

Hücre Adezyon Moleküllerinin Enfeksiyon Sürecindeki Rolü

THE ROLE OF CELL ADHESION MOLECULES IN INFECTION PROCESS

Aslı ÇAKAR*

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ANKARA

Özet

Hücre adezyon moleküllerinin enfeksiyon oluşumunda önemli rolleri olduğu saptanmıştır. Yeni tarif edilen varyant lökosit adezyon yetmezliği sendromu, endotel hücre yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerindeki kalıtsal defekt sonucu lökosit göçünün engellendiği, bunun sonucunda da ağır ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonların meydana geldiği bir sendromdur. Enfeksiyon gelişiminde konağın immün durumu kadar yaşı da önemlidir. Yenidoğan nötrofil ve monositlerinde erişkinlere göre hücre adezyon moleküllerinden, bazılarının yeteri kadar eksprese edilmediği saptanmıştır. Hücre adezyon moleküllerinin enfeksiyon hastalıklarının tanısında bir değeri olmadığı, bu moleküllerin akut bakteriyel ve viral enfeksiyonları birbirinden ayırt edemediği gözlenmiştir. Enflamatuvar hastalıklarda hücre adezyon moleküllerinin fonksiyon veya ekspresyonunun blokajı yeni terapötik hedeflerden biridir. Bu konuda yeni yaklaşımlar ve yeni ilaçlar geliştirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hücre adezyon molekülü, Enfeksiyon

T Klin Mikrobiyoloji-Enfeksiyon 2003, 2:44-51

Summary

Cell adhesion molecules are beginning to play an increasing role in infection process. Variant leukocyte adhesion deficiency is an inherited dysfunction of an endothelial cell adhesion molecule involved in leukocyte recruitment which results with severe and recurrent bacterial infections. The age of the patient is another important factor in disease process. Some cell adhesion molecules are significantly low expressed on neutrophils and monocytes of neonates. According to the studies, cell adhesion molecules do not have diagnostic capacities in distinguishing viral and bacterial infections. Blockade of the function or expression of cell adhesion molecules is a new therapeutic target in inflammatory diseases. New drugs and approaches are currently in development.

Key Words: Cell adhesion molecules, Infection

T Klin J Microbiol-Infec 2003, 2:44-51

Hücre yüzeyinde eksprese edilen moleküller arasındaki özel etkileşimler hücreler arası iletişimde önemli rol oynarlar. Bu moleküllere genel olarak adezyon molekülleri adı verilir. Membran glikoproteini olan adezyon molekülleri özellikle enflamasyon ve neoplastik hastalıklarda önemli rol üstlenirler. Pek çok enfeksiyonun ortak özelliği enflamasyon oluşturmalarıdır. Enflamasyon sürecinde lökosit göçü meydana gelirken, hücre hasarı ve organ disfonksiyonu gibi istenmeyen etkiler karşımıza çıkmaktadır. Lökositlerin enflamasyon bölgesine göçü ve bu bölgede enflamatuvar hücrelerle etkileşimi adezyon molekülleri tarafından yönetilmektedir. Adezyon moleküllerinin hücreler arası adezyon dışında antijen

tanımaya katkı, T hücre aktivasyonunda yardımcı sinyal aktarımı ve T hücre sitotoksitesi ya da antikor bağımlı hücrel sitotoksite gibi mekanizmaların aktivasyonunda rolleri bulunmaktadır (1-3).

Hücre adezyon moleküllerinde meydana gelen bir bozukluk veya fonksiyon eksikliği konağın immün durumunu olumsuz yönde etkiler. Bu sendroma Lökosit Adezyon Yetmezliği adı verilir ve kısaca LAD olarak ifade edilir. LAD-1 ve LAD-2 olmak üzere iki tip LAD sendromu mevcuttur. LAD-1 otozomal resesif bir bozukluk olup 21. kromozomda bulunan $\beta 2$ integrinlerin yapımından sorumlu CD18 geninde bir mutasyon sonucu meydana gelmektedir. Bunun sonucunda $\beta 2$ alt

ünitesinin biyosentezi ortadan kalkar. Lökositler üzerinde LFA-1 ve Mac-1 gibi $\beta 2$ integrin ailesi üyelerinin ekspresyonu gerçekleşmez. Bu hastalarda lökosit varlığında dahi monosit ve nötrofillerin aderans kabiliyeti ve ekstrasvasküler sahaya göçü defektlidir. Ağır defektlerde, diğer bir deyişle hücre yüzeyinde $\beta 2$ ekspresyonunun %1' den düşük olduğu durumlarda, hastalar bir yıl içinde kaybedilmekte ve yaşamaları için kemik iliği transplantasyonuna gerek duyulmaktadır. Daha hafif defektlerde, yani hücre yüzeyinde %5-10 $\beta 2$ integrin ekspresyonu olan hastalar sık periodontitis, deri enfeksiyonları ve iyileşmeyen yaralara maruz kalırlar. Hücre yüzeyinde %40-60 $\beta 2$ integrin ekspresyonu olan hastalar ise klinik olarak normal sayılmaktadır (4,5).

