

Adhezyon Molekülleri

ADHESION MOLECULES

Fusun ERDEM*, Doğanay ALPER**

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

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

Lökositlerin oldukça hareketli ve serüven dolu bir yaşamı vardır. Kemik iliğinde ve lenfoid dokuda olurlar, özelleşmiş hücrelere dönüşürler ve kan ve lenfatik dolaşıma katılırlar. Özellikle infekte, transplante ya da malign dokularda bol miktarda bulunabilirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda pek çok lökosit fonksiyonu için lökosit adhezyonunun gerekli olduğu gösterilmiştir. Adhezyon molekülleri hücre yüzeyinde yapısal olarak bulunabilen, ya da bazı uyarılar ile hücre yüzeyinde beliren, hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlayan moleküllerdir.

Embryogenezis, yara iyileşmesi, doku iskeletinin oluşmasında ve immün/inflamatuvar yanıtın hemen her aşamasında önemli roller üstlenirler. Bu makalede nötrofil ve lenfositlerin inflamasyondaki rolleri, adhezyon molekülleriyle olan bağlantıları ve adhezyon moleküllerinin sınıflandırılmasından söz edilecektir.

Hücre- hücre etkileşimlerine bağlı lökosit fonksiyonları tabloda verilmiştir (Tablo 1)

Bu fonksiyonların daha iyi anlaşılabilmesi için dikkatler özellikle lökosit adhezyon reaksiyonlarına çevrilmiştir. Pek çok hücre yüzeyi molekülleri lökosit- lökosit ve lökosit- hedef hücre etkileşimlerinde rol almaktadır. (1) Nötrofiller primer olarak mikrobiyal patojenlerin çoğalmasını önlemek üzere görev yaparlar, o nedenle dolaşımdaki nötrofil sayısının azalması ciddi, fatal infeksiyonların gelişmesine yol açar. Nötrofillerin infeksiyöz ajanları yok etmesi pek çok spesifik aktiviteye bağlıdır (Tablo 2).

Daha açık bir şekilde ifade edilecek olursa, endotel duvarına adhezyon, nötrofiller üzerindeki spesifik ligandlarla, endotel hücreler üzerindeki spesifik reseptörlerin bağlanması sonucunda gerçekleşir. Bu olay sitokinlerle regüle edilmektedir. Random migrasyonla nötrofiller ve fagositik hücreler dokulara dağılır, mikropları yok eder (3, 4).

T- lenfositlerin antijen presente eden hücrelerle etkileşimi, T- lenfosit altgruplarıyla (helper, supresor) uyarılan B- lenfosit antikör yapımının regülasyonu, lenfosit proliferasyonu ve sitokin yapımının stimülasyonu adhezyon molekülleriyle kolaylaşır. Adhezyon molekülleri, presente edilen antijeni tanıyan T- lenfosit reseptörü ve presente edilen antijen arasındaki etkileşimi güçlendirir. Bu adhezyonlar bloke edildiği zaman, aynı lenfosit cevabını oluşturmak için antijen konsantrasyonlarında yüz kat veya daha fazla artış olması gerekir. Dolayısıyla adhezyon molekülleri inflamatuvar akciğer hastalıklarının patogeneğinde oldukça önemli rol oynarlar. (2-5)

İn vitro çalışmalarda, adhezyon moleküllerine yönelik monoklonal antikörler, sitotoksik T- lenfosit, NK ve nötrofil- antikör bağımlı sellüler sitotoksiteyi azaltırlar. İn vivo olarak allograft rejeksiyonda aynı etkiler gözlenir. (Rejeksiyonu önlemek için monoklonal antikörler kullanılır.)

Hücrel sitotoksite sadece parçalanmış hücreler ya da tümör hücrelerinin uzaklaştırılmasında değil, yoğun inflamatuvar cevapta normal hücrelerin parçalanmasında da rol oynar. Örneğin astmada havayolu epiteli eozinofillerle, sigara içenlerde bağ dokusu nötrofillerle, ARDS'de endotel hücreleri nötrofillerle parçalanır.

