

# Argomento della lezione

**Le molecole d'adesione intercellulare: definizione**

**Le famiglie delle molecole d'adesione:**

**Selectine**

**Integrine**

**ICAM**

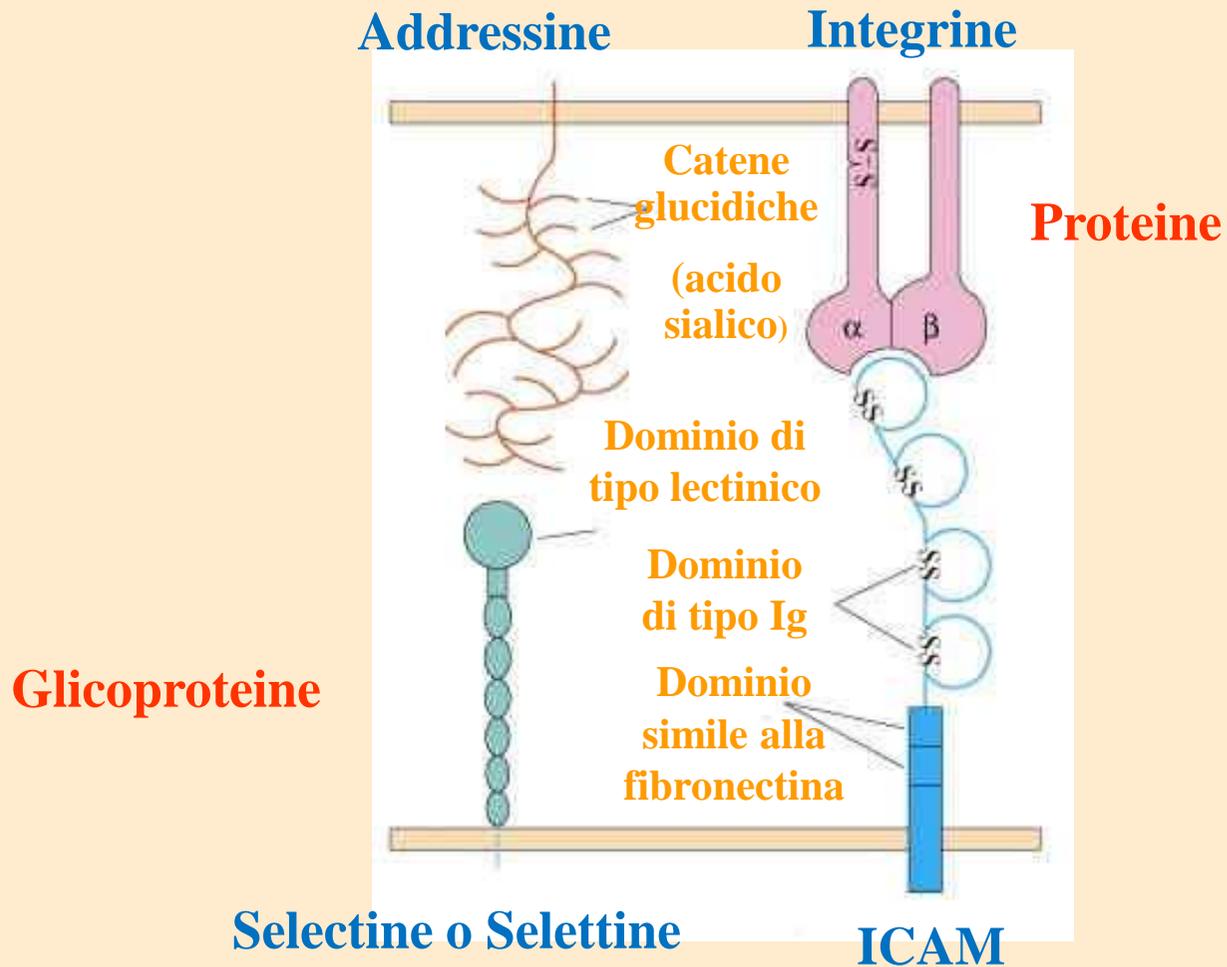
**Espressione e funzione**

# MOLECOLE DI ADESIONE INTERCELLULARE

**Le molecole di adesione intercellulare sono delle proteine di membrana che permettono:**

- ✓ ai linfociti di migrare nei tessuti e negli organi linfatici secondari (ricircolazione, homing);
- ✓ ai leucociti di migrare verso la zona d'infezione e/o infiammazione (diapedesi);
- ✓ ai linfociti T e B di interagire tra di loro e con le altre cellule coinvolte nella risposta immunitaria.

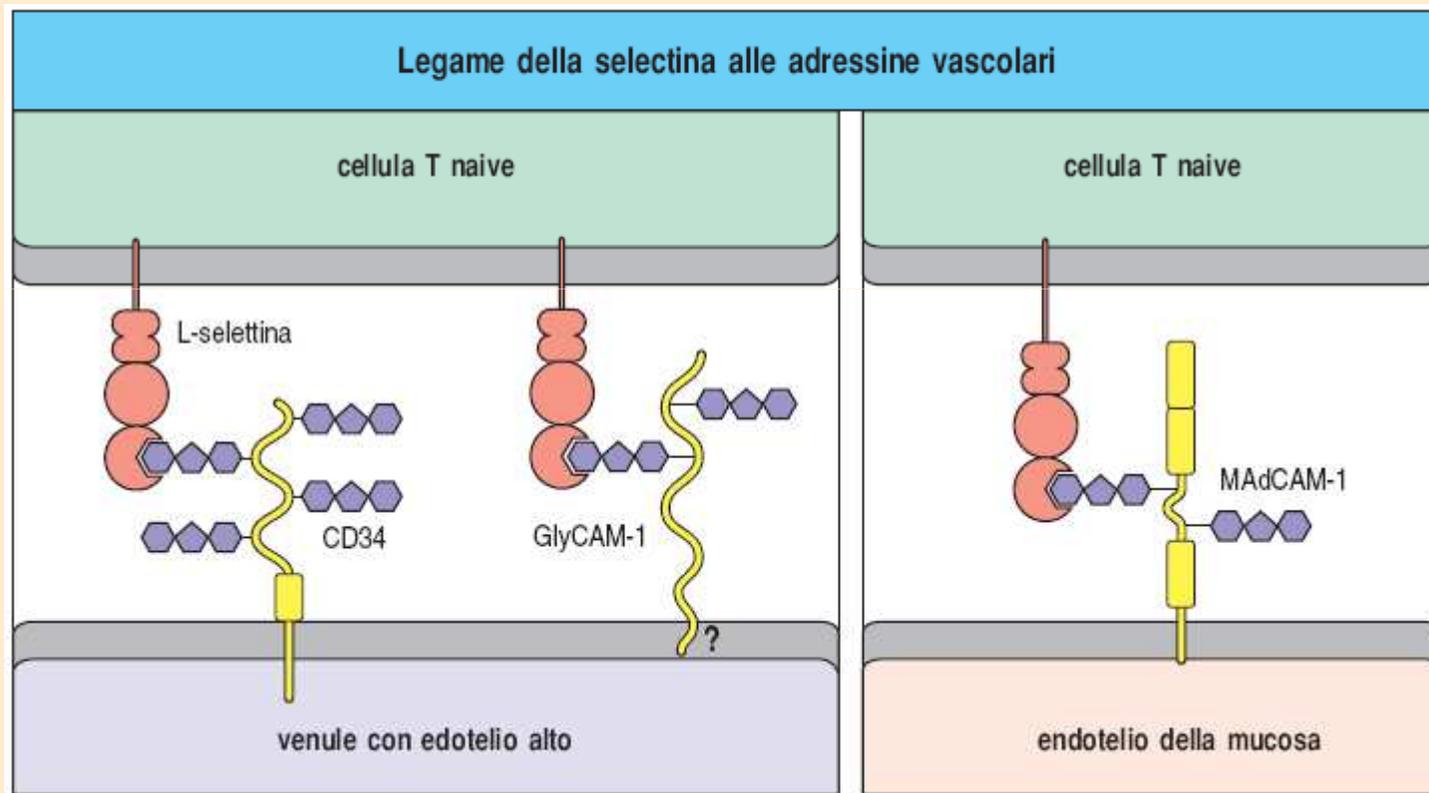
# Struttura generale delle molecole di adesione cellulare (CAM)



