

Les molécules d'adhérence et l'inflammation

M.P. CARRENO, H. BOUHLAL, L. RABEHI, N. HAEFFNER-CAVAILLON

MOTS-CLÉS: Molécules d'adhérence. – Inflammation. – Cytokines. – Signalisation intracellulaire.

KEY-WORDS: Adhesion (molecules). – Inflammation. – Cytokines. – Intra-cell signalling.

Les interactions cellulaires, dans des conditions physiologiques sont gouvernées par des mécanismes sophistiqués qui font entrer en jeu des récepteurs de surface cellulaires (molécules d'adhérence), des médiateurs cellulaires solubles (les cytokines) et des composants de la matrice tissulaire (fibronectine, collagène etc.). L'équilibre entre tous ces composants maintient l'individu dans son intégrité alors qu'une perturbation de l'un des systèmes induit un état pathologique. Ainsi une altération irréversible des tissus peut être induite par une stimulation aberrante de cytokines. La réaction inflammatoire mise en place pour l'élimination par l'organisme d'une particule étrangère (bactérie, virus, biomatériau) ainsi que son ampleur, dépendent de l'équilibre de la production des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF α), chimiotactiques (IL-8) et anti-inflammatoires (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13). Que la réaction inflammatoire soit locale ou systémique, elle provoque la synthèse de protéines de la phase aiguë qui jouent un rôle fondamental dans l'inhibition de l'inflammation par leur acti-

vité antioxydante, anti-protéases et leur possibilité de complexer des molécules pro-inflammatoires. Ainsi le réseau des cytokines est impliqué dans l'initiation, l'amplification, le maintien et la disparition de la réaction inflammatoire qui lorsque la réponse est coordonnée et harmonieusement régulée, élimine l'agent responsable, sans dommage pour l'organisme. A ce niveau, les mécanismes impliqués dans la signalisation intracellulaire jouent un rôle primordial.

La compréhension des mécanismes qui gouvernent la réponse inflammatoire passe obligatoirement par celle des fonctions de l'endothélium, barrière qui régit les échanges entre le sang et les tissus (fig. 1). Les recherches de ces dernières années ont montré le rôle actif crucial des cellules endothéliales dans la régulation de la perméabilité transcapillaire, le contrôle de la prolifération des cellules hématopoïétiques, et les phases de la réponse inflammatoire. La bradykinine est l'un des médiateurs d'action rapide de l'inflammation et augmente la perméabilité vasculaire. Elle contrôle en partie la réponse immédiate. Elle acti-

Unité INSERM U430, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75674 PARIS Cedex 14.

Tirés à part: Dr N. Haeffner-Cavaillon, adresse ci-dessus.

CARRENO M.P., BOUHLAL H., RABEHI L., HAEFFNER-CAVAILLON N. – Les molécules d'adhérence et l'inflammation. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (10), 953-959.

ve le facteur de transcription génique NF- κ B qui est impliqué dans l'expression génique des cytokines synthétisées au cours de l'allergie, des maladies immunitaires. Au cours des premières phases de l'inflammation, le facteur PAF libéré induit l'expression de TNF α par l'intermédiaire de l'activation de NF- κ B. Le traitement de souris avec du LPS provoque l'activation génique de TNF- α 20 minutes après l'injection et le taux plasmatique de cytokines est maximal 1 heure après le traitement. Une injection de PAF induit également l'activation de NF- κ B indispensable à la transcription du TNF α . Le PAF qui est relargué très rapidement après la stimulation par le LPS induit l'expression du TNF α par l'activation de NF- κ B. Le NO qui est un effecteur important de l'immunité est impliqué dans les phénomènes allergiques vasomoteurs au niveau de l'endothélium vasculaire. L'activation de NF- κ B serait à son tour impliquée dans l'induction de la NO-synthase des cellules épithéliales bronchiques humaines en réponse aux oxydants et aux cytokines pro-inflammatoires. Au cours de l'inflammation, l'activation cellulaire induit la phosphorylation de substrats intracytoplasmiques de résidus tyrosine, sérine ou/et thréonine indispensables à la transmission des signaux intracellulaires adaptés à une réponse cellulaire appropriée (prolifération, différenciation, activation). Ces substrats séquentiellement phosphorylés et déphosphorylés permettent la transmission du signal du milieu extracellulaire vers le compartiment nucléaire où ils vont s'activer et, pour la plupart d'entre eux, se comporter eux-mêmes en facteur de transcription. Leur fixation sur des régions spécifiques du promoteur d'un certain nombre de gènes induisent leur transcription et la synthèse de protéines douées d'activité anti-inflammatoire ou pro-inflammatoire. L'ensemble de ces voies de signalisation fonctionnerait à un niveau basal pour maintenir la cellule dans un état homéostatique. Lors de l'arrivée d'un signal, différentes voies de signalisation sont alors activées et de l'équilibre entre les voies stimulées et non stimulées naît une réponse cellulaire orientée vers une différenciation ou une prolifération cellulaire ou vers une inhibition de la croissance cellulaire ou une apoptose. Au cours de l'inflammation, les signaux de transduction utilisent des voies qui peuvent s'interconnecter et qui mettent principalement en jeu des protéines MAPkinases (mitogen-associated protein kinase), des protéines JAK (Janus kinases)/STAT (signal transducers and activators of transcription) et le facteur NF- κ B (Nuclear factor- κ B) impliqué dans la majorité des voies de signalisation intracellulaires (fig. 2). Ainsi NF- κ B