Lökositlerin interstisyum ve lümene akkümüülasyonu, mikrovasküler venüler endotelden, ekstrasvasküler dokudan ve havayolu epitelinde geçtikten sonra gerçekleşir. İnfitre olan lökositler immün ve inflamatuvar olaylarda yer alırlar. Lökosit migrasyonu, lökosit, endotel, ekstrasvasküler matriks ve epitelde bulunan adhezyon molekülleri ve kemoatraktan maddelerle yönlendirilir. Vasküler endotel ve dolaşımdaki lökositlerin üzerlerinde bulunan bu moleküllerle ilgili bilgiler son yıllarda artmıştır. Adhezyon moleküllerinin dolaşımda çözünebilir izoformları olduğu da gösterilmiştir. (Bu izoformların özellikle hastalık aktivitesini göstermede önemli oldukları düşünülmektedir.) (3-6).

Pulmoner inflamasyon travma, infeksiyon, otoimmün hastalıklar, ARDS (sepsis ya da multiorgan yetmezlikle birlikte), kanser, allograft rejeksiyon ve iskemi-reperfüzyon hasarına organizmanın yanıtını gösterir. Başlangıçta sadece gaz alış-verişinden sorumlu olduğu

Geliş Tarihi: 21.02.1997

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

Tablo 1. Hücre- hücre etkileşimlerine bağlı lökosit fonksiyonları

1-Antikor bağımlı sitotoksitesite
2-T-lenfositlerin sitotoksitesitesi
3-Natural killer (NK) hücreleri
4-Lenfokinle aktive olmuş NK hücreleri
5-İmmunoglobulin (Ig) sentezi
6-Fagositoz
7-Kemotaksis

Tablo 2. Spesifik nötrofil aktiviteleri

1-Kan damarı duvarlarına adhezyon
2-Dokulara transmigasyon
3-Random migasyon
4-Kemotaksis
5-Fagositoz
6-Patojenin öldürülmesi(2)

düşünülen akciğerler (havayolları) mukosilier klerens, immün ve non-immün hücrelerden oluşan geniş alveolokapiller membran sayesinde inhale edilen ve hematogen faktörlere karşı önemli bir bariyer görevi görmektedir. İnflamatuvar stimullara karşı oluşan pulmoner yanıt surviyi önemli ölçüde etkiler; çünkü akciğerler gaz alışverişini gerçekleştirebilmek için yapısal bütünlüğünü korumak durumundadır.(7, 8)

Akut pulmoner hasarda nötrofillerin bu alana ulaşmalarında bir dizi kompleks olay etkilidir:

- 1-Endotel hücre aktivasyonu ve endotel hücre yüzeylerinde nötrofil adhezyon moleküllerinin ekspresyonu
- 2-Nötrofil- endotel hücre adhezyonu
- 3-Nötrofil aktivasyonu ve nötrofil yüzey adhezyon moleküllerinin ekspresyonu
- 4-Nötrofil diapedezi
- 5-Nötrofil migasyonu (Kemotaktik faktörlerin etkisiyle nötrofillerin vasküler bariyerden migasyonu)(5-7)

ADHEZYON MOLEKÜLLERİ

Dört gruptur.

1-İNTEGRİNLER

B1 İntegrinler (Very Late Antigen Proteins, VLA)

Uyarıdan günler sonra eksprese olurlar. Ligandlar fibronektin, kollagen ve laminindir.Hücre dağılımları oldukça geniştir. Lenfositler, renal mezangial hücreler ve perifer sinirlerde bulunurlar. Hücre- hücre, hücre- matriks adhezyonunda rol alırlar. VLA-4 İntegrin lenfositlerin en-

dotele VCAM-1 aracılığıyla bağlanmasını sağlar. Adhesiv fonksiyonlarının yanısıra sinyal transdüksiyonunda da rol alırlar. Örneğin fibroblastın fibronektine adhezyonu intrasellüler pH' da artışa neden olur.B1- integrin matriks etkileşimi, T- hücre reseptörünün stimülasyonuna neden olarak hücre proliferasyonunu sağlar.

B2 İntegrinler (Lymphocyte Function Association, LFA)

Heterodimerik glikoproteinlerdir. Sadece lökositlerin yüzeylerinde bulunurlar. Sabit bir zinciri ve değişken a zincirinden oluşurlar.

CD11a/CD18 (LFA-1) → tüm lökositlerde bulunur.

CD11b/CD18 (Mac1/Mo1) → monositler, PMN' ler, NK' ler ve makrofajlarda bulunur.

CD11c/CD18 (p150, 90) → monositler, PMN'ler, NK'ler ve makrofajlarda bulunur.