## Selectine o selettine

Molecola di adesione	CD	espressione cellulare	ruolo	regolazione	ligando
<b>Famiglia delle selectine</b>					
<b>E-selectina</b>	<b>CD62E</b>	cellule endoteliali	adesione dei leucociti nell'infiammazione	indotto da IL-1 TNF-alfa	MAdCAM-1, PSGL-1
<b>L-selectina</b>	<b>CD62L</b>	linfociti, neutrofilo, monociti, timociti, eosinofili, basofili, cellule NK	adesione cellulare nell'homing		GlyCAM-1, CD34
<b>P-selectina</b>	<b>CD62P</b>	cellule endoteliali, piastrine	adesione dei PMN e monociti durante l'infiammazione	indotto da TNF-alfa	CD34

# L-selectine e addressine vascolari nell'homing



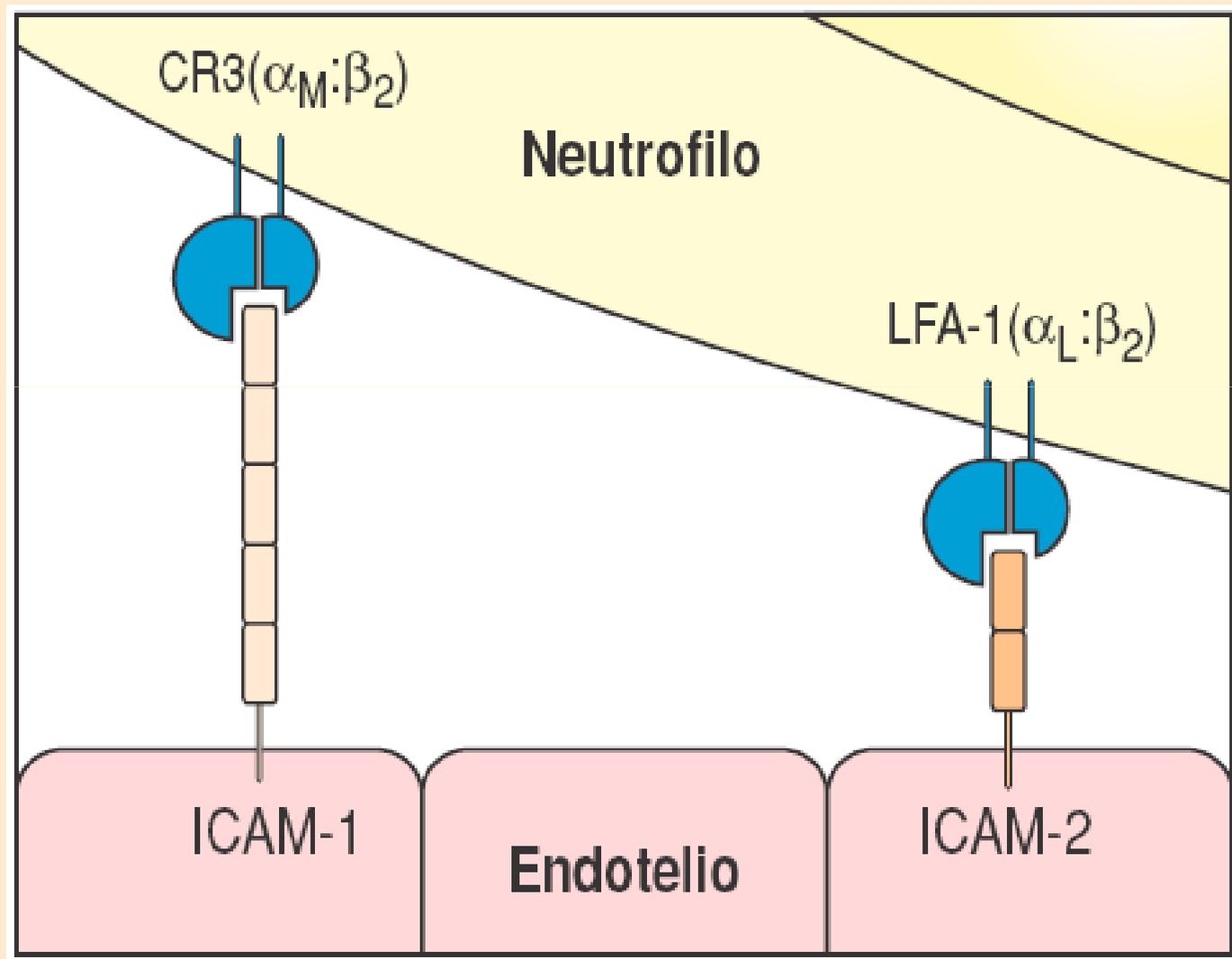
# Integrine

<b>Famiglia delle Integrine</b>					
<b>VLA</b>	<b>Subunità beta</b>	<b>CD</b>	<b>Subunità alfa</b>	<b>CD</b>	<b>Ligando</b>
<b>VLA-1</b>	beta 1	<b>CD29</b>	alfa 1	<b>CD49a</b>	Laminina
<b>VLA-2</b>	beta 1		alfa 2	<b>CD49b</b>	Collagene
<b>VLA-3</b>	beta 1		alfa 3	<b>CD49c</b>	Laminina, collagene
<b>VLA-4</b>	beta 1		alfa 4	<b>CD49d</b>	VCAM-1 fibronectina
<b>VLA-5</b>	beta 1		alfa 5	<b>CD49e</b>	Fibronectina
<b>VLA-6</b>	beta 1		alfa 6	<b>CD49f</b>	Laminina
<b>LEUCAM</b>					
<b>LFA-1</b>	beta 2	<b>CD18</b>	alfa L	<b>CD11a</b>	ICAM-1 ICAM-2 ICAM-3
<b>CR3 (Mac-1)</b>	beta 2		alfa M	<b>CD11b</b>	ICAM-1 iC3b fibrinogeno
<b>CR4</b>	beta 2		alfa X	<b>CD11c</b>	iC3b

## Molecole di adesione intercellulare (ICAM)

Molecola di adesione	CD	espressione cellulare	ruolo	regolazione	ligando
<b>Superfamiglia delle Immunoglobuline</b>					
<b>ICAM-1</b>	<b>CD54</b>	cellule B ,T cellule endoteliale monociti cellule dendritiche timociti	adesione all'endotelio durante l'attivazione e l'infiammazione	indotto da IFN gamma TNF, IL-1	<b>LFA-1 Mac-1</b>
<b>ICAM-2</b>	<b>CD102</b>	cellule endoteliali linfociti monociti	traffico e recircolazione normale	costitutivo	<b>LFA-1</b>
<b>ICAM-3</b>	<b>CD50</b>	cellule T naive	adesione alle cellule dendritiche e macrofagi	costitutivo	<b>LFA-1 Mac-1</b>
<b>VCAM-1</b>	<b>CD106</b>	cellule endoteliali macrofagi cellule dendritiche cellule del midollo	adesione all'endotelio attivato durante l'infiammazione e l'extravasazione (diapedesi)	indotto da IFN gamma, IL-1, IL-4	<b>VLA-4</b>

