

# HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

**Yrd. Doç. Dr. M. Hakan Terekeci, Dr. Burak Şahan, Doç. Dr. Cihan Top**

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, İstanbul.

## ÖZET

Hücre adezyon proteinleri, kan dolaşımından hasarlı dokuya lökosit göçünün erken evrelerini düzenlerler. Selektinler, dolaşımdaki lökositlerle endotel hücreleri arasında başlangıç etkileşimleri düzenleyen multifonksiyonel adezyon molekülleridir. İlk olarak 10 yıl önce tanımlanmış olan selektinler; normal lenfosit yerleşmesi, inflamatuvar cevap esnasında lökosit göçü, karbonhidrat ligand biyosentezi ve adezyon aracılı sinyal iletimi gibi alanlarda yeni görüşlerin ortaya çıkmasını sağlamışlardır. İnflamatuvar cevap esnasında oluşan 3 majör olay, etkilenen alana kan akımının artması, kapiller geçirgenlik artışı ve kapiller damarlardan inflamasyon veya hasarlı bölgeyi çevreleyen interstisyel alana lökosit göçüdür. İnflamatuvar cevap, biyokimyasal mediyatörler ve immun sistem hücrelerini içine alan karmaşık biyolojik ve biyokimyasal süreçlerden oluşur. Hücreler arası ilişkileri sağladığı bilinen sitokinler, inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde ciddi düzeyde önemli role sahiptirler. Hücre adezyon molekülleri değişik patolojik durumlarda önemli rol oynar. Adezyon sürecini düzenleyen pek

çok sinyal ileti yolağı tanımlanmıştır. Bu yollar integrin ve katerinler (hücre-hücre ve hücre-substrat etkileşimini kontrol eden majör adezyon sistemleri) yönünden çalışılmıştır. Selektinler (P, E ve L) ve onların ligandları (esas olarak P- Selektin ligandı) vasküler duvarda lökosit yuvarlanması ve bağlanması için gereklidirler. Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve bazı integrinler vasküler yüzeyde inflamatuvar hücrelerin kararlı adezyonuna neden olurlar. Trombosit endotel adezyon molekülü-1 (PECAM-1) kandan damar dışına hücrelerin ekstravazasyonu için gereklidir.

Adezyon moleküllerinin potansiyel klinik ve terapötik kullanımlarını daha iyi değerlendirebilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Her iki alandaki bu çalışma sonuçları, adezyon moleküllerinin terapötik hedefleri konusunda bilgilerimizi artıracaktır.

• **Anahtar Kelimeler:** Hücre adezyon molekülleri, integrinler, katerinler, selektinler, inflamasyon. Nobel Med 2008;4(1): 4-10

## ABSTRACT

### THE CELL-ADHESION MOLECULES

The cell-adhesion proteins mediate the early stages of leukocyte recruitment from the blood stream to the sites of tissue damage. Selectins are multifunctional adhesion molecules that mediate the initial interactions between circulating leukocytes and cells of the endothelium. First identified over a decade ago, selectins have provided insight into areas as diverse as normal lymphocyte homing, leukocyte recruitment during inflammatory responses, carbohydrate ligand biosynthesis and adhesion mediated signalling. Three major events occur during the inflammatory response; increasing of blood flow into the affected area, rising of capillary permeability and leukocytes migrate from the capillary vessels into the surrounding interstitial spaces to the site of inflammation or injury. The inflammatory response represents complex biological and biochemical process involving cells of the immune system and a plethora of biological mediators. Cell-to-cell communication molecules known collectively as cytokines play an extremely important role in mediating the process of inflammation.

Cell-adhesion molecules play a major role in various pathological states. Multiple signal transduction pathways have been described that modulate the adhesion process. These pathways have been studied in great detail for integrins and cadherins two major adhesion systems controlling cell-cell and cell-substrate interactions. Selectins (P, E and L) and their ligands (mainly P-selectin ligand) are necessary to roll and bind of leukocytes on the vascular wall. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), as well as some of the integrins, induce firm adhesion of inflammatory cells at the vascular surface. Platelet endothelial cellular adhesion molecule-1 (PECAM-1) are required for extravasation of cells from the blood compartment into the vessel and underlying tissue. Further research is needed to firmly establish the potential clinical and therapeutic utilities of (soluble) adhesion molecules. These study results in both fields will increase our informations about therapeutic targets of adhesion molecules.

