

Adezyon Molekülleri

ADHESION MOLECULES

Yavuz BAYKAL*, Mehmet KARAAYVAZ**, Ahmet ÖZET***, Gülsüm ÖZET****, Bayram KOÇ*, Mustafa KUTLU*****, Fikri KOCABALKAN*****

* Yrd.Doç.Dr. GATA İç Hst. BD,

** Yrd.Doç.Dr. GATA Allerji Hst. BD,

*** Doç.Dr. GATA Tıbbi Onkoloji BD,

**** Uz.Dr. Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği,

***** Prof.Dr. GATA İç Hst. BD,

*****Prof.Dr.GATA İç Hst. BD Bşk., ANKARA

ÖZET

İmmün sistem hücreleri enfeksiyonlara ve inflammatuar olaylara karşı cevap verebilmek ve aktif olmak için diğer hücrelerle etkileşimlere ihtiyaç vardır. Son zamanlarda moleküler biyoloji aracılığı ile hem yapısal analizi, hem de hücre tipleri, tanımlanmış olan adezyon endotel molekülleri ve lökositler arası ilişkilerde önemli rol oynayan oluşumlardır. Adezyon moleküllerinin keşfi inflamasyonun dolayısıyla inflammatuar hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılmasına imkan sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Adezyon molekülleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:13-21

Hücrelerin diğer hücrelerle ve hücre dışı matriks ile olan adeziv etkileşimleri önemlidir. Hücrelerin yerleşimi, adezyonu düzenleyen hücre yüzey reseptörleri ve hücre dışı matriks molekülleri ile hücre göçünü yönlendiren kemoatraktanlar arasındaki etkileşimler sonucu sağlanır. Bağımsızlık sistemi hücreleri, enfeksiyonlara karşı direkt cevap verebilmek ve aktifleşebilmek için diğer hücrelerle düzenli etkileşimlere ihtiyaç duyarlar. Vücudu enfeksiyon ajanlarına karşı etkili bir şekilde koruyan sistem hücreleri, hem dolaşımda serbest hücreler olarak dolaşır ve dokulara göç eder, hem de yabancı bir antijen varlığında lenfoid organlarda toplanır. Sistem hücrelerin enfeksiyon odaklarında birikebilmesi için, endotel ve bazal lamina engelini geçerek yabancı antijeni sunan hücrelere (makrofaj, dentritik hücreler, langerhans hücreleri gibi) bağlanması gerekir (1).

Endotel ve lökosit arasındaki ilişkide önemli rol oynayan adezyon molekülleri, moleküler biyoloji aracılığı ile tanımlanmaktadır. Lökosit ile endotel arasında ilişkileri düzenleyen adezyon molekülleri altı ana başlık altında toplanır.

Geliş Tarihi: 11.03.1995

Yazışma Adresi: Dr. Yavuz BAYKAL
GATA İç Hst. Kl. Etlik, ANKARA

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16

SUMMARY

Immune system cells need interference's with other cells to be active and response to infections and inflammatory processes. Adhesion molecules, their structural analysis and cell types were described by molecular biology, have important roles in relationships between the endothelial cells and leukocytes. Discovery of adhesion molecules have allowed us to understand the pathogenesis of inflammatory diseases and thus the process of inflammation.

Key Words: Adhesion molecules

1. İmmünoglobülin üst grubu
2. Selektinler
3. Kadherinler
4. İntegrinler
5. Ptoteoglikanlar
6. Diğerleri

1. İmmünoglobulin Süper Ailesi: Tablo 1'de bu grubun reseptörleri hakkında özet bilgiler verilmiştir.

T hücre reseptörleri (TCR): T-lenfositlerde bulunur. Antijen sunucu hücrelerin zarlarında MHC (Major histocompatibilite kompleks) kompleksleriyle birlikte sunulan antijenlere bağlanarak başlıca iki tip T-lenfositin çoğalmasına ve farklılaşmasına neden olur. Bu hücrelerden birincisi, yardımcı T-lenfositler olup antikor üreten B-lenfositlerin çoğalmasını ve olgunlaşmasını uyarırlar. Diğer sitotoksik T-lenfositler (öldürücü hücreler) olup, virüs gibi hücre içi parazitlerle enfekte olmuş hücreleri eritirler (1,2).

CD4 reseptörlerinin, yardımcı T-lenfositlerde ve başta makrofajlar olmak üzere bir grup hücrede bulunduğu saptanmıştır. Bu molekülün aynı zamanda AIDS etkeni olarak kabul edilen HIV virüsü reseptörü olarak işlev gördüğü bilinir. CD4 molekülü, MHC Class II molekülüyle kompleks oluşturan antijenlerin yardımcı T-lenfositler tarafından tanınmasını ve bu hücrelerin uyarılmasını sağlamakta olup aynı zamanda TCR'nin yardımcı reseptörüdür (1,2).

Tablo 1. İmmünoglobulin ailesi adhezyon reseptörleri.

Adı	Alt Birimleri	Bağlandıkları Yerler	Lökosit-Dışı	Lökosit
T-hücre reseptörü (TCR,CD3)	$\gamma, \sigma, \epsilon, \eta, \epsilon$	Antijen sunucu hücrelerin zarlarında MHC ile sunulan komplekslere bağlanır.	-	T-lenfosit
CD4 (T4 antijeni)	-	Antijen sunucu hücrelerin zarlarındaki MHC-Class II molekülüne bağlanır.	-	T-lenfosit monosit
CD8 (T8 antijeni)	$\alpha:\beta$ ya da $\beta:\alpha$	Antijen sunucu hücrelerin zarlarında MHC-Class I molekülüne bağlanır.	Dalak sinuzoid, endotel hücre.	T-lenfosit
MHC-Class I	-	Sitotoksik T-lenfosit CD8 reseptörü	-	Tüm çekirdekli hücreler
MHC-Class II	-	Yardımcı T-lenfosit CD4 reseptörü	-	Antijen sunucu hücre
LFA-2 (CD2)	-	Koyun eritrositi LFA-3 reseptörü	-	B-ve T- hücre
LFA-3 (CD58)	-	T-lenfosit LFA-2 reseptörü	-	T-lenfosit
ICAM-1 (CD54)	-	LFA-1 (Lökosit reseptörü)	Endotel folliküler dendritik hücre timik epitelyal h.	Hedef hücre
ICAM-2 (CD102)	-	LFA-1 (Lökosit reseptörü)	Endotel	Aktif B-lenfosit
VCAM-1 (INCAM-110; CD106)	-	VLA-4	Endotel, foll. dend. hücre.	antijen sonucu hücre
				Hedef hücre
				-

Tablo 2. Selektinler.

Adı	Alt Birimleri	Bağlandıkları Yerler	Dağılım	
			Lökosit-Dışı	Lökosit
LAM-1, MEL14 (LECAM-1; L-Selektin; CD62L)	-	?	-	Lenfosit, Nötrofil (aktif)
ELAM-1 (E-Selektin; CD62E)	-	?	Endotel (aktif)	-
PAGDEM (GMP-140; P-Selektin; CD62P)	-	?	Trombosit Endotel (aktif)	-

MHC Class I (Majör Histocompatibility Complex-Class I): Viral proteinler gibi endojen olarak sentezlenen peptidlere bağlanırlar ve CD58 yardımcı reseptörü bulunan sitotoksik T-lenfositlerce antijenin tanınmasını sağlarlar (1,2).