# Adesione dei fagociti (neutrofilo) all'endotelio vascolare



**MOLECOLE DI ADESIONE  
INTERCELLULARE E DIAPEDESI**

## Ruolo delle CAM nello stravasamento dei leucociti

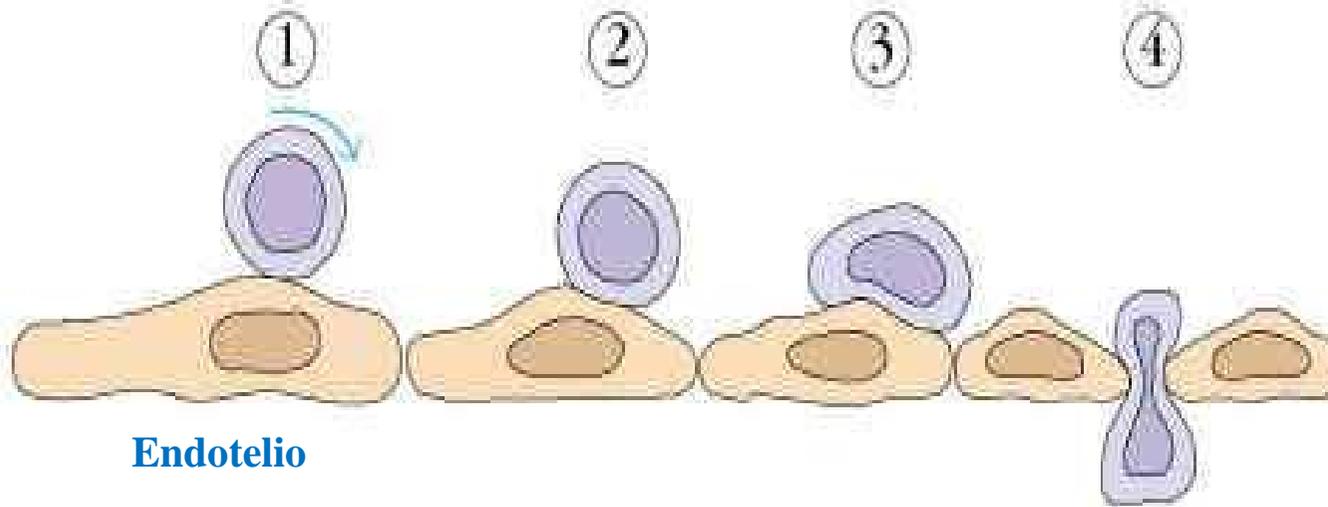
**Selectine**      **Integrine**  
**ICAM e IL-8**      **Chemochine**      **Integrine ed**  
**ICAM**

**Adesione e  
rolling**

**Arresto/aumentata  
adesione**

**Attivazione  
delle  
integrine**

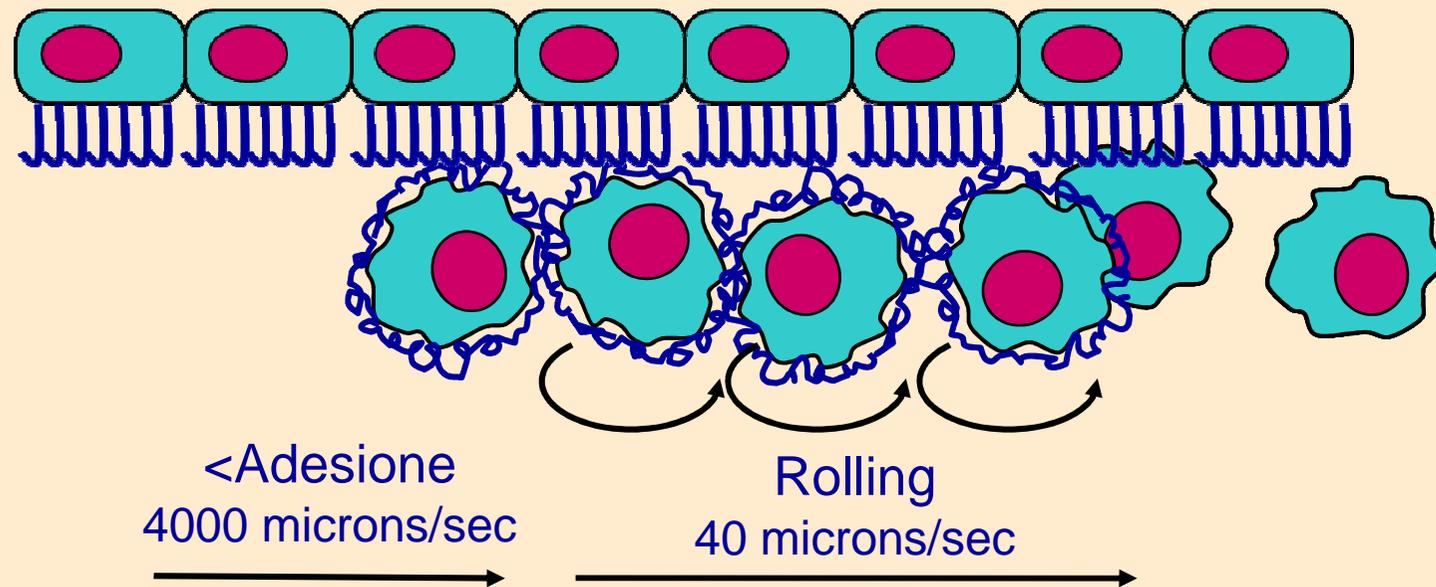
**Diapedesi**



# Sequenza di eventi nel corso della migrazione dei leucociti circolanti nei focolai d'infezione

## 1 Step : adesione e rolling

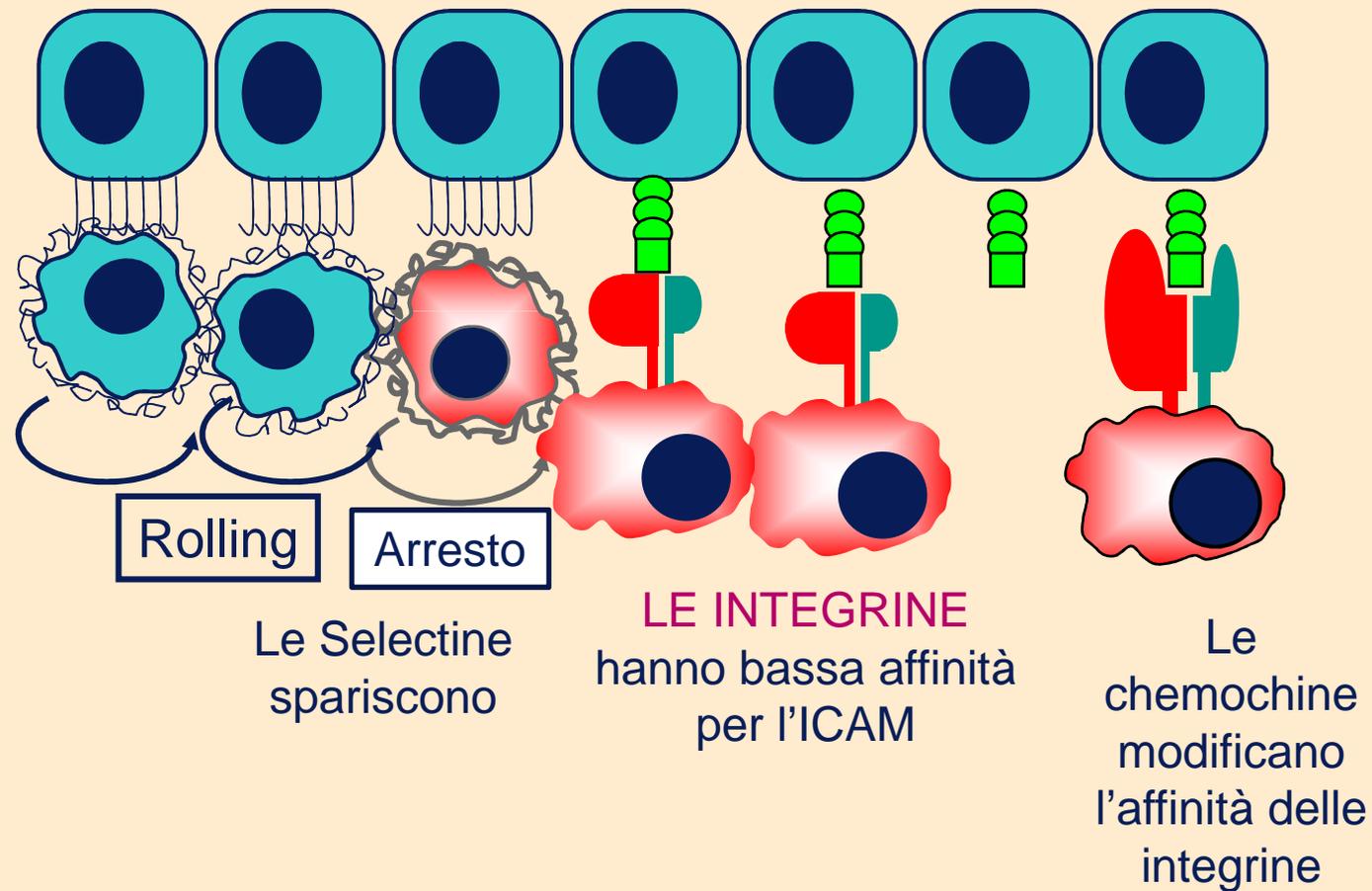
Le cellule endoteliali attivate dal TNF- $\alpha$  esprimono prima la P-selectina e poi la E-selectina. I leucociti 'marginano' dal pool periferico al pool marginale prima aderendo e poi rotolando fino al punto in cui è più elevata la concentrazione delle sostanze chemiotattiche



