

# Adezyon Molekülleri ve Böbrek Hastalıkları

ADHESION MOLECULES AND RENAL DISEASES

E. Çağlar ÇITAK\*

\* Arş.Gör.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANKARA

## Özet

Adezyon molekülleri ekstraselüler matris veya diğer hücreler arasındaki adezyonu sağlayan ligand veya reseptörlerden oluşan heterojen bir gruptur. Hücre adezyonunun asıl önemi, hücre farklılaşması ve dokudaki organizasyonu, hücrelerin aktivasyonu ve birbirleriyle olan bağlantıları, lökositlerin dolaşıma geçmesi ve hareket etme velisi, lümör hücrelerin büyümesi ve metastazi gibi birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda yer almaktadır. Moleküller, yapısal, fonksiyonel farklılıkları göz önüne alındığında; adezyon molekülleri integrinler, selektinler, kadherinler ve immüinglobülin süper ailesi olmak üzere dört ana grupta toplanır. Klasik adezyon moleküllerinin yanı sıra, son dönemlerde injeksiyon olan ulunda salındıktan sonra adezyon molekülleri gibi davranan kemokinler olarak adlandırılan, kemotaktik sitokinler ailesine mensup: Bu ligandlar, endotelium veya ekstraselüler matristeki spesifik reseptörlerine bağlandıktan sonra ekstraselüler matris veya hücre yüzeyinde adeziv ligandların oluşturduğu bir gradient yardımıyla hücrelerin migrasyonunu haptotaksis ile düzenler. Bu yazıda önce adezyon molekülleri tanımlanmış ve bu ailenin üyeleri anlatılmıştır. Daha sonra adezyon moleküllerinin renal hücre kültürlerinde ve normal renal dokuda ki ekspresyonları, nefrit ve transplantasyon rejeksiyonundaki patofizyolojik etkileri ve hemodializ sırasında lökositler üzerindeki etkileri anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Adezyon molekülleri, Böbrek hastalıkları

T Klin Pediatr 1997, 6:188-194

Adezyon molekülleri, bir hücrenin diğer bir hücreye veya ekstraselüler matrise adezyonunu sağlayan ligand veya reseptörlerden oluşan hetero-

Geliş Tarihi: 10.11.1997

Yazışma Adresi: Dr.E. Çağlar ÇITAK  
Özveren Sokak No:22/6 Maltepe, ANKARA

## Summary

Adhesion molecules are a heterogeneous class of ligands/receptors that mediate cell adhesion either to other cells or to the extracellular matrix. Cell adhesion is of fundamental importance to an impressive number of physiological and pathological processes, including the differentiation of cells and their organization in tissues, the intercommunication and activation of immune cells, the recirculation and migration of white blood cells, the growth and metastatic diffusion of tumoral cells. On the basis of molecular, structural and functional differences, adhesion molecules have been separated into four main groups: the integrins, the selectins, the cadherins and a group that belongs to the immunoglobulin superfamily. In addition to these classic families of adhesion molecules, a recently described family of chemotactic cytokines termed chemokines; behave as adhesion molecules after having been released at a site of inflammation. These ligands, in fact, bind to specific receptors in the endothelium or extracellular matrix and here regulate immune cell migration by haptotaxis, a process driven by the gradient of adhesive ligands affixed to the surface of cells or to the extracellular matrix. This article first summarizes the features that distinguish the families of adhesion molecules and gives a concise description of their most relevant members. Then, the expression of adhesion molecules in renal cells in culture and in normal renal tissue, and the pathophysiological role of adhesion molecules in renal disease, with an emphasis on nephritis, transplant rejection and the effects of hemodialysis on leukocytes will be reviewed.

Key Words: Adhesion molecules, Renal disease

T Klin J Pediatr 1997, 6:188-194

jen bir molekül grubudur (1). İlk kez 1980 yılında tanımlanan adezyon molekülleri; immünolojik yanıt, inflamasyon, hemostaz, yara iyileşmesi, morfogenez, aterogenez, tümör metastazi ve dokuların bütünlüğünün devamında görev alan, yaşamın yapılandırıcısı olarak tanımlanan moleküllerdir (2). İlk olarak endoteliuma lökosit adezyonunu sağlayan bir protein yapısı immünolojik olarak

tanımlanmış; ilerleyen yıllarda heterotipik adezyon yapan 9 lökosit, 9 endotelial yüzey proteini moleküler olarak tanımlanmıştır (3). Günümüzde birçok farklı lökosit ve endotelial molekülün fonksiyonel ve immünolojik olarak tanımlanmasının yanı sıra, bu moleküllerin kompleks ilişkilerinin anlaşılması, ilaçların etki mekanizması arasındaki yerlerinin saptanması antiadezyonel tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir.