• **Key Words:** The cell-adhesion molecules, integrins, cadherins, selectins, inflammation. **Nobel Med 2008; 4(1): 4-10**

Hücrelerin birbirlerine ve ekstraselüler matriks komponentlerine yapışması (adezyon), bir organizmanın tüm yaşam sürecinde, tüm doku ve organların oluşum, devam ve yeniden şekillenmesinde (remodeling) oldukça önemlidir. Bir başka deyişle, hücre yapışma olayları ve kemoatraktanlar, hormonlar ve sitokinler gibi eriyebilir faktörler arasındaki etkileşim, multiselüler organizmanın oluşumu ve işlevini düzenler. Morfojenik ve işlevsel organizasyonuna ek olarak; hücre-hücre ve hücre matriks adezyonu, yabancı antijen ve patojenlere karşı konakçı savunmasında da temeldir. Diğer organ sistemleri gibi kas iskelet sistemi de, oluşum ve yapısal bütünlüğü yönünden oldukça kompleks ve organize olan, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimine ihtiyaç duyar.<sup>1</sup>

Lökositlerin dolaşımı terkedip inflamasyon alanına göç edebilmesi için önce endotel hücreleri (EH)'ne ve sonrasında ekstraselüler matriks komponentlerine bağlanması gerekmektedir. Yine, immün yanıtın başlangıcında antijeni tanınması için lenfositlerin antijen sunan hücrelere (ASH), hücre aracılı sitoliz gibi efektör fonksiyonlarını yapabilmeleri için de hedef hücreye yapışmaları gerekmektedir. Bu yapışma olayları, lökositlerin yüzeylerinde bulunan ve diğer hücre yüzeylerindeki veya ekstraselüler matriks proteinleriyle etkileşen hücre adezyon molekülleri (HAM) yoluyla gerçekleşir. Bu HAM'ler, antijen sunumu, lökositlerin aktivasyonu, lökositlerin inflamasyon alanına göç etmesi, hedef hücrenin eritilmesi gibi hücre-hücre etkileşimlerini gerektiren immün ve infla-

matuvar olaylarda değil, embriyoenez, yara iyileşmesi ve metastaz oluşumu gibi birçok biyolojik olayda da rol oynarlar.<sup>2,3</sup> HAM'leri kabaca;

**1) Endotel hücre yüzeyinde bulunanlar:** Endotelial lökosit adezyon molekülü (E selektin=ELAM-1), Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), Trombosit endotel adezyon molekülü-1 (PECAM-1)

**2) Lökositlerce eksprese edilenler:** İntegrinler (CD11-/CD18) ve lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1) şeklinde gruplandırabiliriz.

Tablo 1'de görüldüğü gibi vertebralılarda en az 6 HAM ailesi tanımlanmıştır. Belirli bir HAM'yi bu ailelerden biri içinde kabullenmek oldukça özel yapısal profilinin varlığına ve o aileyi karakterize eden özel yapışma hızlandırıcı alanlarına (domain) dayanır.

<b>Tablo 1: Hücre adezyon molekülleri (HAM)</b>
> Katerinler
> İmmünglobulin (Ig) Süpergen Ailesi
> İntegrinler
> Selektinler
> Hücre Yüzey Müsinleri
> Hücre Yüzey Proteoglikanları

## HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

### Katerinler

Embriyogenik dokuların oluşumu ve stabiliteleri için gerekli, hücreler arası yapışma olaylarının başlaması ve devamı için kritik öneme sahip olan HAM'lerdir. Bu ailenin bireyleri, sıçan embriyosunun blastomerlerinde tek hücre aşamasında saptanmıştır ve hücrelerin implantasyonu ve sonraki morfojeneze yol açan olaylarda vazgeçilmez yapılardır. Katerinlere karşı oluşmuş antikorlar, embriyonik dokulara eklendiğinde, hücre-hücre yapışmasının kopması sonucu doku yapısında şiddetli bozulmalara neden olur.

Katerinler, plazma membranındaki dağılımlarına dayanarak, klasik ve desmozomal olarak sınıflandırılabilirler. Katerin aracılı adezyon, ısıya bağımlıdır ve  $Ca^{++}$  gerektirir.

### İmmünglobulin (Ig) Süpergen Ailesi

Ig süpergen ailesinin üyeleri; morfojenez, inflamasyon, hemostaz ve immünite sırasında birçok hücre tanıma olaylarını yönetir. Ig üyelerinin ligandlarına bağlanması proteindeki bir veya birden çok Ig alanı ile gerçekleşir.

