

# Hücre Adezyon Molekülleri ve Enflamasyondaki Rollerini

## CELL ADHESION MOLECULES AND THEIR ROLES IN INFLAMMATION

Özge DARKA\*

\* Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ANKARA

### Özet

Ökaryotik hücrelerin diğer hücrelere ve ekstraselüler matrikse tutunma özelliği embriyogenez, lenfosit tutulumu, kanın pıhtılaşması ve immün yanıt gibi farklı fizyolojik olaylarda ve enflamasyon, neoplastik, vasküler/ trombotik hastalıklar gibi patolojik olaylarda kritik aşamadır. Adezyonda yer alan özgül yüzey proteinleri hücre adezyon molekülleri olarak isimlendirilir. Bu moleküller fonksiyonel ve yapısal benzerlikleri temel alınarak selektinler, integrinler, immünglobülin benzeri süperaile ve kaderinler olarak sınıflandırılırlar. Adezyon molekülleri sayesinde gerçekleştirilen hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonu ile hücreler birbirleri ve çevreleri ile iletişim kurarlar. Bu derlemede fizyolojik ve patolojik olaylarda aldıkları rollerin anlaşılabilmesi için adezyon moleküllerinin yapısal ve fonksiyonel özelliklerine yer verilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Enflamasyon, Adezyon, Hücre adezyon molekülleri.

T Klin Mikrobiyoloji Enfeksiyon 2003, 2:36-43

### Summary

The ability of eucaryotic cells to adhere to other cells or to extracellular matrix plays a critical role in different physiological processes, including embryogenesis, lymphocyte homing, hemostasis and immun response and also in some pathological events such as inflammation, neoplastic and vascular/ thrombotic diseases. The specific cell- surface proteins involved in mediating adhesion are called as cell adhesion molecules. These molecules have been classified on the basis of structural or functional similarities into several groups, including selectins, integrins, immunoglobulin like superfamily and cadherins. Cell to cell and cell to matrix adhesion, with the help of these molecules, allow cells to communicate with one another and their environment. This review article will focus on the structural and functional characteristics of adhesion molecules in order to understand their roles in many pathologic and physiologic events in the body.

**Key Words:** Inflammation, Adhesion, Cell adhesion molecules

T Klin J Microbiol-Infec 2003, 2:36-43

Organizmayı oluşturan hücrelerin çevresinde çözünebilir moleküllerden oluşan kompleks bir karışım, diğer hücreler ve çözünebilir olmayan doku matriksi yer alır. Hücrenin bulunduğu bu çevreyi oluşturan ekstraselüler sıvının bileşimi, diğer hücrelerin davranışları, şekilleri, kimyasal yapıları sürekli değişir. Doku ve hücrelerin bütünlüğünün ve fonksiyonunun korunabilmesi için hücrenin çevresindeki değişimleri algılaması ve uygun cevaplar vermesi gerekir. Hücre bunu, yüzeyinde eksprese edilen hücre adezyon molekülleri aracılığı ile gerçekleştirir. Adezyon moleküllerinin birbirleri ile veya ekstraselüler sıvıdaki moleküllerle etkileşimleri hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks bağlantısını sağlar.

Adezyon molekülleri ilk olarak enflamasyon bölgesinde lökositlerin kandan dokuya geçişi ve embriyogenezde hücre göçü gibi birbirinden farklı görünen ancak temelde aynı mekanizmalara dayalı iki ayrı alanda yapılan çalışmalarla araştırılmaya başlanmıştır (1).

Hücre adezyon molekülleri hücre aktivasyonu, göçü, büyümesi, farklılaşması ve ölümü gibi birçok olayın düzenlenmesinde yer alırlar (1-4). Bu durum adezyon moleküllerinin farklı sitokin ve büyüme faktörlerinin de etkisiyle sinyal iletilme ve sinyal mekanizmalarını düzenleyebilme özelliğine bağlıdır (5,6). Hücre adezyonu lenfositlerin belli bölgelerde tutulması (homing) ve tekrar dolaşıma salınmaları, immün cevap, kanın pıhtılaşması gibi

fizyolojik; enflamatuvar, neoplastik ve vasküler/trombotik hastalıklar gibi pekçok patolojik olayın temelini oluşturur (2,3,7-9).

Son zamanlarda yapılan adezyon moleküllerinin yapı ve fonksiyonlarına yönelik çalışmalarda bu moleküllerin ekspresyonu veya aktivitelerinin farmakolojik ajanlarla değiştirilebildiği gözlenmiştir. Bu durum enflamasyon ve otoimmün hastalıkların tedavisinde adezyon moleküllerini temel alan alternatif stratejilerin geliştirilmesine yönelik çalışmalarını artırmıştır (10-12).

