complexe plaquettaire IIb/IIIa, des récepteurs pour les protéines de la matrice extracellulaire telles la fibronectine, la vitronectine et la laminine, ou encore d'autres antigènes de surface des cellules lymphoïdes et myéloïdes : les VLA (very late antigen) (16). Les caractéristiques de ces glycoprotéines hétérodimériques sont reprises de façon systématique au tableau I.

Ces molécules sont largement répandues parmi les espèces; on peut en effet retrouver des structures similaires chez le poulet, la drosophile, les nématodes et même certains champignons (10, 39). Ce sont des glycoprotéines transmembranaires dont la portion cytoplasmique est liée au cytosquelette tandis que la portion extracellulaire intervient dans des liaisons avec la matrice extracellulaire, avec des facteurs solubles, ou encore avec d'autres cellules (16). Elles constituent donc un lien entre les structures intracellulaires et des structures extracellulaires. Cette situation privilégiée explique leur implication dans des phénomènes tels que la phagocytose, la mobilité cellulaire et l'organisation même du cytosquelette, ainsi que leur intervention dans les processus de cicatrisation, d'hémostase, dans l'embryogenèse, l'immunologie ou encore les transformations oncologiques (16).

<sup>(1)</sup> Chercheur, Université de Liège, Institut A. Swaen, Service d'Histologie (Pr. L. J. Simar).

TABLEAU I. *Caractéristiques de quelques intégrines.*

Intégrine	Poids moléculaire	Sous-unités	Ligands	Distribution cellulaire	Fonctions connues
Récepteur pour la fibronectine	150/130	$\alpha_f/\beta_1$	Fibronectine	Large	Adhésion à la fibronectine
Récepteur pour la vitronectine	135/115	$\alpha_v/\beta_3$	Vitronectine	Large	Adhésion à la vitronectine
Glycoprotéine IIb/IIIa	130/105	$\alpha_{IIIb}/\beta_3$	Fibronectine, fibrinogène Vitronectine, facteur de Von Willebrand (collagène?)	Plaquettes	Adhésion et aggrégation plaquettaire
LFA-1	180/95	$\alpha_L/\beta_2$	ICAM-1	Lymphocytes T et B, thymocytes, monocytes, granulocytes, LGL, macrophages activés, 50 % des cellules médullaires	Adhésions leucocytaires, fonction des lymphocytes T helper et des lymphocytes T cytotoxiques
MAC-1	170/95	$\alpha_M/\beta_2$	C3bi, facteur X de la coagulation	Monocytes, granulocytes, cellules NK	Récepteur pour le C3b et pour le facteur X, adhésion des monocytes et des neutrophiles
GP150/95	150/95	$\alpha_X/\beta_2$	C3bi	Monocytes, granulocytes, macrophages tissulaires, cellules NK, quelques cellules lymphoïdes	Récepteur pour le C3b, adhésion des neutrophiles
VLA 1	210/130	$\alpha_1/\beta_1$	?	Cellules myéloïdes et lymphoïdes	?
VLA 2	165/130	$\alpha_2/\beta_1$	?		?
VLA 3	135/130	$\alpha_3/\beta_1$	?		?
VLA 4	150/130	$\alpha_4/\beta_1$	?		?
VLA 5	130/130	$\alpha_5/\beta_1$	?		?

#### Etude des intégrines leucocytaires

LFA1, MAC1 et GP150/95 constituent les intégrines leucocytaires.

*Distribution cellulaire.* — Comme on peut le voir dans le tableau I, la distribution cellulaire de ces molécules n'est pas identique (15, 21, 39). En résumé, on peut dire que LFA1 se retrouve sur l'ensemble des leucocytes tandis que MAC1 et GP150/95 ne se retrouvent principalement que sur les cellules myéloïdes (10).

L'expression des intégrines leucocytaires à la surface cellulaire semble pouvoir être modulée par l'action de certaines substances : TNF (tumor necrosis factor), PDGF (platelet derived growth factor), C5a, LTB4 (leucotriène B4), LPS (lipopolysaccharide), PMA (phorbol-ester acétate)... (29, 39, 44).

*Les ligands.* — Dans le cadre de leur fonction, LFA1, MAC1 et GP150/95 interagissent avec des ligands.

Concernant LFA1, sa relation avec des ligands semble dépendre de son état de sialylation (40). Par ailleurs, on sait que des cellules ayant à leur surface l'antigène LFA1 peuvent se lier avec des cellules ne portant pas l'antigène LFA1 et ce dans le cadre d'une relation dépendant de LFA1, ce qui a fait rechercher un ligand distinct de LFA1 pour LFA1 (35). Une molécule d'adhésion dénommée ICAM1 a été décrite mais ne semble pas le seul ligand possible pour LFA1 (26).

ICAM1 fait partie de la famille des immunoglobulines, ses caractéristiques ont été élucidées (23, 24, 38, 39). Il est intéressant de signaler que ICAM1, qui est présent au niveau de

certaines cellules épithéliales (notamment thymiques), endothéliales, fibroblastiques et leucocytaires voit son taux d'expression varier en fonction des phénomènes inflammatoires (via les cytokines) et de l'exposition à des processus néoplasiques (22).

Pour ce qui est de MAC1, il apparaît comme un récepteur multivalent pour des sites fonctionnels indépendants et semble pouvoir changer de spécificité en fonction de l'activation cellulaire (2, 10). Ses ligands sont : le C3bi, le facteur X de la coagulation et le bêta-glucan (1, 10, 34).

GP150/95, enfin, possède une grande similitude biochimique avec MAC1; il semble qu'il soit notamment un site de liaison pour le C3bi (24, 32).

*Modalités de liaison entre les intégrines leucocytaires et leurs ligands.* — Les modalités d'interaction entre les intégrines et leurs ligands sont variables en fonction des molécules et des cellules mises en présence. Ces modalités concernant LFA1 sont schématisées à la figure 1.