Gerek ağır, gerekse hafif sendromlarda viral ve fungal enfeksiyonlara göre bakteriyel enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Bunun nedeni monosit ve nötrofillerin adezyonunun lenfositlere göre eksik olmasından kaynaklanmaktadır. Zira lenfosit fonksiyonunda majör rol alan integrinler $\beta 1$ integrinlerdir (6). LAD-2 sendromunda ise E-selektinin ligandı olan sialyl-Lewis x antijeninde bir bozukluk söz konusudur.

Bugüne kadar lökosit adezyon moleküllerinde bazı defektler rapor edildiği halde endotelial adezyon moleküllerinde böyle bir defekt saptanmamıştır (7). Ancak 1999 yılında varyant LAD-1 olarak tanımlanan ve LAD-1 sendrom özelliklerini taşıyan bir sendrom tanımlanmıştır. Varyant LAD-1 sendromu, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonların olduğu, pü oluşumunun görülmediği ve defektin lökositler yerine endotel hücrelerde olduğu bir sendromdur. Klinik olarak LAD-1 sendromuna benzediği halde varyant LAD-1 sendromunda nötrofil üzerinde L-selektin, $\beta 2$ integrin gibi hücre adezyon moleküllerinin, ayrıca sialyl-lewis x ve PSGL-1 gibi P ve E-selektin ligandlarının normal olduğu saptanmıştır. Ancak endoteliumda E-selektin ekspresyonu olmayıp serumda çözünür E-selektin düzeyi artmıştır. Yapılan incelemelerde yüzey E-selektinin proteolitik kırılma sonucu çözünür forma geçtiği saptanmıştır. Yüzeyde eksprese olmayan E-selektin, nötrofillerin

endoteliuma aderansını önlemekte ve immün yanıtın ortaya çıkmasını engellemektedir (8).

Konak açısından enfeksiyona yakalanmaktaki risk faktörleri arasında konağın yaşı da yer almaktadır. Yenidoğanda immünolojik savunma mekanizması olgun olmadığı için sepsis insidansı yüksektir. Bu durum kısmen nötrofil havuzunun yeterli olmamasına ve kök hücre proliferasyon hızının sepsis sırasında yüksek olmasına bağlıdır (9). Bunun yanı sıra nötrofillerin endotele tutunma ve göçünde, ayrıca kemotaksis mekanizmasında yetersizlik mevcuttur. Bilindiği gibi selektinler endotele ilk tutunmada rol alan hücre adezyon molekülleridir. İlk tutunmadan sonra endotel hücre ile lökosit arasındaki sıkı bağlantı integrinler tarafından sağlanır. Lökositler yüzeyinde bulunan L-selektin ilk bağlanmadan sonra kemotaktik faktörlerin uyarımı ile kaybolur ve endoteliuma sıkı bağlanmadan sorumlu olan Mac-1 adlı $\beta 2$ integrin yüzeyde eksprese olur. Bunun sonucunda lökositlerin endotele tutunmaları gerçekleşir (10).

Yapılan çalışmalarda neonatal monositlerde ve nötrofillerde bulunan Mac-1'in hücre yüzeyine mobilizasyonu erişkin monosit ve nötrofillere göre daha azdır (11). İmmünglobülin agregatı, normal insan serumu ve lipopolisakkarit varlığında bile Mac-1 yüzey ekspresyonu yenidoğanda erişkinlere göre daha az bulunmaktadır. L-selektin ekspresyonunun kemotaktik faktör varlığında azalması gerekmektedir. Yenidoğanda böyle bir durum söz konusu olduğunda nötrofillerde L-selektin ekspresyonunun yeteri kadar azalmadığı, monositlerde ise erişkinlerle hemen hemen aynı miktarda azaldığı saptanmıştır. Bu nedenle yenidoğan nötrofilleri endotelium ile sıkı bağlantı gerçekleştirememekte, bunun sonucunda da yenidoğan enfeksiyonlara duyarlı hale gelmektedir (12,13).