Ayrıca patojen mikroorganizmalardan *Leishmania* türleri, *Plasmodium falciparum*, *Histoplasma capsulatum*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Shigella flexneri*, *Adenovirus*, *Coxsackie virus*, *Human Immunodeficiency Virus-1*, *Cytomegalo virus* adezyon moleküllerini kullanarak hücreye tutunmakta, bazıları ise bu yolla hücre içine girmektedirler (13). Adezyon moleküllerine tutunarak hücre içine alınan intraselüler patojenler normal endositozdan farklı bir yol kullanıldığı için lizozomal kompleks oluşumundan kurtulurlar. Böylece hücre içinde canlı kalarak çoğalır ve enfeksiyon oluşturabilirler. Hücre içine bu yolla 100 nm' den 2 µm' ye kadar değişen boyutlarda partiküller alınabilir. Bu özellikler ve bazı adezyon molekülü alt gruplarının tek tip hücreler tarafından eksprese ediliyor olması adezyon moleküllerinin gen transferinde ve belli hedeflere ilaç salınımında, kanser tedavisinde özgül reseptörler olarak kullanılabilecekleri fikrini doğurmuştur (14,15).

Bu derlemede embriyogenezden itibaren birçok fizyolojik ve patolojik olayın temelini oluşturan adezyon moleküllerinin yapı ve fonksiyonları, her grupta en çok çalışılmış olanlara daha geniş yer verilecek şekilde ele alınmıştır. Adezyon moleküllerinin temel yapı ve fonksiyonlarının, ortak özelliklerinin ve farklılıklarının anlaşılmasının bu konuda yapılan çalışmaların daha iyi kavranmasını sağlayacağı görülmüştür.

### Yapı ve Fonksiyonları

Adezyon molekülleri üç karakteristik özellik taşıyor:

1. Transmembranal glukoproteinlerdir. Hücre içini dış ortama bağlarlar. En büyük olan

ekstraselüler kısım, membranöz kısım ve hücre içine doğru ilerleyen sitoplazmik fonksiyonel kısımdan oluşurlar.

2. Dışarıdan gelen bir uyarının (bu bir hücre veya matrikse bağlı bir molekül olabilir) ekstraselüler kısımda konformasyonel değişime yol açması ile aktive olurlar. Hücre adezyon molekülüne bağlanan molekül adezyon molekülünün ligandı olarak isimlendirilir, özgül olması şarttır.
3. Hücre içinde bağlı buldukları diğer moleküller sayesinde hücre fonksiyonunu etkileyebilirler. Bazıları hücre iskeleti ile bazıları da hücresel enzimlerle bağlantılıdır. Reseptör ligand birleşmesi hücrede morfolojik veya kimyasal bir değişime yol açar.

Yapısal benzerliklerine dayanılarak hücre adezyon molekülleri farklı aileler halinde gruplandırılır:

- a. Selektinler
- b. İntegrinler
- c. İmmünglobülin benzeri süperaile
- d. Kaderinler

Adezyon moleküllerinin çoğu hücre-hücre adezyonunda, integrinler ise aynı zamanda hücre-matriks etkileşiminde yer alır. Ligand, hücre adezyon molekülü ile aynı gruptan ise homofilik ligand (kaderinlerin ligandları gene kaderinlerdir) farklı adezyon molekülü grubundan ise heterofilik ligand olarak isimlendirilir (selektinler immünglobülin süperailesi ile bağlantı kurarlar dolayısıyla birbirlerinin heterofilik ligandıdır). Bazen hücre adezyon molekülü olmayan bir molekül ligand olabilir (integrinlerin bir kısmı matrikste kısa peptid zincirlerine bağlanırlar) (1).

### Selektinler

Lökosit-lökosit ve lökosit-endoel hücre ilişkisinde yer alırlar. Bu moleküller ekstraselüler kısımlarında; kalsiyuma bağımlı lektin benzeri karbonhidrat bağlayan bir bölge, epidermal büyüme faktörü (EGF) ile benzerlik gösteren bir kısım, 2-9 adet kompleman regülatör protein tekrarları içerir. Ayrıca bir membranal kısım ve 17-35 aminoasitlik

sinyal iletiminden sorumlu sitoplazmik bölgeden oluşur (Şekil 1) (16,6).

Selektinler özgül karbonhidrat yapıdaki moleküllerle bağlanırlar. Farklı moleküller, taşıdıkları siyalillenmemiş ve siyalillenmiş Lewis<sup>x</sup> (sLe<sup>x</sup>) ve onun izomeri Lewis<sup>a</sup> (sLe<sup>a</sup>) karbonhidratı aracılığıyla selektinlerle iletişim kurar (16,17).

Selektinler temel olarak enflamatuvar olaylar sırasında endotel hücrelere lökositlerin ve trombositlerin tutulumunda yer alırlar. Lökosit yüzeyindeki ligandları ile etkileşimleri lökosit integrinleri olarak bilinen  $\beta_2$  integrinlerin aktivasyonunu sağlar.

