

Hücre adezyon molekülleri (II)

Fizyolojik fonksiyonları ve hastalıklarla ilişkileri

Doç. Dr. Olcay AYDINTUĞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Bilim Dalı

Geçtiğimiz dekada hücre adezyonu hakkındaki bilgilerimiz inanılmaz bir şekilde artmış olmakla birlikte bunca değişik molekülün normal fizyolojiyi nasıl sağladığı ve hastalıklarla ilişkileri halen çok araştırılan konulardır. Adezyon molekülleri pek çok kompleks olayda önemli fonksiyonlar yürütür ve disfonksiyonları ya da rol aldıkları olaylarda gelişen regülasyon bozuklukları çeşitli hastalık hallerinin gelişmesine katkıda bulunur. Dolaşımdaki lökositler normal vücut korunması ve immün yanıtlar için elzem ise de bazı koşullar altında akut ve/veya kronik immün/inflamatuar yanıtlara katılarak organizmada doku hasarına yol açabilirler. Bugün pek çok araştırmacı adezyon olaylarını bloke edecek yeni tedavi yöntemleri geliştirmeye yönelik çalışmalar yapmaktadır. Bu yazıda adezyon moleküllerinin fizyolojik bazı fonksiyonları ve çeşitli hastalıklardaki durumları anlatılacaktır.

INFLAMASYON VE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Nötrofillerin inflamasyon bölgelerine toplanmaları için gerekli ilk adım olan nötrofil-endothel adezyonunun erken safhasına *rolling* (yuvarlanma) dönemi denir.

Lökositler, kapiller damarları terkederken, hemodinamik kuvvetler tarafından radyal bir hareket ile endotele doğru itilirler. Bu marjinasyon olayında eritrositler önemli rol oynar ve damarın çapı lökosit çapının % 50 üzerindeyse lökositleri damar duvarına doğru iter (1). Marjinasyondan rolling safhasına geçişin ayrıntıları çok iyi bilinmemekle beraber, lökosit ve endotel arasındaki adhezif ilişkilerdeki artışın bir sonu-



Dr. Olcay AYDINTUĞ

cu olduğu bilinir. Lökosit yuvarlanması, lökositler ile endotel arasında düşük afiniteli bir adezif etkileşimdir. Kan akım kuvveti lökositlerin rotasyonel bir hareket yapmalarına yol açar. Rolling lökositlerin daha sonra mutlaka sıkı adezyon göstermeleri ya da damar boyunca devamlı olarak yuvarlanmaları gerekmez, duvardan ayrılıp kan akımına karışabilirler (1). Gastrointestinal sistem, cilt ve akciğerler gibi devamlı olarak dış etkenlere açık olan vücut bölgelerinde fizyolojik şartlar altında da lökosit rolling'i olduğu düşünülmektedir. İnflame dokuda ise postkapiller venül endoteli inflamasyonun sebebine bağlı olarak endotoksin, aktif makrofajların salgıladığı IL-1, TNF alfa gibi sitokinler, C3a, C5a, histamin, LTC4 ve trombin ile aktive olmuştur (2, 3). Aktif endotel üzerinde E- ve P-

selektin belirir. Nötrofiller yüzeylerindeki glikoprotein yapılarında bulunan karbonhidrat parçalarıyla (L-selektin, sialyl Lewis X gibi) inflamasyon nedeniyle zaten yavaşlamış olan damar içi kan akımının tesirinden kurtularak aktif endotel üzerindeki sülfatlı fukozile ve sialize glikoprotein yapılara tutunur (Bu yapılar muhtemelen E- ve P-selektin'dir). Bu safhaya "tethering = gevşek tutunma" denir (4). Gevşek tutunma, daha sonra oluşacak olan kuvvetli bağlanma için gereklidir. Bu safha olmazsa daha sonraki nötrofil integrin-endotel ICAM-1 bağlanması olamaz. Damar dışı dokuya geçiş (transmigasyon) ancak kuvvetli bağlanmayı takiben olur. Gevşek olarak bağlanmış olan nötrofiller IL-8, C5a ve platelet aktive edici faktör (PAF) etkisiyle uyarılarak yüzeylerinde LFA-1 ve Mac-1 moleküllerinin hem sayısı artırılır hem de yapılarında değişiklik oluşturulur. Buna sinyal verme (signaling) denir (4). IL-8 ve PAF aktif endotelden salınmakta ve haptotipik aktivite göstermektedir (4, 5). Böylece nötrofiller çok daha sıkı bir şekilde yine sitokin ve endotoksin uyarımıyla artmış olan endotel ICAM-1'ine bağlanır. Bu sıkı bağlanma safhasında nötrofiller L-selektinlerini kana dökerler (5). Kana dökülen bu parçanın kaderi ve hücreye bağlı olan L-selektin ile yarışıp yarışmadığı henüz kesin olarak anlaşılamamıştır. Bu şekilde bazal membran ile temas ederek endotel altına ve sonra dokuya geçen nötrofiller enzimler salgılayarak ve kemotaktik gradient uyarınca ilerleyerek efektör fonksiyonlarını gösterebilir. Hücreler dokuya girdiklerinde beta-1 integrinler aracılığıyla ekstraselüler matriks elemanlarıyla etkileşmeye devam ederek hareketlerini sürdürür (2). Monosit ve lenfosit göçünde de benzer kademeler olmakla birlikte zamanları ve kullanılan adezyon moleküllerinde bazı farklılıklar vardır (6). Sıkı bağlanma safhasında mononükleer hücre üzerindeki VLA-4, endotel üzerindeki VCAM-1 ile adezyon yapar (7, 8). Mononükleer hücre göçünde rolü olan kemokinler farklılık gösterir. Örneğin makrofaj inflamatuvar protein-1beta (MIP-1beta) seçici olarak CD8+ T lenfositler üzerine etkilidir (3).