Mikroorganizmaların konakta bir enfeksiyon meydana getirebilmeleri için ilk aşama, hücrelere tutunmaları ve kolonize olmalarıdır. Her bir mikroorganizma için hücre yüzeyinde tutunabileceği özgül bir veya birden fazla reseptör mevcuttur. Bu reseptörlerden bazılarını hücre adezyon molekülleri oluşturmaktadır. Örneğin, Rhinovirus respiratuar epitelyumda viral kapsid proteinleri ile

ICAM-1'e tutunur. Coxsackie virus A9, *Bordatella pertussis* ve *Yersinia enterocolitica* reseptör olarak integrinleri seçmektedir. Echovirusler ise reseptör olarak $\beta 1$ integrin ailesi üyelerinden VLA-2'yi kullanır. *Neisseria meningitidis*'in Opa proteini He-La ve Hep-2 hücrelerinde integrinlere, nötrofillerde ise immünglobülin süper ailesi üyesi olan CD66'ya tutunur. Hücre içi bir mikroorganizma olan *Listeria monocytogenes* İnternalin A ve B proteinleri ile E-kaderine tutunmaktadır (14).

HIV virüsünün önemli hedeflerinden birisi T lenfositlerdir. Virüs, T lenfositler yüzeyinde immünglobülin süper ailesi üyesi olan CD4'e tutunur. Makrofajlar da T lenfositler gibi HIV virüsü için önemli bir hedef teşkil etmektedir. Beyin dokularına makrofaj infiltrasyonu HIV'e bağlı ensefalit gelişiminde oldukça karakteristiktir. Makrofaj veya monositlerin HIV-1 enfeksiyonu sırasında beyin dokularına girmesine yol açan mekanizma tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte beyin dokularına geçişte monosit ve makrofajların üzerinde bulunan hücre adezyon moleküllerinde meydana gelen değişikliklerin önemli rolleri olduğu düşünülmektedir(15). Bugüne kadar HIV enfeksiyonu sırasında $\beta 2$ integrin ekspresyonuna dair yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bazı çalışmalarda $\beta 2$ integrin seviyeleri normal, bazılarında yüksek, bazılarında ise düşük olarak bulunmuştur (16-18). Bu farklılık, çalışmaya alınan hastaların HIV enfeksiyonunun farklı evrelerinde olmalarından kaynaklanmaktadır. HIV enfeksiyonunun çeşitli evrelerinde bulunan hastaların uyarılmamış monositlerinde L-selektin seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu, $\beta 2$ integrin seviyelerinin ise yüksek olduğu saptanmıştır (19). HIV enfeksiyonunun farklı evrelerinde L-selektin veya $\beta 2$ integrin ekspresyonu yönünden bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç monositlerin HIV hastalarındaki bazal aktivitesini göstermektedir. Monositlerin lipopolisakarit veya TNF- α ile uyarımı sonucunda hücre adezyon molekülleri açısından gerek HIV hasta gruplarında, gerekse kontrol grubu arasında bir fark saptanmamıştır. Uyarı sonucunda L-selektin tüm hasta grupları ve kontrol

kontrol grubunda kaybolurken, LFA-1 ve Mac-1 gibi $\beta 2$ integrin seviyelerinde artış saptanmıştır. L-selektin düzeylerindeki düşüş ve $\beta 2$ integrin seviyelerindeki artış monosit aktivasyonunu göstermektedir. Bu bilgi ışığında, yapılan çalışmada HIV enfeksiyonu sırasında monositlerin asemptomatik evrede (CD4 >500/ μ l) bile aktive olduğu gözlenmiştir (20). Monositlerin yüksek aktivasyonundan HIV virüsü sorumludur. Zira HIV DNA'sı monositler içinde saptanmıştır. Ancak, HIV enfeksiyonunun farklı evrelerinde hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunda bir değişiklik gözlenmemesi monosit aktivasyonunda başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Son yapılan çalışmalarda, apoptotik lökositlerden salınan partiküllerin monositler üzerinde fenotipik değişikliğe neden olarak $\beta 2$ integrin düzeylerinin artışına yol açtığı saptanmıştır (18). Ayrıca HIV enfeksiyonu sırasında lenfosit ve nötrofillerinde apoptozise duyarlılığının arttığı bilinmektedir (21). Monosit yüzeyindeki değişim, apoptotik lökositlerde bulunan partiküllerin veya apoptotik nötrofillerin alımından sonraki hücre aktivasyonuna bağlıdır. Monosit aktivasyonu sırasında beyin endotel hücreleri üzerinde E-selektin ve vasküler hücre adezyon moleküllerinin (VCAM) ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Bu durum kan-beyin bariyerinden monositlerin penetrasyonuna yol açar. Yapılan çalışmalarda, HIV'la enfekte hastalarda, virüsle enfekte hücre sayısından çok beyine makrofaj infiltrasyonu ile demans arasında korelasyon bulunmuştur (22). Bu nedenle, HIV-1'e bağlı ensefalitlerin nöropatolojisinde HIV-1 enfeksiyonundan ziyade monosit aktivasyonunun önemli rolü bulunmaktadır. Beyine virüs girişi, ya akut serokonversiyon fazında veya subklinik enfeksiyonlar sırasında olmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi, monositlerin HIV enfeksiyonunun asemptomatik evresinde, CD4 sayısı 500/ μ l'nin üzerindeyken bile aktive olduğu saptanmıştır (20). Bu durum beyine viral invazyonun çok erken dönemlerde meydana geldiğine işaretir (23).

