

İnflamasyon ve Adezyon Molekülleri

Doç. Dr. İ. Safa Yıldırım
Dr. Okan Yayar
Dr. Semih Sezer
Dr. Ozan Levent
Dr. Özlem Y. Yayar
SSK Ankara Eğitim Hastanesi
3. Dahiliye Kliniği

Özet

Hücrelerin birbirleriyle ve ekstrasellüler matrisle etkileşimlerini sağlayan moleküllere hücre adezyon molekülleri denir. Fonksiyonel özellikleri ve kimyasal yapılarına göre dört gruba ayrılmışlardır: immunglobulin ailesi, integrinler, selektinler, vasküler musinler. İnflamatuvar olaylarda birbirini takip eden beş evre görülür ve her birinde adezyon moleküllerinin ayrı rolleri vardır. Birinci evrede endotel hücrelerin aktivasyonu ile adezyon moleküllerinin hücre yüzey ekspresyonu artar. İkinci evrede lökositler damar duvarı boyunca yuvarlanır ve endotele geçiş olarak yapışır, bu olay esas olarak selektinler tarafından yürütülür. Üçüncü evrede lökositler endotele kuvvetli yapışırlar; bu olayda integrinler rol oynar. Dördüncü evrede lökositlerin transepitelyal migrasyonu görülür. Beşinci ve son evrede ise lökositler

proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle dokuya göç ederler. İnflamatuvar doğası olan değişik hastalıklarda farklı adezyon molekülü düzeylerinde artış gösterilmiştir ve bu durum bu hastalıkların tedavisi için yeni hedefler oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Adezyon molekülleri, inflamasyon

Summary

The molecules taking part in the interactions of cells with each other and with extracellular matrix are named as adhesion molecules. They are grouped into four according to their functional features and chemical structures as immunoglobulinsuperfamily, integrins, selectins and vascular mucins.

There are five steps in inflammation and ad-

hesion molecules play an important role in each. In first; step cell surface expressions of adhesion molecules increase by the activation of endothelial cells. In the second step; leucocytes roll on the vascular wall and bind loosely. This occurs by the help of selectins. In the third step; leucocytes bind endothelium tightly and integrins take part in this event. In the fourth step; transendothelial migration of leucocytes is seen. In the fifth and the last stage; leucocytes migrate to the tissue by the effect of proinflammatory cytokines. The rise in the levels of different adhesion molecules in different diseases which had inflamatory nature, may show new targets in treatment strategies.

Key Words: Adhesion molecules, inflamation

İnflamasyon ve Hücre Adezyon Molekülleri

Embriyonik gelişme, doku yapısının korunması, inflamatuvar yanıt ve yara iyileşmesi gibi olayların her biri, hücrelerin birbirleriyle ve ekstrasellüler matriks ile etkileşimini gerektirmektedir. Bu ilişkiler, farklılaşma ve proliferasyonu içine alan önemli hücrenel aktiviteleri etkilemektedir.

Hücrelerin diğer hücrelerle veya ekstrasellüler matriks ile temas ve etkileşimlerini sağlayan moleküllere, hücre adezyon molekülleri denmektedir^(1,2).

Hücrelerin birbirine ve ekstrasellüler matrikse adezyonu, biyolojik olarak önemli olan dinamik bir süreçtir. Değişik hücre gruplarının ayrımlaşp germ tabakalarını oluşturduğu, değişik sinyallerle farklılaşp göç ettikleri morfogenezde, hücre adezyonu hayati önem taşır. Adezyona bağımlı bu fenomen yara iyileşmesinde, doku yeniden yapılanmasında, tümör metastazında tekrarlanır. Benzer olaylar, dolaşımdaki lökosit veya plateletlerin,

inflame veya hasarlı bölgelere yönelmesini ve konakçı savunmasında ve hemostazdaki rollerini yerine getirmelerini sağlar. Hücre adezyonu, hücrelerin sadece birbirleriyle ve çevre ile ilişkilerini düzenlemekle kalmaz ayrıca hücre davranışının her aşamasını belirleyen, sıkı kontrol edilmiş pozisyonel ve çevresel bilgi sağlar^(3,4,5).

İnflamatuvar olaylarda çeşitli sitokinlerin etkisiyle, hem endotel hücre yüzeyinde az miktarda olan adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar hem de daha önceden bulunmayan adezyon moleküllerinin, hücre yüzeyinde ekspresyonu ortaya çıkar^(2,4).

Hücre adezyon molekülleri, fonksiyonel özelliklerine ve kimyasal yapı benzerliklerine göre 4 gruba ayrılmışlardır^(6,7):

1. İmmünglobulin ailesi
2. İntegrinler
3. Selektinler
4. Vasküler musinler

İnflamasyon ve Adezyon Molekülleri

Lökosit-endotel ilişkileri, adezyona yol açan morfolojik değişikliklere neden olan moleküller basamaklarla regüle olmaktadır. İnflamatuvar olaylarda, lökositlerin inflamasyon bölgesine toplanması esnasında, birbirini izleyen 5 evre görülmektedir ve her evrede adezyon moleküllerinin önemli rolleri vardır.

