

## Molecole Adesione

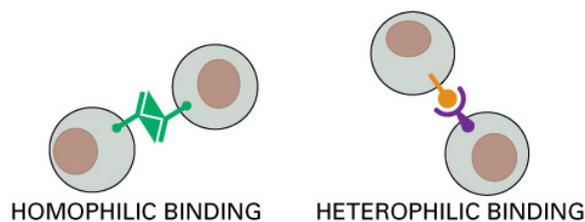
### 1. Introduzione

## Molecole di adesione

- ✚ Permettono alle cellule di **comunicare** una con l'altra e con il loro ambiente.
- ✚ Le interazioni tra molecole di adesione e i loro ligandi orchestrano **l'assemblaggio delle cellule in tessuti, organi e sistemi**, e portano alla formazione di **organismi multicellulari**.
- ✚ Numerosi e diversi eventi adesivi, che possono essere **sinergici** oppure **antagonisti**, sono richiesti per organizzare un tessuto o il comportamento della cellula.
- ✚ E' l'equilibrio tra questi eventi che determina la struttura di un tessuto o se le cellule rimangono in stretta associazione con le altre cellule o migrano disseminandosi nel corpo.

## Adesione, segue

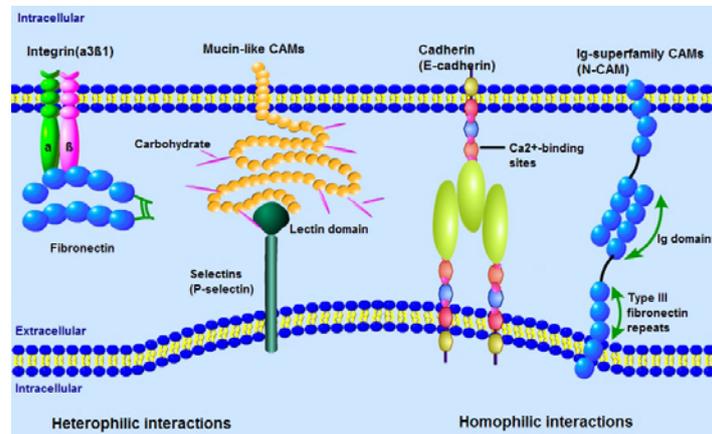
- ✚ L'adesione cellulare è il risultato di molteplici eventi di legame fra molecole di adesione e i loro ligandi specifici.
- ✚ Coinvolge un **dialogo incrociato** e **cooperazione** fra molteplici e diverse molecole di adesione, ciascuna ligando i loro ligandi con affinità diversa.
- ✚ Gli eventi adesivi possono andare da estremamente **stabili** a **transitori**:
  - ✚ Interazioni tra cellule muscolari cardiache o le cellule epiteliali, sono forti e stabili.
  - ✚ Gli eventi adesivi che permettono ai leucociti di muoversi attraverso la parete dei vasi sanguigni sono più deboli e transitori.
- ✚ Esiste una notevole **ridondanza** fra le molecole di adesione, aumentando la complessità delle interazioni cellula-cellula e cellula matrice.



Meccanismi mediante i quali le molecole sulla superficie cellulare possono mediare l'adesione cellula-cellula

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26937/figure/A3519/?report=objectonly>

## Principali famiglie di molecole di adesione cellulare (1)



<http://www.sabbiotech.com/a-119-Adhesion-Molecules.html>

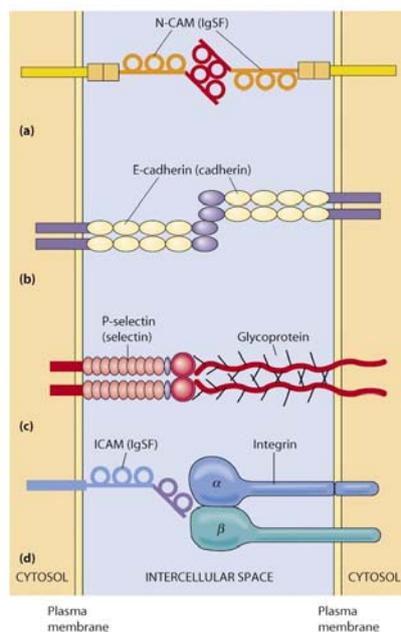
## Principali famiglie di molecole di adesione cellulare (2)