L'adesione e il rolling sono mediate dalle **SELECTINE** e **ADDRESSINE**

## 2 e 3 Steps : arresto & attivazione

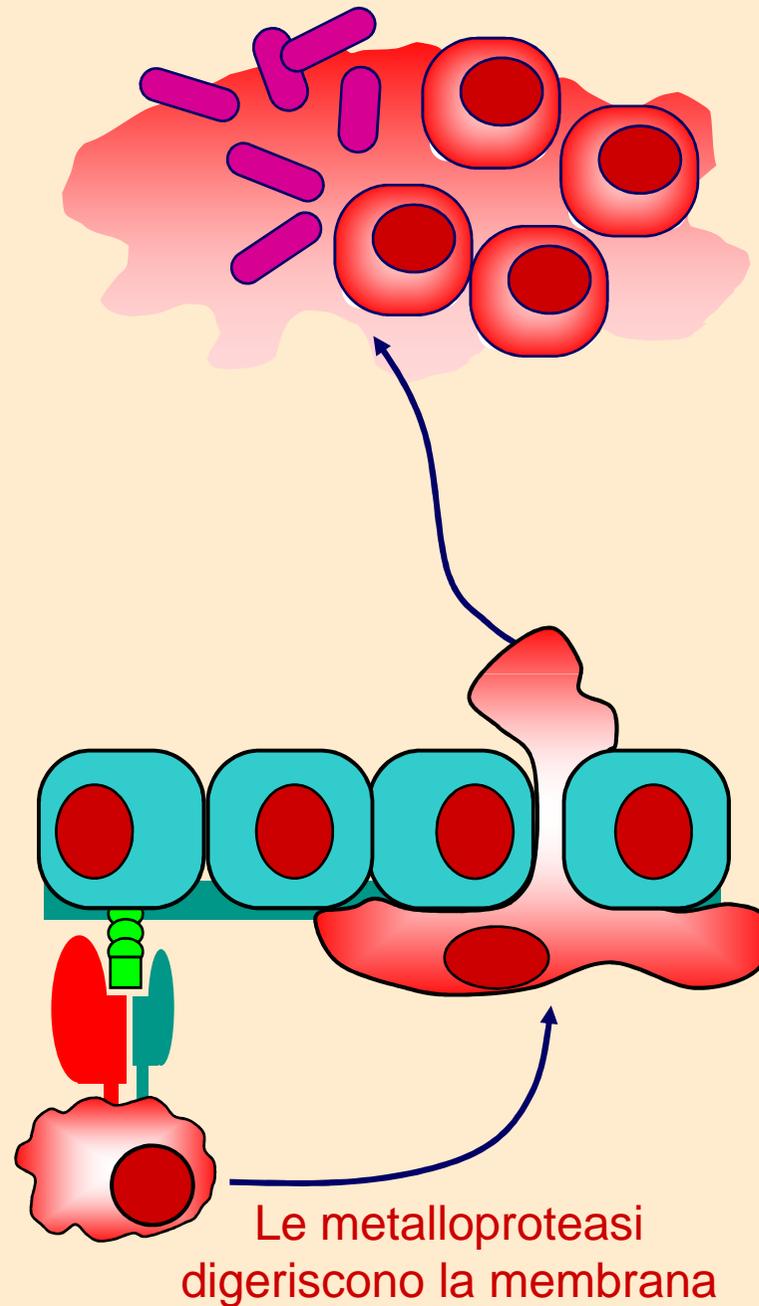
Le citochine prodotte (TNF- $\alpha$ ) inducono nell'endotelio attivato l'espressione delle molecole di adesione (ICAMs)