participerait directement à la régulation de la synthèse de cytokines au cours de la réaction allergique et plusieurs travaux laissent à penser que l'inhibition contrôlée de NF- κ B pourrait améliorer la réaction allergique. Les signaux d'activation précoces et immédiats de la réponse inflammatoire sont donc pris en relais par les cytokines libérées par les leucocytes et les cellules endothéliales activées. La réponse inflammatoire produit elle-même des lésions qui détruisent la paroi vasculaire des tissus adjacents par l'activation d'enzymes hydrolytiques. Trente à soixante minutes après l'instauration de l'inflammation, les neutrophiles adhèrent aux parois endothéliales et manifestent une activité amiboïde, puis les cellules pénètrent dans les zones tissulaires enflammées. L'exsudation des monocytes se fait plus tard (24 h).

L'adhérence leucocytaire est un phénomène indispensable à la migration des cellules vers les tissus et dans les cas pathologiques, vers la zone de traumatisme ou d'inflammation, de même qu'à la coopération entre les cellules du système immunitaire. Ces phénomènes d'adhérence dépendent de processus étroitement régulés par les cytokines et font intervenir des interactions cellules-cellules et de reconnaissance cellules-protéines de la matrice. A ce niveau la régulation de l'activation de NF- κ B semblerait jouer un rôle primordial. L'adhérence des cellules à leurs cibles dépend de l'expression de récepteurs dont l'avidité pour leurs ligands fluctue en fonction de l'état d'activation de la cellule. Parmi les facteurs qui contrôlent l'expression et/ou l'avidité des récepteurs membranaires, les cytokines jouent également un rôle clé. Par exemple, le TNF α et l'IFN γ permettent une adhérence des lymphocytes stable pendant plus de 2 heures; l'IL-1 β induit une adhérence transitoire. Seuls le TNF α et l'IFN γ peuvent induire une transmigration des cellules indiquant que des mécanismes différents régulent ces phénomènes. De la coordination de l'ensemble des événements qui régissent l'expression fonctionnelle des molécules adhérentes, dépend une réponse appropriée et rapide des cellules circulantes. Parmi les molécules bien caractérisées impliquées dans les phénomènes d'adhérence on trouve trois grandes familles de molécules (tableau I) : les sélectines, les intégrines leucocytaires (molécules Leu-CAM; leukocyte cell adhesion molecules), et les molécules de la superfamille des immunoglobulines (molécules ICAM, CD2, LFA3, etc.).

Les **sélectines** sont probablement les molécules adhérentes les plus précocement impliquées dans les phénomènes inflammatoires. Il existe trois