Ig üyeleri parazitik veya viral proteinler için bir reseptör olarak da hizmet eder. Örneğin, bu ailenin bir üyesi olan CD54 (ICAM-1), malarya etkeni olan *Plasmodium falciparum* ve soğuk algınlığının önemli nedeni olan rinovirüsler için reseptör görevi üstlenmiştir. Bu aile üyelerinin ortak özellikleri Ig yapısında bulunan ve 90-100 aminoasitten oluşan, disülfid bağıyla stabilize olmuş domain yapısına sahip olmalarıdır. Oldukça kalabalık olan bu ailenin iyi tanınan üyelerinden Ig'lerin hafif ve ağır zincirleri, T hücresi antijen reseptörü (TCR), CD4, CD8, MHC sınıf I ve II molekülleri immün sistemin antijeni tanımasında rol oynar. Normal immün ve inflamatuvar reaksiyonların oluşumunda özellikle hücre-hücre etkileşimlerinde rol alan diğer önemli üyeler, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-3 (LFA-3) ve CD2 (LFA-2)'di.<sup>4</sup>

ICAM-1; endotel hücreleri, lenfositler, monositler, gibi bir çok hücrede normalde az miktarda bulunurken, IL-1, TNF-alfa, IFN-gama gibi sitokinlerin etkisi ile artırılır. Bu artış akut ve kronik inflamasyon alanlarında oluşur. ICAM-1, integrin ailesinden tüm lökositlerde bulunan LFA-1 ve esas olarak nötrofillerde, monositlerde ve eozinofillerde bulunan makrofaj antijen-1 (Mac-1) ile birleşir. Aynı zamanda rinovirüsler için de reseptör işlevi görür. ICAM-1'in ekstraselüler kısmının proteolitik ayrılması ile solubl formu (sICAM-1) oluşur. Bunun plazma düzeyleri, hastalıklarda inflamasyonun önemi ile paralellik gösterir. ICAM-1'in serum düzeyleri birçok enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıkta artmıştır. ICAM-2 ve ICAM-3 molekülleri de LFA-1

için ligand görevi görür. ICAM-2; endotel hücrelerinde, monositlerde, lenfositlerde bulunur, ancak sitokinlerle artırılmaz. ICAM-3; endotel hücrelerinde bulunmaz, yalnızca lökositlerde bulunur.

VCAM-1; aktif endotel hücrelerinde, doku makrofajlarında, dendritik hücrelerde ve kemik iliği fibroblastlarında bulunur. T lenfositlerin, monositlerin ve eozinofillerin endotel hücrelerine adezyonu ile görevlidir. Ligandı, beta integrin ailesinden VLA-4 dır. VCAM-1 normal endotel hücrelerinde yoktur. İnterlökin-1, TNF-alfa veya endotoksin ile stimülasyonu izleyerek, 2 saatte eksprese olur, 24 saatte maksimuma erişir ve 48 saat devam eder. IL-4 ve IFN-gama da VCAM-1 ekspresyonuna neden olur. Endotel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonu vücutta kronik inflamasyon alanlarında belirgindir.<sup>5</sup>

Trombosit endotel adezyon molekülü-1 (PECAM-1); CD31 ve endoCAM olarak da bilinen, 130 kilodalton (kDa) ağırlığında immünglobulin süperailisinden bir moleküldür. PECAM-1 ilk olarak insan umbilikal ven endotel hücrelerinden klonlanmıştır. Fibroblast, epitel hücresi, kas ve diğer damarsal olmayan hücrelerin yüzeyinde bulunmaz.<sup>6</sup> Özellikle endotel hücreleri üzerinde bulunan hücre-hücre adezyon molekülüdür. Dolaşımdaki trombositler, monositler, nötrofiller ve bazı T lenfositlerin yüzeylerinde bulunur. Endotel hücreleri üzerinde bağlantıyı sağlayan en önemli bileşendir. Endotel hücre kültürlerinde PECAM-1 diffüz olarak endotel hücreleri üzerinde yerleşmiştir. Fakat hücre-hücre ilişkisi kurulunca etkileşmenin olduğu bölgelerde yoğunlaşırlar. PECAM-1 in vivo şartlarda lökositlerin endotelden transmigrasyonunu sağlar.<sup>7</sup> İnfamasyonun transmigrasyon basamağında lökositlerin PECAM-1'e ihtiyacı vardır.

Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, iskemi reperfüzyon hasarında PECAM-1'e karşı antikorlar ile miyokardiyal infarkt alanı küçültülmüştür.<sup>8</sup> Kandaki hücreler ve damar kaynaklı diğer hücrelerde PECAM-1'in fonksiyonu daha az bilinmektedir. PECAM-1'e karşı monoklonal antikorlar nötrofil ve monosit kemotaksisini inhibe etmektedir. PECAM-1 T lenfositlerin immün yanıt oluştururken fonksiyonunu etkilemektedir. PECAM-1'e karşı oluşan monoklonal antikorlar ile T lenfosit aktivasyonu inhibe edilmektedir. PECAM-1'in adı trombositler ile ilgili olmasına rağmen trombosit fonksiyonu üzerine çok önemli bir etkisi yoktur.<sup>9</sup>

CD2, tüm lenfositlerde, NK hücrelerinde ve timositlerde bulunur. LFA-3 ile birleşir. CD2 taşıyan T lenfositler, LFA-3 taşıyan koyun eritrositleri ile birleşerek rozet oluşumunu gerçekleştirir. CD2 ile LFA-3 arasındaki etkileşimler ayrıca T hücre aktivasyonunda ve T hücre aracılı öldürme fonksiyonunda önemlidir.<sup>10</sup>

## İntegrinler

İntegrinler kalsiyuma bağlı hücre-hücre ve hücre-matriksi etkileşmesi sağlayan heterodimerik yüzey membran reseptörleridir. Yani, ekstraselüler matriks ile intraselüler ortam arasında integrasyonu sağlayan hücre yüzey glikoproteinlerdir. Bu sebeple "integrin ailesi" denmektedir. Ancak integrinler, hücre-ekstraselüler matriks etkileşimleri kadar hücre-hücre etkileşimlerinde de önemlidir. İntegrinler alfa ve beta zincirlerinden oluşan heterodimer bir yapıya sahiptirler. Farklı 14 adet alfa ve 8 adet beta zincirinin değişik kombinasyonu ile 20 adet integrin oluşmuştur. Beta alt grubu ile birleşme özelliklerine göre iki alt gruba ayrılırlar.

En geniş grup beta-1 integrinler olup, bunlar; lenfosit yüzeyinde aktivasyonu izleyerek 2-4 hafta gibi geç olarak ortaya çıktıklarından, Very Late Activation Antigen (VLA) olarak da bilinir. Ekstraselüler matriks proteinlerine (fibronektin, laminin, kollajen, vitronektin) bağlandıklarından, yara iyileşmesinde rol oynarlar. T lenfosit migrasyonunda, ekstraselüler matriks proteinlerine tutunmayı sağlarlar. Yani, matriks reseptörüdürler. Beta-1 ailesinden yalnızca VLA-4, ekstraselüler matriks proteinleri dışında, immünglobulin süper ailesinden VCAM-1'e bağlanarak, lenfosit trafiği ve yapışmasında etkili olur. Hücre-matriks ve hücre-hücre adezyonundaki rollerine ek olarak, beta-1 integrinler, çeşitli virüslerin (HIV tip 1 gibi) ve bakterilerin memeli hücrelerine girmelerini de kolaylaştırırlar.

Dört üyesi olan beta-2 integrinler, özellikle lökositlerde bulduklarından, lökosit integrinler olarak da bilinirler. Bunlar içinde, LFA-1; immünglobulin süpergen ailesinden ICAM molekülleri ile birleşme özelliği ile, lökositlerin inflamasyon alanına göçünde, NK ve sitotoksik T lenfositlerinin hedef hücreleri öldürmesinde önem taşır. Mac-1 ve p150/95, aynı zamanda kompleman reseptörleri olarak da çalışırlar.<sup>10</sup>

Beta-2 integrinlerin ortak zinciri olan CD18 genindeki mutasyonlar bu moleküllerin eksikliğine yol açar. Hayatı tehdit edici enfeksiyonların görüldüğü "lökosit adezyon eksikliği hastalığı" ortaya çıkar. Beta-3 integrinlerden glikoprotein IIb/IIIa trombositlerin en önemli integrini olup, trombosit agregasyonunda rol oynar ve genetik eksikliği "Glanzman trombastenisi" ne neden olur.

İntegrin-ligand etkileşimini hücre morfolojisi, migrasyon, fagositoz, proliferasyon, gen hücre ekspresyonu ve hücre sağ kalımında dramatik değişiklikler oluşturur. Farklı hücre tiplerinde integrine bağımlı bir takım biyokimyasal olaylar tanımlanmıştır. Tirozin fosforilasyonu, fosfolipaz C ve D'nin aktivasyonu, kalsiyum

geçişinin başlatılması, intraselüler pH'da artış, kalsiyum bağımlı proteazların aktivasyonu, bir takım proteinlerin aktivasyonu ve yeniden dağılımı gibi.