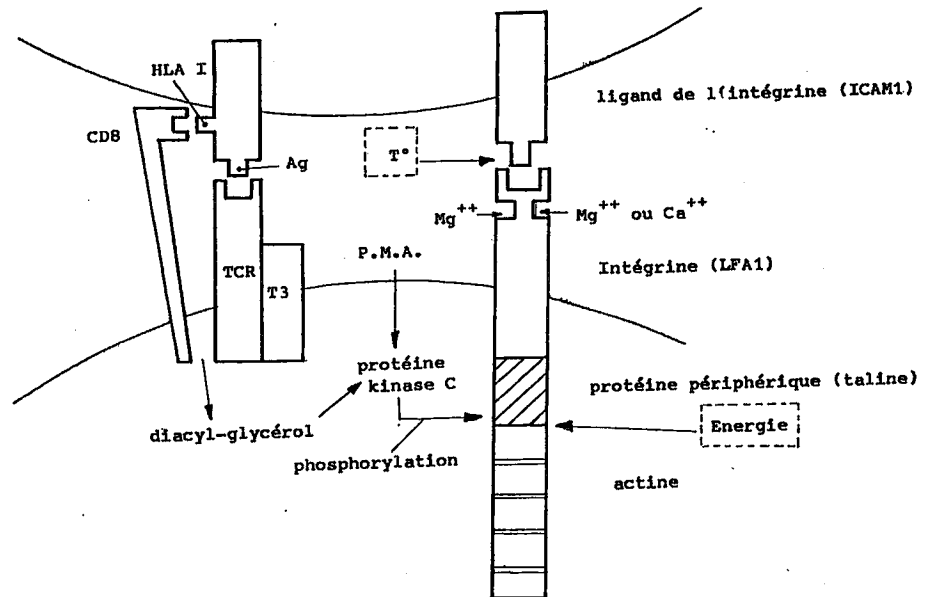


FIG. 1. Modalités d'interaction entre LFA-1 et ses ligands (8, 17, 22, 26, 39).

D'une manière générale, les réactions médiées par MAC1 et GP150/95 nécessitent aussi du magnésium (39); quant au cas particulier de la liaison de MAC1 au facteur X de la coagulation, elle est également dépendante de la température et nécessite des ions calcium (1).

*Répercussion intracellulaire des liaisons entre les intégrines leucocytaires et leurs ligands.* — La liaison entre les intégrines leucocytaires et leurs ligands a tout d'abord un effet de renforcement d'une liaison dépendante ou non de l'antigène, et facilite ainsi les interactions cellulaires (39). En plus de cet effet purement mécanique, il pourrait y avoir l'induction d'un signal intracellulaire. Dans un système d'activation de la prolifération des lymphocytes T indépendants de LFA1, on a montré qu'un anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne alpha de LFA1 augmente la mitogenèse des cellules T, tandis qu'un anticorps monoclonal contre la chaîne bêta inhibe la prolifération; l'action de ces anticorps est en outre liée à une modification de production de l'interleukine 2 et d'expression de son récepteur. Les différents ligands de LFA1 se fixent de façon variable à l'une ou l'autre chaîne de sorte qu'alpha et bêta jouent selon les circonstances des rôles biologiques variables.

**Implication  
des intégrines  
leucocytaires  
dans les réponses  
immunes**

Les intégrines leucocytaires jouent un rôle important dans le cadre de la maturation des lymphocytes ainsi que dans des réactions immunologiques spécifiques ou non. L'utilisation de cellules ayant un déficit de l'expression de ces molécules (patient atteint de LAD) (leukocyte adhesion deficiency) ou encore l'emploi d'anticorps monoclonaux dirigés contre elles ont permis l'analyse de ces fonctions. D'une manière générale, les molécules de surface des cellules lymphoïdes ou inflammatoires peuvent intervenir non seulement dans la lymphopoïèse et l'immunopoïèse mais aussi dans des phénomènes tels que l'adhésion ou la stabilisation de l'adhésion intercellulaire, la spécificité antigénique ou encore le déclenchement de fonctions effectrices.

*Intervention dans la lymphopoïèse* (tableau II). — Le profil d'expression des intégrines au niveau des leucocytes varie selon les lignées cellulaires et les stades de différenciation cellulaire (28, 40).

TABLEAU II. Rôle des intégrines leucocytaires dans la lymphopoïèse et l'immunopoïèse.

LFA-1 :	— Acquisition de la reconnaissance du soi et du non soi
	— Prolifération, différenciation et maturation des thymocytes
	— Activation des cellules T par les cellules présentatrices d'antigènes
	— Activation des cellules B par des cellules T activées
	— Activation de l'expression de LFA-1 à la surface des cellules T mémoires
MAC-1 :	— Prolifération, différenciation et maturation des thymocytes

LFA1 pourrait intervenir dans le processus d'acquisition de la reconnaissance du soi et du non soi. En effet cette molécule semble nécessaire à la transmission du message d'activation lymphocytaire en réponse à la présentation d'un antigène, puisque son blocage par un anticorps monoclonal induit un phénomène tolérogène vis-à-vis de l'antigène administré dans le même temps (6, 40).

D'autre part, l'éducation des thymocytes fait aussi intervenir ces molécules (31).

Un modèle *in vitro* (31) a permis de montrer que l'intervention d'antigènes de classe II, de LFA1 et de MCA1, est indispensable pour les interactions entre les cellules phagocytaires du parenchyme thymique et les thymocytes, amenant à la différenciation et à la sélection de ces derniers. Ce phénomène passe par l'augmentation de l'expression des récepteurs pour l'interleukine 2 à la surface des thymocytes et par l'augmentation de sécrétion d'interleukine 2.