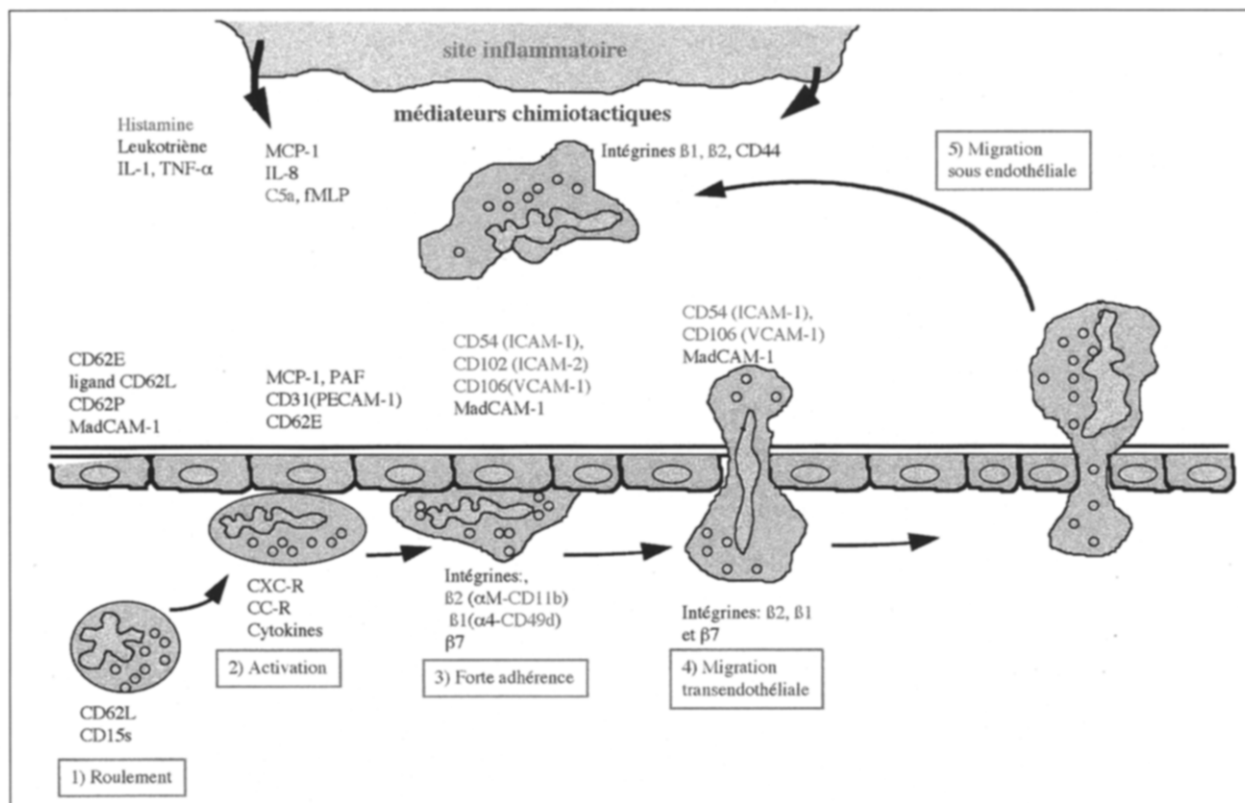


Fig. 1. – Contribution des différentes molécules d'adhérence au cours du recrutement des leucocytes sur un site inflammatoire.