- Le proteine integrali di membrana sono fatte da domini multipli. Le **caderine** e la **superfamiglia delle immunoglobuline (Ig)** mediano **adesioni cellula-cellula** di tipo **omofilico**.
- Per la **caderina**, il legame del Ca<sup>2+</sup> a siti fra i cinque domini del segmento extracellulare è necessario per l'adesione cellulare; il dominio N-terminale provoca la dimerizzazione della caderina e il suo legame ai dimeri di caderina della membrana opposta.
- La **superfamiglia delle Immunoglobuline** contiene domini multipli somiglianti in struttura alle immunoglobuline e contiene frequentemente ripetizioni di fibronectina.

### Principali famiglie di molecole di adesione cellulare (3)

- ✚ Esempio di **interazione eterofilica**: legame di tipo lectina delle **selectine** con catene di carboidrati in CAMs di tipo mucinico su cellule adiacenti in presenza di  $\text{Ca}^{2+}$ . Il dominio lectina è separato dalla membrana da una serie di domini ripetuti.
- ✚ Il principale tipo di molecola di adesione cellula-matrice, l'**integrina**, è un eterodimero di subunità  $\alpha$  e  $\beta$ . Queste si legano al dominio di adesione per le cellule, presente nella fibronectina, laminina o in altre molecole della matrice.

### Molecole di adesione



## Molecole di adesione - segue 1

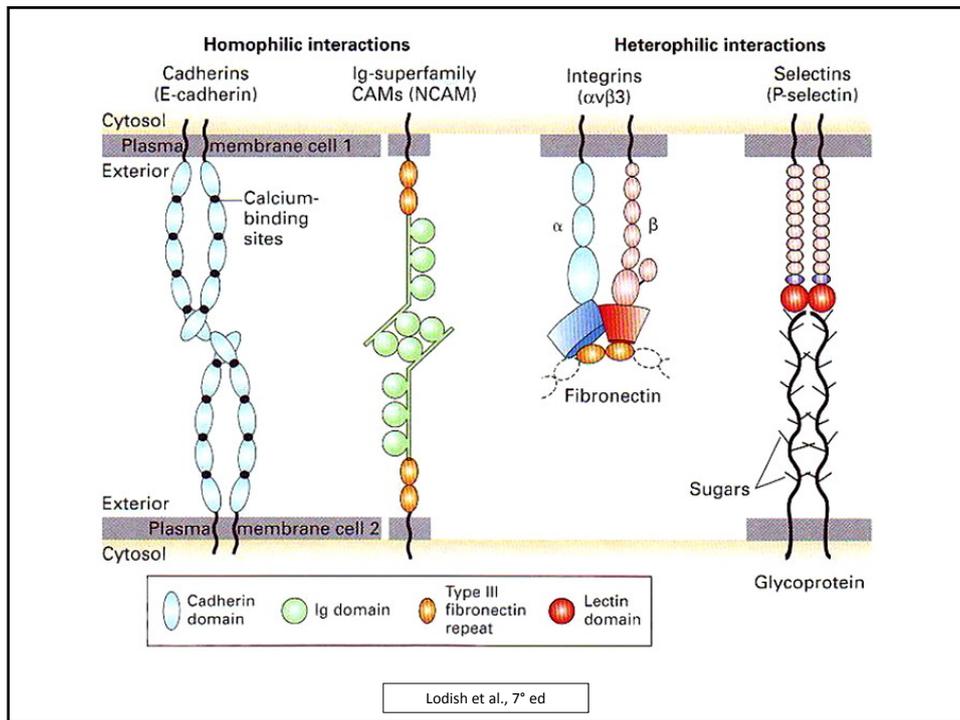
- ✚ L'adesione è fondamentale per la formazione dei tessuti e degli organi
- ✚ Le **molecole di adesione** svolgono molto più funzioni che semplicemente «**incollare**» le cellule le une alle altre
- ✚ **Mediano** inoltre **la comunicazione fra cellule** necessaria per il corretto funzionamento dei tessuti e degli organi.
- ✚ Modificazioni nell'adesività sono collegate ad una grande diversità di patologie, in particolare ai tumori