Selektinlerin hücre iskeleti ile olan bağlantıları hakkında veriler oldukça azdır. L- selektin'in hücre içinde  $\alpha$ -aktinin ile bağlantısı tanımlanmıştır. Ancak başka proteinlerle etkileşiminin de olabileceği düşünülmektedir (6).

Selektinler üç ana gruptan oluşur:

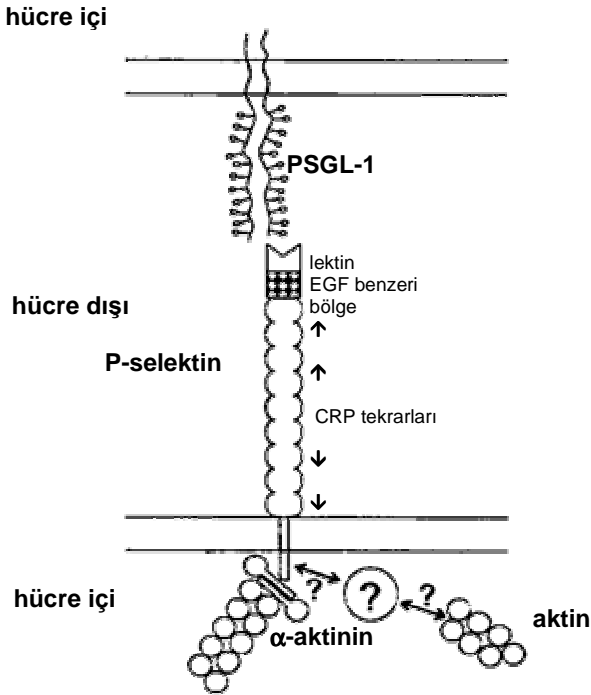
**L- Selektin:** Granülosit, lenfosit ve monositlerde bulunur. L- selektin, lökositlerin

adezyonda rol alan kısımları olan mikrovilluslarında yoğun olarak bulunur. Lökosit ekstravazasyonu ve hücre aktivasyonu sırasında membran yüzeyinde eksprese edilir (18-20). Kompleman komponenti C5a ve lökotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) gibi kemotaktik faktörlerle ekspresyonu artar. Farklı nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ve kriptokokal polisakarit glukuronoksilomannan yapısı L- selektin yapımını azaltarak enflamasyonu inhibe eder (21,22).

L- selektin lenf nodu venüllerine lenfosit bağlanmasını sağlayarak lenfoid dokulara lenfosit giriş çıkışını düzenler. Lenf nodu endotel yüzeyinde yer alan glukoprotein yapısındaki CD34, glukolizasyona bağımlı hücre adezyon molekülü (GlyCAM-1) ve mukozal endotelde yer alan mukozal adese hücre adezyon molekülü (MAdCAM-1) L- selektin ligandlarıdır. Müsin benzeri bu ligandlar vasküler adese olarak isimlendirilirler. Bu bağlantılar lökositlerin lenf nodları, Peyer plakları gibi belli bölgelerde tutulmasını (homing) sağlar (23, 7).

**E- Selektin:** Aktive endotel hücrelerde eksprese edilir. E- selektin yapımı tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin- 1 (IL- 1) ve lipopolisakarit ile indüklenir. Stimülasyondan yaklaşık 2 saat sonra de novo protein sentezi ile E- selektin ekspresyonu görülür (12). Enflamasyonda gözlenen lökositlerin endotele adezyonu ve yuvarlanmasında (rolling) primer rolü E- selektin oynar. Bu nedenle lökosit yüzeyindeki L- selektin en önemli ligandır. Bir diğer E- selektin ligandı E selektin ligandı- 1 (ESL-1) olup miyeloid hücreler tarafından eksprese edilir (18).

**P- Selektin:** Trombositlerde  $\alpha$  granüllerde, endotel hücrelerde ise Wiebel- Palade cisimciklerinde bulunur. Sürekli eksprese edilmezler. TNF, histamin, trombin, kompleman, oksijen radikalleri ve lökotrienlerin varlığında trombosit ve aktive endotel hücre yüzeyine hızla dağılırlar. Stimülasyondan 20 dk sonra ekspresyon maksimal düzeye ulaşır. Sonrasında hızlı internalizasyonla tekrar stoklara gönderilir. Lökositlerin trombositler ve endotel hücre ile etkileşimini sağlayarak enflamasyon ve trombogenezde rol oynar (12). Uzamış doku hasarında makrofaj göçünden de sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca aktive endotel



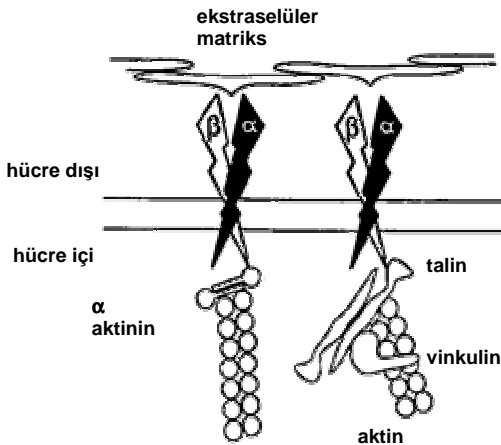
Şekil 1. Selektinlerin yapısı, ligandları ve hücre iskeleti ile etkileşimi (6 numaralı referanstan alınmıştır).

hücre yüzeyinde lökosit yuvarlanmasında yardımcı moleküldür. Nitrik oksid (NO) ve bradikinin P-selektin ekspresyonunu azaltır. Enflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde hasarlı bölgede normal dokuya oranla artmış P-selektin miktarı tespit edilmiştir (18).