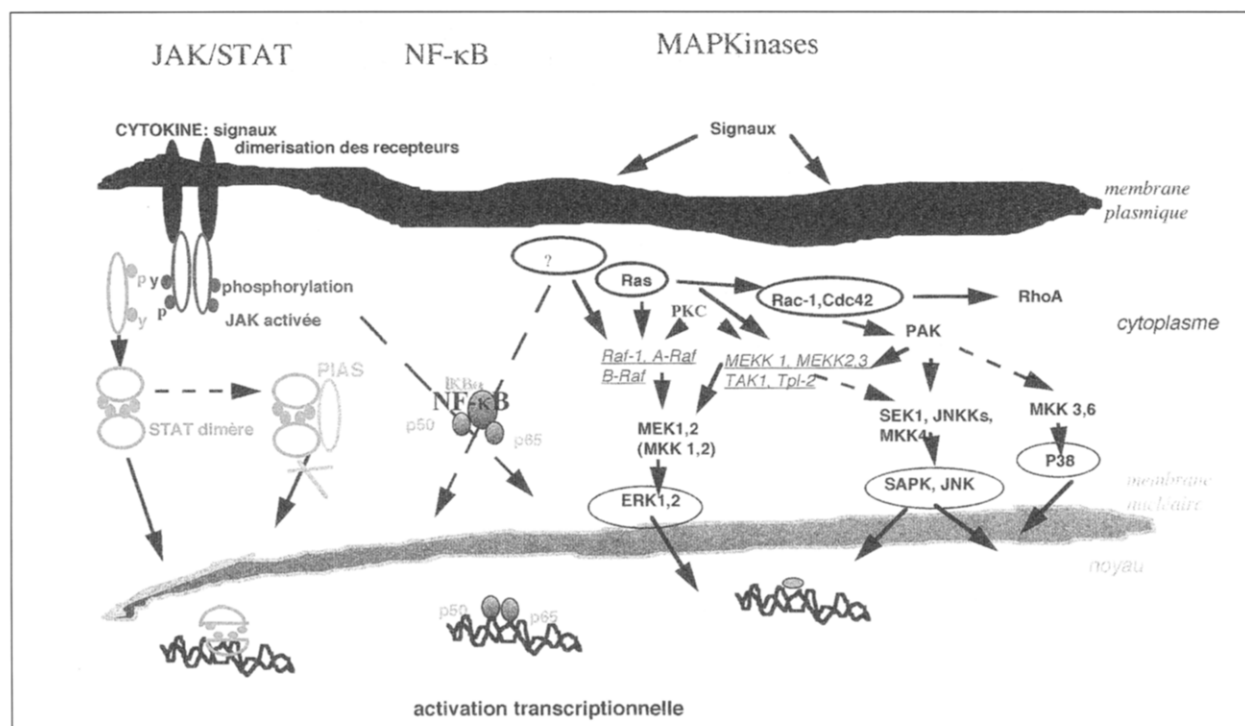


Fig. 2. – Principales voies de signalisation intracellulaires.

Tableau I. – Familles des récepteurs membranaires intervenant dans les phénomènes d'adhérence cellulaire.

Molécules d'adhérence	Ligands
<i>Famille des Ig</i>	
CD2	LFA-3
LFA-3 (CD58)	CD2
ICAM-1 (CD54)	LFA-1, CR3 (CD11b/CD18)
ICAM-2, ICAM-3	LFA-1
VCAM-1 (CD106)	VLA-4
<i>Intégrines</i>	
LFA-1 (CD11a/CD18 ; α L β 2)	ICAM-1, ICAM-2
CR3 (CD11b/CD18) (CD11b/CD18 ; α m β 2)	C3bi, ICAM-1, LPS
p150,95 (CD11c/CD18 ; α x β 2)	C3dg, C3bi
VLA-1 (CD49a/CD29 ; α 1 β 1)	laminine, collagène
VLA-2 (CD49b/CD29 ; α 2 β 1)	laminine, collagène
VLA-3 (CD49c/CD29 ; α 3 β 1)	laminine, collagène, fibronectine
VLA-4 (CD49d/CD29 ; α 4 β 1)	fibronectine, VCAM-1
VLA-5 (CD49e/CD29 ; α 5 β 1)	fibronectine
VLA-6 (CD49f/CD29 ; α 6 β 1)	laminine
GpIIb/IIIa (CD41/CD61 ; α IIb β 3)	fibrinogène, facteur VIII
CD51/CD29	fibronectine
CD51/CD61 (α v β 3)	vitronectine, facteur VIII, fibrinogène,
Thrombospondine, ostéopontine	
<i>Sélectines</i>	
E-sélectine (ELAM-1 ; CD62E)	(CD15s) antigène Lewis ^X
L-sélectine (LECAM-1 ; CD62L)	adresses vasculaires
P-sélectine (GMP-140, CD62P)	3-sulfated galactosyl ceramide, Fucosyl N-acetyl lactosamine, Lewis X, (CD15)

sortes de sélectines : les L-sélectines (CD62L), les E-sélectines (CD62E) et les P-sélectines (CD62P). L'expression de la molécule CD62E (ELAM-1) est augmentée par l'IL-1 ou le TNF α à la surface des cellules endothéliales. Cette augmentation est contrebalancée par l'IL-4. L'adhérence des neutrophiles aux cellules endothéliales et aux matrices extracellulaires est augmentée par l'IL-8, facteur chimiotactique des neutrophiles. A l'inverse, injectée par voie intraveineuse, l'IL-8 réduit la migration des neutrophiles. Cet effet inhibiteur est lié à l'induction de changement de conformation et d'agrégation de l'actine dans les granulocytes activés. Il apparaît que l'activation intravasculaire des granulocytes par le C5a (fragment dérivé de l'activation du complément), le FMLP (dérivé bactérien) et l'IL-8 participent à l'attachement, au phénomène de «rolling» des cellules sur la paroi endothéliale mais ne sont pas des signaux appropriés pour leur migration.