MHC Class II (Majör Histocompatibility Complex-Class II): Antijenin endositozunu izleyerek ikincil olarak ortaya çıkan peptidlerle kompleks oluşturur. CD4 reseptörü bulunan yardımcı T-lenfositler tarafından antijenin tanınmasını sağlar.

Tüm bu moleküller, T-lenfositlerin ve alt gruplarının hedef antijenleri tanınmasını ve sonuçta uyarılmasını sağlayan birimler olarak işlev görürler. Ana reseptör TCR ve yardımcı reseptörler olan CD4 ve CD8, T-lenfosit zarında stabil olarak bulunmazlar ve MHC-peptid komplekslerini (antijen) tanıyacak biçimde biraraya gelerek, belli antijen gruplarının belirlenmesini sağlarlar. Bağışıklık cevabı bu tanınmanın doğrultusunda hücresel (sitotoksik T-lenfositlerin uyarılması) ya da humoral (yardımcı-T- lenfositlerin uyarılması) yönde gelişir (1).

LFA-2 (CD2) ve LFA-3 (CD58) molekülleri, T-hücrelerinin, in vitro olarak uzun süre antijenik uyarılmaları ile oluşan antijenden bağımsız adezyonundan sorumlu oldukları bilinmektedir ve böylece, uyarılmış T-hücrelerinin, lenf düğümlerinde antijen birikim bölgelerine in vivo olarak yerleşmelerine yardımcı olurlar. LFA-2 ya da CD2, T-lenfositlerde tanımlanır ve bunun hedef hücrelerdeki karşı reseptörü ise yine bir immünoglobulin ailesi üyesi olan LFA-3 (CD58)'dir. LFA-2/LFA-3 reseptör-karşı reseptör sisteminin en iyi örneği, koyun eritrositleriyle, T-lenfositlerin rozet oluşturmalarıdır (1). ICAM-1 reseptörünün bulunduğu hücre sayısı iltihabi olaylarda belirgin olarak arttığından, bu nedenle, LFA-1/ICAM-1 reseptör sisteminin inflamatuvar olaylarda belirleyici bir rol oynadığı kabul edilmektedir (1,3,4,5). Timik epitelyal hücrelerde bu reseptörün tanımlanması, hücrelerin farklılaşmalarında rolü olabileceğini göstermektedir (6).

ICAM-1: İlk olarak B hücre aktive edici molekül ve CD11a/CD18 (LFA-1) için başlanma yeri olarak tanımlanmıştır (7,8). ICAM-1, 55.000 molekül ağırlığında olmakla birlikte farklı glikolizasyonlar sonucu değişik doku-

larda farklı glikoprotein olarak bulunması nedeniyle bazen 76-114.000 moleküler ağırlığında da izlenebilir (9). ICAM-1'in beş adet immünooglobülin tipi tanımlanmış olup bunlar D1-D5'e kadar sınıflanmıştır. D3-D5 delesyonu durumunda CD11a/CD18 adezyonunda azalma gözlenir (10). Başka bir çalışmada D1 delesyonunda adezyonun tam olarak bozulduğu tespit edilmiştir. İlginç olarak ICAM-1, lökositlerin olduğu kadar bazı Coxsackie virüs türlerinin ve rhinovirüslerin ligandı olarak gösterilmiş olup, bu ligand vasıtasıyla virüs üzerinden moleküle bağlanmaktadır (11). Lökosit adezyonundan sorumlu ICAM-1 virüstekinden farklıdır. ICAM-1'in romatizmal ve inflammatuar olaylarda önemli rol oynamasından dolayı çalışmalar, antiromatizmal ve antiinflammatuar ajan olarak monoklonal anti-ICAM-1 üzerinde yoğunlaştırılmıştır (12,13).

Kortikosteroidler, antiinflammatuar tedavide uzun zamandan beri kullanılmaktadırlar ve inflamasyonun inhibisyonunda, endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerine iki farklı mekanizma ile etkili olurlar. Birincisi; steroidlerin, IL-1 ve diğer sitokinlerin sekresyonunu azaltmalarıdır. IL-1 endoteldeki adezyon moleküllerini ilk uyarıcı sitokin olup IL-1 ve diğer sitokinlerin sekresyonunu azaltmalarıdır. IL-1 endoteldeki adezyon moleküllerini ilk uyarıcı sitokin olup IL-1'in sekresyonunun azalması durumunda E-selektin ve ICAM-1 gibi endotel adezyon moleküllerinin etkisi de azalacaktır (14,15). Diğer ise, endoteldeki adezyon moleküllerinin, steroidler tarafından direkt etkilenmesidir. IL-1 ve endotoksinin (TNF hariç) etkisine cevap olarak oluşan E-selektin ve ICAM-1'in hücre yüzeyinde oluşmasını steroidler endoteldeki stoplazmik reseptörler üzerinden azaltmaktadırlar. Böylece lökositler ile endotel arasındaki adezyonun azalmasına bağlı olarak steroidlerin antiinflammatuar cevabı oluşmaktadır. Steroid uygulanması sonucunda lökositoz olmasına rağmen hastalarda enfeksiyonlara karşı direncin azalması bu mekanizma ile açıklanmaktadır (16). Kolşisin vasküler yatakta lökositlerin endotele hareketini engeller, ayrıca lökosit yüzeyindeki L-selektin düzeyini ve endotelde, ICAM-1'in uyarılmasını belirgin şekilde azaltır (17).

VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1): Lökosit-endotel ilişkisinde rol oynayan diğer immünooglobülin üst grubu üyesidir. VCAM-1, ya 6, ya da 7 H-tipi immünooglobülin üst grubundan oluşur. VCAM-1, E-selektin ve ICAM-1 gibi rol oynar ve IL-1, TNF α ve endotoksin tarafından uyarılır. VCAM-1'in ilişkide bulunduğu reseptörler lenfositler, mononükleer hücreler ve eozinofillerde bulunan bir integrin olan VLA-4'tür (9). Selektif olarak lökosit adezyonundan sorumlu olan V, akut inflamasyon esnasında mononükleer toplanmasını da sağlamakta olup, ayrıca eozinofillerin toplanmasından da sorumlu olabilir. Son çalışmalarda VCAM-1'in ateroskleroz oluşmasında rolü olduğu gösterilmiş olup fare modellerinde VCAM-1 ateroskleroz oluşturulan endotelde saptanmıştır ve ateroskleroz lezyonlarına monositlerin tutunmasından sorumlu olduğu öne sürülmektedir (18).

VCAM-1, ilk kez inflammatuar sitokinler (IL-1, 2, 6, TNF gibi) tarafından uyarılan endotel hücrelerin yüzeyinde tanımlanıldı. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, tümör hücreleri ve lökositlerde (T- ve B- lenfosit, monosit, eozinofil ve nötrofiller) tanımlanan VLA-4 integrini ile bir reseptör sistemi oluşturarak (VLA-4/VCAM-1) immün reaksiyonlarda ve tümör hücre metastazında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (1,3,4,5).