P-selektin ligandı olan P-selektin glukoprotein ligand 1 (PSGL-1), sLe<sup>x</sup> ve siyalik asit gibi P-selektinle bağlanabilecek kısımları içerir. PSGL-1 monosit, nötrofil, "Natural killer" (NK) hücrelerinde ve hafıza T lenfositlerinde bulunur. L-selektin ve temelde B lenfositler tarafından eksprese edilen CD24 diğer ligandlarıdır (12).

### İntegrinler

İntegrinler birbirine kovalan olmayan bağlarla bağlı  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerinden oluşan heterodimer bir yapıya sahiptir (Şekil 2). Ligand bağlanmasında her iki zincir de görev alır. Etkileşimin özgüllüğünden  $\alpha$  alt ünitesi sorumludur,  $\beta$  alt ünitesi hücre içinde sinyal iletiminden sorumlu proteinler veya hücre iskeleti ile irtibat halindedir (18,24). Adezyon için kalsiyum, magnezyum gibi iki değerli iyonlar gereklidir (1). İntegrinler hücre-hücre ve hücre-matriks adezyon molekülleridir (25). İntegrinler dışardan hücre içine ve hücre içinden dışarıya iki yönlü sinyal iletebilme yeteneğine sahiptirler (26).



**Şekil 2.** İntegrinlerin heterodimer yapısı, ekstraselüler matriks ve hücre içi proteinlerle etkileşimi (6 numaralı referanstan alınmıştır).

Bugüne kadar 24  $\alpha$ , 9  $\beta$  zinciri tanımlanmıştır (24). Farklı  $\alpha$ ,  $\beta$  kombinasyonları ile farklı integrin molekülleri oluşur ve  $\beta$  alt ünitelerine göre sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırmaya göre aynı grupta  $\beta$  alt üniteleri aynıdır ancak  $\alpha$  alt üniteleri değişkenlidir (1).

**$\beta_1$  integrinler:** De novo sentez nedeniyle geç eksprese edildiklerinden "very late activation antigen" VLA integrinleri olarak da bilinirler. VLA 1-6 olarak isimlendirilen 6 üyesi vardır. Endotel hücreleri, santral sinir sistemindeki gliyal ve menenjiyal hücreler, lökosit, trombosit, monosit, bazofil ve eozinofillerde bulunur (18,27). Hücre-matriks etkileşiminde rol oynarlar. Fibronektin, laminin, kollajen gibi konnektif dokuda yer alan makromoleküllere bağlanırlar. Yara iyileşmesinde ve embriyogenezde hücre göçünde fonksiyon görürler (1,10). En çok çalışılmış olan VLA-4 (CD49d) molekülü istirahat halindeki nötrofillerde bulunmaz. In vivo olarak damar dışında nötrofil yüzeyinde VLA-4 ekspresyonunun gösterilmiş olması dokuya lökosit göçünde rolü olduğunu desteklemektedir (28). VLA-4 ligandı vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) immünglobülin benzeri süperaile içindedir ve aktive endotel hücrede eksprese edilir.

**$\beta_2$  integrinler:** Bu grup lökosit integrinleri olarak da isimlendirilir. Kemik iliğinden köken alan miyeloid hücrelerin hemen hemen tamamında bulunur. Hücre-hücre adezyonunda rol oynarlar (1,18).

Bu grupta yer alan lökosit fonksiyon antijeni (LFA-1,  $\alpha_L\beta_2$  integrin, CD11a/CD18) tüm lökositlerin yüzeyinde eksprese edilir. Antijen sunumu sırasında T hücre yüzeyindeki LFA-1, antijen sunan hücre (APC) yüzeyindeki intraselüler adezyon molekülleri (ICAM) ICAM-1 ve 2 ile, APC yüzeyindeki LFA-1 molekülü ise T hücredeki ICAM-3 ile bağlanır. Bu bağlantı antijen sunumunda T hücre reseptörü (TCR) ve APC yüzeyindeki "major histocompatibility complex" (MHC) birleşmesinden sonra olur ve enflamatuvar sitokinlerin (IL-12, interferon- $\gamma$ : IFN $\gamma$ ) salınımı gerçekleşir. Enflamasyon ve otoimmün hastalıkların kontrolünde kullanmak ve enflamatuvar sitokin

salınımını engellemek üzere LFA-1 antagonistleri (antikor ya da peptid olarak) geliştirilmeye çalışılmaktadır (10).

