

Hücre Adezyon Molekülleri

INTERCELLULAR ADHESION MOLECULES

Özlem SAYGILI*, Füsün GÜLTEKİN**

* Araş.Gör.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar AD,
** Prof.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar AD, SİVAS

Özet

Bu yazıda bir hücrenin başka bir hücre veya ekstrasellüler matrisle ilişkisini sağlayan membran bağımlı proteinler olan hücre adezyon moleküllerinin çeşitlerinden, rol aldığı hastalıklardan bahsedilmiştir. Bu moleküller kanser gelişiminde, lökosit migrasyonunda, embriyonal gelişimde, endotel hasarında ve enflamasyonda da rol oynarlar. Bu nedenle konuyla ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelime: Hücre adezyon molekülleri

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:362-365

Summary

In this article; membrane-bound cell adhesion molecules which provide one cell to interact with another or extracellular matrix, their types and the diseases they are related with were described. These molecules are involved in carcinogenesis, leucocyte migration, embryogenesis, endothelial injury and inflammation. For this reason, the literature was reviewed.

Key Word: Cell adhesion molecules

T Klin J Med Sci 1999, 19:362-365

Hücre adezyon molekülleri (Cell adhesion molecules- CAM), bir hücrenin başka bir hücre veya ekstrasellüler matrisle ilişkisini sağlayan membran bağımlı proteinlerdir. Bu proteinler, hücrede transmembranöz olarak yer alırlar. Adezyon sırasında moleküllerin sayısı veya afiniteleri artar. Adezyon molekülleri ya hücre içinde granüller halinde depo edilip gerektiği zaman hızlıca hücre membranında yerini alır veya hücreler tarafından yeni baştan sentezlenirler. Bu moleküller kanser gelişiminde, lökosit migrasyonunda, embriyonal gelişimde, endotel hasarında ve enflamasyonda da rol oynarlar (1,2).

Rudloff ve arkadaşları, sağlıklı kişilerde değişik zamanlarda immunglobulin süper gen ailesinden olan solubl (Intercellular adhesion molecule-1) ICAM-1 düzeylerini çalışmışlar ve hücre adezyon moleküllerinin serum seviyelerinin gün

içinde değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir (3). Yapılan başka bir çalışmada da hücre adezyon moleküllerinin, egzersizle arttığı daha sonra normale geldiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada E selektin düzeylerinin egzersizden etkilenmediği saptanmıştır (4).

Hücre adezyon molekülleri dört grupta toplanmaktadır (Tablo 1).

- 1-İntegrinler
- 2-Selektinler
- 3-İmmunoglobulin süper gen ailesi
- 4-Kaderinler

İNTEGRİNLER: İlk defa Hynes tarafından bir hücrenin diğer bir hücreye entegre olmasını sağlayan moleküller olarak tanımlandığı bildirilmiştir (5). Hemen her hücrede bulunan integrinlerin α ünitesinin 12 ve β ünitesinin ise 8 alt grubu vardır. Bunlardan önemli olanlarından aşağıda kısaca bahsedilmiştir.

β_1 İntegrinler: Bunlara çok geç aktivasyon (very late activation=VLA) molekülleri denilmek-

Geliş Tarihi: 29.01.1999

Yazışma Adresi: Dr.Füsün GÜLTEKİN
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıklar AD, SİVAS

Tablo 1. Adezyon moleküllerinin sınıflandırılması

İNTEGRİNLER	SELEKTİNLER	İMMUNOGLOBULİN SÜPER GEN AİLESİ	KADERİNLER
β_1 İntegrinler	L-Selektin (lökosit)	ICAM-1	E-Kaderin (epitelyal)
β_2 İntegrinler	P-Selektin (Platelet)	ICAM-2	N-Kaderin (nöral)
β_3 İntegrinler	E-Selektin (endotel)	ICAM-3	P-Kaderin (plasental)
		VCAM-1	
		PECAM-1	
		MadCAM-1	
		LFA-2	
		LFA-3	
		NCAM-1	

tedir. En sık görülen integrinlerden olup, hücrelerin ekstrasellüler matrikse bağlanmasıyla ilişkilidirler. VLA molekülünün alfa zinciri altı alt gruba ayrılır.