Son çalışmalar, uyarılmış B-hücrelerinin in vitro olarak germinal merkeze bağlanmalarının VLA-4/VCAM-1 etkileşimi ile olduğunu göstermektedir. Germinal merkezdeki folliküler dendritik hücrelerde tanımlanan VCAM-1, uyarılmış B-hücreleri yüzeyindeki VLA-4 ile reseptör-ligand (bağlandıkları yer) çifti oluşturarak normal germinal merkezin gelişme ve farklılaşmasında önemli rol oynar. Bu reseptör sisteminin, dendritik hücreler ve makrofajlar vasıtasıyla immün reaksiyonlarda efektör lenfoid hücrelere antijen sunumunda da rol oynadığına ilişkin kanıtlar vardır (17).

RA'li hastalarda, endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1), mikrovasküler sahada arttığına tespit edilmesine rağmen osteoartritli olguların sinoviyal dokusunda artış olmamaktadır (20). Sinoviyal dokuda son çalışmalarda VCAM-1 inRA'li hastaların sinovial membranında mononükleer hücrelerin toplanmasında, tek başına sorumlu olduğu ve eklemde sinovial sıvıya geçiş de rol oynayabileceğini gösterilmiştir (22), RA'lı hastaların sinovial membranında ve Sjögren sendromlu hastaların dudak biyopsisinde VCAM-1'in varlığı tespit edilmiştir. Mononükleer hücreler, sinovial membrandaki VCAM-1 ile VLA-4'ün etkileşmesiyle adezyona uğramakta ve böylece sinovial sıvıdan dışarı çıkmaktadır. Aksine nötrofiller VCAM-1'e tutunmamakta ve sinovial sıvıda serbestçe bulunmaktadır. RA'lı hastalarda pannus oluşumunda da adezyon molekülleri önemli rol oynar (23).

II. SELEKTİNLER

Selektinler son zamanlarda tanımlanan adezyon molekülleri olup ikiden, dokuza kadar değişen kompleman düzenleyici kısımları, epitelyal growth faktör benzeri kısım ve bir amino terminali olan lektin kısmı mevcuttur. Yani, selektinler N terminali lektin olan ve diğer kısmı doğal ligand olarak görev yapan glikoproteinden oluşmuş tek parça adezyon molekülüdür. Selektinler hakkında son zamanlarda yoğun çalışmalar devam etmektedir. Çünkü yeni bir sınıf karbonhidrat antiinflammatuar ajanın selektinleri etkileyerek tedavide kullanılması hedeflenmektedir (24,25).

LEC-CAM ailesi olarak adlandırılan bu reseptörler iltihabi bölgelerde lökositlerin endotele bağlanmalarını sağlar ve hepsi de lektin benzeri bir bölge içerirler. Bu ailenin üç üyesi bilinmektedir. LAM-1, ELAM-1, GMP-140 (Tablo 2).

LAM-1 (Lökosit Adezyon Molekülü-1): L. Selektin olarak tanımlanmakta olup periferik lenf bezlerindeki lenfositlerin adezyonunda rol oynarlar. L-selektinin immün cevabın oluşmasında düzenleyici rolü ve in vivo lenfosit trafğini yöneten önemli bir glikoprotein olduğu

Tablo 3. İntegrin üst familya adezyon reseptörleri.

Familiya ismi	α -Alt üniteler	Dağıtım	Ligandlar
β_1 -VLA (CD29), trombosit qpla, reseptör b, tavuk integrin takımı 3	α_1 -VLA (CD49a) α_2 -LA-2 trombosit qpla, ECMRII (CD49b) α_3 -VLA-3, ECMRI (CD49c) α_4 -VLA-4, LPAM-1 (CD49d) α_5 -VLA-6, fibronektin reseptör, ECMRV1, trombosit qp1c (CD49e) α_6 -VLA-6, trombosit qp1c (CD49f)	Limpositler, fibroblastlar alt zar T-limpositler, trombositler, fiberblastlar, endotelyum, epitelyum Epitelyum, fiberblastlar Çokluk lökositleri, sinire ait başlık fibroblastlar Timositler, T-limpositler, fibroblastlar, epitelyum, endotelyum, trombositler T-limpositler trombositler	Laminin, kollajen Kollajen, laminin Fibronektin, laminin (kollajen?) Fibronektin, VCAM-1 Fibronektin Laminin
β_2 -LFA-1 (CD18), LeuCAM lökositler, integrinler	α L-LFA-1 (CD11a) α M-Mac-1, OKM-19, Leu15 α v-p150,95,LeuK5, CR4 (CD11c) α 11b-gp11b (CD41)	Çokluk lökositleri Macrofaj/monositler granulositler Marofaj/monositler granulositler	ICAM-1, ICAM-2 ICAM-1, C3bi, gen factor X,LPS (C3bi?)
β_3 -Trombosit gp111a, Vitronektin reseptör β (CD61)	α v-Vitronektin reseptör (CD51) Vorn Willebrand faktör, trombospondin	Trombositler b-limpositler macrofajlar/monositler endotelyum	Fibronektin, fibrinojen, Von Willebrand faktörü Vitronektin, fibrinojen

hipotezi büyük destek görmektedir. Ayrıca L-selektin nötrofiller, monositler ve diğer miyeloid hücrelerde de mevcuttur (26).

Son zamanlarda L-selektinin inflamasyonun ilk basamağı olan toplanma safhasında nötrofillerin vasküler duvara hareketinde rolü olduğu ortaya konulmuştur (27). Lökositlerin mikrovasküler duvara hareketi inflamasyonda kuvvetli bir adezyonun oluşması için gereklidir. Nötrofiller kimyasal lökosit çekici ajanlarla uyarıldığı zaman bilinmeyen bir mekanizma ile L-selektin ayrılır (28). LAM-1 reseptörü, lenfosit venül bağlanmasında rol oynar. Lenfositlerde tanımlanan LAM-1, bazı endoteldeki karbonhidrat içeren yapıları tanımak için lektin azo terminalini (N-terminal lektin) kullanır. LAM-1 selektini yalnızca bir lenfosit resirkülasyon reseptörü olarak rol oynamaz, aynı zamanda iltihabi bölgelerdeki nötrofil göçüne de katkıda bulunur (1,3).

ELAM-1 (Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü-1): E-Selektin olarak bilinir. Endotel hücrelerinde ilk tanımlanan adezyon molekülü olup sadece endotel hücrelerinde bulunmaktadır. Sentezi, endotel hücrelerinin sitokinler (IL-1 α , IL-1 β , THF α), endotoksinler ya da substans P tarafından uyarılması sonucu oluşur. E-selektin de, P-selektin gibi geçici gibi, E-selektin ile başlayan adezyon süreci endoteldeki ICAM-1 ile lökositlerdeki B2 integrinler arasındaki etkileşim sonucu daha kuvvetli bir hal almaktadır (24,29). E-selektine karşı direk etkili olan antikorların inflamasyonu önlediği ve böylece E-selektinin inflamasyonda rol oynayan bir adezyon molekülü olduğu gösterilmiştir (25).