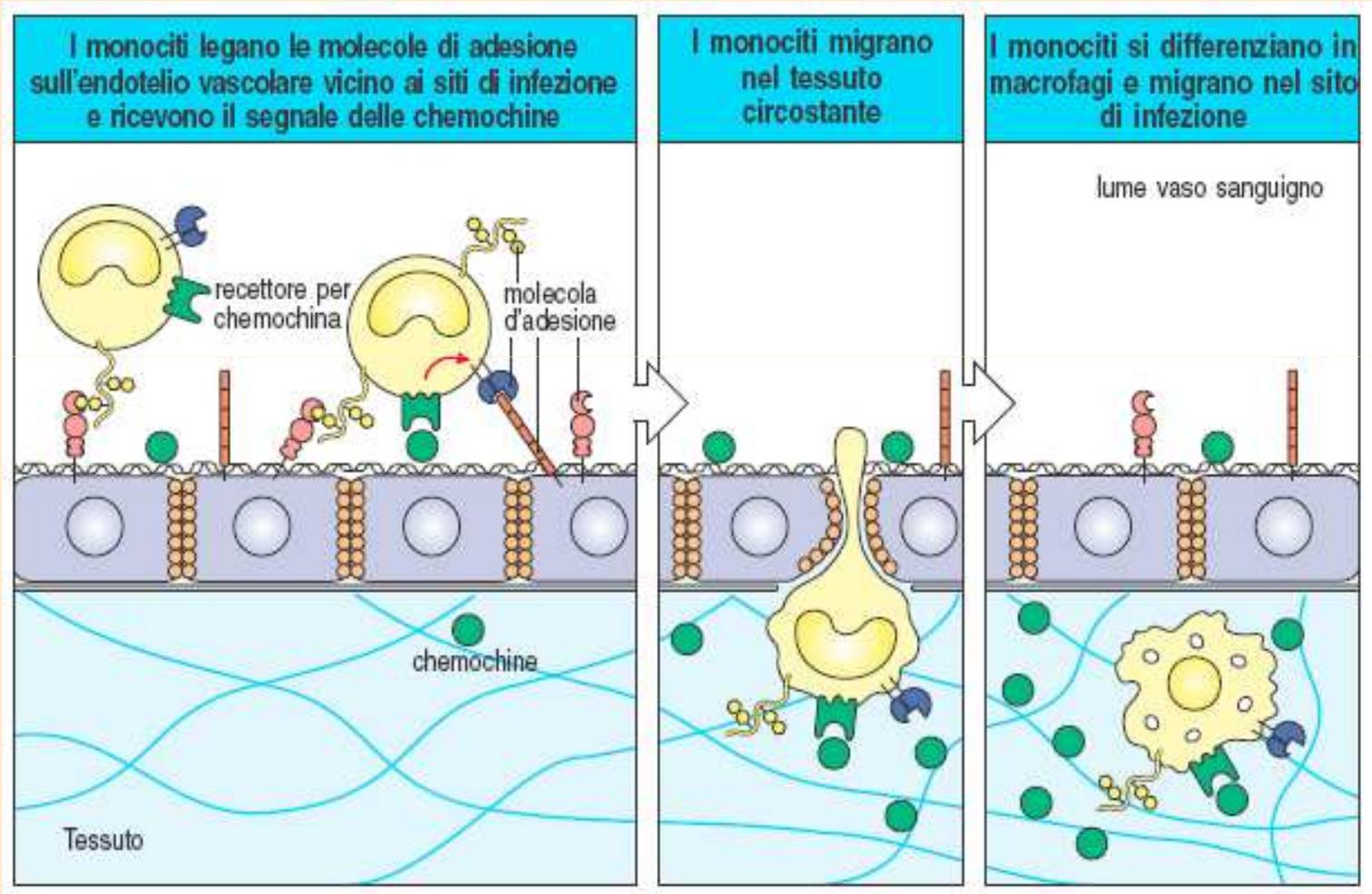
## 4 Step : Diapedesi e Migrazione

3. I leucociti migrano nel sito dell'infezione secondo il gradiente delle chemochine

1. Un'adesione stabile causa l'appiattimento e la migrazione dei leucociti attraverso l'endotelio



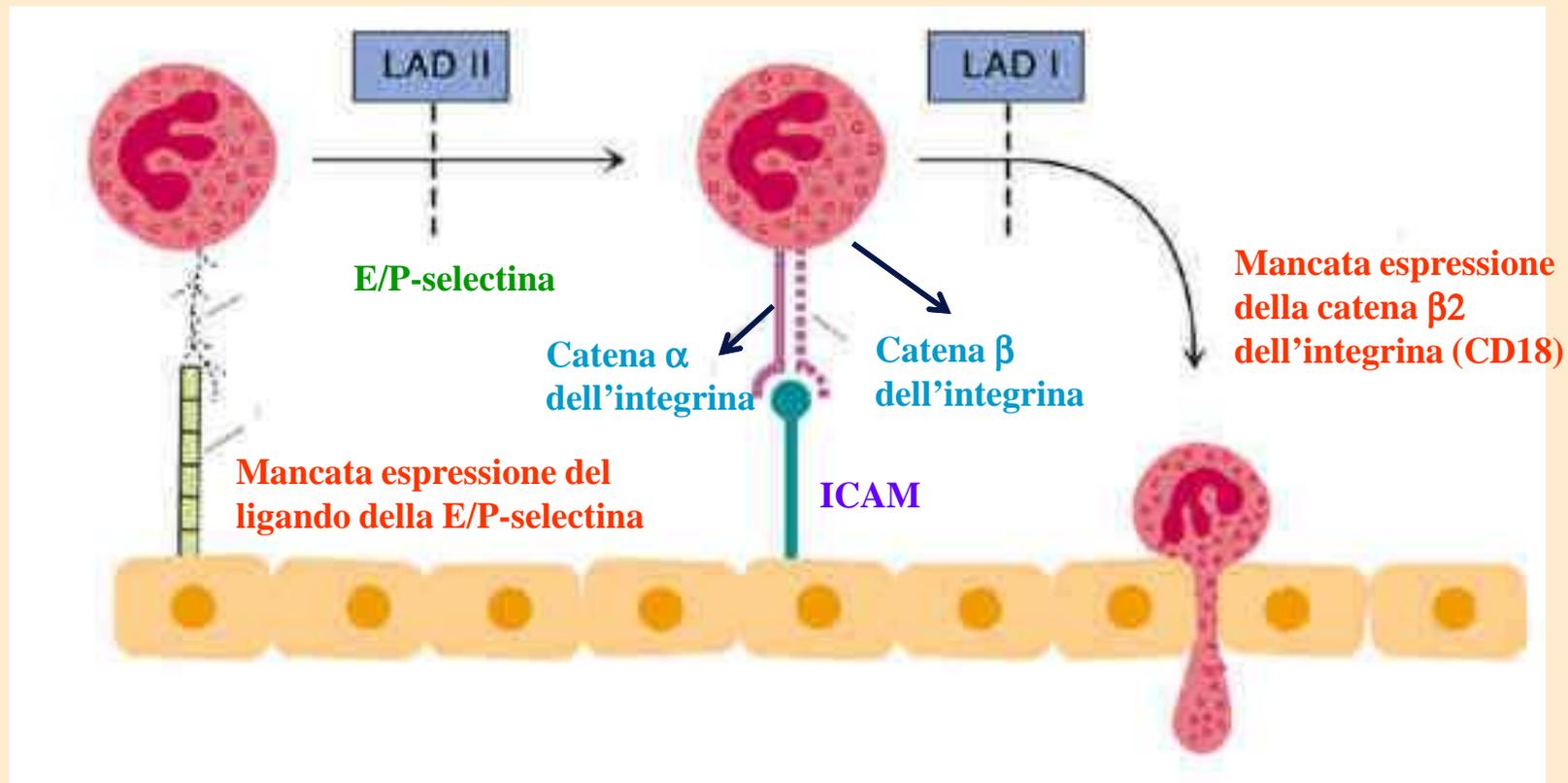
# Diapedesi dei monociti nell'infiammazione



## Difettiva adesione leucocitaria (LAD)

Mutazione a carico del gene  
che codifica per il ligando  
della E/P-selectina  
Inibizione del rolling,  
infezioni ricorrenti