## Selektinler

Hücresele adezyon moleküllerinin selektin ailesi, lökositler ve endotel hücreleri üzerindeki karbonhidrat ligandları ile etkileşirler. Buldukları hücre tipine göre Endoteliyal (E-Selektin), Trombosit (P-Selektin) ve Lökosit (L-Selektin) olarak isimlendirilirler.

**Tablo 2:** Selektin ailesi

Ailenin bireyleri	Ligandı	Bulduğu hücre
L-Selektin (CD62L)	GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1	Lökositler
P-Selektin (CD62P)	sLE, PSGL-1	Endotel, Trombosit
E-Selektin (CD62E)	sLE, CLA, ESL-1	Endotel

GlyCAM-1: Glikozile hücre adezyon molekülü-1; MAdCAM-1: Mukozal adressin hücre adezyon molekülü-1; sLE: Siyalil Lewis (siyalize-fukosilize laktos aminlerden); CLA: Kutanoz lenfosit antijen, PSGL-1: P-Selektin glikoprotein ligand-1; ESL-1: E-Selektin ligand-1

Selektif lökosit trafiğinde, lökositlerin inflamasyon alanında birikmesinde rol oynamaları ve lektin alanı (domain) içermelerinden dolayı bu ismi almışlardır. Lökositlerin erken dönemde inflamasyon alanına lokalizasyonunda gereklidirler. Diğer adezyon moleküllerinde protein-protein bağlanması gibi bir gereklilik ve özellik olmasına karşın, selektinler karbonhidrata bağlanabilir; proteinler olarak etkilerini gösterirler. Ligandları, kan grubu determinantı Lewis X'in siyalil (sLex) içeren formudur. Selektin ailesinin Tablo 2'de belirtildiği gibi üç üyesi vardır.

**a) L-Selektin (CD62L):** Bu ailenin ilk tanımlanmış üyesidir. Lökositlerde yapısal olarak bulunur ve endotel hücreseledeki ligandı ile etkileşir. Aktivasyonu izleyerek hücre yüzeyinden proteolitik mekanizma ile ayrılır. Bu ayrılmış selektin, karbonhidrata bağlanma yeteneğini devam ettirir. Daha sonra selektinin sentezi ve hücre yüzeyinde ekspresyonu artar. L-selektin kemik iliğinden protimosit, olgunlaşmamış timosit, doğal T ve B hücreleri, bellek hücrelerinin bir alt grubu (CD45RO+), monosit ve granülositler üzerinde yapısal olarak eksprese edilir.<sup>11</sup> L-selektin, çeşitli ligandlara bağlanır. Bunlardan 3'ü iyi tanımlanmıştır:

- 1- Glikozile hücre adezyon molekülü-1 (GlyCAM-1)
- 2- Mukozal adressin hücre adezyon molekülü-1 (MAdCAM-1)
- 3- CD34

L-Selektin (CD62L), GlyCAM-1 ve CD34 ligandları ile bağlanarak lenfositlerin periferik lenf bezlerine, MAdCAM-1 ile bağlanarak mukozal lenfoid dokulara

göç edişini sağlar. Tüm bu ligandların L-selektine bağlanması, müsin domainleri yoluyla gerçekleşir. Lenfositlerin normal dolaşımı örneğindeki rolüne ek olarak, L-selektin; non lenfoid dokulardaki inflamasyon alanlarına fagosit ekstravazasyonunda önemli rol oynar. L-selektin aracılı endotele fagosit adezyonu, inflamatuvar moleküller ve muhtemelen nötrofil pseudopod tepesinde bu selektinin selektif ekspresyonu sonucu gerçekleşen geçici aktivasyonu artırır.<sup>12</sup>

**b) P-Selektin (CD62P):** Sentezden sonra endotel hücrelerinin Weibel-Pallade cisimciklerinde ve trombositlerin alfa granüllerinde depolanır. P-selektin, histamin, bradikinin, LTC<sub>4</sub>, trombin, substans-P, kompleman, membran atak kompleksi (MAC) gibi inflamatuvar mediyatörlerce hücre uyarılmasından sonra dakikalar içinde yüzeye taşınır. İn vitro olarak endotelial P-selektin, 30 dakika sonra kaybolacak şekilde hücre içine girer. Serbest oksijen radikalleri uzun süreli ekspresyona neden olur.<sup>1</sup>

P-selektin; lökositler, trombositler veya endotel hücreleri arasındaki adezyonu sağlar. Nötrofiller, monositler, bellek T hücrelerinin bir alt grubu ve akciğer, meme ve kolon kaynaklı çeşitli karsinomlar, P-selektin bağlayan ligandları eksprese eder. Bu bağlanma olayı, lökosit yuvarlanması ve bunların inflamasyonlu alan içine ekstravazasyonu, trombosit trombüslerinin bulunduğu yere fagositik hücrelerin toplanması, fagositoz yoluyla aktive trombositlerin klirensi, bellek T hücrelerinin gelmesi, tümör ve metastazı için önemlidir.