HTLV-1 de HIV gibi Retroviridae ailesinde yer alan bir virüstür. Her iki virüs de enfekte hü-

reden enfekte olmayan hücreye sinsityum oluşturarak geçer. HIV-1'in sinsityum oluşturmada LFA-1 integrininin önemli bir rolü bulunmaktadır. Zira sinsityum oluşumu anti- LFA-1 monoklonal antikorları ile önlenmekte ve bu antikorların HIV enfeksiyonunu nötralize ettiğine dair bilgiler bulunmaktadır (24).

HTLV-1'in sinsityum oluşturmada mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber VCAM-1'in önemli rol oynadığı saptanmıştır (25). VCAM-1'in sinsityum oluşturmada muhtemel mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalardan birisi VCAM-1'in viral bir protein ile direk olarak bağlanabilme özelliğidir. Bu modelde en güçlü aday zarf glikoproteinlerinden biri olan gp46'dır. Diğer muhtemel mekanizma VCAM-1'in enfekte olan ve olmayan hücreler arasında bağlanma potansiyelini arttırdığı yönündedir.

Sinsityum oluşumunda son olası mekanizma sinyal oluşumu üzerinedir. Birer sinyal ileti molekülü olan integrinler, VCAM-1'in reseptörü olan VLA-4 ile birleşerek sinyal oluşturuyor olabilir. Böylece HTLV-1 sinsityum oluşumunu gerçekleştirebilir. Ancak VLA-4'e karşı monoklonal antikorlar kullanıldığında sinsityum oluşumunun inhibe olmadığı saptanmıştır. Bu gözlem VCAM-1 ile VLA-4 bağlanmasının sinsityum oluşumunda zorunlu olmadığını göstermektedir. Pek çok adezyon molekülünün birden fazla reseptörü olması nedeniyle, VCAM-1, VLA-4 dışında diğer bir adezyon molekülüne tutunuyor olabilir.

HTLV-1, T hücre tropizmi göstermesine rağmen santral sinir sisteminde demiyelizasyon, aksonal hasar ve perivasküler mononükleer infiltrasyon gibi patolojilere yol açmaktadır. Hem monositler hem de astroglial hücreler HTLV-1 enfeksiyonuna duyarlıdır. Enfekte makrofajlar virüsü santral sinir sistemine taşıyarak diğer hücrelere hücre-hücre ilişkisi yoluyla virüsü aktarabilmekte, bu basamakta da VCAM-1'in rolü olduğu düşünülmektedir (26).

Bakteriyel enfeksiyonlar söz konusu olduğunda, yapılan invitro çalışmalar E-selektinin bakteriyel enfeksiyonlarda konağın oluşturduğu cevapta