ELAM-1 reseptörü monosit, nötrofil, lenfosit ve eozinofillerin seçici olarak endotele bağlanmasını sağlar. Ayrıca, ELAM-1'in lökositlerin endotele yapışmasının erken döneminde işlev gördüğü düşünülmekte olup, ELAM-1'in hücrelerdeki karşı reseptörü bilinmemektedir (1,30).

Kolşisin mikromol dozlarından daha düşük dozlarda (nanomol); L-selektinin lökosit yüzeyinde azalmasına yol açar ve E-selektini tamamen inhibe eder. Gut hastalığında profilaktik amaçla kullanılan kolşisin çok düşük dozlarda faydalı olmasının sebebi E-selektini inhibe etmesiyle açıklanır (17).

GMP-149 (Granül Membran Proteini-140): P-Selektin olarak bilinmekte olup plateletlerde yoğun membran granülleri olarak bulunurlar ve endotel hücrelerinde Weibel-Palade cisimcikleri olarak depolanırlar (25). Endotelin; trombin, histamin ya da serbest oksijen radikalleri ile uyarılması sonucu yüzeye çıkar. P-selektin translokasyona uğrar. Translokasyona uğramış P-selektin nötrofil ve tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan sülfatitler ve Sialo-Lewis X adlı lökosit glikoproteininin karbondhidrat parçasına bağlanır. P-selektin endotel hücreleri tarafından hızlı endositozu sonucu, oluşan adezyon olayı geçicidir. H₂O₂'nin bu safhada, P-selektin endositozunu geciktirici etkisi vardır. P-selektinin inflamasyon esnasında, lökositlerin endotel yüzeyine hareketinde ve lökositin endotele tutunmasında, platelet aktive edici faktörün rolü olduğu saptanmıştır (31). Histamin, H₁ reseptör aktivasyonu yoluyla P-selektini direk uyarmakta ve Sialo-Lewis X

proteinine bağlanarak lökosit kemotaksisinde rol oynamaktadır. P-selektin ile başlayan lökositlerin adezyon süreci, endoteldeki ICAM-1 ile lökositlerdeki B2 integrinler arasındaki etkileşimin sonucu daha da kuvvetlidir (32).

III. KADHERİNLER:

Uvomorulin, E-kadherin, N-kadherin, P-kadherin, R-kadherin, T-kadherin, V-kadherin ve L-CAM gibi moleküllerin oluşturduğu bu adezyon reseptörü grubuyla ilgili veriler henüz yenidir (33). Katerinler embriyonik dokuların oluşması ve şekillenmesi için gerekli intersellüler adeziv olaylarda rol oynarlar. Ayrıca adult dokularda hücreler arası aralıkların idamesiyle ilgili görevleri vardır. Katerinler arasında en iyi bilinenler Epitelyal katerin (E-katerin), Nöral katerin (N-katerin) ve Plasental katerin (P-katerin)'dir (34).

IV. İNTEGRİNLER:

Heterodimerik hücre yüzey proteinleri olup alfa ve beta polipeptid zincirlerinden oluşurlar. Hücreler arası ilişkilerden ve hücre-matriks ilişkilerinden sorumludur. Üç β 3 alt grubu vardır ve B1, B2, B3 alt üniteleri olarak sınıflandırılır. B1 integrinler (Lökosit integrinleri), B3 integrinler (Sitoadezinler).

İntegrin alt gruplarının embriyogenesis, morfogogenesis ve yara iyileşmesinde önemli rolü vardır ve B1, B3 integrinler, fibronektin; laminin, vitronektin, plateletlerdeki GpIIb/IIIa (Von Willebrand faktör) için reseptör rolü oynar. B2 integrinler adezyondan sorumlu olup endotele, endotel harici diğer hücrelere reseptör rolü oynar (35) (Tablo 3).

B1 İntegrinler:

Lökositlerin yanı sıra, pek çok kemik iliği kökenli olmayan hücrelerde de bulunan ve hücre dışı matriks elemanlarının reseptörleri olarak işlev gören moleküllerdir. Bunların ilk ikisinin (VLA-1 ve VLA-2) in vitro antijen uyarımından ancak 2-7 hafta sonra belirlenmiş olması "Very Late-Activation Antigene" (VLA) adıyla adlandırılmalarına neden olmuştur.

İntegrinlerin VLA alt grubu, VLA-1'den VLA-6'ya kadar altı adet alfa ve beta zincir karışımlarından oluşur. Bununla birlikte, VLA alt grubunda bazı karışıklıklar vardır. Çünkü, bir VLA alfa zinciri birden fazla β zinciriyle birleşebilir. α 4 zinciri hem B1 zinciriyle hem de B2 olarak adlandırılan farklı bir B zinciriyle birleşebilir (1,30). Son çalışmalar, farklı ve yeni alfa zincirlerinin B1 zinciriyle birleşmesiyle oluşmuş yeni integrinlerin varlığını göstermektedir. α 7 B1, melanoma hücrelerinde laminin reseptörü olarak tanımlanmış ve melanoma-özümlü integrin olarak adlandırılmıştır. α v β 1, nöroblastoma hücre serisinde fibronektin reseptörü olarak tanımlanmıştır (36).

VLA integrinlerinin bağlandığı yerlerin çoğu hücre dışı matriks bileşenleridir. Hücre dışı matriks, dokularda hücreler arası aralığı dolduran glikoprotein, proteoglikan ve polisakkarit kompleksleridir (1,2).

VLA-1'in mononükleer hücrelerin endotel engelini geçtikten sonra enflamasyon bölgesine yerleşmelerinde işlev görebileceği düşünülmektedir. Bu integrinin romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarından mononükleer hücrelerde tanımlanması, T-hücre aktivasyonunu düzenleyerek bu hastalığın fizyopatolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (37).

VLA-2 laminin, kollagen ve fibronektin reseptörü olarak işlev görür. Trombositlerin endotele adezyonu, hemostaz ve trombozda önemlidir. Bu adezyonu yenlendirmede işlevsel bir öneme sahip olduğu düşünülen VLA-2 reseptörü, kalıtsal olarak gpIIb/IIIa (CD41) antijenini içermeyen Glanzmann's trombasthenia'lı hastalardan elde edilen trombositlerde çok az olarak saptanmıştır (38).

VLA-3 in vitro koşullarda epidermal Langerhans hücrelerinin fibronektine yapışmasına aracılık eder. Bu nedenle, in vivo koşullarda da Langerhans hücrelerinin reseptörleri aracılığıyla önce bazal membran engelini geçerek, daha sonra da dermisin fibronektin ağı boyunca lenf düğümlerine göç edebildikleri düşünülür (39).

VLA-4 en çok enfositlerde olmak üzere monosit ve eozinofillerde de bulunmaktadır. Endotel hücreleri ve hücreli matriks ile etkileşim göstermektedir. Endotel ligandı vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'dir. VLA-4 ve VCAM-1 arasındaki etkileşimden sorumlu CD8+T memory hücreleridir. Bu hücrelerin inflamasyonda ve T-hücre immün cevabın oluşmasında önemli düzenleyici görevi vardır (9,35).