Les **intégrines** permettent aux cellules circulantes de se lier aux cellules endothéliales par l'intermédiaire de ligands dont l'expression est aussi modulée par les cytokines. Les intégrines sont des hétérodimères constitués d'une chaîne alpha et

d'une chaîne bêta. Il existe trois chaînes β caractérisées qui peuvent s'associer avec différentes chaînes α définissant trois grandes classes d'intégrines, [Leu-CAM (CD11/CD18), VLA (CD49/CD29) et gpIIb/IIIa (CD41/CD61)]. L'étude clinique de patients atteints d'un déficit d'expression des molécules Leu-CAM à la surface des leucocytes a permis de comprendre le rôle crucial de ces molécules dans les phénomènes d'adhérence et dans l'activation des cellules du système immunitaire. Ces malades présentent un déficit d'expression de la chaîne β 2 à la suite de mutations ou de délétions dans les gènes codants pour cette chaîne. Les polynucléaires de ces patients n'adhèrent pas aux cellules endothéliales du vaisseau, perdent leur fonction phagocytaire ou de production d'une réponse oxydative à des particules opsonisées par des fragments du complément; enfin leurs cellules ne peuvent plus migrer vers les sites inflammatoires. Les intégrines peuvent, à la suite de changements de conformation provoqués par activation cellulaire, transformer une cellule non-adhérente en cellule adhérente capable de lier les ligands présents sur la cellule-cible avec une forte affinité. Ces interactions de forte affinité sont capables de transmettre des

signaux intracellulaires en synergie avec d'autres signaux permettant la prolifération cellulaire. Dans le cas des lymphocytes T, une des conséquences directe de l'interaction des lymphocytes T avec la matrice extracellulaire est l'induction de la transcription de facteurs nucléaires (AP-1) et d'IFN γ . Ces interactions jouent probablement aussi un rôle important dans la différenciation des cellules. Dans les cas des neutrophiles, ces interactions provoquent des oscillations transitoires de la production de calcium intracellulaire, associées à des phénomènes d'exocytose. Dans le cas des neutrophiles, la synthèse de cytokines et de chemokines nécessite l'activation de NF- κ B. Dans le cas des éosinophiles, la synthèse d'IL-8 et de GM-CSF au cours des réactions allergiques fait également intervenir le facteur NF- κ B. Trois intégrines sont présentes à la surface des lymphocytes, des monocytes et des neutrophiles : les molécules CD11b/CD18 (CR3; Mac-1), CD11a/CD18 (LFA-1), et CD11c/CD18 (p150-95 ; CR4). L'expression de CD11b/CD18 et CD11c/CD18 est très augmentée à la surface des monocytes et des neutrophiles en présence de facteurs chimiotactiques comme le C5a, les leucotriènes B4 et en présence d'IL-4. Cette induction très rapide provient d'un pool intracellulaire associé à des granules peroxidase-négatifs. Divers modèles de coopération positive ont été décrits. Ainsi l'adhérence des neutrophiles aux cellules endothéliales par l'intermédiaire des E-sélectines (CD62E) augmente l'affinité de CD11b/CD18 à son ligand. L'expression des molécules d'adhérence : CD62E, CD11b/CD18 et CD106 à la surface des polynucléaires neutrophiles est bloquée en présence d'un inhibiteur de la 5-Lipoxygénase (enzyme de la synthèse des leucotriènes) et de la cyclooxygénase : la tepoxaline. Cet immunosuppresseur, qui est principalement prescrit au cours des transplantations, inhibe l'activité de NF- κ B. La Tepoxaline inhibe également la sécrétion d'IL-8 induite par l'activation de NF- κ B. La stimulation du récepteur à la fibronectine α 5 β 1 à la surface des macrophages induit une augmentation de CD11b/CD18 indiquant des transmissions de signaux entre les intégrines au sein même d'une cellule. Il existerait donc une régulation en cascade de l'affinité des diverses intégrines qui pourrait permettre d'ajouter un niveau de contrôle de l'activation cellulaire, cette cascade d'événements étant elle-même sous la régulation probable du réseau des cytokines. A ce niveau, les mécanismes mis en jeu au cours de la signalisation intracellulaire sont donc primordiaux. L'expression des intégrines leucocytaires peut également être régulée par une synthèse *de novo* et par une augmen-

