

# Adhezyon Molekülleri ve İnflamatuvar Akciğer Hastalıkları

## ADHESION MOLECULES AND INFLAMMATORY PULMONARY DISEASES

Fusun ERDEM\*, Doğanay ALPER\*\*

\* Arş.Gör.Dr.Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD,

\*\*Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD, ANKARA

İnflamatuvar yanıtın gelişebilmesi dokudaki hücrelerin dolaşımdaki efektör hücrelerle etkileşimlerine bağlıdır. Bu etkileşim çözünebilir mediatörler (sitokinler ve kemoatraktanlar) ve hücre- hücre adhezyonuyla olur (1).

İn vivo olarak çözünebilir mediatörlerin adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu değiştirebildiği, hücre adhezyonunun da bu mediatörlerin salınımına neden olduğu gösterilmiştir (2). Lökositlerin vasküler lümeninden dokuya geçişleri en az üç basamaktan oluşan ve adhezyon molekülleri gerektiren olaylar serisidir:

1- Lökosit adhezyon molekülleri geçici ve geri dönüşümlü olarak endotel hücreler üzerindeki spesifik ligandlara bağlanır. Bu, postkapiller venüllerdeki endotel boyunca lökositin yavaşlamasıyla son bulur.

2- Lökosit ya da endotel hücre aktive olur. Çözünebilir bir mediatöre bağlı olarak adhezyon molekül tipleri değişir ve yeni gündeme gelen indüklenebilir adhezyon molekülleri eksprese olur (ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1) ya da adhezyon molekül aktivitesi artar. Bu aşamada İntegrin module edici faktör, fosforilasyon ve integrin formasyonunda katyona bağlı değişiklikler rol oynar.

3- Lökositler ya da endotel hücreler üzerindeki aktive olmuş moleküller arasında sıkı bir adhezyon oluşur. Lökosit endotel yüzeyden geçerek ekstrasellüler matrikse doğru yola çıkar.

İnflamatuvar yanıt lökositlerin post-kapiller venüler endotelinden selektinlerle düzenlenen geçişiyle başlar (1, 3).

### İNFLAMATUVAR AKCİĞER HASTALIKLARI

İnflamatuvar akciğer hastalıklarında üç önemli bulgu vardır:

1- Lökosit infiltrasyonu

2- akciğer doku hasarı

3- fonksiyon bozukluğu

İnflamasyon, hücre ve mediatörler aracılığıyla gerçekleşen etkileşimler nedeniyle end-organ hasarı ve parçalanmasıyla son bulan kompleks bir olaydır. Tetikleme, sinyal, migrasyon, inflamatuvar hücre aktivasyonu, doku hasarı ve resolüsyon gibi altı spesifik basamaktan oluşur (4, 5).

### 1-ASTMA

Astmatik inflamasyonda adhezyon moleküllerinin önemi ile ilgili bilgiler Ascaris- allerjik maymun modeline dayanmaktadır. Kronik inflamasyonu olan allerjik maymunlara allerjen verilmesi sonrasında metakolin duyarlılığı, eozinofil akışı ve bronş epitelinde ICAM-1 ekspresyonunda artış olduğu ve ICAM-1'e yönelik monoklonal antikor olan R6-5 verilmesi sonrasında maruziyete bağlı bu değişikliklerin kaybolduğu gözlenmiş, normal maymunlara ascaris antijeni verilerek oluşturulan akut maruziyet modelinde ise bronş epitelinde ELAM-1 ekspresyonunda, nötrofil akışı ve havayolu rezistansında artış gözlenmiş, ELAM-1'e yönelik CL-2 adlı monoklonal antikor kullanılmasıyla yine mevcut bulgularda gerileme saptanmıştır. Bu modelde, adhezyon moleküllerinin aktive eozinofil akışına etkili olduğu, ancak mevcut eozinofillere etkisinin olmadığı da gösterilmiştir (6).

Astma inflamatuvar akciğer hastalıkları için bir prototiptir. Lökositlerin kandan inflamasyonun olduğu havayollarına gelişleri dört basamakta gerçekleşir. Her basamakta farklı adhezyon molekülleri ve ligandlar kullanılır. İn vitro çalışmalar insan umbilikal ven endotel hücrelerinde yapılmıştır.

1-Nötrofillerin marjinasyonunda MEL-14, ELAM-1, LFA-1 ve ICAM-1 rol alır.