Metastatik tümör hücre serilerinin in vitro koşullarda hücre dışı matriks elemanlarına adezyonunu yönlendiren başlıca reseptörün VLA-4 olduğu blokla çalışmaları saptanmıştır. Ayrıca, tümör hücrelerindeki VLA-4 moleküllerinin, endoteldeki VCAM-1 molekülü ile adeziv etkileşimi kan yoluyla metastaz için önemlidir (40).

Dolaşan lenfositlerin, lenfoid doku ve organlara (lenf düğümü, tonsilla, timus, Peyer plağı, soliter lenf follikülleri, mukozal lenfoid dokular) ya da diğer dokulara (sinovial membranlar) girişi bu alanlara özgü yüksek endotelli venül hücrelerine bağlanmasıyla gerçekleşir. Lenfositlerdeki CD44, LFA-1, L-selektin ve VLA-4 reseptörleri endotel hücrelerindeki karşıt reseptörleri tanıyarak CD44/hyalüronik asit ve MECA-367, LFA-1/ICAM-1 ve 2, L-selektin/Sgp50 ve 100 ve VLA-4/VCAM-1 (VLA-4'tün Peyer plağındaki karşıt reseptörü halen bilinmemektedir.) sistemlerini oluştururlar ve bu bağlanmada işlev görürler. Bunlardan L-selektin ilk tutunmayı, CD44 ile temas adezyonu sağlayacak reseptör sayısında artışı, LFA-1 ve VLA-4 ise daha güçlü ve uzun süreli bağlanmayı sağlayarak göçün gerçekleşmesinde başlangıç aşamasını oluştururlar. Bundan başka, allerjik olmayan enflamatuvar reaksiyonlarda eozinofil birikimi sağlayan mekanizmanın, VCAM-1/VLA-4 etkileşimiyle gerçekleştiği bildirilmiştir. Ayrıca, kültür koşullarında eozinofillerin canlılığı üzerinde fibronektin VLA-4 yoluyla adezyonun etkili olduğu saptanmıştır (3,41).

VLA-5 reseptörü, T-hücrelerinin fibronektin ile adezyonunu da düzenleyerek, hem T-hücrelerinin çoğalmasında ve farklılaşmasında, hem de göçünde görev alır. Romatoid artritli hastalarda sinovial sıvı ve membran hücrelerinde bu integrenin tanımlanması, bu hastalığın patogenezinde hücre dışı matris proteinlerinin rol oynadığını düşündürmektedir (42).

VLA-6, ilk olarak insan trombositlerinde laminin reseptörü olarak tanımlanmıştır. Hasarlanmış bir damar duvarının subendotelial matrisine trombositlerin adezyonu hemostatik tıkaçın oluşmasının başlamasında önemli bir adımdır. Fibronektin, kollagen ve laminin trombosit adezyonunu destekleyen subendotelial matrisin üç büyük yapısıdır. Yakın zamanda, trombositlerin laminine adezyonunu yönlendiren reseptörün VLA-6 olduğu rapor edilmiştir (37).

İntegrinlerin diğer ligandları olan fibronektin ve vitronektin molekülleri; kollagen, elastin, kıkırdak proteoglikanları gibi matris proteinleri de lökositler arasındaki adezyondan sorumludur ve inflamasyonda önemli rolleri vardır (43). İntegrinler, temel gelişme unsurları olan embriyogenezis ve aynı zamanda matür organizmanın morfolojik homeostazında da önemli rol oynamaktadır. Ayrıca hücreler arası ilişkiler, konakçı savunması, immünite ve yara iyileşmesinde rol oynamaktadır. Artık bu gerçeklerden sonra integrinlerin inflamasyon patogenezinde lökositlerin inflamasyonlu bölgeye toplanmasında direk ya da kısmen rol oynadığı anlaşılmıştır (9).

B2 İntegrinler:

Lökositlerde bulunan integrin alt grubudur (CD11a,b,c/CD18) ve lökositlerin endotelde, diğer hücrelere ve partiküllere tutunmasını sağlarlar. Lökosit integrinleri olarak ta isimlendirilirler. Lökositlerdeki B2 integrinlerin biyolojik önemi insanlarda bu reseptör ailesinin kalıtsal eksikliğinin tanımlanmasıyla aydınlatılmış (Leukocyte Adhesion Deficiency; LAD). Bu hastalıkta, endoplazma retikulumu tarafından ortak CD18 (B2) zincirinin sentezindeki anormallikler nedeniyle lökositlerin bu üç heterodimeri tanıyamaması söz konusudur. Bu defekt, fagosit hücrelerin işlevlerinde hasara neden olur. Bu tip hastalar, erken yaşta kemik iliği nakli yapılmadığı takdirde tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle çocuk yaşlarda yitirilmektedir (2).

LFA-1 (Lymphocyte Function Antigen-1, CD11a/CD18): Daha sonra sentezi yapılan B2 integrinidir. Görevi daha çok lenfositler üzerinedir. Sitotoksik, T-lenfosit oluşturmak, Natural killer sitotoksitesi, antijen sunumu, lenfositlerin endotele adezyonunu sağlamada rolü vardır (44). LFA-1 reseptörü, antikor-bağımlı sitotoksitite, lökositlerin endotel hücrelerine, fibroblastlara ve epitelyal hücrelere bağlanması gibi birçok lökosit işlevinde gereklidir. Lenfosit resirkülasyonu ve inflamasyon bölgelerine lökositlerin göçünde önceden tartışıldığı gibi ilk basamak dolaşan hücre-endotel adezyonudur. Bu evrede VLA-4/VCAM-1, ELAM-1/endotel reseptör sistemlerinden başka LFA-1/ICAM-1,2 reseptör sisteminin de olaya katıldığı saptanmıştır (3,4,5).

Mac-1 (CD11b/CD18): Myeloid orjinli hücrelerden ilk sentezi yapılan B2 integrindir. C3b için reseptör rolü oynamakta ve endotel ya da diğer hücreler için lökosit adezyonu sağlamaktadır. Mac-1 reseptörü, myeloid hücrelerin diğer hücrelere ve kompleman aktivasyonu sonucunda ya da pıhtı oluşması sırasında ortaya çıkan çözülmez bileşkelere adezyonunu yönlendirir. Antikor blok lama çalışmaları granülositlerin inflamasyon bölgelerine göçünde bu reseptörün de işlevsel önemi olabileceğini göstermiştir (1,45).

CD11c/CD18 (gp 150.95): Bu grubun üçüncü üyesi olup tam olarak tanımlanamamıştır C3b için reseptör rolü saptanmıştır (46).