çok önemli rol üstlendiğini göstermektedir (5,27). Lipopolisakkarit tabakası E-selektin ekspresyonunu indükleyen en önemli faktördür. E-selektinin doğrudan uyarımında endotel hücre yüzeyinde VCAM-1 benzeri ancak henüz tanımlanmamış bir reseptöre ihtiyaç vardır. E-selektinin dolaylı yoldan uyarımında ise IL-1 β ve TNF- α rol almaktadır. Ancak, *Porphyromonas gingivalis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Helicobacter pylori* gibi bazı mikroorganizmalar konak dokusunda yerleşebilmekte ve çoğalabilmektedir. Yapılan çalışmalarda *Porphyromonas gingivalis* ve *Helicobacter pylori*'nin E-selektin ekspresyonunu uyarmadığı ve nötrofil adezyonunu sağlamadığı saptanmıştır (28). Bu durum *Porphyromonas gingivalis* ve *Helicobacter pylori*'de bulunan lipopolisakkarit tabakasının düşük biyolojik reaktivite özelliğinden kaynaklanmaktadır (29-31). Benzer şekilde kistik fibrozisli çocuk ve erişkinlerde sıkça kolonize olan *Pseudomonas aeruginosa* da enflamatuar olayları bir başka gram negatif basil olan *Escherichia coli* kadar uyaramamaktadır. *Porphyromonas gingivalis* ve *Helicobacter pylori*'nin E-selektin ekspresyonunu ve nötrofil adezyonunu uyarıması, *Pseudomonas aeruginosa*'nın ise zayıf uyarması, bu mikroorganizmaların kolaylıkla konak dokuda kolonize olmalarına yol açmaktadır. Endotel hücrelerin direkt uyarılmaması ise bu mikroorganizmaların konak dokusunda fark edilmeden uzun süre kalmalarına neden olmaktadır (32). *Porphyromonas gingivalis*'in diğer bir özelliği, bulunduğu ortamda yer alan ve E-selektini uyabilecek biyolojik aktiviteye sahip lipopolisakkarit tabakası bulunan diğer bakterilerin bu özelliğini inhibe edebilme gücüdür (28). Bu şekilde enflamasyona yol açabilecek diğer bakterilerin bu özelliğinin inhibisyonu *Porphyromonas gingivalis*'in içinde bulunduğu lezyonlarda çok farklı türlerde mikroorganizmaların bulunma nedenlerinden biridir. Ayrıca, *Porphyromonas gingivalis*'in lipopolisakkarit tabakası, *Escherichia coli* lipopolisakkarit tabakası tarafından stimüle edilen nötrofil adezyonunda etkili bir blokördür. Dolayısıyla, *Porphyromonas gingivalis*'in E-selektin ekspresyonunu önlemesi bu mikroorganizmanın virülans faktörleri arasında sayılmaktadır (28).

Bacteroides fragilis lipopolisakkarit tabakasının da *Porphyromonas gingivalis* ile benzer özelliğe sahip olduğu saptanmıştır (33). Bu özellik konağın yararına gibi gözükmemektedir. *Bacteroides fragilis* barsak florasında pek çok değişik bakteri türüyle birlikte bulunmakta ve bu özelliği ile barsakta enflamasyonu önlemektedir.

Hücre adezyon moleküllerinin enfeksiyonların tanısında kullanılıp kullanılmayacağı araştırma konusu olmuştur. Özellikle gelişen akut enfeksiyonun bakteriyel ya da viral ajanlarla meydana gelip gelmediğini belirlemede hücre adezyon moleküllerinin yeri olup olmadığına dair araştırmalar yapılmıştır (34-36). Tanımlamada, E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1'in kullanılabilmesi düşünülmüştür. Bilindiği gibi E-selektin endotel hücre yüzeyinde bulunmakta, lipopolisakkarit, TNF- α ve IL-1 β varlığında ekspresyonu artmaktadır. ICAM-1 ve VCAM-1 ise endotel hücre, monosit ve epitel hücre yüzeyinde bulunabilmekte, E-selektini uyaran tüm faktörler tarafından yüksek düzeyde ekspresyona edilebilmektedir. Ayrıca bu üç adezyon molekülü kanda çözünür formda bulunabilme özelliğine sahiptir. Hücre adezyon molekülleri dışında akut bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında kullanılacak diğer iki alternatif, myeloperoksidaz ve IL-6 olarak düşünülmüştür. Yapılan araştırmalarda, hücre adezyon moleküllerinin akut bakteriyel ve viral enfeksiyonları birbirinden ayıramadığı görülmüştür (37). IL-6'nın ise bakteriyel enfeksiyonun ön tanısında çok önemli bir gösterge olduğu saptanmıştır (37). Zira IL-6 bakteriyel enfeksiyonlarda artarken, viral enfeksiyonlarda değişmeden aynı düzeyde kalmaktadır. Bu nedenle enfeksiyonların erken döneminde ayırıcı tanı amacıyla kullanılabilmesine karar verilmiştir (37).

Hücre adezyon moleküllerinin enfeksiyonların tanısında kullanılmayacağı görüşünün yanısıra, bazı çalışmalarda bu görüşle çelişen sonuçlar alınmıştır. Örneğin, intraamniotik enfeksiyonları belirlemede IL-6 ve L-selektin düzeylerine bakmanın alternatif bir yöntem olduğu söylenmektedir (38). Spontan bakteriyel peritonitlerde ICAM-1 ve VCAM-1'in arttığına dair yayınlar mevcuttur (39). Sepsisli hastalarda E-selektin düzeylerinin yüksel-

diği, dolayısıyla ilk önce E-selektin seviyesine bakılarak hemen önlem alınabileceği düşünülmektedir (40). Hepatit C'ye bağlı karaciğer enflamasyonunda çözünür ICAM-1 düzeyinin arttığı saptanmıştır (34). Çözünür VCAM-1'in ise fibrozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (34). Alınan bu çelişkili sonuçlar nedeniyle hücre adezyon moleküllerinin tanıdaki yeri üzerine daha ayrıntılı ve geniş çalışmalara gerek olduğu bir gerçektir.