LENFOSİT HOMİNG VE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Nötrofil-endotel adezyon ve daha sonraki etkileşimleri ancak inflamatuvar bir olay varlığında gerçekleşirken lenfositler hem inflamasyon hallerinde inflame endotele sıkıca yapışır ve doku-

ya geçer hem de normal koşullar altında endotelle yakın etkileşim içindedir (9). Lenfositlerin normal sağlıklı bir kişinin kan, doku ve lenfindeki göçüne "lenfosit trafiği ya da lenfosit homing'i" denir (10). Lenfositler son derece iyi düzenlenmiş bir mekanizma ile endotel üzerinden lenfoid ve nonlenfoid dokulara geçerler. Timustan yeni ayrılan lenfositler naife=virgin (spesifik antijeniyle henüz karşılaşmamış) olarak adlandırılır. Spesifik antijenleriyle karşılaşp aktive oluncaya kadar da böyle kalırlar. Ancak bu aktivasyon safhasından sonra bazıları uzun ömürlü bellek lenfositlerine dönüşürler. Hem CD4 hem CD8 lenfositler aktive olduktan sonra yüzeylerinde CD2, LFA-1 ve VLA grubu adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar. Bu durum istirahat haline geçen bellek hücrelerinde de devam eder. Yüzey fenotiplerindeki bu değişiklikler bellek T hücrelerinin lokalizasyonlarında önemlidir çünkü bu lenfositler, lenfoid organlarda farklı yerleşim gösterir ve değişik resirkülasyon yolları sergiler. Yabancı antijenlere karşı devamlı bir tarama içinde olan lenfositler, lenfoid ve nonlenfoid diğer organlara geçmek üzere kanı terkeder, oradan lenfatiklere geçer ve daha sonra duktus torasikus yoluyla tekrar kana döner. Lenfositler kandan lenf nodlarına HEV (high endothelial venule) denilen spesifik endotel hücrelerine bağlanarak geçerler. Bu bağlanmayı sağlayan lenfosit yüzey moleküllerine "homing reseptörler", HEV üzerinde yapıştıkları ligandlarına ise genel olarak "adresinler" denilmektedir. Bellek T lenfositler kandan dokuya hemen daima aktive olmuş doku endotelinden geçerek ulaşırken, spesifik antijeniyle henüz karşılaşmamış T lenfositler HEV'den geçerler. CD44 ve VLA-4 başlıca bellek T lenfositlerde gözlenir. O halde normal lenfosit trafiğini düzenleyen 4 prensip vardır (8):

1- Değişik immün hücrelerin migrasyonunda o hücreye has prensipler rol oynar. Nötrofillerin özellikleri yukarıda anlatılmıştı. T subgrupları arasında da bazı farklılıklar vardır. Spesifik antijeniyle henüz karşılaşmamış T hücrelerinin bir işareti olarak kabul edilen CD45RA ekspresse eden hücrelerin oranı CD8 hücrelerde CD4 hücrelere göre daha fazladır. Yine LFA-1, VLA-4 ve CD31 taşıyan hücrelerin oranı CD8'lerde daha fazladır.

2- Spesifik antijeniyle henüz karşılaşmamış T hücreler lenf nodlarına giderken, bellek T hücreler başlıca nonlenfoid dokulara göç ederler. Bellek T hücrelerin başlıca işareti CD45RO'dur.