<http://www.utm.utoronto.ca/~w3bio315/pdf/OLD-PDF/2009%20Fall/lecture5.pdf>

## Molecole di adesione- segue 2

- ✚ Le molecole di adesione cellulare sono spesso dei **mosaici di domini complessi multipli**
- ✚ Molti di questi domini si possono trovare in più di un tipo di proteine.
- ✚ Alcuni di questi domini conferiscono la **specificità di legame** che caratterizzano una particolare proteina.

Lodish et al., 7ª ed



### PATOLOGIE DIRETTAMENTE COLLEGATE ALLE MOLECOLE DI ADESIONE

Patologia	Molecola di Adesione	Lesione	Manifestazioni cliniche
Pemphigous vulgaris	Caderine	Autoanticorpo	Perdita di adesione cellula-cellula enl'epitelio. Vescicolazioe dell'epiderma anche con traumi minimi.
"Leukocyte Adhesion Deficiency-1" (deficienza di adesione leucocitaria) (LAD-1)	Integrine $\beta_2$	Espressione diminuita o assente	Un'ampia gamma che va da infezioni croniche alla pelle all'amortalità infantile precoce secondaria a sepsi da stafilococo
"Leukocyte Adhesion Deficiency-2" (LAD-2)	Ligando della selettina	Diminuita fucosilazione dei ligandi di tipo Lewis dei gruppi sanguigni	Come sopra, più difetti neurologici, dimorfismo craniofaciale e fenotipo Bombay (hh) degli eritrociti
Tromboastenia di Glanzemann	gpIIb $\beta_3$	Diminuita espressione o funzione dovuta a mutazioni sia nelle subunità $\alpha$ che $\beta$	Aumentata suscettibilità al sanguinamento e alle scerpolature.

### MOLECOLE DI ADESIONE E CONDIZIONI PATOLOGICHE

Condizione	Molecole di Adesione	Aberrazione	Effetto
Aterosclerosi	VCAM, ICA; integrine $\beta_2$ , selectine	Espressione aumentata di VCAM, di ICAM e di selettine sulle cellule endoteliali. Attivazione locale delle integrine	Passi iniziali della formazione delle placche. Accumulo di leucociti nell'intima. Danno all'endotelio da parte di metaboliti formati dai leucociti.
Danno da Ischemia/Riperfusione	ICAM, selettine E- e P, integrine	Aumentata espressione	Accumulo di leucociti nelle aree ipossiche. La riossigenazione può facilitare la produzione di metaboliti reattivi derivati dall'ossigeno (ROS), portando a danno del tessuto.
Vasculopatia diabetica	Integrine $\beta_2$	Aumentata espressione nei monociti	La sovraregolazione costitutiva può contribuire ad aterosclerosi coronarica aggressiva e a patologia vascolare periferica.
Invasione e metastasi tumorali	Integrine	Aumentata espressione del ligando per le integrine nel fronte di invasione dei tumori	Può giocare un ruolo nel processo metastatico