Enflamasyonda yer alan hücre-hücre ilişkisi hücre adezyon molekülleri tarafından yönetilmektedir. Dolayısıyla hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu veya işlevi bloke edilerek enflamatuvar yanıt inhibe edilebilir. İntegrinlerin yapısı ve hangi aminoasit ile bağlandığı saptanmıştır (41). İntegrin bağlanma motiflerini içeren anti-hücre adezyon molekülü monoklonal antikoları ve peptidleri bu moleküllerin fonksiyonunu etkili bir şekilde önlemektedir (42, 43). Bunun yanısıra komplementer mRNA'ya bağlanan ve translasyonu önleyen antisens oligonükleotidler yeni bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin, Antisens ICAM-1 oligonükleotidleri ratlarda kolitin gerilemesine yol açmış, benzer oligonükleotidler ratlarda allograft reddini önlemiştir (44).

Antiadezyon tedavi pek çok deneysel model üzerinde denenmiştir (45,46). Oluşturulan sepsis modelinde sulfatid (P ve E-selektinin çözünür ligandı) ve anti- β 2 monoklonal antikolarının pozitif etkisi saptanmıştır (47). Romatoid artrit anti-TNF- α monoklonal antikoları romatoid sinovyumda hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düşürmektedir (48). Romatoid artrit anti-ICAM-1 monoklonal antikoları ile antiadezyon tedavisi umut verici sonuçlar vermiştir (49,50). Akut astımın geç evresinde bronşiyal duvardan eosinofil infiltrasyonu meydana gelmektedir. Anti- β 2 integrin, anti-ICAM-1 ve anti-E-selektin monoklonal antikolarının havayolunda aşırı duyarlılığı önlediği saptanmıştır (51).

Trombotik veya iskemik koşullara genellikle enflamasyon da eşlik etmektedir (52). Bu nedenle bu koşullarda antiadezyon tedavisi ile hem trombosit aktivasyonu veya agregasyonu, hem de

lökosit aktivasyonu önlenebilir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda selektin bloke edici ajanların infarktın boyutunu küçülttüğü ve nötrofil akümülyasyonunu önlediği saptanmıştır (53,54).

Sonuç olarak, antiadezyon tedavisi enflamatuvar hastalıkların tedavisinde gelecek vaad eden iyi bir seçenek gibi gözükmemektedir. Ancak akıldan çıkarılmaması gereken en önemli nokta yan etkilerdir. $\beta 2$ integrin veya selektin ligandlarında genetik defekti olan hastaların immünsupresif olması bu endişeyi destekler niteliktedir.