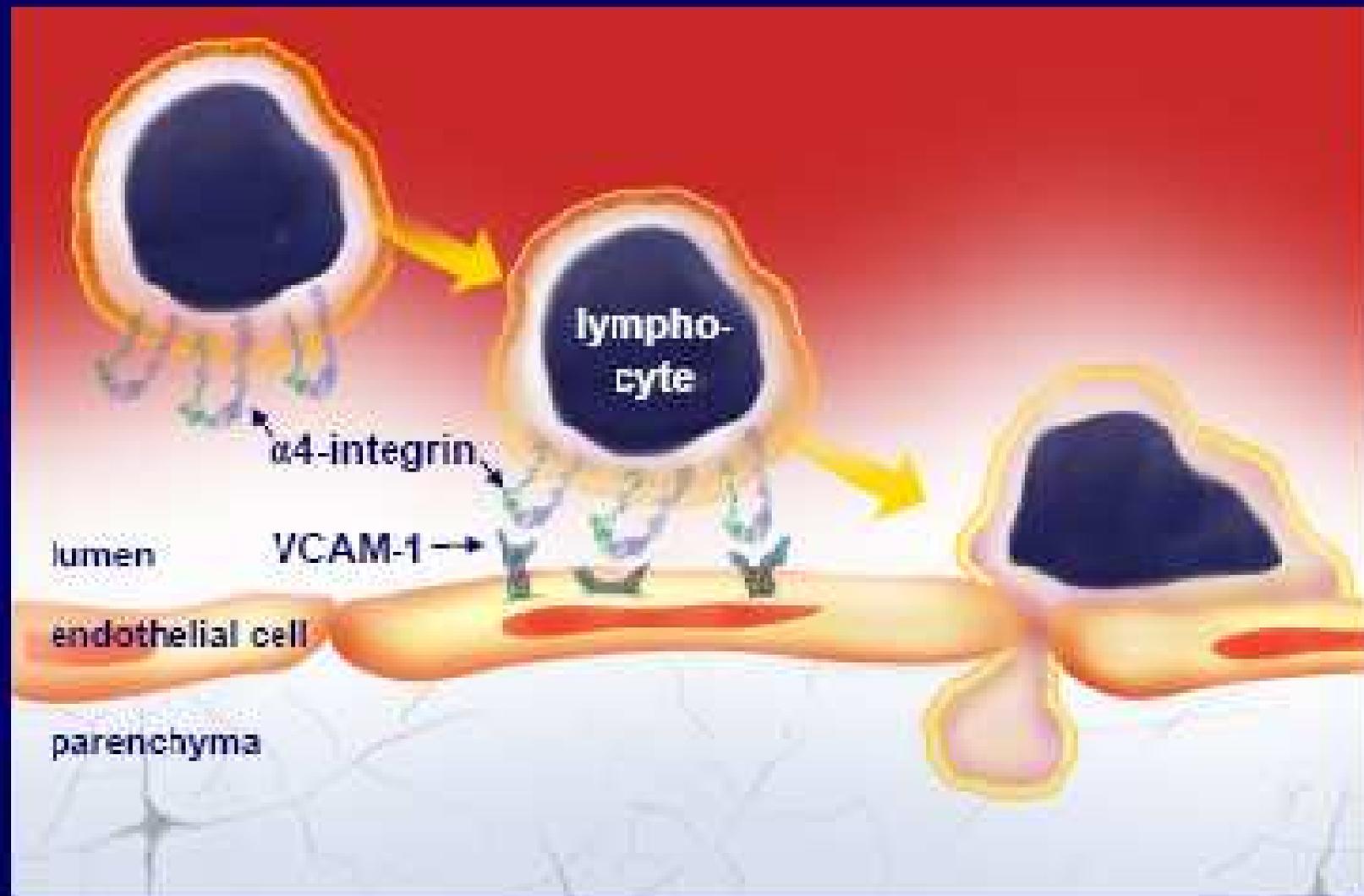
Autosomica recessiva  
(cromosoma 21),  
inibizione della diapedesi,  
infezioni ricorrenti



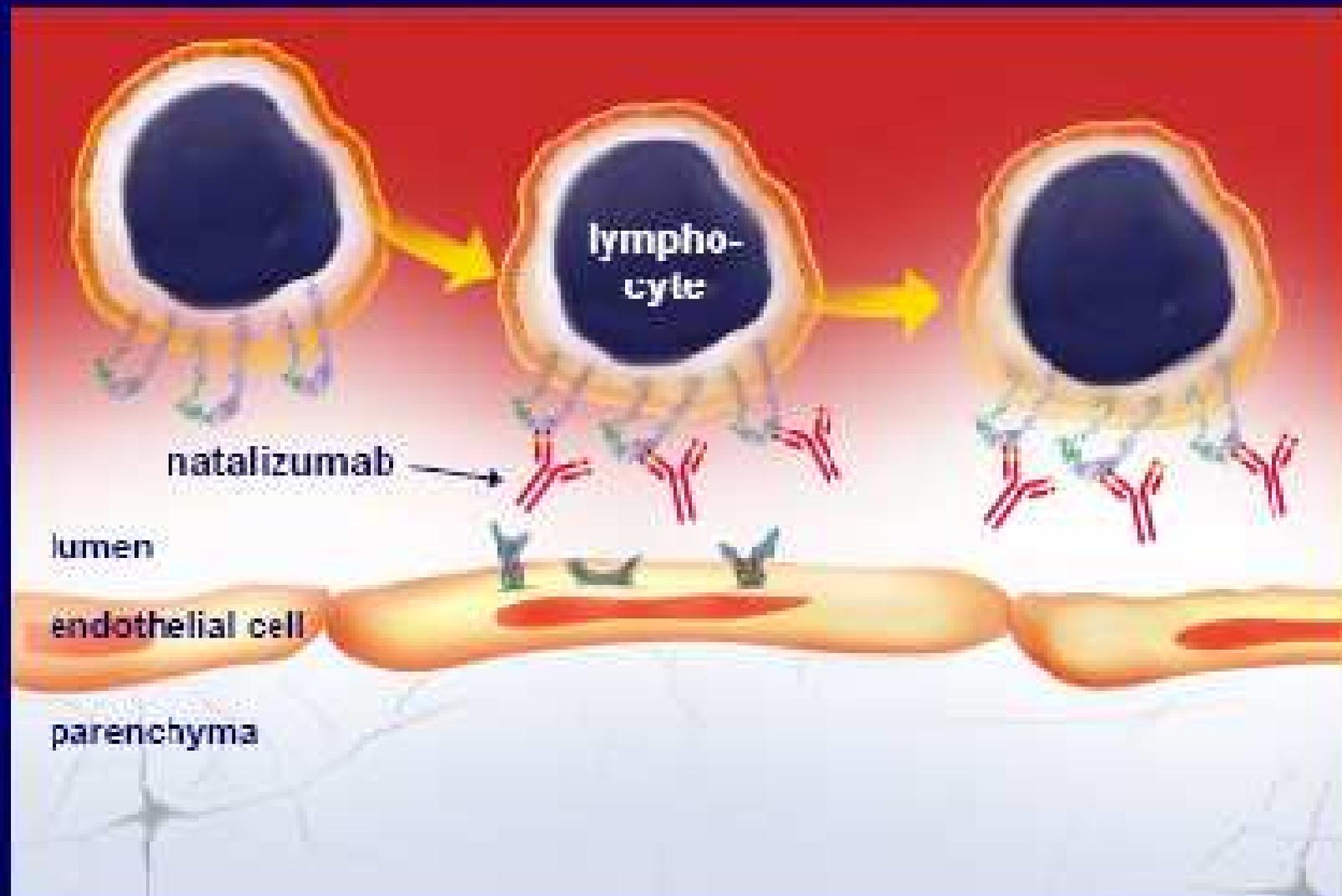
# Natalizumab (Tysabri)

- Inibitore selettivo di molecole di adesione:  
anticorpo monoclonale  
antagonista della  $\alpha 4$  integrina
- Impiegato in:
  - Sclerosi multipla
  - M. di Crohn
  - Artrite reumatoide