Deri, barsak lamina propriası ve bronş mukoza-sındaki T hücrelerinin hemen hepsi bellek T hücreleridir. O halde bellek hücreleri hem normal hem inflamasyonlu dokuya geçebilmektedir. Buna karşılık lenf nodlarına giden hücrelerin büyük kısmı henüz spesifik antijeniyle karşılaşmamış T lenfositlerdir. Bu selektif lenfosit trafiği son derece mantıklı bir olaydır çünkü lenf bezi, herhangi bir antijene karşı spesifik olan ve normalde çok az sayıda bulunan henüz spesifik antijeniyle karşılaşmamış T hücreler, antijen sunan hücreler ve lokal dokulardan gelen spesifik antijenlerin biraraya gelebileceği ve T hücre aktivasyonunun gerçekleşebileceği en uygun ortamdır. Bellek CD4 hücreler henüz spesifik antijeni ile karşılaşmamış CD4 hücrelere göre bazı molekülleri daha çok ekspresse ederler. Bellek CD4 hücreler üzerinde daha yüksek oranda LFA-1, VLA-4, VLA-5 ve VLA-6 taşınması bu hücrelerin ICAM-1, VCAM-1, fibronektin ve laminin gibi ilgili ligandlarına artan bir kapasiteyle bağlanmalarıyla ilişkilidir. Gerçekten de T hücrelerinin *in vitro* olarak endotel hücre kültürlerine bağlanmaları ile *in vivo* bellek T hücre ve nonlenfoid organ endoteli arasındaki ilişki arasında çok belirgin korelasyon vardır. Henüz spesifik antijeniyle karşılaşmamış T hücrelerinin lenfoid organlardaki HEV'e gitmesinden sorumlu gözükten moleküller ise L-selektin ve CD31'dir.

3- Bellek T hücreleri tercihan spesifik antijenleriyle ilk karşılaştıkları ve aktive oldukları dokularla ilişkili dokulara gitmeye eğilimlidirler. Bu da çok mantıklıdır çünkü o antijenle tekrar karşılaşma olasılıkları o ya da benzer anatomik lokalizasyonda çok daha fazladır.

4- İnflamasyon varlığında T hücre göçü artar ve normal lenfosit trafiğinde geçerli olan seçicilik azalır. Bu olayda başlıca sorumlu endotel hücre fenotipindeki değişikliklerdir. Böylece normalde ekspresse edilmeyen veya çok zayıf olarak bulunan ve aslında lenfosit homing'ini sağlayan bazı moleküllerin endotelde ekspresyonu sonucunda inflamasyon bölgelerinde lenfosit göçü olur. Örnek olarak ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin verilebilir.

IMMÜN YANIT VE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Antijen-spesifik T hücre etkileşimlerinde bazı adezyon molekülleri önemli rol oynar. Bir sitotoksik T lenfositin, hedef hücre (virusla infekte hücre, tümör hücresi ya da doku uyumsuzluğu

gösteren allograft hücre gibi) üzerindeki spesifik antijeni tanıyıp efektif fonksiyonunu görebilmesi için yakın temas gerekir. Sitotoksik T lenfosit üzerindeki LFA-1'in hedef hücre üzerindeki ICAM-1 ile adezyonu bu temasın sağlanmasında katkıda bulunur. Bir antijen sunan hücre, yardımcı T lenfositte antijen sunarken antijen sunan hücre üzerindeki ICAM-1 ve ICAM-2 ile yardımcı T lenfosit üzerindeki LFA-1 arasındaki ilişki de benzer fonksiyon görür (11). Benzer şekilde, sitotoksik T ve yardımcı T lenfositler üzerinde bulunan ve immünglobülin süper ailesinden bir adezyon molekülü olan CD2 molekülü de hedef hücre ve antijen sunan hücreler üzerinde bulunan LFA-3 ile bağlanma gösterir.

ALLERJİK İNFLAMASYON, ASTİM VE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Wegner ve arkadaşları maymunlarda yaptıkları bir çalışmada, allerjen inhalasyonundan sonra epitelyal hücrelerde ICAM-1 ekspresyonu olduğunu göstermiştir (12). Polen mevsimi sırasında hassas bireylerin konjunktiva ve burun epitelyal hücreleri üzerinde ICAM-1 ekspresyonu olduğu bildirilmektedir (13). Epitel hücreler üzerinde ICAM-1 ekspresyonu subklinik allerjik inflamasyonu göstermek açısından pratik bir yaklaşım olabilir. Maymunlarda yapılan deneysel çalışmalarda anti-E-selektin ve anti-ICAM-1 antikolların akciğerde nötrofil infiltrasyonunu azaltıcı ve bronkoobstrüktif yanıtı önleyici etki gösterdiği yayınlanmıştır (12, 14).