*Intervention dans l'immunopoïèse* (tableau II). — Au cours de l'immunopoïèse, il existe plusieurs phases dans lesquelles interviennent les intégrines leucocytaires : l'activation des cellules T par les cellules présentatrices d'antigènes, l'activation des cellules B effectrices par les lymphocytes T helper et la formation de cellules mémoires.

L'activation des cellules T par les cellules présentatrices d'antigènes résulte d'une interaction cellulaire qui dépend non seulement d'une reconnaissance antigénique et des antigènes de classe II mais aussi de LFA1; la présence de LFA1 semble importante à la fois sur les cellules T et sur les cellules présentatrices d'antigènes (12). L'action inhibitrice des anticorps monoclonaux anti-LFA1 se traduit ici par le blocage du développement d'une réponse immune *in vitro* (12), et notamment par l'inhibition de production d'interleukine 2 par des cellules T stimulées par des cellules présentatrices d'antigènes.

L'intervention de LFA1 dans la stimulation des cellules B par des lymphocytes T activés est quant à elle bien démontrée par l'effet d'anticorps monoclonaux anti-LFA1 (42).

Dans cette interaction, LFA1 est essentiellement nécessaire au niveau des cellules T (27).

Par contre, l'activation de cellules B par l'intermédiaire d'antigènes thymo-indépendants (27) ou de facteurs de croissance et de différenciation (IL4 (interleukine 4), BCGF (B cells growth factor), BCDF (B cells differentiation factor) (37) est indépendante de LFA1.

En ce qui concerne les cellules à mémoire, on a mis en évidence au niveau des cellules T mémoire une augmentation de l'expression de LFA1 (36). Ce phénomène pourrait participer à l'augmentation de réactivité de cette cellule face à un stimulus antigénique donné.

*Intervention lors des fonctions effectrices des lymphocytes (tableau III).*TABLEAU III. *Les intégrines leucocytaires et les fonctions immunitaires effectrices.*

LFA-1 :	— Cytolyse médiée par les cellules T — Cytolyse médiée par les cellules NK — Phénomène d'ADCC
MAC-1 :	— Cytolyse médiée par les cellules NK — Phénomène d'ADCC médié par les plaquettes
GP150/95 :	— Cytolyse médiée par les cellules NK

La cytolysse médiée par les lymphocytes T (représentée à la fig. 2) peut être schématiquement divisée en deux étapes : l'adhésion qui est dépendante du magnésium et la cytolysse à proprement parler, qui est dépendante du calcium (39). Dans ce phénomène, il existe une coopération entre différentes molécules de surface : LFA1, CD2, LFA3, HLA1, CD4, TCR, CD3 (7, 19).

Ces molécules interagissantes peuvent être divisées en deux groupes : un groupe responsable de la spécificité antigénique et un groupe de molécules accessoires. Ces deux groupes moléculaires sont comparés dans le tableau IV.

TABLEAU IV. *Comparaison de deux modèles d'interaction moléculaire accessoire au cours de la cytolysse médiée par les cellules T.*

	Système LFA-1 - ICAM-1	Système CD2 - LFA3
Cellules T :	LFA-1 — Famille des intégrines — Large expression leucocytaire — Liaison à son ligand, dépendante de la température, de condition énergétique adéquate et d'un cytosquelette fonctionnel	CD2 — Famille des immunoglobulines — Spécifique des cellules T — Liaison indépendante de la température, de l'énergie et du cytosquelette
Cellules cibles :	ICAM-1 — Expression restreinte — Degré d'expression augmente avec l'activation	LFA-3 — Expression ubiquitaire — Degré d'expression n'augmente pas avec l'activation

La cytolysse par cellules NK (« natural killer ») et le phénomène de l'ADCC (antibody dependent cell cytotoxicity) font également intervenir les intégrines leucocytaires (7, 19). Concernant les cellules NK, elles n'utilisent pas systématiquement LFA1 (14) et, par ailleurs, les récepteurs pour C3bi (MAC1 et GP150/95) sont importants pour la cytolysse de cellules par activation du complément : les cellules NK provoquent alors une cytolysse via les récepteurs pour C3b. Pour ce qui est de l'ADCC, il existe une coopération entre LFA1 et le récepteur au fragment Fc des immunoglobulines (35). Signalons enfin le rôle que les plaquettes peuvent jouer dans l'ADCC, faisant intervenir des molécules telles que LFA1, MAC1 ou encore PGP-1 (20).

La phagocytose peut également être un phénomène dépendant des intégrines leucocytaires puisque MAC1 est un récepteur important dans la phagocytose de particules opsonisées par le C3b (1, 5).

*Intervention dans les réactions inflammatoires et les phénomènes de recirculation lymphocytaire (tableau V).* — LFA1 intervient dans l'adhérence des lymphocytes aux cellules endothéliales et fibroblastiques (39) mais aussi aux kératinocytes (30) et aux cellules endothéliales des veinules postcapillaires (13). Elle participe ainsi à la migration des lymphocytes tant vers des sites inflammatoires que vers des organes immunitaires.