2- Nötrofilin kemoatraktanla karşılaşmasından sonra, MAC-1 aktive olarak ve ICAM-1'e bağlanarak transendotelial migrasyonu sağlar.

3-Diapedezden sonra, lökositler ekstrasvasküler dokudan inflamasyonun olduğu yere doğru hareket ederler. Bu aşamada lökositlerdeki VLA grubu adhezyon molekülleri doku matriks komponentleri ile ilişki içindedir.

Geliş Tarihi: 21.01.1997

Yazışma Adresi: Dr. Fusun ERDEM  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD,  
Cebeci - ANKARA

4-Nötrofiller immün-inflamatuvar yanıtta yer alabilmek için aktive olmalıdır. Havayolu epitelinin basilateral yüzünde ICAM-1 ekspresyonu olur ve fibronektin salınarak, lökositlerin havayolu epitelinin hemen altında toplanmasını sağlar (5,7).

ICAM-1'in inflamasyon patogeneğinde oldukça önemli olduğu ve kronik bronşit, amfizem ve idiopatik pulmoner fibrozisde de rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Wegner ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anti-ICAM-1 ve glukokortikoidlerin birlikte kullanımlarının havayolunun kronik inflamasyonunda etkili olacağı ve ciddi astımda hiperreaktiviteyi azaltabileceği gösterilmiştir (7). Manolitsas ve arkadaşları ICAM-1 ekspresyonunun astmatik olgularda anlamlı olarak yüksek bulunduğunu, Vignola ve arkadaşları ise astmada HLA-DR ve ICAM-1 ekspresyonunun bronş epitel hücrelerinde oldukça yoğun olduğunu ileri sürmüşlerdir (6, 8). Chihara ve arkadaşları ise bronşial astımlı olguların balgamlarında çözünebilir ICAM-1 varlığını ve bunun astmatik inflamasyonun göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (9).

## 2- AKCİĞER KANSERİ

Hücrelerin birleşerek dokuları oluşturmaları ve doku bütünlüğünün devam etmesi, hücrelerin birbiriyle ve ekstrasellüler matrisle olan etkileşimlerine bağlıdır. İntegrinler bu olaylarda oldukça önemli rol oynarlar. İntersellüler bağlantıların bozulması ya da hücrelerin bazal membranla olan ilişkilerindeki değişiklikler malignitelerde sıklıkla görülür.(10) İntegrinlerin malign transformasyonda çok önemli rol oynadıkları gösterilmiştir.

Tümör invazivliğiyle integrinler arasındaki bağlantı oldukça komplekstir. Osteosarkoma hücrelerinde a5b1 fibronektin reseptör ekspresyonu arttığında invazif potansiyel in vitro olarak kaybolurken, a2b1 hücreleriyle transfekte edilen rabdomiyosarkoma hücrelerinin metastaz eğiliminin arttığı; deri, kolon, meme ve akciğerin az differansiyel karsinomlarında integrin ekspresyonunun normal epitelden daha az olduğu gösterilmiştir. Tsujisaki ve arkadaşları malign hastalarda ICAM-1 ekspresyonunu benign hastalardan ve sağlıklı bireylerden daha yüksek bulmuşlardır.

Serum ICAM-1 düzeyinin malign hastalarda tümör kitlesini göstermede anlamlı olabileceği düşünülmektedir; çünkü ICAM-1 düzeyleri, özellikle malign hastalıklarda organizmanın malign hücrelere olan immün yanıtını göstermede önemlidir. ICAM-1 inflamatuvar hücrelerin yanısıra tümör hücreleri ve tümöre immünoaktivitesi olan hücreler tarafından da salgılanmaktadır. Dolaşımda bulunan ICAM-1 sitotoksik T-hücreleri ve Natural Killer hücrelerinin tümör hücrelerine tutunmasını önlemektedir, bu da kanserli hücrelerin organizmanın immün yanıtından kurtulabilmesinin önemli bir nedeni olarak gösterilmektedir.(10, 11) Scharadt ve arkadaşları farklı histopatolojik tiplerdeki akciğer kanserlerinde ICAM-1 ekspresyonuna bakmışlar ve 12 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastanın 10'unda yüksek ICAM-1 düzeyi saptamışlardır. Büyük hücreli karsinom en yüksek ICAM-1 düzeyi ile dikkati çekmiştir. Bu özellik, az differansiyel

oluşu, skuamöz ve glandüler maturasyon içermemesi ve nöroendokrin özellik taşıyabilmesiyle açıklanmıştır. Sonuçlar Natali, Vanky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarla uyumludur.(12)