İmmünglobülin benzeri süperaile içinde yer alan ICAM-1 ve ICAM-2 aynı zamanda endotel hücre yüzeyinde de bulunur ve LFA-1'in bu moleküllerle etkileşimi dolaşımdaki lökositlerin hasarlı bölgeye göçünde rol oynar (23).

Makrofaj integrinleri olarak isimlendirilen Mac-1 ( $\alpha_M\beta_2$  integrin, CD11b/ CD18) ve p150, 95 ( $\alpha_X\beta_2$  integrin, CD11c/ CD18) heterodimerleri de bu grupta yer alırlar ve monosit, nötrofil, NK hücrelerinde eksprese edilirler. Mac-1 ve p150, 95 hücre içindeki granüllerde depolanır ve aktivasyonla hücre yüzeyine gönderilirler. C5a, LTB<sub>4</sub>, TNF $\alpha$ , bakteriyel peptidler ile ekspresyonları indüklenir (18).

**$\beta_3$  integrinler:** Hücre- matriks etkileşiminde rol oynarlar. Bu gruptaki adezyon moleküllerinden  $\alpha_2\beta_3$  integrin (CD41/CD61) trombositler ve megakaryositler tarafından eksprese edilir. Fibrinojen, von Willebrand faktör, trombospodin ve vitronektin gibi çözünebilir vasküler ligandları ile bağlanır. Trombositlerin agregasyonunda görev alırlar.  $\alpha_v\beta_3$  integrin aktive endotel hücresi, aktive lökositler, makrofaj ve osteoklastlarda bulunur ve matriks proteinleri ile bağlanmayı sağlar. Neovaskularizasyonda ve apoptotik hücrelerin tanınmasında rol oynarlar (18).

**$\beta_7$  integrinler:** Bu grubun iki üyesi  $\alpha_4\beta_7$  ve  $\alpha_E\beta_7$  bazı lökosit alt grupları tarafından eksprese edilirler. Mukozal immün sistemde yer alan lenfositlerin yüzeyinde bulunurlar. Böylece lenfositlerin fizyolojik koşullarda Peyer plaklarında ve intraepitelyal tutulumu sağlanır.  $\alpha_4\beta_7$  integrin Peyer plaklarında ve mezenterik lenf nodlarında eksprese edilen MAdCAM-1 ile etkileşime girer. Bu grup integrinlerin ekspresyonu barsak (örn. Crohn hastalığı) veya sinoviyal membranı etkileyen (örn. romatoid artrit) enflamasyon varlığında artar (18).

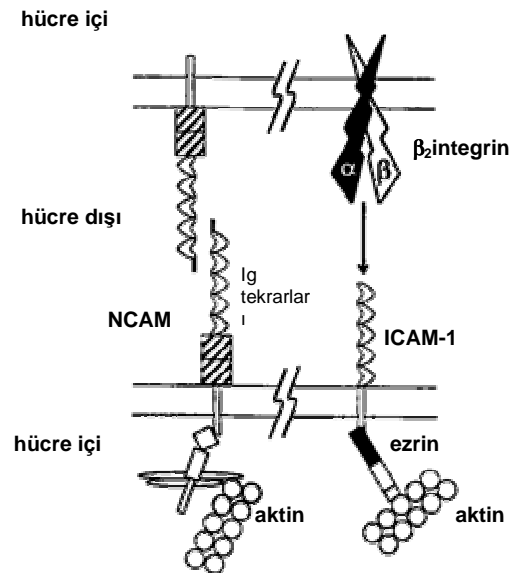
### İmmünglobülin Benzeri Süperaile

Ekstraselüler kısımda bir veya daha fazla sayıda immünglobülin tekrarları içerdikleri için bu

şekilde isimlendirilmişlerdir. Kalsiyumdan bağımsız olarak fonksiyon görürler (29). Sitoplazmik kısım hücre iskeletine ezrin gibi hücre içi proteinler aracılığı ile bağlanır (Şekil 3). Hücre- hücre adezyonundan sorumludurlar. Özellikle endotel hücre- lökosit adezyonunda ve antijen sunumunda APC ile lökosit bağlanmasında rol oynarlar. IL-1, TNF ve IFN $\gamma$ 'ya cevap olarak ekspresyonları artar (1,6).

**ICAM-1** (intraselüler adezyon molekülü): Endotel hücre, epitel hücreleri, lenfosit ve makrofajlarda eksprese edilir.  $\beta_2$  integrinlerin ligandıdır. Lökosit- lökosit ve lökosit- endotel hücre adezyonunda yer alır (18). Spesifik olarak lökositlerin yüzeyinde bulunan LFA-1'e, monosit ve nötrofillerdeki Mac-1'e bağlanırlar. Nötrofillerin hasarlı dokuya göçü sırasında aktive lökosit yüzeyindeki  $\beta_2$  integrin ile birleşerek aktive endotelle lökosit arasında sıkı bağlantı kurulmasını sağlar (12).