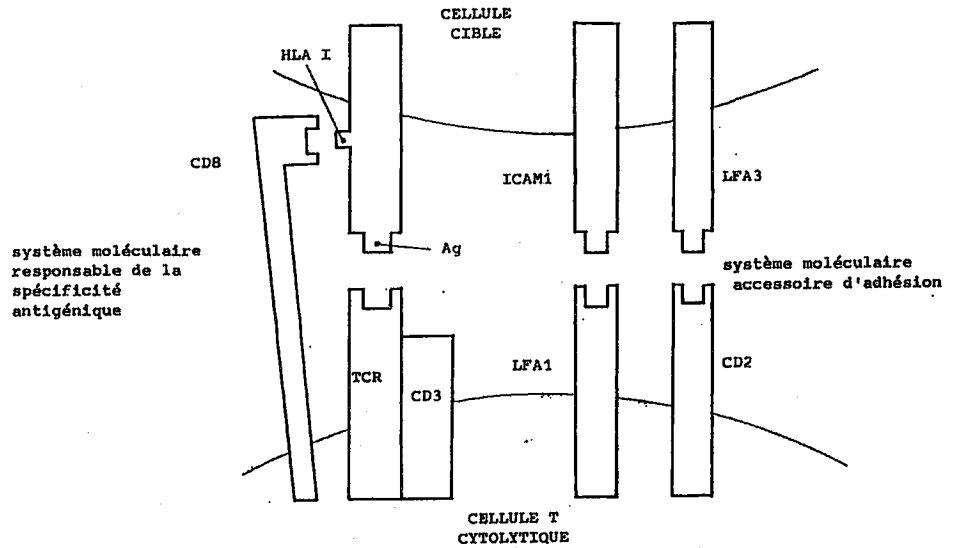


FIG. 2. Interactions moléculaires dans la cytolyse médiée par les cellules T.

TABLEAU V. Intervention des intégrines leucocytaires dans les réactions inflammatoires.

LFA1 :	Liaison des lymphocytes	— aux cellules endothéliales — aux fibroblastes — aux kératinocytes — à l'endothélium des veinules post-capillaires
		Liaison des monocytes et des granulocytes aux cellules endothéliales
MAC1 :	Liaison des monocytes et des granulocytes aux cellules endothéliales	Activation du système de la coagulation
GP150/95 :	Liaison des monocytes et des granulocytes aux cellules endothéliales	

Il existe en fait plusieurs modèles de liaison de lymphocytes aux cellules endothéliales et aux fibroblastes : tout d'abord des liaisons dépendantes de LFA1 et dépendantes ou non de ICAM1, ensuite des liaisons indépendantes de LFA1 (39). La liaison des lymphocytes à l'endothélium des veinules postcapillaires dépend de l'antigène Me1 14 et de LFA1 (13).

L'adhésion aux kératinocytes est stimulée par l'interféron gamma et par le TNF et dépend d'une collaboration des antigènes du système de classe II avec le système LFA1 (30).

Pour ce qui est des monocytes et des granulocytes, les trois intégrines leucocytaires (LFA1, MAC1, GP150/95) sont susceptibles d'intervenir (39, 43) dans le cadre de la liaison aux cellules endothéliales.

Au moment de la diapédèse des monocytes et des granulocytes (29) l'expression de MAC1 et de GP150/95 augmente à leur surface; la diapédèse semble donc précédée d'un changement de l'adhésivité cellulaire. En fait, *in vivo*, au cours de l'inflammation, les médiateurs libérés augmentent l'expression de MAC1 et GP150/95.

La liaison des monocytes et des granulocytes aux kératinocytes est quant à elle modulée par le HLADr et LFA1 (30).

Un autre phénomène inflammatoire important dans lequel intervient une intégrine est l'activation du système de coagulation. En effet, MAC1 est reconnu (1) comme le récepteur, au niveau des monocytes, pour le facteur X de la coagulation. De cette façon, les monocytes concentrent à leur surface non seulement le facteur VII, mais aussi le facteur X qui est le substrat du facteur VII activé. Le facteur X pourrait même être activé indépendamment du facteur VIIa, à la surface des monocytes stimulée par de l'ADP (3).

**Pathologies en rapport avec les intégrines leucocytaires**

On a déjà identifié quelques pathologies dans lesquelles le rôle de LFA1, MAC1 et GP150/95 est à prendre en considération : il s'agit du LAD, de certaines pathologies cutanées, de pathologies néoplasiques leucocytaires, du syndrome de Down, et enfin d'une pathologie infectieuse (histoplasmosse) (tableau VI).

TABLEAU VI. Les pathologies en rapport avec les intégrines leucocytaires.

Déficit immunitaire :	— LAD
Pathologies cutanées :	— Réaction de la greffe contre l'hôte — Lichen plan — Erythème multiforme — Lupus érythémateux disséminé — Carcinome cutané
Hémopathie :	— Lymphomes — Leucose lymphoïde chronique
Pathologie génétique :	— Syndrome de Down
Pathologie infectieuse :	— Histoplasmosse

**LAD.**

a) *Définition.* — Le LAD est un déficit immunitaire lié à un manque d'expression de LFA1, MAC1 et GP150/95 (39). La symptomatologie des patients atteints de LAD est caractérisée par des infections bactériennes récurrentes et menaçant la vie, des périodontites progressives, l'absence de formation de pus et une leucocytose (18). Cette affection est hétérogène sur le plan génétique comme sur le plan clinique (l'aspect génétique conditionnant la clinique et le pronostic) (18).

b) *Etiologie.* — Le *primum movens* est une mutation sur le gène de la sous-unité bêta commune aux trois intégrines leucocytaires, au niveau du chromosome 21 (39). Notons ici que ni la sous-unité bêta, ni l'alpha ne subissent un processus normal; ceci est vraisemblablement lié au fait que la formation du complexe alpha bêta est nécessaire préalablement à la glycosylation des sous-unités (11). Il existe différents types de mutation (18) et selon les cas, la transmission est autosomale récessive ou codominante (34). Les différentes possibilités génétiques sont les suivantes (18) :

1) Le gène bêta est présent et normal mais le trouble se situe probablement au niveau de la transcription ou de la stabilité du mRNA, ce qui donne lieu à un mRNA et un précurseur protéique indétectable ou de niveau faible.

2) Une anomalie de glycosylation modifie la structure tertiaire de bêta et empêche ainsi son association avec alpha; ce qui donne lieu à un précurseur anormalement long (par excès de glycosylation).