LFA grubunun konjenital eksikliklerinde 'Lökosit adhezyon yetmezliği (LAD) sendromu, oluşur ve lökositlerin endotele yapışmaması nedeniyle periferik kanda lökositoz olmasına karşı enfeksiyon bölgesinde lökositler birikmezler. Bu hastalarda kontrol edilemeyen, ağır, tekrarlayan enfeksiyonlar görülür.

Yapılan çalışmalarda, CD11b ya da CD18'e yönelik monoklonal antikorların nötrofillere bağlı vasküler permeabiliteyi azalttığı, kanama ve nötrofil birikimini engellediği gösterilmiştir.Integrinler adhesiv olma özelliğini kazanabilmek için aktivasyona ihtiyaç duyarlar. İn vitro olarak forbol esterleri integrin aktivasyonuna neden olurlar. Lökosit adhezyonu için Mg ve Mn gibi divalent katyonlar gerekir. (9-12,19)

2-CADHERİNLER

Homofilik, yani hem reseptör, hem de ligand görevi gören, kalsiyum bağımlı adhezyon molekülleridir.

E-cadherinler → erişkin epitel hücrelerinde

N-cadherinler → erişkin kas ve nöral dokusunda

P-cadherinler → plasenta ve erişkin epitel hücrelerinde bulunurlar.

Hücrelerin birbirlerine bağlandıkları noktalarda yoğun şekilde bulunan cadherinler, görevlerini yerine getirebilmek için sitoplazmik proteinlerle (örneğin actin) ilişkili olmalıdırlar. Cadherin ekspresyonu hücre diferansiyasyonu ile dinamik bir şekilde değişir. (12, 13)

3-SELEKTİNLER

Son çalışmalarda, endotel adhezyonunu etkileyen ve b2 integrinlerden bağımsız bir grup adhezyon molekülü tanımlanmıştır.

Selektinler→LEC_CAM'lar (lectin, epidermal growth factor, complement cellular adhesion molecules). Karbohidrat ligandlarla bağlanır, lökositlerin endotele yaklaşmalarını yönetir. (14)

L- selektin → LECAM-1 (leukocyte, endothelial cell adhesion molecule)

Lökositlerin hücre yüzeylerinde eksprese olurlar. Lenfositlerin forbol esterlerle aktive edilmesi sonucu çözünebilir L-selektin nötrofil yüzeylerinden ayrılır. Hücre yüzeyinden ayrılmış formlar bioaktif değildir ve oldukça yüksek konsantrasyondadır. L-selectinle yönetilen adhezyonu inhibe ederler. Sepsis ve HIV enfeksiyonunda yüksek konsantrasyonlarda L-selektin gösterilmiştir.

P- selektin → Granule Membrane Protein 140

GMP-140 (platelet activation dependent granule to external membrane- PADGEM) Plateletlerin a granül-lerinde ya da endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimciklerinde bulunur. Ekspresyonu thrombin ve histaminle uyarılır. Çok hızlı bir şekilde eksprese olur.

E-selektin → ELAM-1(endothelial leukocyte adhesion molecule)

Endotel hücre yüzeylerinde endotoksin, Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ya da İnterlökin-1 uyarısı sonucu eksprese edilir. P-selektinle birlikte nötrofil adhezyonunda oldukça önemlidirler. L-selektin molekülünde bulunan Lewis X oligosakkaridinin sialillenmiş formlarını tanırlar ve ligand olarak kullanırlar. Sepsiste kanda, interstisyel akciğer hastalıklarında ve allerjik olgularda bronkoalveoler lavajda çözünebilir E-selektin konsantrasyonları gösterilmiştir. Sepsiste çözünebilir E- selektinin yüksek düzeylerde bulunması ya da sürekli yükselmesi kötü prognoz göstergesidir. (15)

4-İMMUNGLOBULİN AİLESİ

Hücre-hücre adhezyonunda rol alırlar. İnflamatuvar yanıtta hücre migrasyonu ve aktivasyonunu yönlendirmek üzere, hücre yüzeyi ekspresyonlarında belirgin artış olur.

ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1) İlk olarak Seth ve arkadaşları tarafından 1991 yılında serumda immunoblotting yöntemiyle gösterilmiştir. ICAM-1 düzeyleri inflamasyon, enfeksiyon, kanser, HIV enfeksiyonu ve pek çok tümörün karaciğerin metastazında artar. Melanomada hastalık aktivite göstergesidir. CD11a/CD18 için majör ligandır. Stimulasyondan 4 saat sonra hücre yüzeyinde eksprese edilmeye başlar, 24 saatte maksimum düzeye ulaşır. Adhezyon molekülü olmanın yanısıra antijen presentasyonu, T-hücre stimülasyonu ve T- hücre sitotoksitesinde rol alır.