Adezyon molekülleri: integrinler, immünglobülin süperailisi, selektinler ve kadherinler olarak dört grup altında incelenmektedir.

1) **İNTEGRİNLER:** Bu proteinlere integrin ismi, ekstrasellüler matriks ile hücre arasındaki E ntegrasyonu sağlamadaki rolleri dolayısıyla verilmiştir (1,4). İntegrinler nonkovalan bağla birbirlerine bağlanmış, yaklaşık ağırlığı 150-180 kDa arasında değişen alfa polipeptid ve ağırlığı 95 kDa olan beta polipeptid zincirlerinden oluşur (5). Bu güne kadar 8 beta zinciri ve 15 alfa zinciri tanımlanmıştır (3). Her bir beta subüniti 1-8 farklı alfa subüniti bağlar. Son yıllarda her bir alfa subünitinin birkaç farklı beta subünitine bağlanabildiği gösterilmiştir. Böylece bugün 21 farklı integrin molekülü tanımlanmıştır (3). İntegrinler beta subünitine göre subgruplara ayrılır. Antijen stimülasyonundan 2-4 hafta sonra lenfosit yüzeyinde ortaya çıktığı için "Very Late Antigen" (VLA) olarak adlandırılan Beta-1 integrin, sadece lökositlerde ekspresyon olduğu için lökosit integrinleri olarak tanımlanan Beta-2 integrin ve Beta-3 veya sialoadesinler olarak gruplara ayrılmışken; son yıllarda yeni tanımlanan beta zincirleri ve bazı alfa zincirlerinin birden fazla beta zincirine bağlanması bu orijinal sınıflandırmayı yetersiz hale getirmiştir (1).

İntegrinlerin çeşitli hücre adezyon moleküllerine bağlanmalarındaki spesifikliğı, primer olarak alfa subünitinin ekstrasellüler parçası belirlerken; fonksiyonel aktiviteleri için her iki subünite gerekir (2). İntegrinler embriyogenez, morfogenez ve yara iyileşmesinde ve ayrıca fibronektin, vitronektin, laminin, vonWillebrand faktöre adezyonu başlatan trombosit üzerindeki glikoprotein IIb/IIIa için reseptör görevi görürken; lökosit integrinleri ve diğer hücreler ile yabancı partiküllere adezyonunda da görev alırlar (6). İntegrinlerin önemli bir özelliğı de aktif ve inaktif formda olmalarıdır. Aktive olmuş hücre uyarıcıları hücre sitoplazması-

na iletir; bu iletim hücre membranındaki integrinlerin ekstrasellüler bölgedeki yapılarını modifiye eder ve integrinlerin ligantlarına olan afiniteleri artırır. Örneğın içeriden dışarıya (inside-out) sinyal oluşumu lökositler bakteriyel peptidlerle aktive olduğu zaman oluşur ve lökositlerin Ig süperailisinin üyelerine olan afiniteleri hızla artırır. Dışarıdan içeriye (outside-in) sinyal oluşumu integrinlerin kendi ligantlarına bağlanması sonucu oluşur ve hücre içerisinde proliferasyon ve apoptozu içeren pek çok olayı etkiler (7). Adezyon molekülleri tarafından tetiklenen sinyalizasyon hakkındaki bilgilerimizin çoğı integrin reseptörlerinden elde edilmiştir, fakat genel prensipler diğer reseptör sınıfları için de aynıdır. Reseptöre ligantın bağlanması, ligant reseptör etkileşmesine bağlı olarak oluşan reseptör kümelenmesi veya her ikisi membran aracılığı ile mesaj iletimini sağlar. Reseptörün sitoplazmik bölgesindeki değişiklik reseptörün hem hücre iskeleti hemde sitoplazmadaki sinyal üreten komponentler ile etkileşmesini sağlar ve hücre yayılımı, hücre hareketi ile hücre iskeletinde reorganizasyona yol açar. Aracı moleküller ile aktive olmuş reseptörler çeşitli kinazların aktivasyonu, guanozin trifosfatlar veya her ikisi ile birlikte kalsiyum iyonlarının lokal konsantrasyonlarındaki ve pH'daki değişikliklere bağlı olarak sinyal iletirler. Hücre gen ekspresyonunda değişiklikler yaparak, bu sinyallere sitokinler, metalloproteinler, solubl adezyon molekülleri gibi yeni moleküllerin sekresyonuna yol açarak yanıt verir. Adezyon reseptörlerine aracı moleküllerin bağlanması hücrenin hem apoptozu girmesini engeller, hem de proliferasyonunu sağlar. Bir adezyon reseptöründen gelen aktivasyon sinyalleri diğer tipteki reseptörleri de aktive eder ve hücrenin yem ligantlarına bağlanmasına izin verir (7).