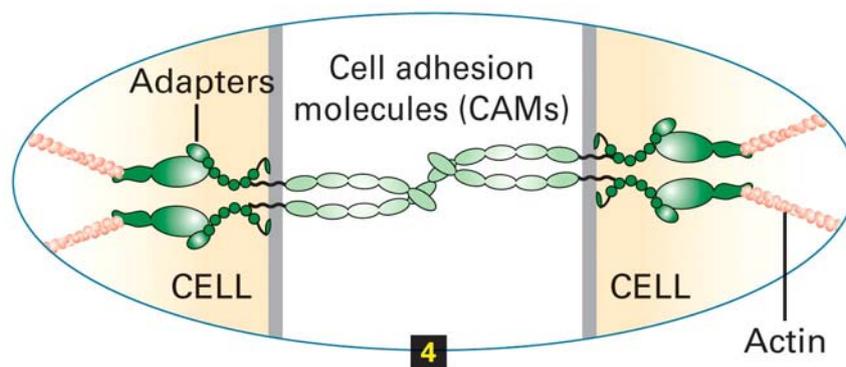
### MOLECOLE DI ADESIONE E CONDIZIONI PATOLOGICHE

Condizione	Molecole di Adesione	Aberrazione	Effetto
Aterosclerosi	VCAM, ICA; integrine $\beta_2$ , selectine	Espressione aumentata di VCAM, di ICAM e di selettine sulle cellule endoteliali. Attivazione locale delle integrine	Passi iniziali della formazione delle placche. Accumulo di leucociti nell'intima. Danno all'endotelio da parte di metaboliti formati dai leucociti.
Danno da Ischemia/Riperfusione	ICAM, selettine E- e P, integrine	Aumentata espressione	Accumulo di leucociti nelle aree ipossiche. La riossigenazione può facilitare la produzione di metaboliti reattivi derivati dall'ossigeno (ROS), portando a danno del tessuto.
Vasculopatia diabetica	Integrine $\beta_2$	Aumentata espressione nei monociti	La sovraregolazione costitutiva può contribuire ad aterosclerosi coronarica aggressiva e a patologia vascolare periferica.
Invasione e metastasi tumorali	Integrine	Aumentata espressione del ligando per le integrine nel fronte di invasione dei tumori	Può giocare un ruolo nel processo metastatico

Introduzione Adesione

## DIAPOSITIVE AGGIUNTIVE

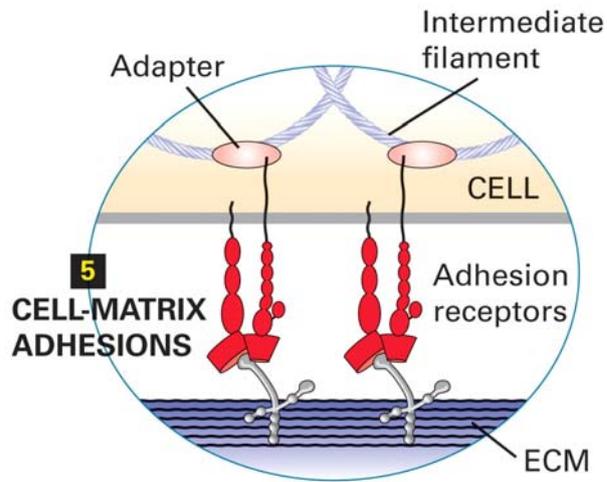
### Riassunto delle principali interazioni adesive



#### CELL-CELL ADHESIONS

- Molecole adattatrici collegano le CAM
  - al citoscheletro
  - alle vie di segnalazione intracellulare

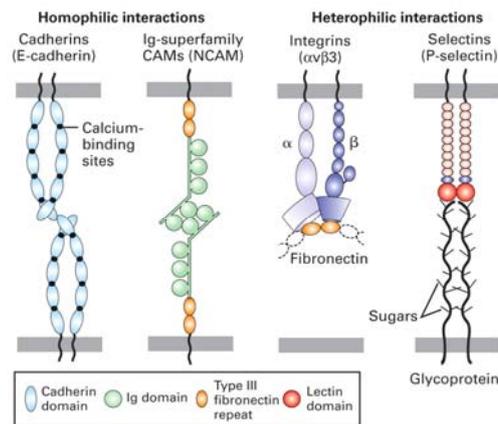
**Riassunto delle principali interazioni adesive**



Molecole adattatrici collegano le CAM:

- al citoscheletro
- alle vie di segnalazione intracellulare
- alla matrice extracellulare (ECM) mediante recettori

**Principali molecole di adesione cellulare e recettori di adesione**



• Molecole di Adesione Cellulare (CAMs), 4 principali famiglie:

- Caderine, superfamiglia delle Ig, integrine e selettine
- CAMs
  - Multipli domini distinti
  - molte sono multimeriche (ripetizioni)
  - diversità/evoluzione da isoforme mediante duplicazione o splicing