## 3- TÜBERKÜLOZ

Tüberkülozun klinik bulguları etkene olan sellüler immün yanıtın bir sonucudur.Tüberküllerde monosit, makrofaj, lenfosit ve polimorfonükleer lökosit birikimi mevcuttur. Şu anda yaygın olan görüşe göre, bu hücrelerin dokulara migrasyonu lenfositlerin yüzeyindeki adhezyon molekülleriyle, endotel ya da diğer hücrelerdeki sitokinle indüklenmiş ligandların birbirleriyle interaksyonunun bir sonucudur.Havayollarında tüberküloz basilinin bulunması nötrofil ve monositlerin hücumuna yol açar.Duyarlı kişilerde, hızlı doku nekrozu gelişir (13).

Lai ve arkadaşları aktif tüberkülozda ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. ICAM-1 hücrelerin vasküler endotele bağlanmasını sağlar, VCAM-1 lenfosit ve monosit birikiminden sorumludur, E-Selektin ise nötrofillerin toplanmasında etkilidir. Serum VCAM-1 düzeyi, tedavisi henüz tamamlanmış olgularda yüksek olarak saptanmış ve bu olgularda görülen lenfositik alveolitten sorumlu olduğu düşünülmüştür (14,15).

## 4- SARKOİDOZ

Pulmoner sarkoidoz, mononükleer hücre alveoliti ve non-kazeifiye granulomlarla seyreden, bazı olgularda interstisyel fibrozise yol açan, sebebi bilinmeyen, aktive olmuş makrofajların ve CD 4 pozitif lenfositlerin yer aldığı bir inflamasyondur. Makrofajlar sitokinlerin, reaktif oksijen metabolitlerinin ve proteazların salınımından sorumludur. Sarkoidozlu olgularda alveoler makrofajlar antijen presente eden hücreler olarak görev yaparlar ve antijenin otolog T- lenfositlere sunulmasını sağlarlar. (16, 17) Sarkoidozlu olguların alveoler makrofajlarının süpernatantında artmış TNFa aktivitesi saptanmış; böylece ICAM-1 ekspresyonunun otokrin yolla regüle edildiği ileri sürülmüştür. Artmış ICAM-1 ekspresyonunun hastalık aktivitesinin de bir göstergesi olduğu iddia edilmektedir; ancak artmış ICAM-1 ekspresyonunun mononükleer hücre alveolitinin erken dönemindeki bir olay ya da pulmoner kompartmandaki makrofaj ve lenfositlerin uygunsuz sitokin salmalarının bir sonucu olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır (18). Shijubo ve arkadaşları aktif pulmoner sarkoidozlu olgularda bronkoalveoler lavajda (BAL) artmış ICAM-1 düzeyleri saptarken, serum düzeylerinde anlamlı değişiklik gösterememişlerdir (18-21).

## 5- İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF)

İnterstisyum ve alveoler alanda immün ve inflamatuvar hücrelerin birikmesi (alveolit) parankim hasarı ve takip eden fibrozisin nedeni olarak gösterilmektedir. İPF'li hastaların BAL'larında makrofaj ve nötrofil sayısı oldukça fazladır. Lokal oluşmuş immün komplekslerle alveoler makrofajların aktive edilmesi inflamatuvar olayların başlangıcıdır. Shijubo ve arkadaşları İPF'li hasta-

ların dolaşımında ICAM-1 ekspresyonunun oldukça yüksek olduğunu, ancak BAL sıvılarında ICAM-1 saptanmadığını bildirmişlerdir. İPF'de serum ICAM-1 yüksekliğinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte sitokin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. İPF'li hastaların BAL'larında ICAM-1'in düşük olması, alveoler boşlukta sitokin düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir. Ancak interstisyel fibrozis, alveoler yapıların kollapse ve bal peteği oluşumu nedeniyle BAL'ın alveoler değişiklikleri tam olarak yansıtamayabileceği de öne sürülmektedir (18,22-24).

### 6- EKSTRENEK ALLERJİK ALVEOLİT (EAA)

EAA, organik tozların inhalasyonu ile indüklenen inflamatuvar bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Histopatolojik olarak mononükleer hücre infiltrasyonu ve granuloma formasyonu mevcuttur. Presipitan immünoglobulin G'lerle oluşan immünokompleksler allerjen maruziyetinin göstergesidir.