## 2) İMMÜNGLOBÜLİN SÜPER AİLESİ:

İnflamasyon için gereken hücre-hücre adezyonuna katılan adezyon moleküllerinin diğer bir üyesidir. Bu grubun üyeleri iki tabaka şeklinde uzanan çok sayıda antiparalel beta zincirlerinden oluşur ve bu zincirler disülfid bağı ile birbirlerine bağlıdır (5). Halka yapısında bir veya birden fazla Ig homolog bölgelerin varlığı ile karakterizedirler. Her biri tipik uzunlukta ve sistein-sistein disülfid bağlarıyla anahtar pozisyonda aminoasit rezidüleri içeren üç çeşit (C,H,V) Ig homolog bölgeleri vardır (5). Adezyon işlemine katılan Ig süperailisinin üyeleri

**Tablo 1. Adczyon molekülleri - İntegrinler**

Reseptör	Doku dağılımı	Ligant
Beta-1 integrin		
VLA-1(CD49a-CD29)	Aktive lentblast, fibroblast	Laminin, kollajen
VLA-2 (CD49b-CD29)	Aktive T hücresi, trombosit, fibroblast, endotel, epitel	Laminin, kollajen
VLA-3 (CD49c-CD29)	Fibroblast, epitel Laminin, kollajen, fibronektin	
VLA-4 (CD49d-CD29)	Lenfosit, monosit, eozinofil, fibroblast, nöral krest kökenli hücreler	Fibronektin, VCAM-t
Beta-2 integrin		
CD11a/CD18 (LFA)	Lökosit ICAM-1/ICAM-2	
CD11b/CD18 (Mac-1)	Granülosit, monosit, makrofaj, büyük lenfosit, CD5(+) ve B lenfosit	ICAM-1, C3b, fibrinojen, FX C3b
CD11c/CD18 (p150,95)	Granülosit, monosit, makrofaj, aktive lenfositler	
Beta-3 integrin		
CD41/CD61 (OPIIb-IIIa)	Trombosit, megakaryosit	Fibrinojen, fibronektin, vWf, trombospondin
CD51/CD61	Trombosit, megakaryosit	Vitronektin, vWf, fibrinojen, trombospondin
Beta-4 integrin	Epitelyal hücreler	CD21, TAPA-1, Leu-1.3
Beta-5 integrin	Epitelyal hücreler	Fibronektin, vWf
Beta-6 integrin	Lenfosit	Bilinmiyor
Beta-7 integrin	T lenfosit	CD28

H tipi bölgelere sahiptir. Ig süper ailesinin iki üyesi olan VCAM-1 ve ICAM-1 lökosit integrinleri için ligant görevi görürler (6). ICAM-1 geni 19. kromozomda lokalizasyon alan, ICAM-2 geni 17. kromozomda lokalizedir. ICAM-1 ilginç olarak hem lökositlerde bulunur, hem de koksaki virüslerin bazı suşlarına ve Rino virüslerine reseptör olarak hizmet eder. VCAM-1 akut inflamasyondan kronik inflamasyona geçişte inflamasyon olan bölgede mononükleer hücrelerin birikmesinden sorumludur. Ayrıca endotel üzerindeki VCAM-1 molekülü eozinofil birikiminden sorumludur. Ateroskleroz ile ilgili hayvan deneylerinde aterosklerotik lezyonlarda VCAM-1'in arttığı ve bu molekülün aterosklerotik lezyona monositlerin birikimini sağladığı gösterilmiştir. Bu grupta yer alan diğer bir molekül de sinir sisteminde predominant olarak bulunan N-CAM'dür (Nöral celi adczyon molekülü). Bu molekül homofilik adezyona eşlik eder; diğer bir hücredeki benzer bir moleküle bağlanabildiği gibi, fibroblast büyüme faktörüne de bağlanabilir ve nöronun büyümesini sağlayan tirozin kinaz aktivitesini stimüle eden reseptörleri uyarır. Bu olay adezyon moleküllerinin diğer tip reseptörlerle işbirliği yaparak selüler cevabı uyardığını gösterir (6).