β_2 İntegrinler: Lökosit adezyonundan sorumlu olup lökositlerin, endotel veya diğer immün hücrelere bağlanmasından sorumludurlar. β_2 integrinin LFA-1 (lymphocyte function associated molecule-1), Mac-1 ve p 150/95 olarak bilinen üç heterodimeri mevcuttur. LFA-1 lökositlerde, Mac-1 Myeloid kökenli hücrelerde ve p 150/95 ise doku makrofajlarında yüksek oranlarda bulunur.

β_3 İntegrinler: Sitoadezinler olarak da bilinirler. β_3 İntegrinler, inflamatuvar alanlarda ve vasküler hasarın olduğu bölgelerde trombosit ve nötrofillerin etkileşimi ile ilişkilidirler. β_3 İntegrinlerin glikoprotein 26/3a kompleksi içerenleri megakaryosit ve trombositlerde, vitronektin reseptörü içerenleri ise mezenşim hücrelerinin çoğunda bulunurlar.

SELEKTİNLER: E-selektin, P- selektin ve L- selektin olmak üzere üç tipi mevcuttur. E-Selektin endotel, P-selektin platelet ve L- selektin de lökositler üzerinde bulunur. Selektinler; lektin bölgesi, epitelyal growth faktöre benzer bir bölge ve kompleman regülatuar protein benzeri modüllerden oluşmuşlardır.

E-Selektin; endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunur, lökositlerin gevşek olarak endotele tutunmasını sağlar. Ayrıca sadece tümör hücrelerinden açığa çıkan sialyl Lewis A molekülünü de tanımaktadır. Bu da kanser metastazlarından sorumlu tutulmaktadır (2,5).

P-selektin; trombosit ve endotel hücrelerinde bulunur. E- selektinle birlikte lökositlerin endotel üzerine gevşek olarak tutunmalarını sağlar (2).

L-selektin; lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil ve natural killer hücreleri üzerinde bulunur. Nötrofillerin enflamasyon bölgesine toplanması için gerekli rolling (yuvarlanma) safhasından sorumludur. L-selektinin diğer selektinlerden farkı, hücre aktive olduktan sonra diğer selektinlerden daha hızlı bir şekilde hücre membranında yer almazdır.

İMMÜNOGLOBULİN SÜPER GEN AİLESİ: Bu ailenin tüm üyeleri vasküler endotelde bulunur. ICAM-1'in beş ekstrasellüler, VCAM-1'in (vascular cell adhesion molecule-1) altı ekstrasellüler alt grubu vardır. Mad CAM-1 (mukoza lenf nodlarında bulunur) ise immunoglobuline benzer alt grupları olan karma bir moleküldür (1). Bunlar lökosit integrin adezyon reseptörlerinin ligandı olarak görev yaparlar. Antijen tanıma, kompleman bağlama ve hücre adezyon fonksiyonlarını sağlarlar (2). Bu grubun diğer üyeleri PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1) ve NCAM-1 (neural cell adhesion molecule-1) olarak bilinir.

KADERİNLER: Bunlar glikoprotein yapısında, kalsiyum bağımlı, transmembranöz hücre adezyon molekülleridir. Embriyogenez ve morfogenezde rol oynarlar. Kaderinler, E- kaderin, P- kaderin ve N-kaderin olmak üzere üç alt gruba ayrılır. E-kaderin epitel hücreleri üzerinde bulunur, bunların kaybolması normal hücre-hücre bütünlüğünün bozulmasına sebep olur. P- kaderin plasenta ve epitelde, N-kaderin ise nöronlarda ve

lenste bulunur. Nöronların gelişiminde rol oynarlar.

Hücre adezyon molekülleri inflamasyon, lenfosit homing, immun yanıt, allerjik inflamasyon, astım, tromboz, anjiyogenez ve yara iyileşmesi, iskemi, reperfüzyon hasarı ve şok, ateroskleroz, kolajen doku hastalıkları, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, tümör büyümesi ve metastaz, transplantasyon, rejeksiyon ve greft versus host hastalığı, diyabetes mellitus gibi birçok olayda rol oynarlar (4).