**ICAM-2:** Dinlenme halindeki lökosit ve aktive olmamış endotel hücresinde bulunur. Hücre aktivasyonu ile ekspresyonu artmaz. Lökosit- lökosit ve lökosit- endotel hücre bağlanmasında rol oynar.  $\beta_2$  integrinlerin ligandıdır (12).



Şekil 3. İmmünglobülin benzeri süperailede yer alan NCAM ve ICAM-1'in yapısı, ligandları ve hücre iskeleti ile etkileşimi (6 numaralı referanstan alınmıştır).

**ICAM- 3:** Sadece Langerhans hücreleri ve kemik iliği kökenli hücrelerde bulunur. Lökosit-lökosit bağlantılarında önem taşır (12). Dinlenme halinde lökositlerde ICAM-1 ekspresyonu çok düşüktür. Bu durumda ICAM- 3, LFA- 1 ile adezyonun sağlanmasında ve immün cevabın başlatılmasında görev alır (23).

**PECAM- 1** (trombosit- endotel hücre adezyon molekülü- 1): Endotel hücrelerinin birbirleri ile ilişkili olan yüzlerinde bulunur. Ayrıca trombositler ve birçok lökositte az miktarda eksprese edilirler. Lökosit ve endotel hücre yüzeyindeki PECAM- 1'ler arasındaki homotipik bağlanma ile endotel hücreleri arasından nötrofil migrasyonu gerçekleşir (12).

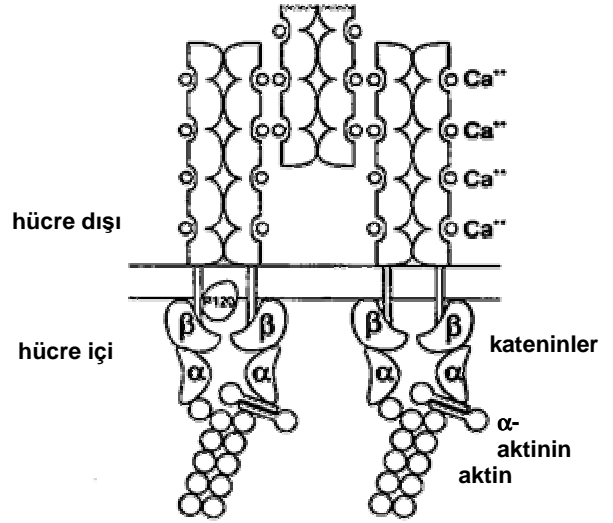
**VCAM- 1** (vasküler hücre adezyon molekülü- 1): ICAM-1'e benzer şekilde aktive endotel hücre yüzeyinde bulunurlar. Lökositlerin damar dışına geçiğinde ligandı olan VLA- 4 ile bağlantı kurarak fonksiyon görür (10).

**NCAM** (nöral hücre adezyon molekülü): Bu moleküller kendi aralarında oluşturdukları homotipik adezyonla sinir sisteminin gelişiminde; özellikle akson uzaması ve nöral bağlantıların sağlanmasında rol oynar (6).

### Kaderinler

Epiteldeki hücre- hücre bağlantılarında yer alırlar. Kalsiyuma bağımlı adezyon molekülleridir (1). Sitoplazmik fonksiyonel kısımları  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  olarak alt sınıflara ayrılan kateninlerden oluşur. Kaderinler kateninler aracılığı ile hücre iskeletindeki ara filamanlara bağlanırlar (Şekil 4.). Bu kompleks içinde bulunan ve membranal kısma tutunan p120- katenin hücrede bulunan Rho proteinleri aracılığı ile sinyal iletimini sağlar. Embriyonik dokuları bir arada tutan temel adezyon molekülleri kaderinlerdir (29).

**E- Kaderin:** İnsanda eksprese edilen ilk adezyon molekülüdür. Bu grubun en iyi tanımlanan üyesidir. E- kaderin embriyonun erken organizasyonunda önem taşır. Hücreler arası bağlantılardan biri olan sıkı bağlantılarda yer alır ve kateninlerle aktin filamentlerine bağlanır. Birçok epitel hücresinde bulunur (1,29).



**Şekil 4.** Kaderinlerin yapısı, kateninler ve hücre iskeleti ile etkileşimi (6 numaralı referanstan alınmıştır).

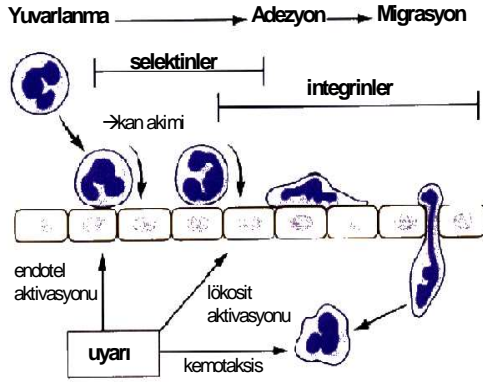
Tanımlanmış diğer kaderinler sinir, kas ve lens dokusunda bulunan N- kaderin ve plasenta ve epidermiste bulunan P- kaderindir (29). Ayrıca desmozom yapısına katılan desmoglein ve desmokolim isimli kaderinler kateninler aracılığıyla sitokeratinlere bağlanırlar. Osteoblastlarda yeni tanımlanan kaderin-11' in embriyogenezin farklı aşamalarında eksprese edildiği ve mezenkim kaynaklı dokuların organizasyonunda önemli olduğu rapor edilmiştir (1).