tation à partir d'un pool préformé. De nombreuses intégrines comme les récepteurs à la fibronectine (α 5 β 1) ou à la laminine (α 6 β 1) nécessitent également une activation des leucocytes pour adopter une conformation active. Cette nécessité de prendre une conformation adéquate pour fixer son ligand est probablement une des voies de régulation qui permettent aux leucocytes circulants de ne pas s'agréger, entre eux ou à d'autres cellules, tant qu'un autre signal d'activation n'est pas présent. La plupart de ces signaux d'activation proviennent des cytokines. Dans le cas des monocytes activés, le niveau d'expression de la molécule CD11a/CD18 est doublé à la surface des monocytes activés mais n'est pas modifié dans le cas des neutrophiles. La molécule CD11a/CD18 a pour ligands les molécules CD54 et ICAM-2 dont l'expression est augmentée par l'IL-1, le TNF α et l'IFN γ . Dans le cas des molécules CD54, l'IL-4 induit une diminution de leur expression. La capacité des intégrines à permettre l'adhérence aux cellules endothéliales ne dépend pas seulement du nombre de molécules exprimées mais également de leur conformation. Dans le cas des intégrines, CD11a/CD18 et CD11b/CD18, une activation de la cellule est nécessaire pour que le récepteur ait une avidité suffisante pour son ligand et lui permette d'adhérer. Les cytokines jouent un rôle déterminant dans l'expression et la modulation de la conformation de ces récepteurs. Ainsi l'IFN γ diminue l'affinité de CD11b/CD18 pour son ligand sans changer le nombre de molécules exprimées à la surface des cellules. Dans le cas de la molécule CD11a/CD18, l'activation des lymphocytes par le récepteur induit son activation.

La **super-famille des immunoglobulines (SFIg)** comprend aujourd'hui plus de 100 molécules différentes. Les homologies de séquences d'acides aminés varient de 15 à 25 % entre ces différentes protéines, mais elles possèdent toutes des homologies génomiques et conformationnelles et sont constituées de domaines très spécifiques. Ces domaines SFIg sont très largement représentés à la surface des leucocytes puisque plus de 40 % des molécules de surface de ces cellules en contiennent. Parmi celles-ci, les molécules CD2, CD58 (LFA3), ICAM-1,2,3 et VCAM-1 sont particulièrement impliquées dans les phénomènes d'adhérence cellulaire. Les molécules ICAM et VCAM-1 (CD106) ont pour ligand des molécules de la famille des intégrines et leur expression varie à la surface des cellules en présence de cytokines. Il a été démontré que l'éotaxine, chémokine spécifique des éosinophiles induit l'augmentation de

l'expression de CD54 et de CD106 à la surface des cellules endothéliales de micro vaisseaux favorisant l'adhésion des éosinophiles au cours de l'allergie. Les interactions entre les molécules CD54 et leurs récepteurs CD11a/CD18 et les molécules CD106 et leurs récepteurs VLA-4 (intégrine CD49d/CD29) et LPAM-1 ($\alpha 4\beta 7$) ne se limitent pas à des phénomènes d'adhérence mais induisent aussi des signaux intracellulaires d'activation. A la surface des cellules endothéliales, l'expression de CD54 et de CD106 est très faible. Elle est augmentée en présence d'IL-1 et de TNF α . L'inhibition puissante de CD54 par les corticoïdes tels que le dexaméthasone serait médiée par NF- κ B. Dans le cas des lymphocytes T, la reconnaissance d'un antigène par ces cellules induit de façon rapide et transitoire une augmentation de l'affinité de la molécule CD11a/CD18 pour son ligand principal CD54. Ce phénomène dépend de la température, nécessite l'activation d'une protéine kinase C et ne dure que quelques minutes. Il n'y a pas d'augmentation de l'expression de la molécule à la surface de la cellule mais un changement de conformation qui peut être relevé à l'aide d'un anticorps spécifique. Au cours de ce phénomène d'activation, l'adhérence des cellules T aux cellules présentatrices d'antigène est augmentée d'un facteur 1000 par rapport à des cellules au repos. La capacité d'adhérence due aux cellules CD2 n'est pas affectée par cette activation. L'adhérence des cellules T par l'intermédiaire des intégrines $\beta 2$ aux protéines de la matrice cellulaire est aussi augmentée de façon transitoire par l'activation du contact avec les cellules présentatrices d'antigène. Dans le cas des cellules endothéliales, les molécules CD106 se lient à l'intégrine VLA-4 présente sur les éosinophiles et les lymphocytes T mais pas sur les neutrophiles. Ces observations suggèrent que l'expression des gènes de toutes ces molécules différentes ont des caractéristiques d'activation et d'inhibition similaires. A l'aide d'expériences de transfection avec des gènes tronqués de CD106 il a été établi qu'il existe, dans la région régulatrice du gène, des séquences fixant la protéine MATA2 «proteine silencer», des séquences liant les facteurs nucléaires NF- κ B, Oct-1 etc., activant la transcription. La présence nucléaire de ces activateurs est augmentée par le TNF α . Ces différentes séquences activatrices ont été mises en évidence également dans la région régulatrice du gène de CD62E. Il existe toutefois des différences d'activation des gènes de ces molécules d'adhérence. Certaines drogues peuvent inhiber sélectivement la synthèse de messagers de CD62E et de CD106 induite par le TNF α mais pas celle de CD54. Chez

la souris, différents anti-oxydants incluant la tetrahydropapaveroline (THP) font chuter significativement les taux de TNF- α et de l'IL-1 β en inhibant les facteurs de transcription génique NF- κ B et AP-1 après injection de LPS dans la circulation.