Nötrofillerin inflamasyon bölgesine toplanmaları için gerekli olan nötrofil-endoel adezyonunun erken safhasına rolling (yuvarlanma) dönemi denir. İnflamasyonun başlangıcında endotoksinler, aktif makrofajların salgıladıkları TNF α , C_{3a}, C_{5a}, histamin ve trombin endotelde aktive eder (6). Aktive olmuş endotelde E ve P selektin, nötrofil yüzeylerinde ise L-Selektin ve sialyl Lewis X ortaya çıkar. L-Selektin ve sialyl Lewis X, E ve P-selektine bağlanırlar. Bu bağlanma ile endotel daha da aktif hale gelir. Buradan da IL-8 ve PAF salınım gevşek nötrofilleri etkiler ve nötrofil yüzeyinde LFA-1 artar. Endotelde de ICAM-1 ortaya çıkar. Bunlar birbirlerine sıkı bir şekilde bağlanırken nötrofil dokuya girer. Dokuda β_1 integrinlerle karşılaşılır. Mononükleer hücrelerden VLA-4 açığa çıkarken endotelde ise VCAM-1 açığa çıkar. Böylece inflamasyon başlar.

Lenfositlerin kan, doku ve lenfatik kanallardaki göçüne lenfosit homing denir. Timustan yeni ayrılan lenfositler ise nativdir. Nativ hücreler lenf nodlarına göç ederlerken, bellek T hücreleri de nonlenfoid dokulara göç ederler (6). İnflamasyonun varlığında hücre göçü artar ve seçicilik azalır. Bunun sonucunda lenfosit homingi sağlayan bazı moleküller endotelden salgılanır ve inflamasyon bölgelerine lenfosit göçü olur.

Ohashi ve arkadaşları, Anti-E selektin ve anti ICAM-1 antikörlerinin bronş obstrüksiyon yanıtını önlediğini bildirmiştir (7-10).

Trombositler, normal damar duvarıyla etkileşim göstermezler. Ancak bir hasar olunca spesifik adezyon molekülleri aracılığıyla subendotelial yan elemanlara bağlanırlar. P-selektin, β_1 ve β_2 integ-

rinler, CD31 ve bir trombospondin reseptörü olan CD36 salgılayan trombositler fibronektin, fibrinogen, von Willebrand faktör (VWF) ve trombospondine bağlanırlar.

Hemostatik tıkaçın oluşması için önce musin yapısında bir trombosit adezyon molekülü olan glikoprotein 16/9'un endotelial VWF ile bağlanması gerekir. Bunun sonucunda glikoprotein 2b/3a aktive olur ve trombosit agresyonu başlar.

Aterosklerozla ilişkili olan LDL, lokosit ve endotel üzerine etki yaparak adezyon moleküllerinin fonksiyonlarını artırır. Lokositlerdeki CD116, CD8 ve endotelial E-selektin, endoteldeki mononükleer fagositleri etkileyerek ve düz kas hücrelerindeki ICAM-1 salınımını artırarak ateroskleroz gelişiminde rol oynarlar.

Yapılan çalışmalarda, HDL düşüşü ile trigliseritlerin ve serum VCAM-1 düzeylerinin arttığı, ancak balık yağı ile HDL düşüşünün engellenebildiği gösterilmiştir (11,12).

De Caterina ve arkadaşları da VCAM-1 artışının aterosklerozla korelasyon gösterdiğini, bunun endotel aktivasyonunun *in vivo* belirleyicisi olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (13).

Esansiyel hipertansiyonda solubl intersellüler adezyon moleküllerinin arttığı ve bunların anti-hipertansiflerle azalabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (14,15).

Romatoid artritli hastalarda methotrexate tedavisinin, serum VCAM-1 ve E-selektin düzeylerini azalttığı, diskoid lupusta ise E-selektin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (16,17).

Helicobacter pylori enfeksiyonuna bağlı kronik gastritlerde, aktif membranöz glomerulonefritte, gastrik kanserlerde, akut myeloblastik lösemide, transplantasyon sonrası erken dönemdeki greft rejeksiyonlarında ve diyabetes mellitusta adezyon moleküllerinin arttığı bildirilmiştir (18-27).