**3) SELEKTİNLER:** İlk kez 1989 yılında N terminal lektin benzeri alan, epidermal büyüme

faktörü benzeri alan, değişik sayıda kompleman bağlayan proteinlerle homolog yapıda olan kısımlarla karakterize 3 farklı yüzey glikoproteinini olan selektinler tanımlanmıştır (2-4). Selektin ailesinin genleri 1. kromozomun q 21-24 bölgesindedir (3,4). Diğer kompleman bağlayıcı proteinler ve Faktör V'in genleri hem insanlarda, hem de farelerde aynı bölgededir. Bu bulgu selektin ailesinin gen dublikasyonu ile ortaya çıktığını düşündürmektedir. Selektin terimi lektin bölgesinin fonksiyonel öneminden ve bu moleküllerin fonksiyonel selektivitesinden kaynaklanmaktadır. Lektin bölgesinin spesifik karbonhidratlara karşı reseptörlere bağlanan bölge içermesi, bu moleküllerin fonksiyonlarında çok önemli bir rol alırken; epidermal büyüme faktör bölgesi de aynı şekilde adezyonda önemli bir role sahiptir. Selektinler ilk kez tanımlandıkları hücre tipine göre E-Selektin (Endotelyal hücreler), P-Selektin (Platelet), L-Selektin (Lökosit) olarak isimlendirilir (2,3,5). Her üç selektinde endotelyuma lökosit adezyonunu sağlar ve inflamasyon olan dokuya lökosit migrasyonu için gereken endotelyal hücrelerde lökosit yuvarlanmasından sorumludur. Bu olay integrinlerin yönettiği sıkı yapışmadan daha önemlidir. Bunun yanı sıra Selektinler lenfositlerin inflamasyon olan dokuya veya lenf noduna, buradan da tekrar kana dönüşlerini (resirkülasyon) regüle eder (1,2,4,5).

**Tablo 2.** Adezyon molekülleri - Ig süper ailesi, selektinler

Reseptör	Doku dağılımı	Ligant
Ig Süper ailesi		
ICAM-1	Monosit, histiyosid, fibroblast, endotel, epitelyal hücreler, düz kas hücreleri, bazı malign hücreler	CD11/CD18(LFA-1, Mac-1)
ICAM-2	Endotel, lenfosit, monosit	CD11a/CD18 (LFA-1)
PECAM-1	Endotel, trombosit, lökositler	PECAM-1
CD2 (LFA-2)	Lenfosit	CD58
CD58 (LFA-3)	Makrofaj, endotel, T-B lenfosit	CD2
VCAM-1	Endotel	VLA-4
CD4	T lenfosit	MEICII, gp120
CD8	T lenfosit	MHCI
MHC class I	T lenfosit	CD-4
MHC class II	NIC hücre, viral protein	CD-8
Selektin ailesi		
L-Selektin	Lökosit	E-P Selektin
E-Selektin	Endotel	L Selektin
P-Selektin	Trombosit, endotel	L Selektin. S-Lewis-X

4) **KADHERİNLER:** Kalsiyum bağımlı adezyon molekülü olan kadherinler komşu hücreler arasında bağlantıyı sağlamakla görevlidirler (2,8). Adezyon bölgelerinde kadherin dimerler yakındaki hücreleri temasta tutmak için fermuar şeklinde bir yapı oluşturacak şekilde toplanırlar. Bu sitoplazmik moleküller normal kadherin fonksiyonunu sürdürmek ve adezyon bölgelerini oluşturmak için gereklidir. Bağlantı bölgeleri boyunca aktin flamanları bir hücreden diğerine uzanır. Hücre iskeletine destek bölgeleri olarak görev yapan desmozomların yapısında yer alan desmoglein gibi moleküller, epitelyal hücrelerin intraselüler temasını artırır. Birbirinden ayrıştırılmış vasatlarda büyütülen embriyonik hücreler kendi doku kökenine göre birleşme eğilimindedir. Kadherinlerin homofilik etkileşimleri, bu histogenetik ayrışmanın temelini oluşturur ve embriyonik dokuların ayrışmasında anahtar rol alır (7). Kadherinler erişkin epitelyal hücrelerde bulunan E-Kadherin, erişkin kas ve sinir dokusunda bulunan N-Kadherin ve değişik dokularda gelişim sürecinde geçici olarak bulunan P-Kadherin olarak 3 alt gruba ayrılır (8).