### Lökosit Göçünde Hücre Adezyon Molekülleri

Lökositler tutunma göstermeyen hücreler halinde kanda bulunurlar. Konak, etkili immün yanıt için enfeksiyon veya enflamasyon bölgesine lökositlerini toplayabilme yeteneğine sahip olmalıdır. Hücre adezyon moleküllerinin aktivasyonu ile lökositler endotel hücreye tutunarak hedef dokuya geç ederler.

Enflamasyonda salınan sitokinler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenler. Bir adezyon molekülünün aktivasyonu diğerinin ekspresyonunda değişikliğe yol açar. Adezyon ve ekstrasvazasyon için parakrin stimülasyon ve hücre- sel çapraz aktivasyon şarttır (12).

Erken dönemde stimüle edilen endotel hücrelerinden IL- 1, IL- 6 ve IL- 8 gibi sitokinler, koloni



Şekil 5. Çok basamaklı lökosit göçü modeli (30 numaralı referanstan alınmıştır).

stimüle edici faktörler salınır. Bu enflamatuvar mediyatörler vasküler tonusu, lökositleri ve endotel hücrenin kendisini etkiler. Aktive olan endotel hücrelerinde E- selektin, P- selektin ve trombosit aktive edici faktör (PAF) ekspresyonu artar. Nötrofil yüzeyinde yer alan L- selektin endotel yüzeyindeki E- selektin ve müsin benzeri glikoproteinlerden olan CD34 ile bağlanır. Selektinler lökositlerin hasarlı bölgeye konsantre edilmesinde düşük afiniteye sahiptir. Bu bağlantı gevşektir ve kan akımının da etkisi ile lökosit dönerek endotel üzerinde yuvarlanır (rolling) (Şekil 5). Sadece selektinlerin bağlanmasıyla lökositler aktive olmazlar. Ancak PAF ile olan artan etkileşim nötrofilin özgül reseptörlerini aktive eder. Nötrofil içindeki artan kalsiyum iyon miktarı ile integrinlerin ekspresyonu ve bağlanma afiniteleri artar. E ve L-selektin bağlanması endotelde ise kalsiyum iyon konsantrasyonunun ve ICAM-1 ekspresyonunun artışına neden olur.  $\beta_2$  integrinlerle (LFA-1 veya Mac-1) endotel yüzeyindeki ICAM-1 arasında sıkı bağlanma gerçekleşir.

Sitokinlerin etkisiyle oluşan endotel hücre retraksiyonu sonucu hücreler arasında boşluk meydana gelir ve permeabilite artar. Buradan lökosit ve endotel yüzeyinde bulunan PECAM-1 moleküllerinin homotipik adezyonu ile endotel hücreleri arasında lökosit ekstravazasyonu gerçekleşir (12,30).

Doku içinde lökositlerin ilerlemesi integrinlerin ekstraselüler ligandlarına bağlanması ile gerçekleşir. Lökositlerin doku içindeki yönleri

damar dışından gelen kemoatraktan maddelerle belirlenir. İntegrinler aracılığı ile dışarıdan aldıkları sinyallere göre lökositler, proliferer olurlar ,enflamatuvar gen ekspresyonu gösterirler ya da apoptoziye uğrarlar (30).

Lökositlerin enflamasyon bölgesine toplanması farklı mekanizmalarla sonlandırılır. E ve P selektin endositozla hücre yüzeyinden temizlenir, L selektin lökosit yüzeyinde membrana bağlı proteinaz tarafından inaktive edilir. Sitokin, kemokin ve kemoatraktan salınımının azalması ile endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve integrin aktivasyonu sonlanır. Lokal olarak açığa çıkan NO ve transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF $\beta$ ) ileri lökosit endotel adezyonunu inhibe eder (30).