Sonuç olarak, adezyon moleküllerinin birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı, daha iyi anlaşılması ile hastalıkların tedavisinde ilerleme kaydedilebileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Feldmann M. Intercellular adhesion molecules, Eds; Roitt I, Brastaffl J, Male D. Immunology. Barcelona Mosby; 1996: 143-5.
2. Haznedaroğlu IC, Benekli M. Adezyon molekülleri. Türk Hematoloji- Onkoloji Dergisi 1998; 4(8):252-4.
3. Rudloff S, Kunz C. Variations of intercellular adhesion molecules. EUR J Med Res 1995; 1(13):171-2.
4. Rahman J, Meilsp J. Dynamic exercise leads an to increase in circulating ICAM-1 further evidence per adrenergic modulation of cell adhesion. Brain.Benav--Immun 1997; 11(4):343-51.
5. Önder M R, Nalbantgil I. Hücre adezyon molekülleri Endotel ve fonksiyonları. Bristol-Myers Squibb 1997; 33-44.
6. Aydınтуğ O. Hücre adezyon molekülleri. Güncel Gastroenteroloji 1998 2(11):128-34.
7. Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, et al. Clinical role of soluble adhesion molecules during immunotherapy for perennial allergic rhinitis. Arch-Otolaryngol-Head-Neck-Sırg 1998; 124(1):41-85.
8. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. Science 1990; 247:456-9.
9. Gundel RH, Wegner CD, Torcellini CA, et al. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 mediates anigen-induced acute airway inflammation and late-phase airway obstruction in monkeys. J Clin Invest 1991; 88:1407-11.
10. Nakajima H, Sano H, Nishimura T, et al. Role of vascular cell adhesion molecule 1/ very late activation antigen 4 and intercellular adhesion molecule 1/ lymphocyte function-associated antigen 1 interactions in antigen- induced eosinophil and T cell recruitment into the tissue. J Exp Med. 1994; 179(4):1145-54.
11. Margaron P, Sorrenti R, Levy JG. Photodynamic therapy inhibits cell adhesion without altering integrin expression. Biochim Biophys Acta 1997; 1359(3):200-10.
12. Abe Y, EI-Masri B, Kimball-KT, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18(5): 723-31.
13. De-Caterina, R, Basta G, Iazzerini G, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17(i 1):264-54.
14. De -Souza CA, Dengel DR. Elevated levels circulating cell adhesion molecules in complicated essential hypertension A.M.J Hypertens. 1997;10 (12 Pt 1) 1335-41.
15. Comicini, L, Garbin V, Frattu P, et al. Lacidigine inhibits the activation of the transcriotion factor NF-Kappa B and the expression of adhesion molecules induced by pro-oxidant signals on endothelial cells. A.M.J Hypertens 1997; 15(12Pt2):1633-40.
16. Dolhain RJ, Tak PP, Dijkmans BA, et al. Methotrexate reduces inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with reumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1998; 37(5):502-8.
17. Nyberg F, Acevedo F, Stephansson E. Different patterns of soluble adhesion molecules in systemic and cutaneous lupus erythematosus. Exp -Dermatology 1997; 6(5): 230-5.
18. Coll-Vinent B, Cebrian M, Cid MC, et al. Dynamic pattern of endothelial cell adhesion molecule expression in muscle and perineural vessels from patients with classic polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 1998; 41(3):435-44.
19. Higuchi K, Arakawa T, Uchida T, et al. In situ expression of cell adhesion molecules in chronic gastritis with Helicobacter pylori infection. J Clin Gastroenterol 1997; 25 Suppl 1:5215-21.
20. Honkanen E, Von-Willebrand E, Teppo AM, et al. Adhesion molecules and urinary tumor necrosis factor-alpha in idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int 1998; 53(4):909-17.
21. Yoo NC; Chung HC, Park JO, et al. Synchronous elevation of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule- 1 (VCAM-1) correlates with gastric cancer progression. Yonsei Med J 1998; 39(1):27-36.
22. Thomas X, Anglaret B, Campos L, et al. Expression of beta I- Integrins and pseudo-Immunoglobulins on acute promyelocytic leukemia cells and its modifications during in vitro differentiation. Leuk Res 1998; 22 (1):61-8.
23. Navarro VJ, Silver D, Langnas AN, et al. A pilot study of soluble adhesion molecules as surrogate markers for acute liver allograft rejection. Transplantation 1998; 65 (1):126-30.
24. Brand M, Derner G, Boeke K, et al. Anti-rejection prophylaxis by blocking selectin dependent cell adhesion after rat allogenic and xenogenic transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12(5):781-6.
25. Bannan, S, Mansfield MW, Grant PJ. Soluble vascular cell adhesion molecule-I and E-selectin levels in relation to vascular risk factors and to E-selectin genotype in the first degree relatives of NIDDM patients and in NIDDM patients. Diabetologia 1998; 41(4):460-6.
26. Jude EB, Abbott CA, Young, MJ, et al. The potential role of cell adhesion molecules in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetologia 1998; 41(3):330-6.
27. Gibson JL, Lyall, F, Boswell F, et al. Circulating cell adhesion molecule concentrations in diabetic women during pregnancy. Obstet Gynecol 1997; 90(6):874-9.