1.evrede; istirahat halindeki endotel hücreleri, pek çok adezyon molekülünü yüzeylerinde taşımazlar, sadece bazı adezyon molekülleri çok zayıf olarak eksprese edilir. IL-1, TNF, IFN gibi sitokinlerle veya bakteriyel endotoksinlerle uyarılan endotel hücreleri aktive olur. Yani, endotel hücrelerinde, adezyon moleküllerinin hücre yüzey ekspresyonu artar^(2,4).

2.evrede; lökositler damar duvarı boyunca yuvarlanıp ve endotele gevşek olarak yapışır-

lar (tethering). Bu olay esas olarak, selektinler tarafından yürütülür. Selektinler bu olay için uygundur. Çünkü, geçmekte olan uygun lökosit yakalayacak, çevredeki glikokaliksse ulaşan uzun moleküler yapıları vardır^(8,9). Normalde Weibel-Palade cisimcikleri içerisinde depo edilen P-selektin, inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle, saniyeler içinde hücre yüzeyine çıkar. L-selektin, endotele ilk temas eden lökosit mikrovilluslarının üzerinde bulunur. Selektinler, damar duvarında lökositlerin durmasına neden olmadan yuvarlanmasını sağlayacak derecede bir adezyona neden olurlar. Bu adeziv ilişkinin geçiciliği önemlidir. Çünkü bu durum, lökositleri, lökosit integrinlerini, aktifleştirebilecek özgül uyarıcı faktörlerin bulunduğu endotel bölgesinde toplanmasını sağlayarak, kaskadın sürmesine olanak sağlar. Böyle faktörler ortamda bulunmuyorsa, geçici selektin bağlanması, lökositlerin ayrılmasını ve hareketlerine devam etmesini sağlar. Gevşek tutunma daha sonra olacak kuvvetli bağlanma için gereklidir^(14,6,10).

3.evrede; lökositler endotele kuvvetli bir biçimde yapışırlar. Lökositlerin endotele kuvvetli bağlanmaları, integrin adı verilen heterodimerik adezyon molekülleri yoluyla olur. Dolaşımda bulunan lökositlerdeki integrinlerin, aktive olmadan iyi bağlanamamaları nedeniyle, aktive etmek ve yuvarlanan lökositlerin de durdurulması için de yine aktivasyona ihtiyaçları vardır. Bu faktörler, en iyi basofiller için tarif edilmiştir. Bu faktörlerden en önemlileri, kemotaktik faktör, IL8 dir. IL8, ya endotel tarafından ya da endotel altındaki inflamatuvar hücreler tarafından yapılır ve damar duvarına transfer edilir. IL8, damar duvarında kalarak, gevşek bağlanan lökosit için hareketsizleştirici ligand olarak rol alabilir. Diğer aktive edici ajan, endotel hücreleri tarafından histamin, trombin veya lö-

kotrienlerle uyarıldıklarında salgılanan bir fosfolipid olan platelet aktive edici faktördür. Bakteriyel duvar componentleri ve kompleman ürünleri de diğer aktive edici faktörler arasında sayılabilir.

Tüm bu faktörler, nötrofil integrinlerini aktive ederler^(8,11,12). Adezyon indüksiyonunun regülasyonu, aktive edici faktörlerin spesifik olmasına bağlıdır.

Kuvvetli bağlanma, endotelde, reseptörlerine bağlanan lökosit integrinleri tarafından kontrol edilir^(3,8,11,12,13). Bu adezyon molekülleri aktivasyon durumu, lökositlerin ve endotelin farklılaşma haline göre regüle edilir^(8,12,13). Endotele kuvvetli yapışmayı, en az 4 lökosit integrini yönetmektedir. Bunların en önemlileri; lenfositlerdeki beta 2 integrin olan LFA-1 (CD11a) (lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen), nötrofil monositlerdeki Mac1 (CD11b) ile lenfosit ve monositlerdeki beta-1 integrin olan VLA-4 (çok gecikmiş aktivasyon antijeni) dür.

Beta-2 integrinler, endotelde bulunan ICAM 1 (intersellüler adezyon molekülü-1) ve ICAM-2 (intersellüler adezyon molekülü-2)'ye bağlanırlar. ICAM-2, endotelde sürekli bulunduğu, istirahat halindeki endotele bağlanmayı kontrol ederken, ICAM-1, aktivasyon ile arttığından inflame endotele bağlanmayı sağlar^(3,8,14). Bir beta-1 integrin olan VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), lenfosit ve monositlerin endotel adezyon molekülü olan VCAM-1'e (vasküler hücre adezyon molekülü) bağlanmasını sağlar. VCAM-1'in ekspresyonu da, ICAM-1 gibi inflame endotelde proinflamatuvar sitokinlerle artırılır^(8,14).