Rappresentazione schematica di quattro classi di molecole di adesione:

- + **CADERINE**: proteine transmembrana che contengono nel dominio extracellulare cinque domini che sono collegati da regioni che legano il  $Ca^{2+}$ .
- + **SELETTINE**: proteine transmembrana che contengono un dominio N-terminale di tipo lectinico
- + **MEMBRI DELLA SUPERFAMIGLIA DELLE IMMUNOGLOBULINE**: sono strutturalmente molto diversi, ma ciascuno ha da 2 a 5 ripetizioni di tipo Ig nel loro dominio extracellulare, e la maggior parte, ma non tutti, sono proteine transmembrana.
- + **INTEGRINE**. Eterodimeri legati in modo noncovalente composti da subunità  $\alpha$  e  $\beta$ .

### Reclutamento dei leucociti dalla circolazione

**A**

A. Il reclutamento dei leucociti dalla circolazione fino ai siti di infiammazione è un evento complesso e ben orchestrato che può essere suddiviso in quattro passi:

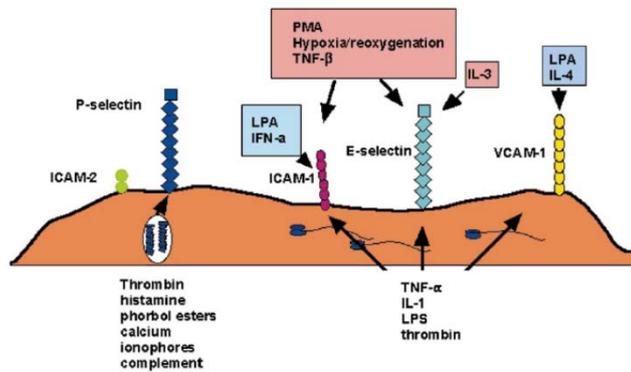
- Collegamento e "rolling"
- Attivazione
- Adesione
- Migrazione.

**B.** Nonostante si sappia che le selettine giocano un ruolo fondamentale nell'ancoraggio e "rolling", che vengono secrete chemochine che attivano i neutrofilii, e che le integrine sono coinvolte nell'adesione ferma, i dettagli molecolari esatti, e la regolazione di questi eventi sono tuttora oggetto di intenso studio.

Petruzzelli L, Takami M, Humes HD. Structure and function of cell adhesion molecules. Am J Med. 106:467-476, 1999

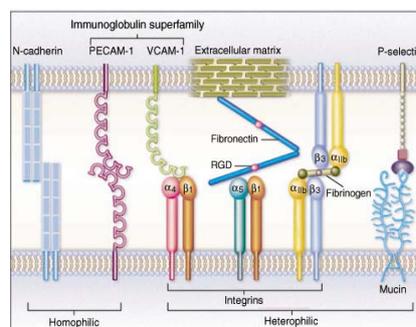
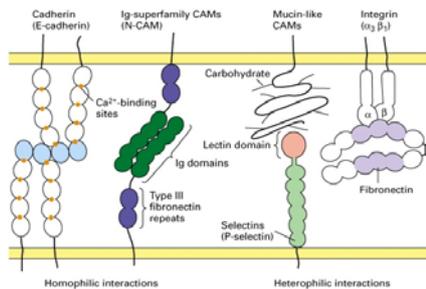
**B**

Espressione di molecole di adesione nelle cellule endoteliali in risposta a stimoli infiammatori.



L'espressione sulla superficie cellulare dei membri della superfamiglia delle immunoglobuline (ig) ICAM-1 e VCAM-1 aumenta in risposta a diversi stimoli infiammatori, diversamente di ICAM-2, che è espresso costitutivamente. Anche componenti della famiglia delle selettine sono modulate da mediatori infiammatori. La P-selettina viene reclutata dai corpi di Weibel-Palade, mentre la E-selettina è sintetizzata de novo.

Molecole di adesione



<http://labs.idi.harvard.edu/wagner/media/image1.html>