TROMBOSİT FONKSİYONLARI, TROMBOZ VE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Dolaşımdaki trombositler, lenfosit ve nötrofillerin aksine normal damar duvarıyla etkileşim göstermezler. Ancak damar duvarında bir hasar olduğu zaman spesifik adezyon molekülleri aracılığıyla subendotelyal elemanlara bağlanırlar. Damar duvarındaki bozukluğun özelliklerine bağlı olarak trombositler normal (hemostatik) ya da anormal (trombotik) olaylara yol açabilirler. Arteriyel trombüsler başlıca trombositlerden oluşurken (beyaz trombüs), venöz trombüsler başlıca fibrin ve eritrositlerden (kırmızı trombüs) oluşur (15). Trombositler beta1 ve beta3 integrinler, P-selektin, CD-31 ve bir trombospodin reseptörü olan CD36 ekspresse ederler (16). Trombositlere özgü bir beta3 integrin olan gplIb/IIIa, fibronektin, fibrinojen, vitronektin, von Willebrand faktör (vWF) ve trombospodine

bağlanır. Bu molekülün eksikliğinde trombosit agregasyonunda bozukluk olur ve bu durum "Glanzman trombastenisi" olarak adlandırılır.

Hemostatik tıkaçın oluşması birbirini takip eden bazı aşamalarla gelişir. Önce müsin yapısında bir trombosit adezyon molekülü olan GPIb/IX, endotelial vWF'e bağlanır (15). Bu bağlantı ile birlikte CD36 aracılı etkileşimlerin de katkısıyla gplIb/IIIa aktive olur ve trombosit agregasyonu başlar. Trombositler yüzeylerindeki CD31 molekülleri arasındaki homofilik bağlanmalarla (CD31-CD31) agregasyona yardım eder. P-selektin lökositleri trombosit agregasyon bölgelerine çeker. Trombotik olayların olduğu bölgelerdeki inflammatuar reaksiyon da böylece izah edilebilir. Bu yol iyileşme süreci için önemlidir. Hayvan vasküler tromboz modellerinde önceden anti-gpIb/IIIa monoklonal antikörlerinin verilmesi kan damarlarının açık kalmasını ve doku hayatiyetinin devamlılığını sağlamıştır (17). Tromboz profilaksi veya tedavisinde anti-adezyon moleküllerinin önemli rolleri olabileceği beklenmektedir.

ANJİOGENEZ VE YARA İYİLEŞMESİNDE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Lökositlerin inflamasyon bölgesine geçişi, yara iyileşmesi için gerekli olan yeni damar oluşumunu uyarır. Adezyon moleküllerinin anjiogenezdeki rolleri tam olarak anlaşılamamakla birlikte sialyl Lewis x ve sialyl Lewis a'nın anjiogenez ve vaskülarizasyonda rol aldığı gösterilmiştir (18). Yine bu çalışmada anti-E-selektin antikörlerinin in vivo kapiller oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Solübl E-selektin ve sVCAM-1'in önemli anjiogenez mediyatörleri olduğu yayınlanmıştır (19). Aktif endotelden dökülen bu moleküllerin komşu endotel hücreler üzerindeki sialyl Lewis x ve VLA-4 gibi ligandlara bağlanarak anjiogenetik etki yapabilecekleri ileri sürülmüştür.

Yara iyileşmesi çok çeşitli mediyatör, hücre ve molekül etkileşimlerinin yer aldığı karmaşık bir olaydır. Trombositler, beta1 ve beta3 integrinler aracılığıyla, doku hasarı sonucunda açığa çıkan matriks elemanlarına bağlanır. Trombositler, fibrinojen, fibrin ve fibronektin bir yara matriksi oluşturur. Trombositlerdeki granül içeriği, trombin ve doku faktörlerinin ortak etkisiyle inflammatuar reaksiyon başlar. Endotel ve lökositler aktive olur. Sitokinler salgılanır, adezyon olayları gelişir. Bu olayların makrofaj ve fibrob-

lastlar üzerindeki integrinleri aktive etmesiyle yara yerine migrasyon artar (20). Yara iyileşmesi sırasında gözlenen keratinosit aktivasyon ve migrasyonunda ICAM-1 ve VLA-5 integrin ekspresyonundaki artışın etkisi olduğu düşünülmektedir. Yeni bazal membran tamamlanarak epitelyal bütünlük sağlandığında bu moleküller kaybolur.

İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI VE ŞOK

Kan akımının bir süre durmasını takiben gelişen reperfüzyonun doku hasarı yapıcı etkisi vardır. İskemi nedeniyle çeşitli değişiklikler gösteren endotele bağlanan aktif lökositler, gerek damar duvarında gerek göç ettikleri çevre dokularda hasara yolaçar (21). Deneysel çalışmalarda nötrofil miktarının azaltılmasıyla iskemi ve hemorajik şok olaylarından sonra doku hasarının önlenemediği gösterilmiştir (22). Anti-Mac-1, anti-E ve anti-P-selektin, anti-ICAM-1 gibi monoklonal antikörlerin hayvan modellerinde iskemi-reperfüzyona karşı koruyucu fonksiyon gösterdikleri yayınlanmıştır (23-25).

ATEROSKLEROZ VE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Ateroskleroz gelişiminde inflammatuar sitokinler, büyüme faktörleri ve lipid mediyatörlerin rolü vardır. Değişik merkezlerden yapılan çalışmalar sonucunda aterosklerozun erken safhalarının inflammatuar özellik taşıdığı ortaya çıkmıştır (26). Aterosklerotik arterlerin intimasında lipid ve makrofaj, düz kas hücresi ve ekstraselüler matriks birikimi gözlenir. Aterosklerotik lezyonların erken safhalarında mononükleer hücreler damar endoteline bağlanır ve intimaya geçer (27). Aterojenik lipoproteinlerin bir elemanı olan lyso-phosphatidylcholine'in endotel hücre kültürlerinde VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (28). Aterosklerozla ilişkili olan low density lipoprotein, lökosit ve endotel üzerine etki yaparak adezyon fonksiyonlarını arttırır. Lökositik CD11bCD18, endotelial E-selektin ve endotel, mononükleer fagosit ve düz kas hücreleri üzerinde bulunan ICAM-1 ekspresyon artışının da ateroskleroz gelişiminde rolü vardır. Aterosklerotik lezyonların progresif safhalarında ise bu moleküllerin seçici olarak kaybolması ya da fonksiyonlarını yitirmeleri söz konusu olabilir. Aterosklerozun erken safhalarında köpük hücrelerinin tekrar doluşmada görülebilmeleri vücudun bir temizleme

ve savunma mekanizması olarak düşünülür. İleri aterosklerotik lezyonlarda ise lipidle dolu olan makrofajların dolaşıma dönememeleri adezyon molekül fonksiyonlarının olmaması ile izah edilebilir (20).

KOLLAJEN VASKÜLER HASTALIKLAR

Çok çeşitli nedenlerle (mikroorganizmalar, radyasyon, travma, toksin ve ilaçlar, sebebi bilinmeyenler gibi) damar duvarlarında inflamasyon ve doku hasarı gelişebilir. Çoğunda çeşitli immünolojik mekanizmalar söz konusudur. Kollajen vasküler hastalıkların pek çoğunda vaskülit eşlik edebilir. Damar duvarındaki lökosit infiltrasyonunda adezyon moleküllerinin önemli rolü olabileceği ileri sürülmüştür (21). İnflamatuar safhada bulunan sklerodermalı hastaların cilt biyopsilerinde yapılan bir çalışmada dermal mononükleer hücre infiltrasyonlarında ICAM-1 ekspresyonunun normallere göre ileri derecede artış gösterdiği, benzer şekilde daha derin dermiste bulunan fibroblastta benzer hücrelerde de ICAM-1 izlendiği bildirilmiştir (29). Romatoid artritli hastaların sinoviyal membran biyopsi örneklerinde yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda sinoviyal "lining" hücrelerinde kuvvetli ICAM-1 ve VLA-5 ekspresyonu olduğu, lenfosit infiltrasyonlarında ise LFA-1 boyanmasının kuvvetli bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada lenfositten zengin bölgelerde bulunan postkapiller venüllerdeki endotelin E-selektin ve ICAM-1 ile boyandığı gösterilmiştir (30).

Sistemik lupus eritematozuslu hastaların sağlam derilerinden alınan biyopsi örneklerinde yapılan bir çalışmada aktif hastaların endotel hücreleri üzerindeki E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunun inaktif hastalar ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (31). Bu sonuçlar, aktif endotelin aşırı kompleman aktivasyonu ile birlikte nötrofil-endotel adezyonunu arttırdığı ve lökooklüzif bir vaskülopati için uygun zemin yarattığını düşündürmektedir.

KARACİĞER HASTALIKLARI VE GASTROİNTESTİNAL İNFLAMASYONDA ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Karaciğerin akut ve kronik inflammatuar hadiseleri sırasında endotelial E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunun artış gösterdiğini, hepatositlerde ICAM-1 ekspresyonunun izlendiği-

ni bildiren yayınlar vardır (32, 33).

İnflamatuar barsak hastalığı olan kişilerde, aktif inflamasyonlu bölgelerdeki endotelde E-selektin ekspresyon artışı (34) ve bir başka çalışmada ise hem endotel hem mononükleer fagositlerde artmış ICAM-1 ekspresyonu bildirilmiştir (35).