3) Une délétion au niveau du gène bêta ou un déficit dans la transcription du DNA amène un polypeptide précurseur trop court.

4) Ce groupe est hétérogène et comprend vraisemblablement des mutations indétectables par les techniques classiques sur alpha ou bêta ou encore un trouble du processus d'association d'alpha et bêta : ces différentes possibilités donnent un précurseur plus ou moins normal.

Cette hétérogénéité génétique se répercute sur le plan clinique où on distingue un déficit immun sévère et un déficit modéré. Ces deux phénotypes se différencient par l'importance des symptômes, le pronostic et l'espérance de vie.

c) *Physiopathologie.* — La physiopathologie du LAD est à mettre en rapport avec les perturbations engendrées par des anticorps monoclonaux dirigés contre les intégrines leucocytaires. En effet, dans le LAD, les leucocytes sont en nombre normal et les autres récepteurs de surface sont exprimés de façon normale; le déficit en LFA1, MAC1 et GP150/95, quant à lui, varie selon le génotype. L'augmentation du déficit immun lié à la mise en présence de leucocytes avec de l'anti-LFA1 dans certains génotypes, montre que même une faible expression peut déjà être fonctionnellement importante (39). Les monocytes, granulocytes et

lymphocytes de ces patients montrent *in vivo* et *in vitro* un déficit des fonctions immunitaires dépendant de l'adhésion. C'est ainsi que la réponse proliférative des lymphocytes à des cellules allogéniques ou à des antigènes est modérément à profondément diminuée (39) et que selon le phénotype on retrouve un déficit plus ou moins sévère de la fonction cytotoxique, un déficit fonctionnel (ou pas) des cellules NK, un déficit (ou pas) de l'ADCC (39). Notons cependant que *in vivo*, une certaine fonction cytotoxique peut être retrouvée de sorte qu'il n'existe qu'une faible fréquence des grosses infections virales et des processus malins. De même *in vitro*, après stimulations allogéniques répétées, on peut arriver à une fonction cytolytique satisfaisante. Ceci pourrait s'expliquer par une sélection des clones indépendants de LFA1 et ayant une grande affinité pour l'antigène; ces cellules utilisent également d'autres molécules de liaison accessoires, telles que CD2 et LFA3 (27). Par ailleurs, il existe un déficit de production d'anticorps *in vivo* comme *in vitro*, et ici sans possibilité d'adaptation fonctionnelle (39). La diapédèse des granulocytes et des monocytes est déficiente; ces cellules, en nombre normal ou élevé dans le sang, ne s'accumulent pas au niveau des sites inflammatoires ou infectieux (29).

d) *Les caractéristiques cliniques.* — Les caractéristiques cliniques de cette affection ont été définies par Ross à partir des 20 cas mondiaux répertoriés à la fin de 1985 (34).

Les caractéristiques cliniques les plus communes sont les infections bactériennes récurrentes de la peau et des gencives ainsi que l'absence de formation de pus. La manifestation la plus précoce est souvent l'infection du cordon ombilical ou parfois des gingivites lors de l'apparition de premières dents. Citons également des infections bactériennes systémiques telles que péritonites, pneumonies, etc...

e) *Diagnostic.* — Quelques examens complémentaires permettent de mener au diagnostic. Des tests fonctionnels sur les monocytes, les granulocytes ou les lymphocytes peuvent être envisagés (34) mais les tests déterminants sont l'immunofluorescence indirecte utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre les intégrines leucocytaires et, pour distinguer les formes partielles des formes totales, la cytofluorométrie à flux ou le RIA qui sont des méthodes plus sensibles et permettent de discerner de faibles variations du taux d'expression des intégrines à la surface des leucocytes (34).

f) *Thérapeutique.* — Sur le plan thérapeutique, la transplantation de moelle est indiquée dans les phénotypes sévères, vu la forte mortalité avant l'âge de deux ans (4). Quant au traitement des phénotypes modérés, bien que leur espérance de vie ne dépasse pas actuellement 38 ans, le schéma thérapeutique n'est pas encore bien défini (4). Signalons qu'un traitement d'avenir semble être le transfert via un vecteur rétroviral, du gène bêta déficient au niveau des cellules hématopoïétiques (4).

#### *Pathologies cutanées.*

Les pathologies cutanées peuvent également faire intervenir des intégrines leucocytaires (30). Des anomalies de l'interaction entre lymphocytes et kératinocytes sont reconnues comme importantes dans la pathogénie de beaucoup de désordres cutanés inflammatoires ou malins. En effet, dans le GVHD (réaction de la greffe contre l'hôte), l'érythème multiforme, le lupus érythémateux disséminé, et le lichen plan, les leucocytes sont fermement apposés aux kératinocytes. Dans cette situation, les lymphocytes activés pourraient sécréter des lymphokines (interféron gamma et TNF) qui induisent l'expression de HLADr et du ligand pour LFA1 au niveau des kératinocytes, ce qui favorise la liaison avec les cellules effectrices du système immunitaire et l'altération des kératinocytes. Par ailleurs, ce même schéma de liaison avec des cellules de carcinome cutané indique un rôle possible de l'interféron gamma et du système de liaison dépendant de HLADr et de LFA1 dans le contrôle de ces cancers.

#### *Pathologies tumorales.*

Des pathologies tumorales leucocytaires, comme les lymphomes ou les leucémies peuvent s'accompagner d'une modification quantitative ou qualitative de l'expression de LFA1 au niveau des leucocytes. C'est ainsi que les lymphocytes B de la leucémie lymphoïde chronique montrent à leur surface une redistribution de l'organisation entre le cytosquelette et les



intégrines (25), tandis que les cellules de lymphomes expriment un taux réduit de LFA1 à leur surface et ce d'autant plus que le lymphome est malin; ce dernier phénomène pourrait en fait constituer un échappement au contrôle immunitaire (9). Par ailleurs, signalons que LFA1 pourrait jouer un rôle dans l'invasivité hépatique fréquente de certains lymphomes (33). C'est ainsi que les anticorps anti-LFA1 inhibent la pénétration des cellules de lymphome au niveau des cellules hépatiques *in vitro*.