Adezyon molekülleri inflamasyon olayını da etkilerler. Normal koşullarda lökositler hızla hareket ederler ve endotele yapışmazlar (5). Lökositler inflamasyon veya vasküler hasar olan bölgeye mig-

rasyondan önce stimüle olmuş endotel üzerinde yuvarlanırlar. Selektinlerin monoklonal antikorlarla bloke edilmesi *in vivo* ve *in vitro* lökosit yuvarlanmasını azaltmaktadır (2). Selektin bağımlı adezyondan integrin bağımlı adezyona geçiş, yuvarlanma sırasında yavaş hareket eden hücrelerin integrinleri hızla aktive etmeleri sonucunda oluşur (6). Hem integrinlerin hemde Ig benzeri ligantların monoklonal antikorlar ile bloke edilmesi, lökositlerin endotele sıkı yapışmasını bloke eder. Lökositler betal integrinler aracılığı ile kemotaktik stimülana doğru göç ederler. Bu son olayda integrin ve Ig benzeri ligantlara bağlı olarak lökositler transendotelial migrasyona uğrar (2,7). Migrasyonda betal integrinlerin dışında PECAM-1 (Platelet-endothelial cell adhesion molecule) ve CD31 sorumludur. CD31 endotelial hücrelerde eksprese edilir ve interselüler bağlantıda bulunur. Lökosit ve endotelial CD31 arasındaki bağlantı heterotipik bağlantıdır. Nötrofil ve monositlerin endotelial hücreden geçişinde etkilidir (2).

Adezyon molekülleri ile böbrek hastalıkları arasındaki ilişki üzerinde birçok çalışma yapılmış; bu çalışmaların sonuçları böbrek hastalıklarının tanı ve tedavisinde bu moleküllerin önemini ortaya koymuştur. Adezyon molekülleri nefronun birçok biriminde eksprese edilir.

**İNTEGRİNLER:** Betal integrin, fibronektin reseptörü yardımı ile immünelektron mikroskop

Tablo 3. Adezyon moleküllerinin normal insan böbreğindeki ekspresyonu

Adezyon Molekülü	Renal Ekspresyon		
	(glomerül)	Tıbulus	İnterstisyum ve damarlar
İntegrinler			
VLA-1	Mezengium, Bowman kapsülü	Bütün tübüler hücreler	-
VLA-2	Endotel Distal mbülüs		
VLA-3	Mezeliğinin,visseral-parietal epitel, endotel	Distal tübüüs	-
VLA-5	Mezeliğinin, endotel		-
VLA-6		Bütün tübiiller	-
LFA-1	Monosit, makrofaj		Monosit, makrofaj
Ig siiperailisi			
ICAM-1	Endotel		Vasküler endotel
VCAM-1	Parietal epitel	Proksimal tübüüs	-
Selektinler			
E-Selektin	-		Peritübüler kapiller

kullanılarak insan böbreğinde erken dönemlerde glomerüler hücreler, mezangial matriks ve glomerüler bazal membranda gösterilmiştir. Beta 1 integrinler için spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan çalışmalarda VLA-3'ün insan glomerüllerinde bulunan VLA Tar içinde en fazla görülen tip olduğu gösterilmiştir. VLA glomerülde mezangium, Bowman kapsülü, visseral epitel ve bazal membran ile bağlantılı olan enüciyal hücrelerin yfizeyinde bulunur. VLA-3 laminin, kollajen, fibronektini bağlayan bir reseptördür ve glomerüler endotelyal hücreler ile glomerüler bazal membrana visseral epitelyal hücrelerin tutunmasında görevli olduğu anlaşılmıştır. Diğer bir çalışmada VLA-1'in (kollajen ve laminin için reseptör) mezengium ve Bowman kapsülünde, VLA-2'nin (laminin için reseptör) glomerüler endotelyal hücrelerde ve VLA-5'in (fibronektin için reseptör) mezengium ve glomerüler endotelyal hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir. Beta-1 integrinler ayrıca proksimal-distal tübülüs hücrelerinde, ayrıca Henle kulbunda bulunur. VLA-6 (laminin için reseptör) ise bütün renal tübülüslerde; VLA-2 ve VLA-3 distal nefronda, VLA-1 bütün tübüler hücrelerde bulunmaktadır (1,4). Normal bir böbrekte LFA-1 ekspresyonu ise interstisyum ve glomerülde sınırlıdır d).