ICAM-2 : CD11a/CD18' e bağlanır. Genellikle non-nötrofil hematopoietik ve endotel hücrelerinde eksprese edilir.

ICAM-3: CD11a/CD18'e bağlanır. Lökositlerde bulunur. İmmün yanıtın başlangıcında rol aldığı düşünülmektedir. T-lenfositlerin adhezyonunda rol alır.

VCAM-1 : VLA-4 için majör ligandır. Vasküler endotel, epitel hücreler, kemik iliği hücreleri ve bazı makrofajlarda eksprese edilmektedir. Uyarılmamış endotelde yapısal olarak bulunmaz. ICAM-1 gibi VCAM-1 ekspresyonu da bazı sitokinlerce uyarılmaktadır. İnterlökin-4

VCAM-1 için spesifiktir. Selektif olarak VCAM- 1'in belirmesine neden olur, VLA- 4 aracılığı ile eozinofillerin ortamda birikmesini sağlar. Kanser ve inflamasyonda ekspresyonunda belirgin şekilde artış saptanmıştır. (15- 19)

KAYNAKLAR

1. Gahmberg CG, Nortamo P, Li R, Valmu L. Leukocyte Cell Adhesion Proteins: From Molecular Dissection to Clinical Applications. *Ann Med* 1992, 24:329- 35.
2. Cohen M. Molecular Events in the Activation of Human Neutrophils for Microbial Killing. *Clin Infect Dis* 1994, 18(S):S170- 79.
3. Root RK, Cohen M. The Microbicidal Mechanisms of Human Neutrophils and Eosinophils. *Rev Infect Dis* 1981, 3: 565-98.
4. Sawyer DW, Donowitz GR, Mandell GL. Polymorphonuclear neutrophils: an effective antimicrobial force. *Rev Infect Dis* 1989, 11(supp 7): S1532- 44.
5. Wegner CD. Adhesion Molecules and Inflammatory Lung Disease . Fishman AP. Update: Pulmonary Diseases and Disorders. McGraw- Hill Inc. 1992: 125-34.
6. MacNee W, Selby C. Neutrophil traffic in the lungs: role of haemodynamics, cell adhesion, and deformability. *Thorax* 1993, 48: 79- 88.
7. Strieter RM, Lukacs NW, Standiford TJ, Kunkel SL. Cytokines and lung inflammation: mechanisms of neutrophil recruitment to the lung. *Thorax* 1993, 48: 765- 69.
8. Harlan JM. Leukocyte- Endothelial Interactions. *Blood* 1985, 65: 513- 25.
9. Arnaout MA. Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD 11/ CD 18. *Blood* 1990, 75: 1037- 50.
10. Albelda SM, Buck CA. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J* 1990, 4: 2868- 2880.
11. Hemler ME. VLA proteins in the integrin family: structures, functions and their role on leukocytes. *Annu Rev Immunol* 1990, 8: 365- 400.
12. Pilewski, Albelda SM. Adhesion Molecules in the Lung. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148(Suppl: S31- 37).
13. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991, 251: 1451-55.
14. Lasky LA. Selectins: interpreters of cell- specific carbohydrate information during inflammation. *Science* 1992, 258: 964-69.
15. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology Today* 1993, 14: 506- 12.
16. Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, Springer TA. A human intercellular adhesion molecule (ICAM- 1) distinct from LFA- 1. *J Immunol* 1986, 137: 1270- 74.
17. Nortamo P, Salcedo R, Timonen T, Patarroyo M, Gahmberg CG. A monoclonal antibody to the human leukocyte adhesion molecule intercellular adhesion molecule- 2. Cellular distribution and molecular characterization of the antigen. *J Immunol* 1991, 146: 2530- 35.
18. Nortamo P, Li R, Renkonen R, Timonen T, Prieto J, Patarroyo M, Gahmberg CG. The expression of human intercellular adhesion molecule- 2 is refractory to inflammatory cytokines. *Eur J Immunol* 1991, 21: 2629- 32.
19. Türktaş H. Adezyon Molekülleri. Türktaş H. *Astma Patogenezi. Bozkır Matbaacılık* 1996: 47- 60.