#### *Le syndrome de Down.*

Dans le syndrome de Down, il existe un accroissement d'expression de la sous-unité bêta commune aux trois intégrines leucocytaires, lié à la trisomie du 21; ce phénomène peut entraîner une surrégulation de LFA1 à la surface cellulaire. Cette augmentation d'expression s'accompagne d'une augmentation de la capacité d'agrégation de ces cellules. En parallèle, il existe une importante fréquence de mortalité néonatale dans le syndrome de Down, suite à des maladies infectieuses. Cependant, aucun élément n'a encore été mis en évidence pour expliquer ce déficit immunitaire.

Une relation entre ce déficit et la modification d'expression du LFA1 à la surface cellulaire n'est pas encore démontrée (41).

#### *L'histoplasmose.*

Le germe de l'histoplasmose, lorsqu'il est inhalé par un sujet, se développe au niveau des macrophages pulmonaires. Lorsqu'ils sont activés, ces macrophages sont amenés à détruire les germes qu'ils ont incorporés. L'adhésion aux macrophages préalablement à la phagocytose est liée à une interaction moléculaire entre des composants non opsonisés de l'histoplasma capsulatum et la famille des glycoprotéines LFA1, MAC1, GP150/95; cette liaison est dépendante de la température et des cations divalents et est bloquée par des anticorps monoclonaux dirigés contre la sous-unité bêta commune de ces trois glycoprotéines.

#### Les intégrines leucocytaires et les traitements cliniques

La connaissance du rôle des intégrines leucocytaires dans les réactions immunes permet de tenter de moduler les processus immunitaires par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux dirigés contre ces molécules.

*Traitement pour les greffes de moelle.* — Etant donné le faible rejet de greffe de moelle par les patients atteints de LAD (39) on a tenté de traiter les greffés de moelle avec des anticorps monoclonaux dirigés contre LFA1; des succès encourageants ont été obtenus.

*Induction d'une tolérance immune vis-à-vis de certains antigènes.* — On a remarqué (6) que l'administration simultanée d'anticorps monoclonaux contre CD4 ou LFA1 et de certains antigènes, induit l'apparition d'une tolérance spécifique vis-à-vis de ces antigènes. Des hypothèses ont été émises quant au mécanisme de la tolérance induite. Différentes expériences semblent montrer que deux signaux successifs sont nécessaires à la mise en route d'une réponse immune efficace et que le déficit du signal auxiliaire (faisant intervenir LFA1) induit une tolérance (6). Il existe en fait plusieurs interprétations possibles du rôle tolérogène des anticorps monoclonaux anti-LFA1 ou anti-CD4 : soit il y a une inhibition immunitaire massive dans un premier temps et dans un deuxième temps induction d'une tolérance secondaire par des fragments antigéniques tolérogènes (le processus d'inhibition immunitaire est ici aspécifique); soit il existe, en même temps que la reconnaissance antigénique, un signal négatif qui induit la tolérance (le rôle des anticorps est ici spécifique). Bien que le mécanisme exact de l'induction de tolérance ne soit pas connu, il fait intervenir une inactivation fonctionnelle clonale renforcée par un mécanisme régulateur dépendant de l'antigène. Des essais thérapeutiques par des anticorps dirigés contre CD4 ont montré l'efficacité de ceux-ci dans la prévention du rejet de greffe et dans l'amélioration de certaines pathologies autoimmunes (6). Des essais avec des anticorps monoclonaux anti-LFA1 pourraient également être tentés dans ces domaines ainsi que dans certaines pathologies cutanées (30), où comme nous l'avons vu plus haut, le rôle de LFA1 semble être important.

Signalons enfin que le LAD peut représenter un modèle de choix dans l'expérimentation thérapeutique concernant le traitement génique par vecteur rétroviral des pathologies liées

à un déficit des molécules de surface (18). A ce propos, il faut rappeler qu'une faible expression des gènes (1 à 15 %) améliore déjà considérablement le pronostic et les manifestations cliniques du LAD (voir plus haut).