**İMMÜNGLOBÜLİN SİİPERAİLESİ:** Normal insan böbreğinde ICAM-1 ekspresyonu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bütün çalışmalarda ortak olarak varılan sonuç ICAM-1'in renal vasküler

endotelyumda özellikle interstisyel kapiller ve venüllerden çok arteriyel damarlarda ve glomerüler kapillerlerde bulunduğudır. Birçok araştırmacı ICAM-1'in mezengium, visseral glomerüler epitel ve renal tübülüslerde ekspresyonunu gösterememesine karşılık, zayıf mezangial ekspresyonunu tanımlamışlardır. VCAM-1 ise Bowman kapsülünde bazı pariyetal epitel hücrelerinde, proksimal tübülüslerin bir kısmında gösterilmesine karşın visseral epitel veya endotelde gösterilememiştir (K4).

**SELEKTİNLER:** E-Selektin normal insan böbreğinde saptanmamakta, nadiren peritübüler kapillerlerden izole edilmektedir (1).

ICAM-1 ekspresyonu glomerülonefrit, tübülo-interstisyel inflamasyon ve renal allograft rejeksiyonunda bildirilmiştir. Artmış ICAM-1 ekspresyonu aktif kresentik glomerülonefrit, mezengio-proliferatif glomerülonefrit, Ig A nefropatisi, Henoch-Schönlein purpurası ve lupus nefritinin proliferatif fazında gösterilmiştir (1,4,8). ICAM-1'in proksimal tübüler hücrelerde özellikle luminal membranda artmış de novo ekspresyonu ve interstisyel hücrelerde artmış ekspresyonu, bu hastalıklarda yaygın olarak görülen ek bulgulardır (1). Glomerüler ICAM-1, sklerotik hastalıklarda ise azalmış olarak görülür. Glomerülonefritlerin proliferatif fazının aksine glomerüler ve tübülointerstisyel ICAM-1 düzeyi minimal change hastalığında değişmez ya da azalmış olarak saptanır (1,4).

VCAM-1'in de novo ekspresyonu vaskülit, kresentik nefrit, lupus nefriti (class II,III,IV ve V), Ig A nefropatisi ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla gelişen akut interstisyel nefritte gözlemlenmiştir. VCAM-1 düzeyleri vaskülitlerde en yüksek düzeyde iken; lökositik infiltrasyonun düzeyi ile VCAM-1 ekspresyon düzeyi arasında zayıf bir korelasyon vardır. Proksimal tübülüste VCAM-1 ekspresyonu diabetik nefropati, amiloidozis, gut nefropatisi, minimal change hastalığı ve membranöz nefropatide saptanmıştır (1,4).

Poststreptokoksik glomerülonefritli hastalar üzerine yapılan bir çalışmada VCAM-1, LFA-1, ICAM-1 ve CD11b böbrek biyopsilerinde incelenmiş; ICAM-1 ekspresyonu erken biyopsilerde artmış olarak saptanırken geç biyopsilerde düşük düzeyde olduğu gösterilmiş, ayrıca glomerüler ICAM-1 düzeyi ile CD2 ve CD14 pozitif hücreler arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ICAM-1 ve LFA-1 düzeylerinde artış gösterilmiş ve bu moleküllere karşı monoklonal antikörlerin verilmesi ile hastalığın iyileştiği gösterilmiştir. Bu çalışma da CD11 taşıyan hücrelerde artış olması özellikle akut faz boyunca interstisyum ve glomerüllerde inflamatuvar hücre infiltrasyonunda adezyon moleküllerinin rolü olduğunu göstermiştir (9).

Transplantasyon hastalarında renal allograftın akut rejeksiyonu; alloantijenlerin tanınması, allospesifik T hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonu, efektör inflamatuvar hücrelerin migrasyonu, diğer hücrelerle etkileşimleri ve bir bölgeye toplanmaları gibi birbirleriyle bağlantılı olaylardan oluşur ve bunların sonucunda sitolitik veya gecikmiş hipersensitivite mekanizmalarına bağlı hedef hücre hasarına yol açar. Çeşitli adezyon molekülleri bu olaylarda önemli rol oynar. Bu nedenle adezyon moleküllerine karşı antikörlerin verilmesinin klinik çalışmalarda ve hayvan deneylerinde akut rejeksiyonu önleyebileceği veya döndürebileceği gösterilmiştir (10-13). Birçok adezyon molekülünün akut rejeksiyonla ilgisi olmasına karşın, az bir kısmı tanıda önem taşıyacak düzeylerde bulunur. Çalışmaların birçoğu ICAM-1 ve VCAM-1 üzerine yoğunlaşmakla birlikte, E-Selektin, P-Selektin ve PECAM-1 azda olsa rejeksiyon hakkında bilgi vermektedir. Bütün çalışmalar ICAM-1'in normal böbrekte endotelial hücrelerde eksprese edildiğini ve akut rejeksiyonda fenotipik olarak bir değişik-