Lökositler üzerinde bulunan lökosit integrinleri, adezyon oluşumunda direkt rolü olmayan ancak hücrenin aktivasyonundan sonra adezyonda görev almaktadır. Bu durum B2 integrinler için adezyonu uyaran ikinci bir hipotezin doğmasına sebep olmuştur. Birincisi; sıklık hipotezidir. Hücre yüzeyindeki adezyondan sorumlu moleküllerinin sayısında artış oluşmasıyla uyarılmanın olduğu öne sürülmüştür. İkincisi ise; affinite hipotezidir. Artan adezyon affinitesi sonucunda B2 integrin yapısal değişiklik sonucu uyarılma olduğu vurgulanmıştır (46).

Son çalışmalar lökositlerin adezyona uğramasında rolü olan B2 integrin moleküllerinin CD18 bölgesi ile stoplazmik yapıları da uyardığı gösterilmiştir. İntegrinlerin aktivasyonu ile oluşan hücre içi sinyaller sinyal moleküllerinin fosforilasyonu veya integrinlerin sitoplazmik uzantıları yoluyla ya da her ikisinin birlikte uyarılması sonucu oluşabilmektedir (46).

Lökositlerdeki B2 integrin eksikliğinde tekrarlayıcı yaşamı tehdit eden düzeylerde şiddetli fungal veya bakteriyel enfeksiyonlara maruz kalmaktadır. Buda B2 integrinin konakçı defansındaki rolünün önemini vurgulamaktadır. 1970'li yıllarda nötrofillerin kemotaksisi ve fagositozunun eksik olduğu bir grup immünodefektif hastalık tanımlanmıştır. Hastalarda sürekli sebat eden lökosit ve inflamasyon bölgesinde lökosit birikiminde eksiklikle birlikte enfekte lezyonların olduğu bildirilmiştir (47,48). 1984 yılında ise bazı gruplarca yapılan çalışmalarda lökositlerde CD11a,b,c/CD18 kaybının olduğu ve sonucunda CD18 genetik defektinin bulunduğu belirtilmiştir. Bunun sonucunda lökositlerin endotel ya da diğer partiküllere adezyonunda kalıtsal bir defekt ortaya çıkmakta ve lökosit göçünün önlenmesi sonucu tekrarlayıcı ve ciddi enfeksiyonlar oluşmaktadır. Deney hayvanlarında oluşturulan akut respiratuar distress sendromu, reperfüzyon injürisi gibi akut inflamatuvar olaylarda integrin grubu adezyon moleküllerinin monoklonal antikorlarla inhibisyonu sonucunda lökositlere bağlı injürinin düzeldiği gözlenmiştir. Diğer potansiyel antiinflamatuvar ajanlar da lökosit B2 integrinlerin adezyon uyarılarını inhibe ederek inflamatuvar cevabı azaltmaktadır (49).

Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve şiddetli inflamasyon oluşturan diğer hastalıklara sahip kişilerin periferik kanlarında lökosit yüzeyinde CD11b/CD18 belirgin olarak artmıştır. Bu artışın izlen-

mesi dolaşımdaki komplemanlar (C5a) ile lökositlerin damar içi aktivasyonunu yansıtır ve artmış aktivasyon yanında benzer hücreler arası adezyonun da arttığı görülür. SLE'nin aktivitesi ile ilgili olarak CD11b/CD18'de dolaşımdaki nötrofillerde artar (50).

Romatizmal hastalıklarda B2 integrinler rolü hem inflamasyon başlamasında hem de antiinflamatuvar tedavi için hedef gösterilen reseptörler olup, bu konudaki çalışmalar yoğun bir şekilde sürmektedir. Birçok antiinflamatuvar ilacın etkisi adezyon esnasında kısmen artmış olan CD11b/CD18'in üzerinden olmaktadır. Adenozin, uyarılmış lökositlerdeki B2 integrinlerin adezyon etkisini inhibe eder ve böylece lökositlerin endotele adezyonunu önleyerek inflamasyonun azalmasına yol açar (49). Son zamanlarda metotreksat'ın hasara uğramış hücrelerden adenozin salınımını artırarak, antiinflamatuvar etki gösterip tespit edilmiştir. ATP'den türeyen bu metabolitlerin, lökositlerdeki B2 integrinlerin oluşturduğu adezyonu azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (51).

B3 İntegrinler

Sitoadezinler olarak adlandırılan bu grubun iki üyesi bulunmaktadır. gp IIb/IIIa glikoprotein kompleksinin kalıtsal eksikliği olan Glanzmann's trombosthenia'lı olgulardan elde edilen trombositler hücre dışı matriks elemanlarına bağlanamaz ve pıhtılaşma mekanizmalarında bozukluklara neden olur (1,52).

VNR (Vitronectin Receptor) Arg-Gly-Asp içeren vitronektin, Von Willebrand faktör, trombospondin, osteopontin, fibronektin ve laminin proteinlerinin reseptörü olarak işlev görür (1).

V. PROTEOGLİKANLAR

Proteoglikanlar büyük bir protein ailesi grubunu oluştururlar. Bu grup üyelerinin ortak özellikleri bir veya daha fazla sayıda glikozaminoglikan yan zincirleri aracılığıyla bulundukları hücrenin matriks proteinleri ve büyüme faktörleri dahil olmak üzere pek çok substrat ile etkileşmesine aracılık ederler. Günümüzde bu grup üyelerinden iki tanesi hücre adezyon molekülü olarak kabul edilir. Bunlar CD44 ve Sindekan'dır (34).

Sindekan özellikle olgun epitel hücrelerinde, kısmen de B lenfositlerinde bulunan bir hücre adezyon molekülüdür. Yapısında bulunan matrikse bağlanmasını ve stabilizasyonunu temin eder (34).

CD55 molekülü ise son derece geniş bir doku dağılımı gösteren bir diğer proteoglikan sınıfı adezyon molekülüdür. Beyinde, medüller timositlerde, matür T hücrelerinde, B hücrelerinde, monositlerde, eritrositlerde, fibroblastlarda, epitel hücrelerinde, endotel hücrelerinde, astrositlerde, keratinositlerde ve karsinoma hücre dizilerinde tespit edilmiştir. En yoğun olarak bulunduğu yer ise granülositler ve makrofajlardır (53,54).

CD44 molekülü çok sayıda hücre-hücre, hücre-matriks arası etkileşmede rolü olan çok sayıda ligandı bulunan, hücre içi ve dışı birtakım etkileşmelere katkıda

bulunan bir moleküldür. CD44 molekülü bir hücre yüzey hyalürünat reseptörüdür. Hyalürünat gözden eklem aralığına kadar pek çok dokuda bulunan lenfositlerdeki CD44 molekülü için ligand görevi yapan aynı zamanda serumda da bulunan ekstrasellüler matriks komponentidir. Sinovial sıvının viskoziteye başta olmak üzere özelliklerinin idamesi için önemli rol oynar (55).