BÖBREK HASTALIKLARI VE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Otoimmün lupus nefritli MRL-lpr ve NZB/W farelerin böbrek proksimal tübülüs, endotel ve mezanşiyal hücrelerinde normal farelere göre artmış oranda ICAM-1 ekspresyonu olduğu bildirilmiştir (36). Değişik tip glomerülonefrit ve interstisyel nefritli hastalarda yapılan çalışmalarda da damar endoteli ve renal tübül hücreleri üzerinde ICAM-1 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (37, 38).

TÜMÖRLERİN İLERLEMESİ VE METASTAZDA ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Tümörlerin metastazı için öncelikle tümör hücrelerinin esas tümör kitlesinden ayrılarak lenf dolaşımına ya da mikrosirkülasyona geçmesi, trombosit ve lökositlerle etkileşimleri, uzak bölgelere giderek lenf ya da kan damarlarının endoteline bağlanıp parankime göç etmeleri ve bu metastatik bölgede çoğalmaları lazımdır (20, 21). E-cadherin fonksiyonlarının azalması ya da ortadan kalkmasının tümör invazyon ve metastazında çok önemli rol oynadığı ve bu sayede tümör hücrelerinin esas tümör kitlesinden ayrılabilmesi ileri sürülmektedir. Bu durum özellikle kötü diferansiye tümörlerde kendini göstermektedir (39). E-cadherin ekspresyonunun kaybolması bazılarında kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir (20). Tümör hücrelerinin damar dışına geçişi lenfositlerin "homing"ine benzetilebilir, çünkü metastatik tümör hücreleri lökositlerin kullandığı endotel adezyon moleküllerini kullanır ve sıklıkla belli bir organı tercih ederler (40). Başta kolon ve meme kanserleri olmak üzere bazı tümör hücrelerinin endotel hücrelerdeki E-selektin ile dinamik bir ilişki içinde olduğu gözlenmiştir (41). VCAM-1'in ise özellikle malign melanom, osteosarkom ve böbrek kanser hücrelerinin tutunmasında önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (21). Metastatik tümör hücreleri üzerinde CD44 varyantları ve çeşitli integrinler saptanmıştır.

Kolon kanser hücrelerinin ICAM-1 eksprese et-

tikleri gösterilmiştir (42).

TRANSPLANTASYON, REJEKSİYON VE GREFT VERSUS HOST HASTALIĞI

Böbrek, kalp, karaciğer ve pankreas transplant rejeksiyonlarında endotel adezyon moleküllerinin (E-selektin, P-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1) ekspresyonlarının arttığı bildirilmiştir (20, 43-49). Karaciğer greft reddi sırasında santral ven, portal damarlar ve sinüzoidlerin endotelinde ve lenfoid agregatlardaki dendritik hücrelerde VCAM-1 ekspresyonu artmakta ve artış reddin irreverzibilitesi ile korelasyon göstermektedir (48, 49). Transplantasyon sonrası erken dönemde adezyon moleküllerine bağımlı lökosit adezansının reaktif oksijen metabolitleri aracılığıyla olduğu tahmin edilmektedir, çünkü bu metabolitleri ortadan kaldıran maddeler (*scavengers*), hücrelerarası etkileşimleri engelleyerek doku hasarını hafifletmektedir (20). Kadavradan böbrek transplantasyonu sonrası erken dönemde hastaya bir sefere mahsus olmak üzere süperoksit dismutaz verilmesi hem akut hem kronik böbrek rejeksiyonunu hafifletmiştir (50). LFA-1

molekölü monoklonal antikorlar ile bloke edilirse alloantijenlere karşı hassaslaşmanın engellenebileceği ve greft ömrünün uzayacağı ileri sürülmüştür (51). Maymunlarda yapılan böbrek transplantasyonlarında anti-ICAM-1 verilmesi lenfosit infiltrasyonunu azaltmış ve greft ömrünü uzatmıştır (52). Bir diğer çalışmada anti-VCAM-1 antikorlarının verilmesiyle farelerde kalp allogreft ömrü uzatılmıştır (53).

Kemik iliği naklinden sonra, vericinin lökositlerinin alıcının dokularına karşı verdiği reaksiyon sonucu gelişen greft versus host hastalığında da cilt lezyonlarındaki venül endotelinde E-selektin ve dendritik hücrelerde ise VCAM-1 artışı gösterilmiştir (54). Barsak lezyonlarındaki venül endotelinde E-selektin ve enterositlerde ise artmış ICAM-1 ekspresyonu olduğu bildirilmiştir (55).