KAYNAKLAR

- Fabbri M., Bianchi E., Fumagalli L., Pardi R. Regulation of lymphocyte traffic by adhesion molecules. *Inflam. Res.* 1999; 48: 239-46.
- Freemont AJ. Adhesion molecules. *J Clin Pathol Mol Pathol* 1998; 51: 175-184.
- Mc Gill S., Najma A., Christou N. Endothelial cells. *World J. Surg.* 1998; 22: 171-8.
- Hogg N., Stewart M., Scarth S., Newton R. A novel leucocyte adhesion deficiency caused by expressed but non-functional $\beta 2$ integrins Mac-1 and LFA-1. *J Clin. Invest.* 1999; 103: 97-106.
- Etzioni A., Frydman M., Pollack S., Avidor I. Recurrent severe infections caused by a novel leucocyte adhesion deficiency. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1789.
- Bartholdy C., Marker O., Thomsen A. Migration of activated CD8 T lymphocytes to sites of viral infection does not require endothelial selectins. *Immunobiology.* 2000; 95:1362-9.
- Harris S., Shigeoka A., Adams R. Anovel syndrome of variant leucocyte adhesion deficiency involving defects in adhesion mediated by $\beta 1$ and $\beta 2$ integrins. *Blood.* 2001; 97:767-76.
- DeLisser M., Solomidou M., Sun J., Nakada M. Loss of endothelial surface expression of E-selectin in a patient with recurrent infections. *Blood.* 1999; 94: 884-94.
- Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol Today.* 1992; 13: 113-5.
- Kishimoto TK, Jutila MA, Berg EL, Butcher EC. Neutrophil Mac-1 and MEL-14 adhesion proteins inversely regulated by chemotactic factors. *Science.* 1989; 245: 1238-41.
- Török C, Lundahl J, Hed J, Lagercrantz H. Diversity in regulation of adhesion molecules(Mac-1 and L-selectin) in monocytes and neutrophils from neonates and adults. *Archives of Disease in Childhood.* 1993; 68: 561-5.
- Carlos TM, Harlan JM. Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium. *Immunol Rev.* 1990; 114: 5-28.
- Bührer C, Graulich J, Stibenz D, Dudenhausen W, Obladen M. L-selectin is down regulated in umbilical cord blood granulocytes and monocytes of newborn infants with acute bacterial infection. *Pediatric Research.* 1994; 36: 799-804.
- Mims C, Nash A, Stephen J. Attachment to and entry of microorganisms into the body. In: Mims C, Nash A, Stephen J eds. *Pathogenesis of Infectious Disease*, 5th ed. London: Academic Press, 2001: 10-63.
- Nottet H, Perdisky Y, Sasseville VG, Nukuna AN, Brock P, Zhai Q, et al. Mechanisms for transendothelial migration of HIV-1-infected monocytes into brain. *J Immunol.* 1996; 156:1284-95.
- Poli G, Bottazzi B, Acero R, Bersani L, Rossi V, Introna M, et al. Monocyte function in intravenous drug abusers with lymphadenopathy syndrome and in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1985; 62: 136-42.
- Davidson BL, Kline RL, Rowland J, Quinn TC. Surface markers of monocyte function and activation in AIDS. *J Infect Dis.* 1988;158: 483-6.
- Trial J, Birdsall H, Hallum J, Crane M, Rodriguez-Barradas MC, Jong A, et al. Phenotyping and functional changes in peripheral monocytes during progression of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Invest.* 1995; 95: 1690-701.
- Macey MG, Mc Carthy DA, Vordermeier S, Newland AC, Brown KA. Effects of cell purification methods on CD11b and L-selectin expression as well as the adherence and activation of leukocytes. *J Immunol Methods.* 1995; 181: 211-19.
- Pillet S, Prevost M, Preira A, Girard P, Rogine N, Hakim J, et al. Monocyte expression of adhesion molecules in HIV infected patients: Variations according to disease stage and possible pathogenic role. *Lab Invest.* 1999; 79: 815-22.
- Gougeon ML, Lecouer H, Dulioust A, Enouf MG, Crouvoisier M, Goujard C, et al. Programmed cell death in peripheral lymphocytes from HIV-infected persons. *J Immunol.* 1996; 156: 3509-20.
- Glass JD, Fedor H, Wesselingh SL, Mc Arthur JC. Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain : Correlations with dementia. *Ann Neurol.* 1995; 38: 755-62.
- Elbim C, Prevot M, Bouscarat F, Franzini E, Martin S, Hakim J, et al. Polymorphonuclear neutrophils from Human Immunodeficiency Virus infected patients show enhanced activation, diminished fMLP-induced L-selectin shedding and an impaired oxidative burst after cytokine priming. *Blood* 1994; 84: 2759-66.
- Gomez M, Hildreth K. Antibody to adhesion molecule LFA-1 enhances plasma neutralization of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol.* 1995; 69: 4628-32.