Sonuç olarak, endotel lökosit adezyonu konak savunmasında ve doku hasarının giderilmesinde önemli aşamadır. Ancak bazı şartlar altında bu adezyon doku hasarına ve organ fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Patogenezde primer rolü oynayan lökosit endotel adezyonunu inhibe edecek yeni tedavi stratejileri immün hastalıkların tedavisine farklı boyutlar kazandıracaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Freemont AJ. Adhesion molecules. J Mol Pathol Clin Pathol 1998; 51: 175-84.
2. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules- PartI. N. Eng J Med 1996; 334: 1526-9.
3. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules- PartII. N. Eng J Med 1996; 335: 43-5.
4. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration: the multistep paradigm. Cell 1994; 76: 301-14.
5. Aplin AE, Howe A, Alahari SK, Juliano RL. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion molecules and selectins. Pharmacol Rev 1998; 50: 199-263.
6. Juliano RL. Signal transduction by cell adhesion receptors and the cytoskeleton: Functions of Integrins, Cadherins, Selectins and Immunoglobulin Superfamily Members. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2002; 42: 283-323.
7. Wiedle G, Dunon D, Imhof BA. Current concepts in lymphocyte homing and recirculation. Crit Rev Clin Lab Sci 2001; 38(1): 1-31.
8. Canataroğlu A, Erken E, Güneşçar R. Serum endothelial leukocyte adhesion molecule-1 levels in RA. Ann Med Sci 2000; 9(2): 43-47.
9. Kebudi R, Ayan I, Yasasever V, Akıcı F, Görgün Ö. Kanserli çocuklarda hücre adezyon moleküllerinden ICAM-1 ve CD-44'ün serum düzeyleri. Türk Hematoloji- Onkoloji Dergisi 2000; 10(1): 26-32.

10. Makagiansar HY, Anderson ME, Yakovleva TV, Murray SJ, Siahaan JT. Inhibition of LFA-1/ ICAM-1 and VLA-4/ VCAM-1 as a therapeutic approach to inflammation and autoimmune diseases. *Med Res Rev* 2002; 22: 146-67.
11. González AR, Díaz GF, Sánchez MF. Adhesion molecules in inflammatory diseases. *Drugs* 1998; 56: 977-88.
12. Mc Gill NS, Ahmed AN, Christou VN. Endothelial cells: Role in infection and inflammation. *World J Surg* 1998; 22: 171-8.
13. Kerr JR. Cell adhesion molecules in the pathogenesis of and host defence against microbial infection. *J Clin Pathol Mol Pathol* 1999; 52: 220-30.
14. Parkes JR, Hart LS. Adhesion molecules and gene transfer. *Adv. Drug Deliv Rev* 2000; 44: 135-52.
15. Lavelle CE. Targeted delivery of drugs to the gastrointestinal tract. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2001; 18(4): 341-86.
16. McEver RP. Selectins. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 75-84.
17. Rosen SD, Bertozzi CR. The selectins and their ligands. *Current Opin Cell Biol* 1994; 6: 663- 673.
18. González AR, Sánchez MF. Cell adhesion molecules: Selectins and integrins. *Crit Rev Immunol* 1999; 19: 389- 429.
19. Stein JV, Cheng G, Stockton BM, Fors BP, Butcher EC, von Adrian UH. L-Selectin mediated leucocyte adhesion in vivo, microvillous distribution determines tethering efficiency, but not rolling velocity. *J Exp Med* 1999; 189: 37- 49.
20. Werb Z, Yan Y. A cellular striptease act. *Science* 1998; 282: 1279- 80.
21. Díaz GF, González AI, Campanero MR, Mollinedo F, del Pozo MA, Muñoz C, Pivel JP et al. Prevention of in vitro neutrophil- endothelial attachment through shedding of L-selectin by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Clin Invest* 1995; 95: 1756-65.
22. Dong ZM, Jackson L, Murphy JW. Mechanisms for induction of L-selectin loss from T lymphocytes by a cryptococcal polysaccharide glucuronoxylomannan. *Infect Immunol* 1999; 67: 220- 229.
23. Janeway AC, Travers P, Walport M, Capra DJ. T-cell mediated immunity. In: *Immunobiology The Immun System in Health and Disease*, 4<sup>th</sup> ed. London: Current Biology Publications, 1999: 263- 305.
24. Flier van der A, Sonnenberg. Functions and interactions of integrins. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 285-98.
25. Hynes R. Integrins, versality, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25.
26. Coppelino GM, Dedhar S. Bidirectional signal transduction by integrin receptors. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 171-188.
27. Milner R, Champbell LI. The integrin family of cell adhesion molecules has multiple functions within the CNS. *J Neurosci Res* 2001; 69: 286-91.
28. Werr J, Xie X, Hedquist P, Ruoslahti E, Lindbom L.  $\beta_1$  integrins are critically involved in neutrophil locomotion in extravascular tissue in vivo. *J Exp Med* 1998; 187: 2091-6.
29. Robertson M. Cell junctions, cell adhesion and the extracellular matrix. In: Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of the Cell*, 3<sup>th</sup> ed. New York: Garland Publishing, 1994: 949-1011.
30. Harlan MJ, Winn KR. Leukocyte- endothelial interactions: Clinical trails of anti- adhesion therapy. *Crit Care Med* 2002; 30, No.5 (suppl.): S214-9.

---

**Yazışma Adresi:** Dr. Özge DARKA  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji AD,  
ANKARA