Görüldüğü gibi adezyon moleküllerinin çeşitli patofizyolojik hadiseler sırasındaki durumlarının bilinmesi, bu moleküllerin ekspresyon ve fonksiyonlarını konak lehine değiştirebilecek yeni bazı yöntem (anti-adezyon molekülleri gibi) ve ilaçların geliştirilebilmesi için şart gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Granger DN, Kubes P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J Leukoc Biol* 1994; 55:662-675
2. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B. Cell traffic and inflammation. In: *Advanced Immunology*, D Male, A Cooke, M Owen, J Trowsdale and B Champion (eds), Mosby, Turin, 1996; 14.1-14.23.
3. Roitt I, Brostoff J, Male D. Cell migration and inflammation. In: *Immunology*, I Roitt, J Brostoff, D Male (eds), Mosby, Barcelona, 1996; 14.1-14.9.
4. Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunology Today* 1993; 13:93-100.
5. Rot A. Endothelial cell binding of NAP-1/IL-8: role in neutrophil emigration. *Immunology Today* 1992; 13:291-294.
6. Cronstein BN, Weissmann G. The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum* 1993; 36:147-157.
7. Smith CW. Endothelial adhesion molecules and their role in inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71:76-87.
8. Shimizu Y, Newman W, Yoshiya T, Shaw S. Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunology Today* 1992; 13: 106-112.
9. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Functional anatomy of local and systemic immune responses. In: *Cellular and molecular Immunology*, AK Abbas, AH Lichtman and JS Pober (eds). W.B.Saunders, Philadelphia 1994; 222-235.
10. Jutila MA. Function and regulation of leukocyte homing receptors. *J Leukoc Biol* 1994; 55:133-140.
11. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system: *Nature* 1990; 346:425-434.
12. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Letts LG, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990; 247:456-459.
13. Canonica GW, Pronzato C, Fiorino N, Ciprandi G, Bagnasco M. Adhesion molecules - A review of their clinical roles in allergic inflammation. *Allergy Clin Immunol (News)* 1993; 5:80-84.
14. Gundel RH, Wegner CD, Torcellini CA et al. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 mediates antigen-induced acute airway inflammation and late-phase airway obstruction in monkeys. *J Clin Invest* 1991; 88:1407-1411.
15. Roth GJ. Platelets and blood vessels: the adhesion event. *Immunology Today* 1992; 13:100-105.
16. Arnaout MA. Cell adhesion molecules in inflammation and thrombosis: Status and prospects. *Am J-Kidney Dis* 1993; 21:72-76.
17. Collier BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:33-42.
18. Nguyen M, Strubel NA, Bischoff J. A role for sialyl Lewisx/a glycoconjugates in capillary morphogenesis. *Nature* 1993; 365:267-269.
19. Koch AE, Halloran MM, Haskell CJ, Shah MR, Polverini PJ. Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature* 1995; 376:517-519.
20. Menger MD, Vollmar B. Adhesion molecules as determinants of disease: from molecular biology to surgical research. *Br J Surgery* 1996; 83:588-601.
21. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev med*