Lökositlerin birbirleriyle ve diğer inflamatuvar hücrelerle olan ilişkileri LFA-1 ve ICAM-1 gibi adhezyon molekülleriyle düzenlenir. Pforte ve arkadaşları EAA'lı hastaların serum ve BAL hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonuna bakarak, alveoler makrofajlarda oldukça yüksek ICAM-1 pozitifliği saptamışlardır (16,19).

### 7- ERİŞKİN RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU (ARDS)

ARDS, alveolokapiller membrana fiziksel ya da kimyasal bir hasarla başlar. Hasar sonucunda artan permeabiliteye bağlı pulmoner ödem ve akut inflamatuvar değişiklikler oluşur, bir kaç saat içinde makrofajlar sitokin salgılamaya başlarlar. Lo ve arkadaşları Guinea pig akciğerlerini TNFa içeren Ringer-albumin solüsyonu ile 90 dakika perfüze ederek, PMN sekestrasyonu, myeloperoksidaz aktivitesi ve anti-adhezyon moleküler monoklonal antikorlar kullanarak adhezyon moleküllerinin ARDS'deki rollerini araştırmışlar ve çalışmalarında TNFa ile prestimülasyonun PMN sekestrasyonuna, artmış akciğer vasküler permeabilitesine ve artmış sıvı içeriğine yol açtığını göstermişlerdir (25). PMN sekestrasyonunun, ICAM-1'in PMN CD18 integrin ile adhezyonunun bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir. CD18'le adhezyona giren diğer ligandların da olayda etkisi olduğu düşünülmektedir; çünkü anti-CD 18 monoklonal antikor nötrofil akımını tümü ile inhibe ederken, anti-ICAM-1 monoklonal antikor % 58'lik bir düşüş sağlamıştır (26, 27).

### 8- WEGENER GRANÜLOMATOZİSİ

Wegener granülomatozisi (WG) granüloma oluşumu ile giden primer vaskülitik bir patolojidir. Tedavi edilmezse lokal granülomatoz formdan, yüksek ANCA düzeyi ile giden generalize forma dönüşebilir. Aktive olmuş nötrofiller endotel hücreleri parçalayabilirler ve ANCA pozitif vaskülitlerin patogenezinde önemli rol oynarlar. Spesifik patojen gösterilemediğinden otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir. Zayıf bir HLA B8 ve DR2 birlikteliği bu

düşünceyi desteklemektedir. Bu hastalarda ICAM-1 ve LFA-3'ün yüksek olduğu gösterilmiştir (28). Hauschild ve arkadaşları tarafından generalize WG'lu olgularda serum ICAM-1 düzeyinin çok yüksek olduğu saptanmış, immünosupresif tedavi sonrası remisyonda ise ICAM-1 düzeyinde belirgin düşüş gözlenmiştir. Böylece serum ICAM-1 düzeylerinin hastalık aktivitesini gösterdiği sonucuna varılmıştır (29).

Adhezyon molekülleri ve klinikteki önemleri ile ilgili olarak son zamanlarda birçok çalışmalar yapılmıştır. Böylelikle hastalıkların patogenezi ve tedavileri konusunda daha sağlıklı değerlendirmeler mümkün olabilmektedir; ancak bu konuda daha kapsamlı prospektif klinik çalışmalar yapılması gereklidir.