lige uğramadığını göstermektedir. Akut rejeksiyonda ICAM-1 proksimal tübülüslerin fırçası kenarlarında predominant olarak görülürken, distal tübülüs ve kollektör tüplerde fokal birikimi söz konusudur. Bu birikimin tübüler hücreler ile bunları infiltre eden lökositler arasındaki ilişkiden kaynaklandığı gösterilmiştir. VCAM-1 ise normal koşullarda peritübüler kapiller endotel hücreleri ve büyük damarlarda eksprese edilmezken, akut rejeksiyon boyunca bu bölgelerde güçlü bir şekilde ve diffüz olarak eksprese edilir. VCAM-1 hem lökositleri aktive eder, hem de hasarlı doku bölgelerinde lökositlerin toplanmasına yol açarak rejeksiyonun karakteristiği olan doku hasarı ve fokal lökosit birikimine yol açar. E-Selektin normal böbrekte eksprese edilmezken, rejeksiyon boyunca peritübüler kapillerlerdeki endotel hücrelerinde fokal olarak biriktiği gösterilmiştir. Serum ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeyleri serum kreatinin düzeyleri ile uyumludur; fakat tanı koydurucu düzeyde değildir. ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerindeki artışın renal allograft rejeksiyonu için iyi bir indikatör olmasına karşın, ICAM-1'in VCAM-1'e üstünlüğü allograft disfonksiyon nedenlerini (örneğin siklosporin toksitesi) ayırmaya yardımcı olmasıdır. Bunun yanısıra artmış VCAM-1 düzeyi ile transplant alıcılarındaki CMV enfeksiyonunun birlikteliği de gösterilmiştir (1,4,14).

Hemodializ sırasında kanın selülotik membranlarla karşılaşması sıklıkla granülositlerde hızlı bir aktivasyona, degranülasyona, reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna ve granülositlerin pulmoner vasküler yatakta sekestrasyonuna bağlı granülositopeniye yol açar. Oluşan bu granülositopeni sıklıkla geçicidir, bunu reaktif bir granülositoz izler. Hastalardan elde edilen granülositler selülotik membranlarla muamele edildiklerinde CD11b/CD18'in belirgin şekilde arttığı, buna karşın L-Selektin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Bu bulgular bu moleküllerin, granülositlerin aktivasyonundan ve kandaki dolaşımlarından sorumlu olduklarını göstermektedir (4).

Renal tübülüslerin deskuame olmuş hücreler ile obstrüksiyonu, post-iskemik ve nefrotoksik akut böbrek yetmezliğinde önemli bir patolojik rol oynar. Son çalışmalar dökülmüş olan hücrelerin hareket yeteneklerine sahip olduklarını ve bu yeteneğin de obstrüksiyona katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Bunun yanında renal epitel

hücrelerindeki oksidan stresler bazal hücre yüzeyinden integrin reseptörlerinin intrasellüler parçası ile bağlı olan hücre iskelet proteini olan talinin ortadan kaybolması ve prédominât olarak bazal lokalizasyonda bulunan integrin alfa3 subünitinin apikale doğru yer değiştirmesi de olaya katkıda bulunur. Bu değişiklikler tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve vitronektin ile kaplı yüzeylere olan tübüler hücre adezyonunu azaltır. İntegrinlerin bazolateral ekspresyonlarının kaybı hücrelerin matriksten ayrılmalarına yol açar; bunun yanında integrin reseptörlerinin apikal yüzeyde ekspresyonu hücre-hücre adezyonunu arttırır ve sonuçta tübüler obstrüksiyon gelişir (1). Yapılan çalışmalar özellikle anti ICAM-1 monoklonal antikorların kullanılmasının post-iskemik böbrek yetmezliğinde granülosit ve makrofaj infiltrasyonunu azalttığını, daha az patolojik hasara yol açıp, böbrek fonksiyonlarının daha az etkilenmesine neden olduklarını göstermektedir. Bunun yanında iskemi-reperfüzyon hasarı için model olarak kullanılan ratlara iskemiden 60 dakika önce anti-CD11a ve anti-CD11b monoklonal antikorlarının verilmesi, serum kreatinin düzeylerinin %25 daha az olmasına yol açmakta ve patolojik hasarı azaltmaktadır (15,16).