P-selektin, nötrofillerle süperoksit üretimini de inhibe eder. Bu görev nötrofillerle sık sık karşılaşan endoteli korumaya yöneliktir. P-selektin, iskemi perfüzyon incinmesi, komplemanın oluşturduğu akciğer incinmesi, romatoid artritte sinoviyal mikrovaskülarite, monosit adezyonu ve trombotik alanlarda lökositlerin birikmesi gibi bir takım trombotik ve inflamatuvar olaylarda da görev alır.<sup>1</sup>

**c) E-Selektin (CD62E):** Aktive olmamış endotel hücreleri üzerinde bulunmaz. Fakat LPS gibi bakteriyel ürünler ve IL-1, TNF-alfa gibi sitokinlerle 1-4 saat içinde transkripsiyonel olarak oluşturulur. ICAM-1 ve VCAM-1'in aksine ekspresyonu 24 saat içinde bazal değerlerine iner. İn vivo olarak akut inflamasyon alanlarında geçici olarak ekspresyonu saptanmıştır. Ancak kronik inflamasyon alanlarında da E-Selektin ekspresyonu bulunur. Lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmasında aracılık eder.<sup>13</sup>

Bu sitokinlerin bazıları alerjik bireylerde antijenik bir uyarıyı izleyerek, mast hücrelerince salınır ve E-Selektin ekspresyonu ve inflamatuvar hücrelerin in vivo toplanmasına yol açar (geç faz yanıtı). Bu yanıt kinetiği in vitro

endotel hücreleri üzerinde E-Selektin ekspresyonu oluşumuna yakından benzer. E-selektin, nötrofil, bazofil, eozinofil, monosit, miyeloid hücre dizini HL60 ve U937 ve kolonik kanser hücre dizinine, nöraminidaza duyarlı bir şekilde bağlanır.

E-Selektin ve VCAM düzeyleri tip 2 diyabetiklerde artmıştır. Bu artış glisemik kontrolden bağımsız bulunmuştur. Belki birlikte bulunan hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ile ilişkili olabilir. Çeşitli anti-hipertansif ilaçların, hipertansif hastalarda adezyon molekülü düzeylerini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Bu ilaçlardan en çok ACE inhibitörleri kullanılmıştır.<sup>14</sup>

### Hücre Yüzey Müsinleri

Heterojen bir grup glikoproteinler olup, tümü ile ya da yalnızca bir protein fraksiyonundan oluşmuş ortak bir müsin benzeri segmentleri vardır. Çeşitli müsin tipleri de hücre tanıma olaylarında önemli görev üstlenmişlerdir. Bu ailenin üyeleri selektinler için ligand görevi görür. L-Selektin'in ligandı olan GlyCAM-1, CD34; P-Selektinin ligandı olan PSGL-1 bu aileye mensuptur. MAdCAM-1 ise hem Ig benzeri domain ile bir integrin olan a4b7'ye hem de müsin benzeri domain ile L-Selektin'e bağlanırlar.

### Hücre Yüzey Proteoglikanları (PG)

Yaygın şekilde dokularda bulunan yapısal olarak farklı proteinlerdir. Çekirdek bir protein ve buna bir veya daha fazla kovalan olarak bağlanmış sülfatlı bir disakarit olan ve glikozaminoglikan denen karbonhidrat zincirinden oluşmuştur. GAG'ler; heparan, dermatan, kondroitin veya keratin sülfat gibi tiplere ayrılır ve bunlar aynı proteoglikanlarda tek veya kombinasyon şeklinde bulunurlar. Sekrete edilen intraselüler ve membrana bağlı proteoglikan tipleri vardır.

PG'ler yalnızca hücre adezyon molekülleri olarak çalışmayıp, matriks proteinleri, sitokin reseptörleri, büyüme faktörü reseptörleri ve viral reseptörler gibi de hareket ederler. En iyi bilinen ve hücre adezyonuna aracılık eden hücre yüzey PG'si CD44 ve sindekan alt gruptandır.

**a) CD44:** Oldukça geniş bir hücre dağılımı vardır ve beyin, protimositler, olgunlaşmamış timositler, olgun T hücreleri, B hücreleri, monosit, granülosit, eritrosit, fibroblast, endotel, keratinosit ve karsinom hücre dizininde eksprese edilirler.