- 1994; 361-378.
22. Jaeschke H, Farhood A, Smith CW. Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion in rat liver in vivo. *FASEB J* 1990; 4:3355-3359.
23. Nolte D, Hecht R, Schmid P et al. Role of Mac-1 and ICAM-1 in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model of BALB/C-mice. *Am J Physiol* 1994; 267:1320-1328.
24. Weynich AS, Ma X, Lefer DJ et al. In vivo neutralization of P-selectin protects feline heart and endothelium in myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Clin Invest* 1993; 91:2620-2629.
25. Ma X, Weynich AS, Lefer DJ et al. Monoclonal antibody to L-selectin attenuates neutrophil accumulation and protects ischemic reperfused cat myocardium. *Circulation* 1993; 88:649-658.
26. Wick G, Schett G, Amberger, Kleindienst R, Qingbo Xu. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? *Immunology Today* 1995; 16:27-33.
27. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-809.
28. Kume M, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leucocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* 1992; 90:1138-1144.
29. Majewski S, Hunzelmann N, Johnson JP, Jung C, Mauch C, Zigler-Heitbrock HWL, Riethmüller G, Krieg T. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 1991; 97:667-671.
30. Ishikawa H, Hirata S, Nishibayashi Y, Kubo H, Nannbe M, Ohno O, Imura S. Role of adhesion molecules in the lymphoid cell distribution in rheumatoid synovial membrane. *Rheumatol Int* 1994; 14:230-236.
31. Belmont HM, Buyon J, Giorno R, Abramson S. Upregulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus: the Schwartzman phenomenon revisited. *Arthritis Rheum* 1994; 37:376-383.
32. Volpes R, van den Oord JJ, Desmet VJ. Vascular adhesion molecules in acute and chronic liver inflammation. *Hepatology* 1992; 15:269-275.
33. Volpes R, van den Oord JJ, Desmet VJ. Hepatic expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in viral hepatitis. *Hepatology* 1990; 12:148-154.
34. Koizumi M, King N, Lobb R, et al. Expression of vascular adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992; 103:840-847.
35. Malizia G, Calabrese A, Cottone M, Raimondo M, Trejdosiewicz LK, Smart CJ et al. Expressions of leucocyte adhesion molecules by mucosal mononuclear phagocytes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100:150-159.
36. Wuthrich RP, Jevnikar AM, Takei F, Glimcher LH, Kelley VE. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression is upregulated in autoimmune murine lupus nephritis. *Am J Pathol* 1990; 136:441-450.
37. Lhotka K, Neumayer HP, Joannidis M et al. Renal expression of intercellular adhesion molecule-1 in different forms of glomerulonephritis. 1991; *Clin Sci* 81:477-481.
38. Chow J, Hartley RB, Jagger C et al. ICAM-1 expression in renal disease. *J Clin Pathol* 1992; 45:880-884.
39. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991; 251:1451-1455.
40. Heerlich P, Zöller M, Pals S, Ponta H. CD44 splice variants: metastases meet lymphocytes. *Immunology Today* 1993; 14:395-399.
41. Tözere A, Kleinman HK, Grant DS, Morales D, Mercurio AM, Byers SW. E-selectin-mediated dynamic interactions of breast- and colon-cancer cells with endothelial-cell monolayers. 1995; 60:426-431.
42. Dippold W, Wittig B, Scpwaeble W, Mayer W, Meyer zum Büschenfelde KH. Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1, CD54) in colonic epithelial cells Gut, 1993; 34:1593-1597.
43. Brockmeyer C, Ulbrecht M, Schendel DJ et al. Distribution of cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) in renal tissue during allograft rejection. *Transplantation* 1993; 55:610-615.
44. Meduri G, Gruodov S, Charpentier B. Adhesion molecule expression in acute humoral and acute cellular rejection of renal grafts. *Transplant Proc* 1995; 27:1674.
45. Ferran C, Peuchmaur M, Desruennes M et al. Implications of de novo ELAM-1 and VCAM-1 expression in human cardiac allograft rejection. *Transplantation* 1993; 55:605-609.
46. Herskowitz A, Mayne AE, Willoughby SB, Kanter K, Ansari AA. Patterns of myocardial cell adhesion molecule expression in human endomyocardial biopsies after cardiac transplantation. Induced ICAM-1 and VCAM-1 related to implantation and rejection. *Am J Pathol* 1994; 145:1082-1094.
47. Steinhoff G, Behrend M, Schrader B, Pichlmayr R. Intercellular immune adhesion molecules in human liver transplants: Overview on expression patterns of leucocyte receptor and ligand molecules. *Hepatology* 1993; 18:440-453.
48. Steinhoff G, Behrend M, Schrader B, et al. Expression patterns of leucocyte adhesion ligand molecules on human liver endothelia. Lack of ELAM-1 and CD62 inducibility on sinusoidal endothelia and distinct distribution of VCAM-1, ICAM-1, ICAM-2 and LFA-3. *Am J Pathol* 1993; 142:481-488.
49. Bacchi CE, Marsh CL, Perkins JD et al. Expression of vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) in liver and pancreas allograft rejection. *Am J Pathol* 1993; 142:579-591.
50. Land W, Schneeberger H, Schleibner S et al. The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on both acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. *Transplantation* 1994; 57:211-217.
51. Nakakura EK, McCabe SM, Zheng B et al. A non-lymphocyte-depleting monoclonal antibody to the adhesion LFA-1 (CD11a) prevents sensitization to alloantigens and effectively prolongs the survival of heart allografts. *Transplant Proc* 1993; 25:809-812.
52. Cosimi AB, Conti D, Delmonico FL et al. In vivo effects of monoclonal antibody to ICAM-1 (CD54) in nonhuman primates with renal allografts. *J Immunol* 1990; 144:4604-4612.
53. Orosz CG, Ohye RG, Pelletier RP et al. Treatment with anti-vascular cell adhesion molecule-1 monoclonal antibody induces longterm murine cardiac allograft acceptance. *Transplantation* 1993; 56:453-460.
54. Norton J, Sloane JP, al-Saffar N et al. Vessel associated adhesion molecules in normal skin and acute graft versus host disease. *J Clin Pathol* 1991; 44:586-591.
55. Norton J, Sloane JP, al-Saffar N et al. Expression of adhesion molecules in human intestinal graft-versus-host-disease. *Clin Exp Immunol* 1992; 87:231-236.