### Bibliographie

1. ALTIERI, D. C., EDINGTON, T. S. — The saturable high affinity association of factor X to ADP-stimulated monocytes defines a novel function of the MAC1 receptor. *J. biol. Chem.*, 1988, 263, 7007.
2. ALTIERI, D. C., EDINGTON, T. S. — A monoclonal antibody reacting with distinct adhesion molecules defines a transition in the functional state of the receptor CD 11b/CD 18. *J. Immunol.*, 1988, 141, 2656.
3. ALTIERI, D. C., MORRISSEY, J. H., EDINGTON, T. S. — Adhesive receptor MAC1 coordinates the activation of factor X on stimulated cells of monocytic and myeloid differentiation : an alternative initiation of the coagulation protease cascade. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 7462.
4. ANDERSON, D. C., SPRINGER, T. A. — Leukocyte adhesion deficiency : an inherited defect in the MAC1, LFA1 and GP150/95 glycoproteins. *Ann. Rev. Med.*, 1987, 38, 175-194.
5. ARNAOUT, M. A., TODD III, R. F., DANA, N., MELAMED, J., SCHLOSSMAN, S. F., COLTEN, H. R. — Inhibition of phagocytosis of complement C3 or immunoglobulin G-coated particles and of C3bi binding by monoclonal antibodies to a monocyte-granulocyte membrane glycoprotein (Mo1). *J. clin. Invest.*, 1983, 72, 171.
6. BENJAMIN, R. J., QIN, S., WISE, M. P., COBBOLD, S. P., WALDMANN, H. — Mechanisms of monoclonal antibody-facilitated tolerance induction : a possible role for the CD4 (L3T4) and CD11a (LFA1) molecules in self-nonself discrimination. *Europ. J. Immunol.*, 1988, 18, 1079-1088.
7. BURAKOFF, S. J., WEINBERGEN, O., KRENSKY, A. M., REISS, C. S. — A molecular analysis of the cytolytic lymphocyte response. *Advanc. Immunol.*, 1984, 36, 45-85.
8. BURN, P., KUPFER, A., SINGER, S. J. — Dynamic membrane-cytoskeletal interactions : specific association of integrin and talin arises in vivo after phorbol-ester treatment of peripheral blood lymphocyte. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 497.
9. CLAYBERGER, C., MEDEROS, L. J., LINK, M. P., WARNKE, R. A., WRITH, A., KOLLER, T. D., SMITH, S. D., KRENSKY, A. M. — Absence of cell surface LFA1 as a mechanism of escape from immunosurveillance. *Lancet*, 1987, II.
10. CORRI, A. L., KISHIMOTO, T. K., MILLER, L. J., SPRINGER, T. A. — The human leukocyte adhesion glycoprotein MAC1 (complement receptor type 3, CD11b) alpha subunit. *J. biol. Chem.*, 1988, 263, 12403-12411.
11. DIMANCHE, M. T., LE DEIST, F., FISCHER, A., ARNAOUT, M. A., GRISCELLI, C., LISOWSKA-GROSPIERRE, B. — LFA1 beta-chain synthesis and degradation in patients with leukocyte adhesives proteins deficiency. *Europ. J. Immunol.*, 1987, 17, 417-419.
12. DOUGHERTY, G. J., HOGG, N. — The role of monocytes, lymphocytes function-associated antigen 1 (LFA1) in accessory cell function. *Europ. J. Immunol.*, 1987, 17, 943.
13. HAMANN, A., JABLONSKI-WESTRICH, D., DUIJVESTIJN, A., BUTCHER, E., BAISCH, H., HARDER, R., THIELE, H. G. — Evidence for an accessory role of LFA1 in lymphocyte-high endothelium interaction during homing. *J. Immunol.*, 1988, 140, 693-699.
14. HART, M. K., KORNBLUTH, J., MAIN, E. K., SPEAR, B. T., TAYLOR, J., WILSON, D. B. — Lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA1) and natural killer cell activity : LFA1 is not necessary for all killer/target cell interaction. *Cell immunol.*, 1987, 109, 306.
15. HOGG, N., TAKACS, L., PALMER, D. G., SELVENDRAN, Y., ALLEN, C. — The P150/95 molecule is a marker of human mononuclear phagocytes : comparison with expression of class II molecules. *Europ. J. Immunol.*, 1986, 16, 240-248.
16. HYNES, R. O. — Integrines : a family of cell surfaces receptors. *Cell*, 1987, 48, 549.
17. KEIZER, G. D., BORST, J., VISSER, W., SCHWARTING, R., DE VRIES, J. E., FIGDOR, C. G. — Membrane glycoprotein P150/95 of human cytotoxic T cell clone is involved in conjugate formation with target cells. *J. Immunol.*, 1987, 138, 3130-3136.
18. KISHIMOTO, T. K., HOLLANDER, N., ROBERTS, T. M., ANDERSON, D. C., SPRINGER, T. A. — Heterogeneous mutation in the beta subunit common to the LFA1, MCA1, and P150/95 glycoprotein cause leukocyte adhesion deficiency. *Cell.*, 1987, 50, 193-202.
19. KRENSKY, A. M., SANCHEZ-MADRID, F., ROBBINS, E., NAGY, J. A., SPRINGER, T. A., BURAKOFF, S. J. — The functional significance, distribution and structure of LFA1, LFA2, LFA3 : surface antigen associated with CTL-target interaction. *J. Immunol.*, 1983, 131, 611-611.
20. MAC CAFFERY, P. J., TAN, A. S., BERRIDGE, M. V. — Polymorphic glycoprotein - 1 on mouse platelets : possible role of Pgp-1 and LFA1 in antibody-dependant platelet cytotoxicity involving complement. *Blood*, 1987, 69, 211.
21. MAC DONALD, S. M., PULFORD, K., FALINI, B., MICKLEM, K., MASON, D. Y. — A monoclonal antibody recognizing the P150/95 leukocyte differentiation antigen. *Immunology*, 1986, 59, 427-431.
22. MAKGOBA, M. W., SANDERS, M. E., GINTHER LUCE, G. E., DUSTIN, M. L., SPRINGER, T. A., CLARK, E. A., MANNONI, P., SHAW, S. — ICAM1, a ligand for LFA1-dependant adhesion of B, T and myeloid cells. *Nature*, 1988, 331, 386.
23. MAKGOBA, M. W., SANDERS, M. E., GINTHER LUCE, G. E., GUGEL, E. A., DUSTIN, M. L., SPRINGER, T. A., SHAW, S. — Functional evidence that intercellular adhesion molecule-1 (ICAM 1) is a ligand for LFA1 dependant adhesion in T cell-mediated cytotoxicity. *Europ. J. Immunol.*, 1988, 18, 637-640.
24. MALHOTRA, V., HOGG, N., SIM, R. B. — Ligand binding by the P150/95 antigen of U937 monocytic cells : properties in common with complement receptor type 3 (CR3). *Europ. J. Immunol.*, 1986, 16, 1117-1123.