25. Hidreth J, Subramaniam A, Hampton R. Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1(HTLV-1)- induced syncytium formation mediated by vascular cell adhesion molecule-1: Evidence for involvement of cell adhesion molecules in HTLV biology. *J Virology* 1997;71:1173-80.
26. Johnson R. The pathogenesis of HIV infections of the brain. *Curr. Top. Microbial. Immunol.* 1995; 202: 3-10.
27. Lasky L. Combinatorial mediators of inflammation. *Infect Immun.* 1993; 33: 366-8.
28. Darveau RP, Cunningham MD, Bailey T, Seachord C, Ratcliffe K, Bainbridge B, et al. Ability of bacteria associated with chronic inflammatory disease to stimulate E-selectin expression and promote neutrophil adhesion. *Infect Immun* 1995; 63: 1311-7.
29. Moughal N, Adonogiaki E, Thornhill M, Kinane D. Endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1(ELAM-1) and intercellular adhesion molecule -1(ICAM-1) expression in gingival tissue during health and experimentally-induced gingivitis. *J Periodontal Res.* 1992; 27: 623-30.
30. Nylander K, Danielsen B, Fejerskov O, Dabelsteen E. Expression of the endothelial leukocyte adhesion molecule-1(ELAM-1) on endothelial cells in experimental gingivitis in humans. *J Periodontol.*1993; 64: 355-7.
31. Muotiala A, Helander M. Low biological activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 1992; 60: 1714-6.
32. Takada H, Kotani S. Structure-function relationship of lipid A.1992: 107-30. in D.C Morrison and J.L Ryan(ed), *Bacterial endotoxic lipopolysaccharides, vol.I. Molecular biochemistry and cellular biology.* CRC Press, Inc; Boca Raton; Fla
33. Magnuson D, Weintraub T, Pohlman H, Maier R. Human endothelial cell adhesiveness for neutrophils, induced by *Escherichia coli* lipopolisaccharide in vitro, is inhibited by *Bacteroides fragilis* lipopolisaccharide. *J Immunol* 1989; 143: 3025-30.
34. Iacono Lo, Garcia-Monzon C, Almasio P, Garcia-Buey L, Craxi A, Moreno-Otero R. Soluble adhesion molecules corralate with liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C treated with interferon-alpha.1998; 12: 1091-9.
35. Gattegno L, Bentata-Peyssare M, GronowskisD, Chaouche K, Ferriere F. Elevated concentration of circulating intercellular adhesion molecule 1(VCAM-1) in HIV-1 infections. *Cell Adhes Commun .* 1995; 3: 179-85.
36. Seki M, Higashiyama Y, Kadota J, Mukae H, Yanagihara K, Tomona K, Kohno S. Elevated levels of soluble adhesion molecules in sera and BAL fluid of individuals infected with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Chest.* 2000; 118: 1754-61.
37. Kulander L, Pauksens K, Venge P. Soluble adhesion molecules, cytokines and cellular markers in serum in patients with acute infections. *Scand J Infect Dis.* 2001; 33: 290-300.
38. Bühner C, Graulich J, Stibenz D, Dudenhausen J, Obladen M. L-selectin is down-regulated in umbilical cord blood granulocytes and monocytes of newborn infants with acute bacterial infection. *Pediatric Research.* 1994; 36: 799-804.
39. Giron-Gonzales JA, Rodriguez- Ramos C, Elvira J, Calan F, Del Alamo CF, Diaz F. Serial analysis of serum and ascitic fluid levels of soluble adhesion molecules and chemokines in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 56-61.
40. Couley HC, Heney D, Gearing AJ, Hemingway I, Webster NR. Increased circulating adhesion molecules concentrations in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Crit Case Med* 1994; 22; 651-7.
41. Carlos TM, Harlan JM. Leucocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84; 2068-101.
42. Buckley CD, Simmons DL. Cell adhesion: a new target for therapy. *Mol Today* 1997; 3; 449-56.
43. Cornejo JC, Winn RK, Harlan JM. Anti-adhesion therapy. *Adv Pharmacol.* 1997; 185: 1349-57.
44. Agrawal S. Antisense oligonucleotides towards clinical trials. *Trends Biotechnol.* 1996; 14: 376-87.
45. Suitters AJ, Foulkers R, Opal S. Differential effects of isotype on efficacy of anti-tumor necrosis factor alpha chimeric antibodies in experimental septic shock. *J Exp Med.* 1994; 179: 849-56.
46. Abraham E, Wunderink R, Silverman H. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind multicenter clinical trial. *JAMA* 1995; 273: 934-41.
47. Ikeda N, Mukaido N, Kaneka S. Prevention of endotoxin – induced acute lethality in *Propioibacterium acnes*-primed rabbits by an antibody to leukocyte integrin $\beta 2$ with concomitant reduction of cytokine production. *Infect Immun.* 1995; 63: 4812-7.
48. Paleolog EM, Hunt M, Elliot MJ. Deactivation of vascular endothelium by monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1082-91
49. Kavanaugh AF, Schulze-Koops H, Davis L. Repeat treatment of rheumatoid arthritis patients with a murine anti-intercellular adhesion molecule 1 monoclonal antibody. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 849-53.
50. Canataroğlu A, Erken E, Güneşçar R. Serum endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 levels in rheumatoid arthritis. *Annals of Medical Sciences.* 2000; 9: 43-7.
51. Issekutz AC, Ayer L, Miyasaka M. Treatment of established adjuvant arthritis in rats with monoclonal antibody to CD18 and very late activation antigen-4 integrins suppresses neutrophil and T-lymphocyte migration to the joints and improves clinical disease. *Immunol.* 1996; 88: 569-76.
52. Zoppo GJ, Wagner S, Tagoya M. Trends and future developments in the pharmacological treatment of acute ischemic stroke. *Drugs.* 1997; 54: 9-38.

53. Gonzales-Amaro R, Gonzales-Diaz F, Sanchez F. Adhesion molecules in inflammatory diseases. *Drugs* 1998; 56: 977-88.
54. Weiser M, Gibbs SA, Valeri CR. Anti-selectin therapy modifies skeletal muscle ischemia/ reperfusion injury by blocking early selectin binding. *Transplantation*. 1997; 64: 1520-5.

Geliş Tarihi:17.10.2002

Yazışma Adresi: Dr.Ash ÇAKAR
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve
Klinik Mikrobiyoloji AD,
06100 Sıhhiye, ANKARA