CD44 molekülü multifonksiyonel bir hücre yüzey molekülüdür. Çok sayıda proinflamatuvar fonksiyona sahiptir. Diğer adezyon molekülüleri ile etkileşerek onların fonksiyonlarını düzenler. T hücresinin aktivasyonunu sağlar. T hücrelerinin monositlere adezyonunu ve T hücrelerinden IL-2 salınımını hızlandırır (53). Monositlerden, TNF ve IL-1 salınımını uyarır (56). Lenfositlerin HEV'e bağlanmasına aracılık eder (53,54). CD44 molekülünün bu fonksiyonlarının çoğu doğal ligandı olan hyalürünata bağlanarak yerine getirdiği düşünülmektedir. Lenfositlerin stromal hücre dizilerine ve kültüre edilmiş endotel hücre dizilerine adezyonun CD44'ün hyalürünata bağlanması ile olduğu gösterilmiştir. Lenfositlerin HEV'e adezyonunun ise CD44'ün hyalürünata bağlanması ile olmadığı düşünülmektedir. Monoklonal antikolar kullanılarak yapılan çalışmalarda molekülün hyalürünat bağlayan bölgesi ile HEV'e bağlanmayı sağlayan bölgesinin farklı olduğu anlaşılmıştır (54).

Vücut sıvılarında CD44 molekülünün de solubl formülü tespit edilmiştir. Solubl CD44 (sCD44) molekülünün sellüler orijini ise bilinmektedir. Kültür ortamında stimüle edildiklerinde granülositlerin ortama solubl CD44 saçtığı ve kültür ortamında tespit edilen bu sCD44 molekülünün özelliklerini serumda tespit edilen ile benzer olduğu tespit edilmiştir. sCD44 keratinosit ve karsinoma hücreleri kültür ortamında da tespit edilmiştir (54). Benzer şekilde romatoid artritli hastaların sinovial doku makrofaj ve lenfositlerinde osteoartritli ve travmatik artritli hastalara kıyasla daha yoğun CD44 molekülü bulunduğu gösterilmiştir (57,58).

Literatürde solubl CD44 molekülü ile ilgili klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Gua ve ark., mide ve kolon kanserlerinde serum solubl CD44 düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin tümör yayılımı ve metastazı ile paralellik gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (59).

CD44 molekülüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikoların bir kısmı T lenfositleri üzerinde inhibitör etki oluştururken bir kısmı da stümüle edici etki oluşturmaktadır (54). Stümüle edici grupta bulunan anti CD44 monoklonal antikolarının CD3/T hücre reseptörü (TCR) kompleksi aracılığıyla oluşmuş T lenfosit stimülasyonunu ve IL-2 üretimini arttırdıkları gözlenmiştir (60,61). Benzer şekilde hyalürünatın CD3/TCR kompleksi aracılığıyla uyarılmış T lenfosit yüzeyindeki CD44 molekülüne bağlanarak IL-2 salınımını artırdığı saptanmıştır (62).

KAYNAKLAR

1. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system Nature 1990;346(2):425-34.

2. Shimizu Y, Van Seventer GA, et al. Roles of adhesion molecules in the T-cell recognition. Fundamental similarities between four integrins on resting human T-cells (LFA-1, VLA-4, VLA-5, VLA-6) in expression, binding and costimulation. *Immunol Rev* 1990;114:109-43.
3. Ebisawa M, Bochner BS, et al. Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines. I. Role of endothelial and eosinophil adhesion molecules in IL-1 beta-induced transendothelial migration. *J Immunol* 1992;149(12):4021-8.
4. Van Seventer GA, Newman W, et al. Analysis of T cell stimulation by superantigen plus major histocompatibility complex class II molecules or by CD3 monoclonal antibody. Costimulation by purified adhesion ligands VCAM-1, ICAM-1, but not ELA-1. *J Exp Med* 1991;174(4):901-13.
5. Shimizu Y, Newman W, et al. Four molecular pathways of T-cell adhesion to endothelial cells: Roles of LFA-1, VCAM-1, and ELAM-1 and changes in pathway hierarchy under different activation conditions.
6. Watt SM, Thomas JA, et al. Adhesion receptors are differentially expressed on developing thymocytes and epithelium in human thymus. *Exp Hematol* 1992;20(9):1101-11.
7. Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). *Cell* 1987;51:813-9.
8. Smith CW, Marlin SD, et al. Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with intercellular adhesion molecule-1 in facilitating adherence and transendothelial migration of human neutrophils in vitro. *J Clin Invest* 1989;83:2008-17.
9. Lobb RR. Integrin-immunoglobulin superfamily interaction in endothelial-leukocyte adhesion. In: Harlan JM, Liu DY, (eds). *Adhesion. Its Role in Inflammatory Disease*. New York, WH Freeman, 1992;136-51.
10. Diamond MS, Staunton DE, et al. Binding of the integrin Mac-1 (CD11b-CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD54) and its regulation by glycosylation. *Cell* 1991;65:961-71.
11. Greve JM, Davis G, et al. The human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989;56:839-47.
12. Staunton DE, Dustin ML, et al. The arrangement of the immunoglobulin-like domains of ICAM-1 and the binding sites for LFA-1 and rhinovirus. *Cell* 1990;61:243-54.
13. Staunton DE, Merluzzi VJ, et al. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell* 1989;56:849-53.
14. Knudsen PJ, Dinarello CA, et al. Glucocorticoids inhibit transcriptional and post transcriptional expression of interleukin-1 in U-937 cells. *J Immunol* 1987;139:4129-34.
15. Zuckerman SH, Shelhaas J, et al. Differential regulations of lipopolysaccharide-induced interleukin 1 and tumor necrosis factor synthesis: effect of endogenous and exogenous glucocorticoids and the role of pituitary-adrenal axis. *Eur J Immunol* 1989;19:301-5.
16. Cronstein BN, Kimmel SC, et al. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of ELAM-1 and ICAM-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9991-5.
17. Molad Y, Retzman J, et al. A new mode of action for an old drug; colchicine decrease surface expression of adhesion molecules on both neutrophils (PMNs) and endothelium. *Arthritis Rheum* 1992;35(Suppl 9):S35.
18. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;251:788-91.
19. Freedman AS, Rhyhart K, et al. Stimulation of protein tyrosine phosphorylation in human B cells after ligation of the beta 1 integrin VLA-4. *J Immunol* 1993;150(5):1645-52.
20. Koch AE, Burrows JC, et al. Immunoclotting of endothelial and leukocyte adhesion molecules in human rheumatoid and osteoarthritic synovial tissues. *Lab Invest* 1991;64:313-20.
21. Koch AE, Turkiewicz W, et al. Soluble E-selectin in arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;69:29-35.
22. Morales-Ducet J, Wayner E, et al. Alpha-4/beta-1 integrin (VLA-4) ligand in arthritis. 1. Vascular cell adhesion molecule-1 expression in synovium and on fibroblast like synoviocytes. *J Immunol* 1992;149:1424-31.
23. Ishikawa H, Hirata S, et al. The role of adhesion molecules in synovial pannus formation in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1994;300:297-303.
24. Foxall C, Watson SR, et al. The three members of the selectin receptor family recognize a common carbohydrate epitope, the sialyl Lewis (x) oligosaccharide. *J Cell Biol* 1992;117:895-902.
25. Paulson JC. Selectin/carbohydrate-mediated adhesion of leukocytes. In: Harlan JM, Liu DY, eds. *Adhesion: Its role in inflammatory disease*. New York: WH Freeman, 1992:104-35.
26. Lasky LA. The homing receptor (LECAM-1/L-selectin). In: Harlan JM, Liu DY, eds. *Adhesion: Its role in inflammatory disease*. New York: WH Freeman, 1992:5-88.
27. Watson SR, Fennie C, et al. Neutrophil influx into an inflammatory site inhibited by soluble homing receptor-IgG chimera. *Nature* 1991;349:164-7.
28. Smith CW, Kishimoto O, et al. Chemotactic factors regulate lectin adhesion molecule 1 (LECAM-1) dependent neutrophil adhesion to cytokine-stimulated endothelial cells in vitro. *J Clin Invest* 1991;87:609-18.
29. Temery M, Swterler SJ, et al. Carbohydrate ligands for endothelial-leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:1138-42.
30. Salmi M, Jalkanen S. Regulation of lymphocyte traffic to mucosa-associated lymphatic tissues. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20(3):495-511.
31. Lorant DE, Topham MK, et al. Inflammatory roles of P-selectin. *J Clin Invest* 1993;92:559-70.
32. Patel KD, Zimmerman GA, et al. Oxygen radicals induce human endothelial cells to express GMP-140 and bind neutrophils. *J Cell Biol* 1991;112:749-54.
33. Saeland S, Duvert V et al. Distribution of surface-membrane molecules on bone marrow and cord blood CD34+hematopoietic cells. *Exp Hematol* 1992;20(1):24-33.
34. Ruoslahti E, Pterschbacher MD. New perspective in cell adhesion: RGD and integrins. *Science* 1987;238:491-7.
35. Vogel BE, Tarone G et al. A novel fibronectin receptor with an unexpected subunit composition (aVb1). *J Biol Chem* 1990;265(11):5934-7.
36. Shimizu Y, Shaw S. Lymphocyte adhesion mediated by VLA (Beta-1) integrins. *Chem Immunol* 1991;50:34-54.