### KAYNAKLAR

1. Strieter RM, Lukacs NW, Standiford TJ, Kunkel SL. Cytokines and lung inflammation: mechanisms of neutrophil recruitment to the lung. *Thorax* 1993; 48:765-69.
2. Harlan JM. Leukocyte- Endothelial Interactions. *Blood* 1985; 65: 513-25.
3. MacNee W, Selby C. Neutrophil traffic in the lungs:role of haemodynamics, cell adhesion, and deformability. *Thorax* 1993; 48: 79-88.
4. Pilewski JM, Albelda SM. Adhesion Molecules in the Lung. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 31-37.
5. Wegner CD. Adhesion Molecules and İnflammatory Lung Disease. Fishman AP. Update: Pulmonary Diseases and Disorders. McGraw- Hill, Inc. 1992: 125-34.
6. Manolitsas ND, Trigg CJ, McAulay AE, Wang JH, Jordan SE, D'Ardenne AJ, Davies RJ. The expression of intercellular adhesion molecule-1 and the b1- integrins in asthma. *Eur Respir J*, 1994; 7: 1439-44.
7. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. İntecellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) in the Pathogenesis of Astma. *Science* 1990; 247: 456-59.
8. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, Bousquet J, Paul-Lacoste P, Michel FB, Godard P, HLA-DR and ICAM-1 Expression on Bronchial Epithelial Cells in Astma and Chronic Bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148:689-94.
9. Chihara J, Yamamoto T, Kurachi D, Nakajima S. Soluble ICAM-1 in sputum of patients with bronchial asthma. *The Lancet* 1994; 343: 1108.
10. Damjanovich L, Albelda SM, Mette SA, Buck CA. Distribution of Integrin Cell Adhesion Receptors in Normal and Malignant Lung Tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6: 197-206.
11. Tsujisaki M, Imai K, Hirata H, Hanzawa Y, Masuya J, Nakano T, Sugiyama T, Matsui M, Hinoda Y, Yachi A. Detection of circulating intercellular adhesion molecule-1 antigen in malignant diseases. *Clin exp Immunol* 1991; 85:3-8
12. Schardt C, Heymanns J, Schardt C, Rotsch M, Havemann K. Differential Expression of the Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) in Lung Cancer Cell Lines of Various Histological Types. *Eur J Cancer* 1993; 16: 2250-55.
13. Sharma SK, Pande JN, Singh YN, Verma K, Kathait SS, Khare SD, Malaviya AN. Pulmonary Function and Immunologic Abnormalities in Miliary Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1167-71.
14. Lai CKV, Wong KC, ChanCHS, Ho SS, Chung SY, Haskard

- DO, Lai KN. Circulating adhesion molecules in tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 1993, 94: 522-526
15. Shijubo N, Imai K, Nakanishi N, Yachi A, Abe S. Elevated Concentrations of Circulating ICAM-1 in Far Advanced and Miliary Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148 .1298-301.
16. Seth R, Raymond FD, Makgoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms . diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *The Lancet* 1991, 338: 83-84.
17. Mitchell DN, Scadding JG. Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1974, 110: 774-802.
18. Shijubo N, Imai K, Shigehara K, Honda Y, Koba H, Tsujisaki M, Hinoda Y, Yachi A, Ohmichi M, Hiraga Y, Abe S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera and bronchoalveolar fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1994, 95:156-161.
19. Kroegel C, Matthys H. Adhesion molecules in diagnosis and therapy of respiratory disease. *Respiratory Medicine*1992, 86: 455-457.
20. Mario M, Gjemarkaj M, Pace E. Increased expression of leukocyte function associated antigen-1 (LFA-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) by alveolar macrophages of patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1991, 100:910-906.
21. Striz I, Wang YM, Kalaycioglu O. Expression of alveolar macrophage adhesion molecules in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1992, 102: 882-886.
22. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976, 85:769-788.
23. Muller NL, Miller RR, Webb WR. Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986, 160: 585-588.
24. Fulmer JD, Roberts WC, van Gal ER. Morphologic- physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1979, 63: 665-676.
25. Lo SK, Everitt J, Gu J, Malik AB. Tumor Necrosis Factor mediates experimental pulmonary edema by ICAM-1 and CD-18 dependent mechanisms. *J Clin Invest* 1992, 89: 981-988.
26. Johnson KJ, Ward PA. Acute immunologic pulmonary alveolitis. *J Clin Invest* 1974, 54: 349-357.
27. Mulligan MS, Smith CV, Anderson DC, Todd RF, Miyasaka M, Tamatani T, Issekutz T, Ward PA. Role of leukocyte adhesion molecules in complement-induced injury. *J Immunol* 1993, 150: 2401-2406.
28. Gutfleisch J, Baumert E, Vorbeck GW, Schlesier M, Strutz HJ, Peter HH. Increased expression of CD 25 and adhesion molecules on peripheral blood lymphocytes of patients with Wegener's Granulomatosis (WG) and ANCA positive vasculitides. *ANCA-Associated Vasculitides: Immunological and Clinical Aspects*. Edited by W. L. Gross, Plenum Press, New York 1993: 397-404.
29. Hauschild S, Schmitt WH, Kekow J, Szymkowiak C, Gross WL. Elevated serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in Wegener's Granulomatosis. *Adhesion Molecules in Inflammation* 1338-1343 (A232) (Abstract).