**b) Sindekanlar:** Özellikle epitelde eksprese edilen heparin sülfat ve kondroitin sülfat, hücre yüzey proteoglikanlarının alt grubundandır. Doku organizasyonu ve morfojenizinde görevlidirler. Dolaşan lökositlerde bu lunmamalarına karşın, kemik iliğindeki pre-B hücreleri ve plazma hücrelerinde bulunurlar. Sindekanlar tarafından eksprese edilen GAG sayı ve →

spesifiktirler ve büyüme faktörlerine yanıt verirler. Sindakanlar, matriks reseptörleri ve çeşitli büyüme faktörleri için koreseptör olarak çalışırlar. Farklı adezyon molekülleri arasında özgül bir işi başarmak için var olan yüksek nitelik ve bunların amaca uygun denetlenmesi, yönlendirilmesi, belki de en iyi, dolaşan lökositlerin dokulara geçişinde (ekstravazasyon) örneklendirilebilir. Bu örnekte olduğu gibi, lökosit ekstravazasyonu yetersiz kalırsa, birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalıkta görülen önemli doku hasarı gelişir. Yani lökositlerin olay yerine göçü, konakçı sağ kalımında temeldir.<sup>1</sup> Dolaşan lökositlerin dokulara geçmesi, infeksiyonlara karşı konakçı savunmasında en temel adımdır. İnflamasyon (infekte bir bölgede nötrofillerin erken ortaya çıkışı, alerji alanında eozinofillerin birikimi veya romatoid sinoviyumda T hücre alt gruplarının varlığı gibi) alanında lökosit alt gruplarının ortaya çıkışının doğası ve kinetiği şu faktörlerle belirlenebilir:

- 1- Var olan inflamatuvar mediyatörlerin tipi
- 2- Mediyatörlere endotelial yanıtın doğası ve kinetiği
- 3- Lökosit ve endoteli bezeyen HAM'lerin profili

Bakteri kökenli LPS gibi bir ürünün intradermal verilmesi, hızlı bir (seviyede yaklaşık 4 saatte) nötrofil akışına yol açar. Bunu mononükleer hücre infiltrasyonu izler ve 48 saat sonra bu hücreler baskınlaşır. Bu fagositik hücrelerin birikimi infeksiyonun temizlenmesinde, fagositoz ve yara iyileşme olayında etkilidir. Tüm bu aşamalarda hücre adezyon moleküllerinin oldukça önemli işlevleri vardır.

İnflamatuvar yanıt sırasında endotel hücreleri IL-1, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerce uyarılırlar. Böylece lökositlerin adezyonu artar. Lökositlerin adezyon ve ekstravazasyonu 3 aşamalı bir olayla gerçekleşir. İlk aşamada damar duvarındaki lökositlerin hareketleri yavaşlar ve damar duvarı boyunca yuvarlanır bir davranış sergilerler. Bunu damar duvarına sıkıca lökosit adezyonu izler ve son aşamada lökositler damar lümeninden çıkar (ekstravazasyon). Bu süreç doğrultusunda düşündüğünde selektinler lökosit yuvarlanmasına aracılık ederken, integrinler ve Ig süper ailesi damar duvarına adezyon ve ekstravazasyonda rol alırlar.

## ÇEŞİTLİ PATOLOJİLERDE HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN ROLÜ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Romatoid artrit (RA) mononükleer hücreler, VLA-4 aracılığı ile sinoviyal hücrelerdeki VCAM-1'e tutunurlar ve sinoviyal sıvıya geçmezler. Nötrofiller VLA-4 taşımadıklarından VCAM-1'e tutunamazlar ve sinoviyal sıvıya geçmezler. Bu nedenle RA'da sinoviyal endotel hücrelerinde normalin aksine VCAM-1'in varlığı, bu hücrelerin aktif durumda olduğunu gösterir.

Sistemik lupus eritematozuslu (SLE) olguların lezyonsuz deri biyopsilerindeki damarlarda, E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin artmış oranda eksprese edildikleri gösterilmiştir. SLE vaskülitlerinde serum ICAM-1 ve VLA-4 düzeyleri artmış olarak bulunur. Wegener Granülomatozunda (WG) VCAM-1 ve ICAM-1 böbrekte nötrofil, lenfosit ve monositlerin birikiminde rol oynar. Serum ICAM-1 aktivitesinin WG'li olguların remisyon döneminde belirgin düştüğü, alevlenmelerde ise belirgin arttığı bildirilmiştir. ELAM-1 serum düzeyleri temporal arteritli olgularda artar. ICAM-1 ise Kawasaki olgularında artmış olarak bulunur. Progresif sistemik sklerozda deride ICAM-1 ekspresyonu artmıştır.<sup>15</sup> Bu örneklerde olduğu gibi adezyon moleküllerinin inflamasyon alanında gösterilmesi, bunların hastalık patojenezindeki katkılarını ortaya koyar.