25. MARCHISIO, P. C., BERGUI, L., CORBASCIO, G. C., CREMONA, O., D'URSO, N., SCHENA, M., TESIO, L., CALIGARIS-CAPPIO, F. — Vinculin, talin and integrine are localized at specific adhesion sites of malignant B lymphocytes. *Blood*, 1988, 72, 830-833.
26. MARLIN, S. D., SPRINGER, T. A., — Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM1) is a ligand for lymphocyte function associated antigen 1 (LFA1). *Cell*, 1987, 51, ...
27. MAZEROLLES, F., LUMBROSO, C., LECOMTE, O., LE DEIST, F., FISCHER, A. — The role of lymphocyte function associated antigen 1 (LFA1) in the adherence of T lymphocytes to B lymphocytes. *Europ. J. Immunol.*, 1988, 18, 1229-1234.
28. MILLER, L. J., SCHWARTING, R., SPRINGER, T. A. — Regulated expression of the MAC1, LFA1, P150/95 glycoprotein family during leukocyte differentiation. *J. Immunol.*, 1986, 137, 2891.
29. MILLER, L. J., BAINTON, D. F., BORREGAARD, N., SPRINGER, T. A. — Stimulated mobilization of monocyte MAC1 and P150/95 adhesion proteins from an intracellular vesicular compartment to the cell surface. *J. clin. Invest.*, 1987, 80, 535.
30. NICKOLOFF, B. J., LEWINSOHN, D. M., BUTCHER, E. C., KRENSKY, A. M., CLAYBERGER, C. — Recombinant gamma interferon increases the binding of peripheral blood mononuclear leukocyte and a leu-3<sup>+</sup> T lymphocyte clone to cultured keratinocytes and to a malignant cutaneous squamous carcinoma cell line that is blocked by antibody against the LFA1 molecule. *J. invest. Derm.*, 1988, 90, 17.
31. PAPIERNIK, M., EL ROUBY, S. — Control of helper-P-cell proliferation by recognition of Ia and MAC1 antigen on phagocytic cells of the thymic reticulum. *Cell. Immunol.*, 1988, 113, 95-106.
32. RAMOS, O. F., KAI, C., YEFENOF, E., KLEIN, E. — The elevated NK sensitivity of target carrying surface-attached C3 fragments requires the availability of the C3bi receptor on the effectors. *J. Immunol.*, 1988, 140, 1239.
33. ROOS, E., ROOSIEN, F. F. — Involvement of leukocyte function associated antigen 1 (LFA1) in the invasion of hepatocyte cultures by lymphoma and T cell hybridoma cells. *J. cell. Biol.*, 1987, 105, 553.
34. ROSS, G. D. — Clinical and laboratory features of patient with and inherited deficiency of neutrophil membrane complement receptor type 3 and the related membrane antigen LFA1 and P150/95. *J. clin. Immunol.*, 1986, 6, 107-113.
35. ROTHLEIN, R., DUSTIN, M. L., MARLIN, S. D., SPRINGER, T. A. — A human intercellular adhesion molecule distinct from LFA1 : ICAM1. *J. Immunol.*, 1986, 137, 1270.
36. SANDERS, M. E., MAKGOBA, M. W., SHARROW, S. O., STEFANY, D., SPRINGER, T. A., YOUNG, H. A., SCHAW, S. — Human memory T lymphocytes express increased levels of three cell adhesion molecules (LFA3, LFA1, CD2) and three other molecules (UCHL1, CDW29 et Pgp-1) and have enhanced IFN gamma production. *J. Immunol.*, 1988, 140, 1401-1407.
37. SCHIELDS, J. G., SMITH, S. H., STROBEL, S., LEVINSKY, R. J., DEFRANCE, T., DE VRIES, J., BANCHEREAU, J., CALLARD, R. E. — Response of LFA1-deficient B cells to interleukine 4 and low molecular weight B cell growth factor. *Europ. J. Immunol.*, 1988, 18, 255-259.
38. SIMMONS, D., MAKGOBA, M. W., SEED, B. — ICAM1, an adhesion ligand of LFA1, is homologous to the neural cell adhesion molecule ICAM. *Nature*, 1988, 33, 624.
39. SPRINGER, T. A., DUSTIN, M. L., KISHIMOTO, T. K., MARLIN, S. D. — The lymphocyte function associated LFA1, CD2 and LFA3 molecules : cell adhesion receptors of the immune system. *Ann. Rev. Immunol.*, 1987, 5, 223-252.
40. TAKEDA, A. — Sialylation patterns of lymphocyte function associated antigen differ between T and B lymphocytes. *Europ. J. Immunol.*, 1987, 17, 281-286.
41. TAYLOR, G. M., HAIGH, H., WILLIAMS, A., D'SOUZA, S. W., HARRIS, R. — Down 's syndrome lymphoid cell lines exhibit increased adhesion due to the over-expression of lymphocyte function associated antigen. *Immunology*, 1988, 64, 451-456.
42. TEDDER, T. F., SCHMIDT, R. E., RUDD, C. E., KORNACKI, M. M., RITZ, J., SCHLOSSMAN, S. F. — Function of the LFA1 and T4 molecules in the direct activation of resting human B lymphocytes by T lymphocytes. *Europ. J. Immunol.*, 1986, 16, 1539-1543.
43. TE VELDE, A. A., KEIZER, G. D., FIGDOR, C. G. — Differential function of LFA1 family molecules (CD11 and CD18) in adhesion of human monocytes to melanoma and endothelial cells. *Immunology*, 1987, 61, 261-267.
44. VEDDER, N. B., HARLAN, J. M. — Increased surface expression of CD11b/CD18 (MAC1) is not required for stimulated neutrophil adherence to cultured endothelium. *J. clin. Invest.*, 1988, 81, 676.

### Remerciements

Remerciements à M. P. Mahieu et M. E. Heinen pour la relecture du manuscrit et les conseils dans la mise au point du texte final.

\*  
\*\*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à Monsieur Edouard Louis, Institut A. Swaen, Service d'Histologie, 20, Rue de Pitteurs, 4020 Liège.