La différenciation des lymphocytes T induite par l'antigène provoque un changement phénotypique des cellules concomitant à leur développement en lymphocytes T matures et effecteurs. Parmi ces changements, l'altération de l'expression des molécules d'adhérence est impliquée dans l'interaction des lymphocytes T avec les cellules présentatrices d'antigène, les cellules endothéliales et la matrice extracellulaire. Les interactions des cellules T avec l'endothélium sont importantes car elles régulent le trafic des lymphocytes et de ce fait leur localisation *in vivo*. Les lymphocytes T activés ne migrent plus vers les ganglions lymphatiques mais ont une capacité augmentée de migrer vers les tissus lymphoïdes. Ainsi, les cellules cytotoxiques activées (CTL) expriment plus de molécules CD11a/CD18, CD49d/CD29 (VLA4) et CD54 (CD54) et CD44 et expriment moins les CD62L. Cette diminution de CD62L et l'augmentation des autres molécules d'adhérence leur permet de se localiser préférentiellement aux sites inflammatoires où elles participent activement par exemple à la destruction du transplant. Les cellules T mémoires qui se développent à la suite de l'élimination de l'antigène, restent, contrairement à ce qui a été proposé antérieurement, dans la circulation et expriment ou non les L-sélectines. La persistance de ces cellules à mémoire dans la circulation augmente leur chance de rencontrer les cellules présentatrices d'antigène. L'adhérence et la destruction des cellules cibles par les cellules T cytotoxiques ne requièrent qu'un temps très court, de l'ordre de 1 à 5 minutes. Cette adhérence sur la cellule cible est expliquée par une régulation contrôlée de l'expression de CD11a/CD11b à la surface des cellules T. L'avidité de CD11a/CD18 pour son ligand CD54 est transitoirement accrue par l'activation des cellules T. Cette avidité est maximale après 5 à 10 minutes de stimulation du récepteur de l'antigène TCR/CD3 des lymphocytes T puis revient à des valeurs de base après 30 minutes d'activation. Les interactions du TCR des lymphocytes T avec les cellules cibles génèrent des signaux intracellulaires afin de modifier l'avidité de CD11a/CD11b pour son ligand. De plus, le degré d'expression des molécules CD11a/CD11b jouerait un rôle facilitateur dans ces interactions du fait que les cellules T mémoires sont plus sensibles à la stimu-

lation que les cellules T naïves. Ainsi, en raison du rôle primordial des lymphocytes T, dans la surveillance immunitaire, la modulation de l'expression des molécules d'adhérence membranaires participe directement à la régulation de leur circulation dans l'organisme. L'adhérence des cellules T spécifiques circulantes à l'endothélium vasculaire est également régulée par des chimiokines présentes sur la face luminale des cellules endothéliales activées. Ainsi, le facteur chimiotactique, MIP-1 β , immobilisé sur des glycoprotéines membranaires de la cellule endothéliale, favorise l'adhérence et la migration des lymphocytes T au travers de l'endothélium. La migration préférentielle des leucocytes vers certains tissus est étroitement liée à l'expression de leur molécules d'adhérence et à la présence de ligands spécifiques du tissu impliqué. Par exemple, les cellules endothéliales intestinales expriment très largement la molécule «mucosal addressin cell-adherence» molécule dont le ligand $\alpha 4\beta 7$ est présent à la surface d'une certaine sous population de lymphocytes T.

La découverte de ces molécules d'adhérence a permis de comprendre aussi pourquoi, lors d'une blessure ou d'une lésion, la réaction inflammatoire est purement locale. En effet, seules les cellules