Sonuç olarak: adezyon molekülleri hakkındaki bilgilerimizin giderek artması, inflamasyondaki rollerinin anlaşılması ve bugün kullanılan ilaçların etki mekanizmalarında adezyon moleküllerine karşı olan etkilerinin anlaşılması antiadezyonel tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir. Son yıllarda yapılan birçok çalışma monoklonal antikorların sistemik uygulanmasının inflamasyon veya immün reaksiyon modellerinde endotelyuma lökosit adezyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Bu çalışmaların çoğu CD11a,b veya CD18'e karşı antikorlar kullanılarak yapılmıştır. Bunun nedeni ise allograft rejeksiyonu ve kronik inflamatuvar hastalıklarda (örneğin: romatoid artrit ve dermyelinizan hastalıklar) mononükleer hücrelerin dominant olarak rol almalarıdır. Birçok çalışma monoklonal antikorların endotelyuma lökosit yapışmasını inhibe ettiğini göstermesine karşılık, bunlar spesifik yaklaşımla invivo test edilmektedir. Diğer potansiyel yaklaşımlar spesifik antiadezyonel tedaviye yönelik olarak peptidlerin solubl integrin reseptörlerini bloke etmesine yöneliktir. Önümüzdeki yıllarda adezyon moleküllerinin

hastalıklardaki fizyopatolojik etkilerinin daha iyi anlaşılması, adezyon moleküllerine karşı yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde yeni ufuklar açacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Calton AD. Adhesion molecules in renal disease. *Kidney Int* 1995;48:1687-96.
2. Etzioni A. Adhesion molecules-Their role in health and disease. *Pediatric Research* 1996; 39:191-8.
3. Timothy MC, Harlan JM. Adhesion molecules. *Blood* 1994; 84:2068-101.
4. Brady HR. Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases. *Kidney Int* 1994; 45:1285-300.
5. Habbal MHE, Strobel S. Leukocyte adhesion deficiency. *Arch Dis Child* 1993; 69:463-6.
6. Cronstein BN, Weissmann G. The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis and Rheumatism* 1993; 36:147-56.
7. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-Part I-II. *N Engl J Med* 1996; 334:1526-9/ 335:43-5.
8. Hamid AA, Rabb MD. Cell adhesion molecules and the kidney. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:155-66.
9. Parra G, Romero M, Henriquez C, Pineda R, Rodriguez B. Expression of adhesion molecules in poststreptococcal glomerulonephritis. *Nephrol Dial transplant*. 1994; 9:1412-7.
10. Le Mauff B, Hourtman M, Le Meur Y, Dantal J, Cantarovich D, Caudrelier P, et al. Anti-LFA-1 adhesion molecule monoklonal antibody in prophylaxis of human kidney allograft rejection. *Transplant Proc* 1995; 27: 865-6.
11. Cosimi AB, Conti D, Delmonico FL, Preffer F1, Wee SL, Rothlein R, et al. In vivo effects of monoclonal antibody to ICAM-1 (CD54) in nonhuman primates with renal allografts. *J Immunol* 1990; 144: 4604-12.
12. Jendrisak G, Gamero J, Mohanakumar T, Jendrisak M. Clonal energy induction by monoclonal antibodies to CD4, LFA-1, and ICAM-1. *Transplant Proc* 1993; 25: 828-30.
13. Miwa S, Kawasaki S, Makuuchi M, Miyakasa M, Yamasaki S, Sekiguchi M, et al. Role of ICAM-1 and LFA-1 in a cardiac xenograft rejection model. *Transplant Proc* 1995; 27: 111-2.
14. Alpers CE, Hudkins KL, Davis CL. Expression of vascular adhesion molecule-1 in kidney allograft rejection. *Kidney Int* 1993; 44:805-16.
15. Weinreb MD. Cell adhesion molecules from kidney morphogenesis to allograft rejection. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:620-3.
16. Rabb H, O'Meara YM, Maderia P, Coleman P, Brady HR. Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1463-68.