37. Kawai Y, Handa M, et al. Role of membrane glycoproteins in the interaction of blood platelets with the vessel wall; the study on platelet adhesion to in vitro cultured subendothelial matrix. *Nippon Ketsueki Gakai Zasshi (abs)* 1989;52(8):1312-21.
38. Staquet MJ, Levadlet B, et al. Human epidermal Langerhans cell express beta-1 integrins that mediate their adhesion to laminin and fibronectin. *J Invest Dermatol* 1992;99(5):12s-14s.
39. Brodt P. Adhesion mechanism in lymphatic metastasis. *Cancer Metas Rev* 1991;10:23-32.
40. Anwar AR, Moqbel R, et al. Adhesion to fibronectin prolongs eosinophil survival. *J Exp Med* 1993;177(3):839-43.
41. Cronstein BN, Weissmann G. The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum* 1993;36(2):147-57.
42. Davignon D, Martz E, et al. Lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1): a surface antigen distinct from L_{yt}-2,3 that participates in T lymphocyte-mediated killing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:4535-9.
43. Sanchez-Madrid F, Nagy J, et al. A human leukocyte differential antigen family with distinct alpha subunits and a common beta subunit: the lymphocyte function-associated antigen (LFA-1) complement receptor (OKM1/Mac-1) and the p150,95 molecule. *J Exp Med* 1983;158:1785-803.
44. Buyon JP, Abramson SB, et al. Dissociation between increased surface expression of gp 165/95 and homotypic neutrophil aggregation. *J Immunol* 1988;140:3156-60.
45. Springer TA, Thompson WS, et al. Inherited deficiency of the Mac-1, LFA-1 and gp 150/95 glycoprotein family and its molecular basis. *J Exp Med* 1984;160:1901-18.
46. Anderson DC, Springer TA. Leukocyte adhesion deficiency: an inherited defect in the Mac-1 and p150/95 glycoproteins. *Annu Rev Med* 1987;38:175-94.
47. Cronstein BN, Levin RI, et al. Neutrophil adherence to endothelium is enhanced via adenosine A1 receptors and inhibited via adenosine A2 receptors. *J Immunol* 1992;148:2201-6.
48. Buyon JP, Shadick N, et al. Surface expression of gp 150/95, the complement receptor CR3, as a marker of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunopathol* 1988;46:141-9.
49. Cronstein BN, Eberle MA, et al. Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2441-5.
50. Garcia-Vcuna R, Humbria A, et al. VLA family in rheumatoid arthritis: Evidence for in vivo regulated adhesion of synovial fluid T cells to fibronectin through VLA-5 integrin. *Clin Exp Immunol* 1992;88(3):435-41.
51. Hynes RO. Integrins: A family of cell surface receptors. *Cell* 1987;48:549-54.
52. Arnaout MA. Cell Adhesion Molecules. Textbook of Rheumatology. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. 4th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal Sydney, Tokyo: WB Saunders Company, 1993:213-26.
53. Haynes BF, Telen MJ, Hale LP, Denning SM. CD44-A Molecule Involved in Leukocyte Adherence and T-Cell Activation. *Immunology Today* 1989;10(12):423-8.
54. Lesley J, Hyman R, Kincade PW. CD44 and its interaction with Extracellular Matrix. *Advances in Immunology* 1993;54:271-335.
55. Trelstad RL, Kemp PD. Matrix Glycoproteins and Proteoglycans. Textbook of Rheumatology. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. 4th ed. Philadelphia, 1993:35-57.
56. Webb DSA, Shimizu Y, Seventer GAV, Shaw S, Gerrard TL. LAF-3, CD44 and CD45: Physiologic Triggers of Human Monocyte TNF and IL-1 Release. *Science* 1990;249:1295-7.
57. Haynes BF, Hale LP, Patton KL, Martin ME, McCallum RM. Measurement of an Adhesion Molecule as an indicator of Inflammatory Disease Activity. *Arthritis and Rheumatism* 1991;34(11):1434-43.
58. Jonson BA, Haines GK, Harlow LA, Koch AE. Adhesion Molecule Expression in Human Synovial Tissue. *Arthritis and Rheumatism* 1993;36(2):137-46.
59. Guo JY, Liu G, Wang X, Jin D, Wu M, Ma J, Sy MS. Potential Use of Soluble CD44 in Serum as Indicator of Tumor Burden and Metastasis in Patients with Gastric or Colon Cancer. *Cancer Research* 1994;54:422-6.
60. Chong AS, Jiang XL, Scuderi P, Lamas M, Graf LH. ICAM-1 and LFA-3 Enhance the Ability of Anti-CD3 mAb to Stimulate Interferon Gamma Production in Interleukin-2 Activated T Cells. *Cancer Immunol-Immunother* 1994;39(2):127-34.
61. Rothman BL, Kennure N, Kelley KA, Katz M, Aune TM. Elevation of Intracellular CAMP in Human T Lymphocyte by an Anti CD44 mAb. *J Immunol* 1993;151(11):6036-46.
62. Galandrini R, Galluzzo E, Albi N, Grossi CE, Velardi A. Hyaluronate is Costimulatory for Human T Cell Effector Functions and Binds to CD44 on Activated T Cells. *J Immunol* 1994;153(1):21-31.