endothéliales de la région lésée vont exprimer ces molécules et de ce fait les cellules circulantes même activées vont se fixer uniquement à cet endroit. Il existe donc une sorte de pouvoir de «délimitation» ou de signal de direction. A la suite du phénomène de margination, les cellules vont migrer par diapédèse vers le site inflammatoire. La migration a besoin de signaux d'activation supplémentaires car l'adhérence entre les cellules n'est pas suffisante pour qu'elles puissent migrer vers le tissu inflammatoire. Ainsi si l'on bloque l'adhérence, on bloque la suite de la réaction. L'utilisation d'anticorps qui empêcheraient les cellules d'adhérer ouvre des perspectives thérapeutiques importantes. De même, l'activation contrôlée de NF- κ B impliquée dans l'expression génique de cytokines synthétisées au cours de l'allergie, les maladies immunitaires et même cardiovasculaires semble jouer un rôle primordial. Ce facteur de transcription serait également impliqué dans les mécanismes d'action de facteurs doués de propriétés antiallergiques dont les corticoïdes. Ainsi, l'inhibition contrôlée de NF- κ B pourrait améliorer la réaction allergique. A l'heure actuelle, les facteurs de transcription pourraient également être considérés comme cibles dans l'élaboration de nouveaux traitements

RÉFÉRENCES

- Berman M. E., Muller W.A. – Ligation of platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1, CD31) on monocytes and neutrophils increases binding capacity of leukocyte CR3 (CD11b/CD18). *J. Immunol.*, 1995, 154, 299-307.
- Couturier Ch., Haeflner-Cavaillon N., Weiss L., Kazatchkine M.D. – Induction of cell-associated IL-1 through stimulation of the adhesion-promoting protein LFA (CD11a/CD18) and CR3 (CD11b/CD18) of human monocytes. *Eur. J. Immunol.*, 1990, 20, 999-1005.
- Adams D.H., Shaw S. – Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1994, 343, 831-836.
- Roth G.J. – Platelets and Blood Vessels: The Adhesion Event. *Immunol. Today*, 1992, 13, 100-105.
- Zimmerman G.A., Prescott S.M., McIntyre T.M. – Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol. Today*, 1992, 13, 93-99.
- Hohki G., Terada N., Hamano N. *et al.* – The effects of eotaxin on the surface adhesion molecules of endothelial cells and on eosinophil adhesion to microvascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997, 241, 136-141.
- Makgoba I.W., Bernard A., Sanders M.E. – Cell adhesion/signaling: biology and clinical applications. *Europ. J. Clin. Invest.*, 1992, 22, 443-453.
- Im S.Y., Han S.J., Ko H.M. *et al.* – Involvement of nuclear factor- κ B in platelet-activating factor-mediated tumor necrosis- α expression. *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27, 2800-2804.
- Mobley J.L., Rigby S.M., Dailey M.O. – Regulation of adhesion molecule expression by CD8 T cells *in vivo*. *J. Immunol.*, 1994, 153, 5443-5452.
- Lee S., Felts K.A., Parry G.C. *et al.* – Inhibition of 5-lipoxygenase blocks IL-1 beta-induced vascular adhesion molecule-1 gene expression in human endothelial cells. *J. Immunol.*, 1997, 158, 3401-3407.
- Lee D.H., Tam S.S., Wang E. *et al.* – The NF- κ B inhibitor, tepoxalin, suppresses surface expression of the cell adhesion molecules CD62E, CD11b/CD18 and CD106. *Immunol. Lett.*, 1996, 53, 109-113.
- McDonald P.P., Bald A., Cassatella M.A. – Activation of the NF- κ B pathway by inflammatory stimuli in human neutrophils. *Blood*, 1997, 89, 3421-3433.
- Michael J.M., Ann Ager. – CD54 independent lymphocyte transmigration across high endothelium: differential up-regulation by interferon- γ , tumor necrosis factor- and interleukin-1 β . *Eur. J. Immunol.*, 1992, 22, 219-226.
- Miyamasu M., Hirai K., Takahashi Y. *et al.* – Chemotactic agonists induce cytokine generation in eosinophils. *J. Immunol.*, 1995, 154, 1339-1349.
- Pan Z.K., Zuraw B.L., Lung C.C. *et al.* – Bradykinin stimulates NF- κ B activation and interleukin 1 gene expression in cultured human fibroblasts. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 2042-2049.
- Ruggiero Pardi, Luca Inverardi, Jeffrey R.B. – Regulatory mechanisms in leukocyte adhesion: flexible receptors for sophisticated travelers. *Immunol. Today*, 1992, 13, 24-230.
- Takashi K. Kishimoto, Richard S. Larson, Angel L. Cordi, Michael L. Dustin, Donald E. Staunton, Timothy A. Springer. – The leukocyte integrins. *Advances Immunology*, 1992, 46, 149-182.
- Yoji Shimizu, Newman W., Tanaka Y., Shaw S. – Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol. Today*, 1992, 13, 106-112.