# Integrins Mediate Leukocyte Adhesion During Inflammation

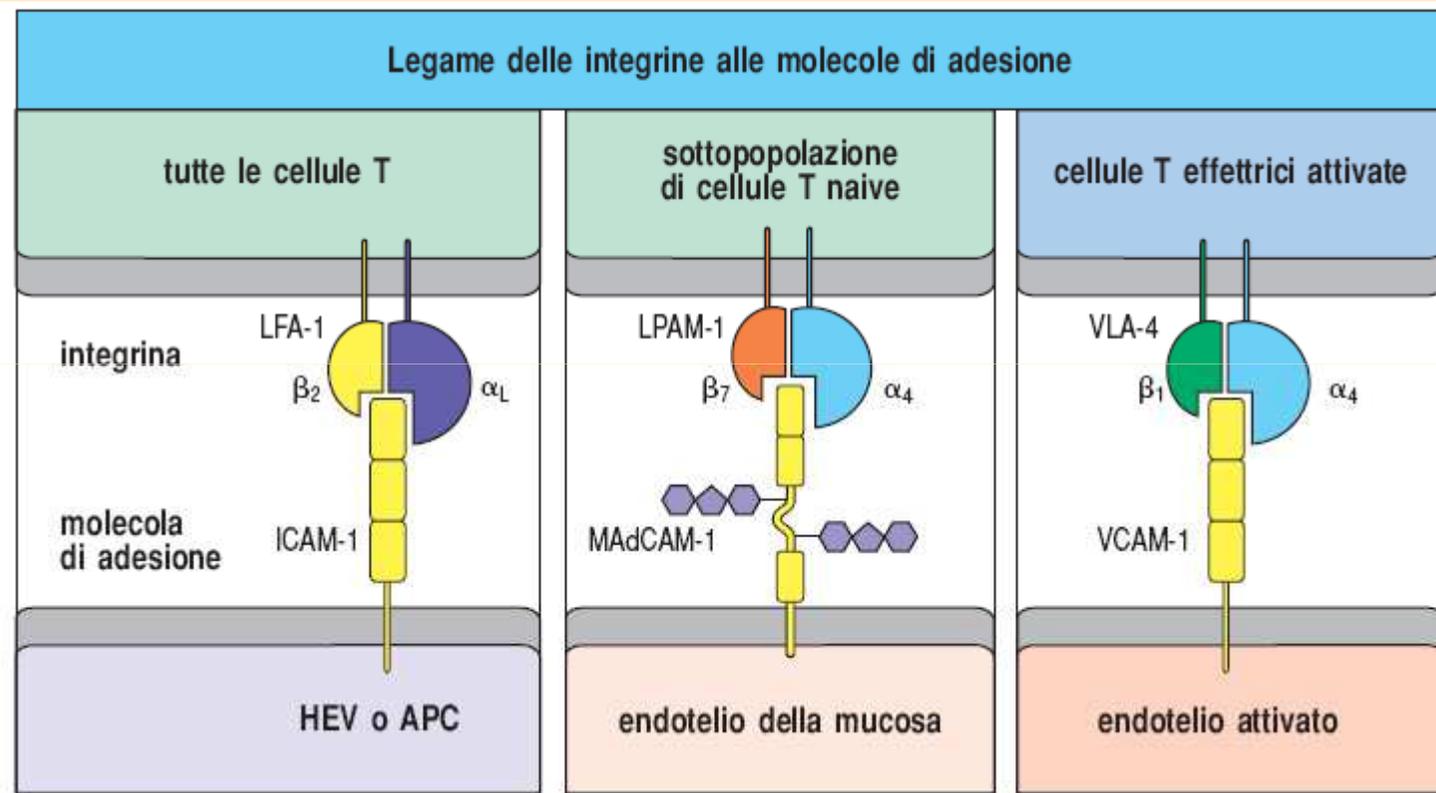


# Natalizumab Inhibits the Trafficking of Leukocytes into Inflamed Tissues



**MOLECOLE DI ADESIONE  
NELLA MIGRAZIONE**

# Integrine dei linfociti T

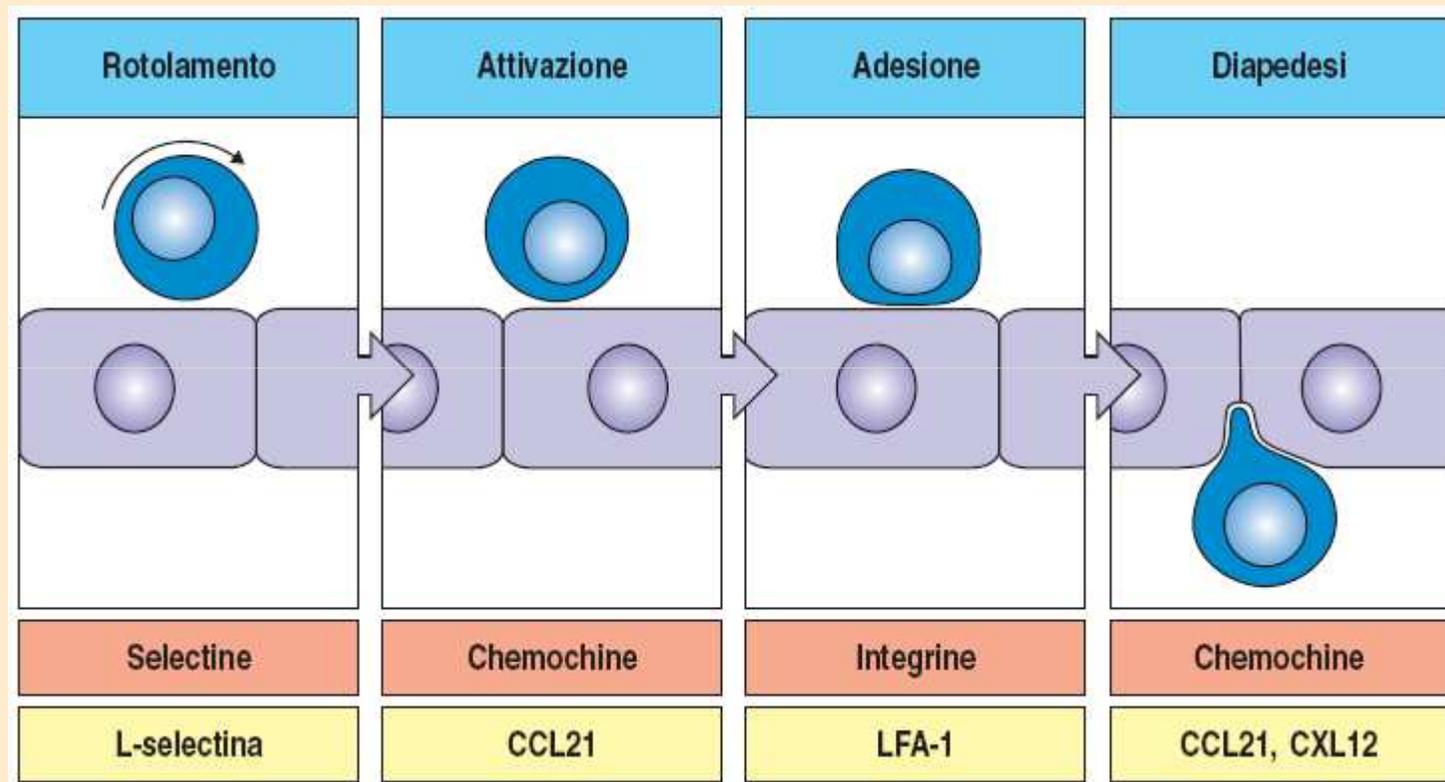


Migrazione ed interazione con APC

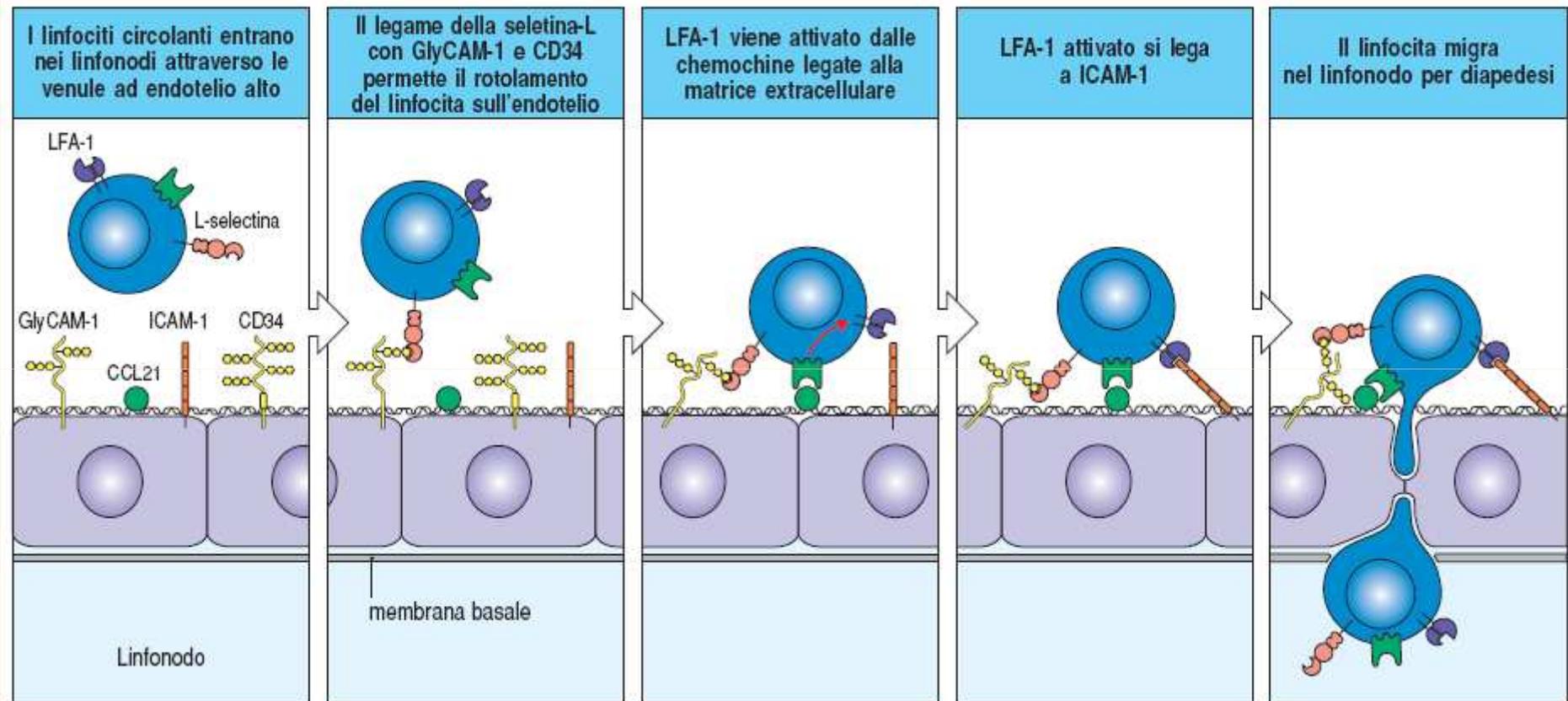
Ingresso del linfocita nella placca di Peyer

Richiamo delle cellule effettrici nelle sedi d'infezione

## L'attivazione delle integrine e delle chemochine è necessaria per l'ingresso dei linfociti T naive nei linfonodi

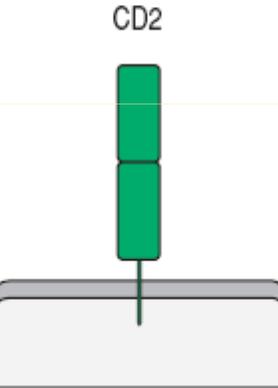


# Migrazione dei linfociti T

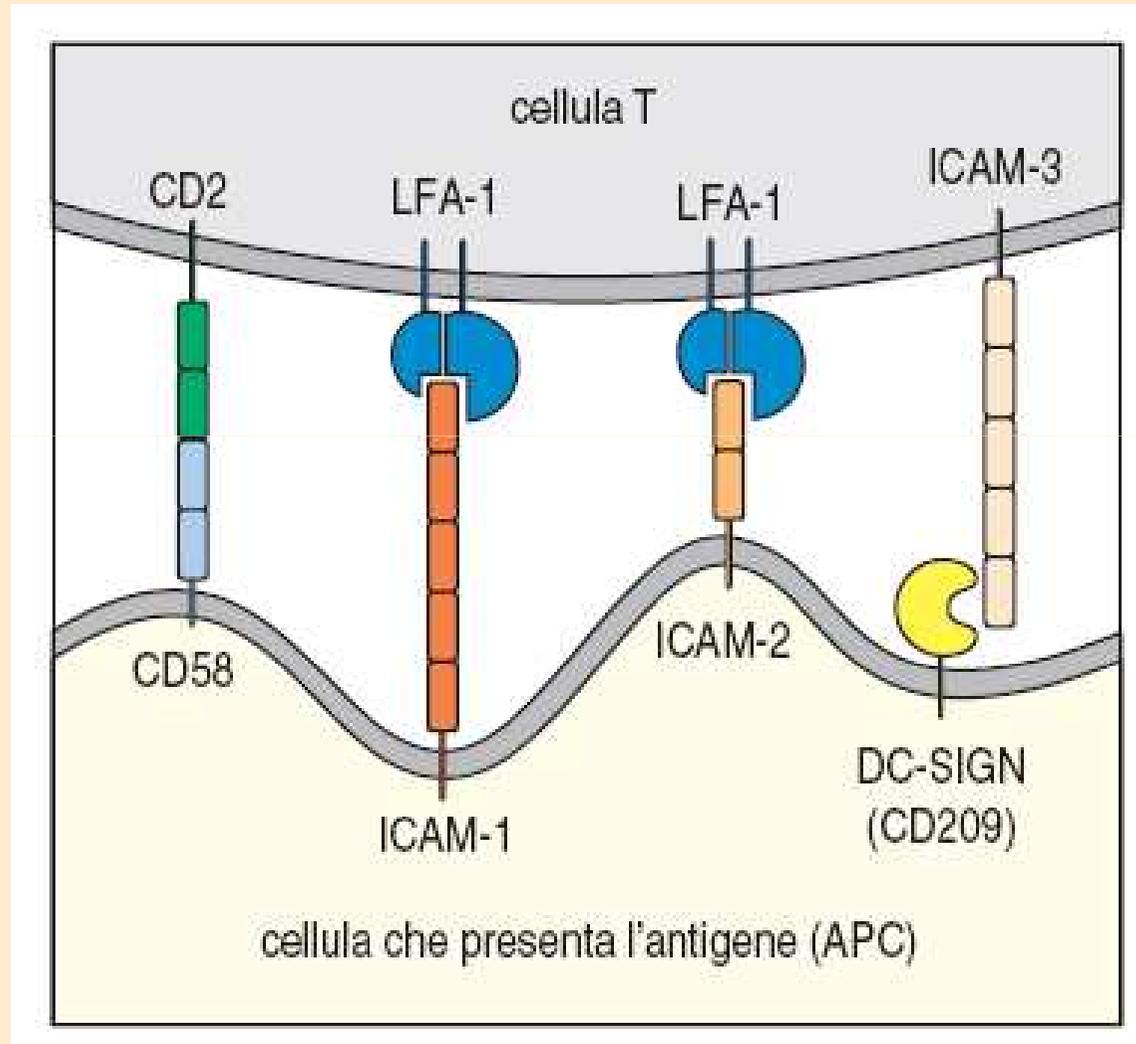


**MOLECOLE DI ADESIONE  
INTERCELLULARE ED INTERAZIONE  
TRA I LINFOCITI E LE APC**

## Molecole di adesione intercellulare (ICAM)

		Nome	Distribuzione tessutale	Ligando
Superfamiglia delle immunoglobuline	 <p>CD2</p>	CD2 (LFA-2)	Cellule T	CD58 (LFA-3)
		ICAM-1 (CD54)	Vasi attivati, linfociti, cellule dendritiche	LFA-1, Mac-1
Ruolo nella adesione cellulare. Ligandi delle integrine		ICAM-2 (CD102)	Vasi non attivati	LFA-1
		ICAM-3 (CD50)	Cellule T naive	DC-SIGN, LFA-1
		LFA-3 (CD58)	Linfociti, cellule presentanti l'antigene	CD2
		VCAM-1 (CD106)	Endotelio attivato	VLA-4

# Interazione dei linfociti con le cellule presentanti gli antigeni (APC)



## Sommario della lezione

**Le molecole d'adesione sono di tre tipi**

**Le E-selectine sono espresse dalle cellule endoteliali in seguito alla produzione delle citochine infiammatorie e mediano l'adesione e rolling dei leucociti**

**Le integrine mediano l'arresto e la diapedesi dei leucociti**

**Le ICAM sono i ligandi delle integrine e possono essere indotti dalle citochine infiammatorie**

**La LAD II è una Immunodeficienza autosomica recessiva**