Hücre yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerinin proteolitik ayrılması ile çözünür formları (solubl-s) oluşur. Serumda çözünür HAM'lerin artması, dokulardaki HAM'lerin artışını yani inflamasyon aktivitesini yansıtabilir. Örneğin SLE'li olgularda sVCAM-1, hastalığın klinik aktivasyonunu gösterir şekilde artabilir. sICAM-1 ve sE-Selektin düzeyleri normaldir. WG'de sICAM-1 hastalık aktivitesini gösterir biçimde artar. İnsanlarda çeşitli patolojilerle karakterize "Adezyon Hastalıkları" tanımlanmıştır.

**a) Lökosit adezyon yetersizliği-1 (LAD-1):** CD18 geninde bir takım mutasyonların sonucunda gelişir ve tüm lökositler üzerinde beta-2 integrinlerin belirgin azlığı veya yokluğu ile kendini gösterir.

**b) Lökosit adezyon yetersizliği-2 (Rambon-Hasharon Sendromu):** E ve P Selektinler için karbonhidrat ligand olan siyalil Lewis x (sLE, CD155)'in ekspresyonunu etkileyen bir lökosit glikozilasyon kusuru sonucu gelişir.

HAM'lerin fonksiyonlarının engellenmesi, lökosit trafiği, antijen sunumu ve lökosit aracılı sitolizi engelleyebilir. Bunların inhibisyonları, otoimmün hastalıklardaki inflamatuvar yanıtın önlenmesi anlamını taşır ve bir tedavi seçeneği oluşturur. Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların antiinflamatuvar etkilerinin oluşmasında, bu ilaçların HAM'leri üzerine olan etkilerinin de katkısı vardır. Ama direkt olarak bu HAM'lere yönelik monoklonal antikörlerle, bunların inhibisyonu daha çekici bir tedavi yaklaşımı olmaktadır. Seiffge, sıçanlarda oluşturulan adjuvan artrit seyrinde anti VLA-4 monoklonal antikörlerin verilmesiyle belirgin iyileşme olduğunu göstermiştir.<sup>16</sup>

Anti ICAM-1 monoklonal antikörleri, RA'lı olgularda iyi ama kısa süreli sonuç vermiştir. Ama tekrar edilen kürlerdeki başarı, ilk kür kadar doyurucu olmamıştır.





#### KAYNAKLAR

- 1 Önder MR, Barutcuoğlu B. Endotel 1. Basım, İstanbul, 2005; 68-71.
- 2 Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Kültürsay H (ed). Argos iletişim Hizmetleri, İstanbul, 2001: 31-66.
- 3 Framingham Heart Study. <http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham> National Heart, Lung, and Blood institut, update: December 2002.
- 4 Cook-Miles JM. VCAM-1 signals during lymphocyte migration: Role of reactive oxygen species. *Molecular Immun* 2002; 39: 499-508.
- 5 Schmid-Schonbein GW. Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 93-131.
- 6 Newman PJ, Berndt MC, Gorski J, et al. PECAM-1 (CD31) cloning and relation to adhesion molecules of the immunoglobulin gene superfamily. *Science* 1990; 247: 1219-1222.
- 7 Behar E, Chao NJ, Hirake DD, et al. Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft versus host disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 286-291.
- 8 Murohara T, Delyani JA, Albelda SM, Lefer AM. Blockade of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury in cats. *J Immunol* 1996; 156: 3550-3557.
- 9 Newman PJ. Perspectives series: Cell adhesion in vascular biology. The biology of PECAM-1. *J Clin Invest* 1997; 99: 3-8.
- 10 Horstmann LL, W Jy, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci* 2004; 9: 1118-1135.
- 11 Ehrhardt C, Kneuer C, Bakowsky U. Selectins-an emerging target for drug delivery. 2004; 56: 527-549.
- 12 Mousa SA. Cell adhesion molecules: potential therapeutic and diagnostic implications. *Methods Mol Med* 2004; 93: 157-174.
- 13 Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J* 2002; 23: 1569-1574.
- 14 Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* 2001; 173: 35-43.
- 15 Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2006; 11: 39-47.
- 16 Seiffge D. Protective effects of monoclonal antibody to VLA-4 on leukocyte adhesion and course of disease in adjuvant arthritis in rats. *J Rheumatol* 1996; 23: 2086-2091.