Aktive olmuş endotele lökositlerin bağlanması, endoteli aktive eden uyarının bölgesine ve doğasına bağlıdır. Örneğin TNF- α ; endotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1 artışına, dolayısıyla lenfositlerin beta-1 ve beta-2 integrinlerle bağlanmasına neden olurken,

IL-4; eksprese edilen VCAM-1 düzeyini arttırarak, sadece beta-1 integrinlerle bağlanmayı sağlar. Endotelin bölgesi de önemlidir. Çünkü değişik dokularda, farklı adezyon molekül ekspresyonu mevcuttur.

4.evrede; lökositlerin transendotelial migrasyonu görülür. Bu olayda PECAM-1 rol oynar ve endotel hücreleri arasından, hücrelerin damar dışına geçişini sağlar^(15,16).

5.evrede; lökositler, promigratuar faktörlerin etkisiyle dokuya göç ederler. Kuvvetli adezyona yol açan pek çok sitokin, kemotaktik olarak rol oynuyor olabilir. Lökositler damar dışına çıktıktan sonra, fibronektin, laminin, vitronektin, kollajen gibi ekstrasellüler matris proteinleri ve fibroblastlar gibi stromal hücreleri içeren konnektif doku yoluyla, inflamasyon bölgesine doğru giderler^(17,18).

Yani kısaca; inflamasyon bölgesine lökositlerin toplanabilmesi için, sitokinlerin yapılması ve adezyon moleküllerinin uyarılması gereklidir. Bu olayın ilk dönemlerini selektinler, daha sonraki dönemlerini ise integrinler ve Ig ailesinin bazı üyeleri yönetmektedir.

Lökosit adezyon moleküllerinin, inflamasyon bölgesinde lökositlerin ekstrasvazasyonundaki rolü, nadir bir hastalık olan LAD (lökosit adezyon eksikliği)'nde görülmektedir. Bu hastalarda, lökosit beta-2 integrin düzeyleri düşüktür veya beta-2 integrin hiç bulunmaz ve hastalarda rekürren enfeksiyonlar ortaya çıkar. Enfeksiyon bölgelerinde nötrofile rastlanmaz. Diğer belirgin adezyon eksikliğinde, yine inflamasyon bölgelerine nötrofil migrasyonunda kusur mevcuttur. Ancak bu durum, kaskadın erken dönemlerinde görülür. Bu hastalıklarda, nötrofillerdeki sialyl levisX ligandı eksiktir.

Vücut savunmasında önemli olduğu kadar, lökosit-endotel ilişkileri, reperfüzyon hasarı, otoimmünite, allerjik olaylar, graft rejeksiyonu, istenmeyen patolojik inflamasyon süreç-

lerinde de rol oynar. Endotel adezyon moleküllerinin artmış adezyonu, pek çok inflamatuvar hastalıkta tariflenmiştir^(8,18). Akut inflamasyonda; yani nötrofil infiltrasyonu ile karakterize hastalıklarda, artmış E-selektin ve P-selektin ekspresyonu gözlenirken, kronik inflamasyonda; VCAM-1 ekspresyonu ön plandadır. Yani böylece, E-selektin; akut apandisitte, endotelde yaygın olarak eksprese edilirken, graft rejeksiyonu ve sarkoidozun kronik inflamasyonunda, VCAM-1 ekspresyonu artmıştır.

Romatoid artritli ve SLE'li hastaların periferik kan nötrofilleri yüzeylerinde, fazla sayıda CD11b/CD18 eksprese ederler. Bu durum, SLE'de hastalığın aktivitesi ile koreledir. Diğer çalışmalarda, artmış endotel adezyon molekülü düzeyleri, romatoid sinoviyada gösterilmiştir^(17,18,19).

Adezyon moleküllerinin solubl formları, dolayısıyla bulunabilmektedir. Sepsisli hastalarda ve AIDS'li bazı hastalarda, L-selektin düzeyleri, normalin 2-3 katı kadar artmış olarak bulunmuştur^(9,20,22).

SE-selektin düzeyleri, diabetik hastalarda, hipertansiyon, nefropati veya insülin kullanımından bağımsız olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, SE-selektin, poliarteritis nodosa, dev hücreli artrit, skleroderma ve SLE'li hastalarda yüksek olarak bulunmuş ancak hastalık aktivitesi ile ilişki tespit edilememiş, organ tutulumu ile zayıf bir ilişki tespit edilmiştir. SE-selektin düzeylerinin, sepsiste artmış olduğu ve düzeylerinin hastalık ciddiyeti ile korele olduğu bildirilmektedir. Akut plasmodium falciparum enfeksiyonlarında da, sE-selektin düzeyleri yükselir⁽¹⁷⁾.

sICAM-1 düzeyleri ise, inflamasyon, enfeksiyon ve değişik tümörlerde artmış olarak bulunmuştur. sICAM-1 düzeylerinin, pek çok tümörde karaciğer metastazı ile ilişkili olduğu ve melanomda hastalık progresyonunu

gösterdiği bildirilmektedir⁽¹⁷⁾. sICAM-1 düzeyleri, inflamatuvar nörolojik hastalıklarda beyin omurilik sıvısında, romatoid artritte sinoviyada, over kanserinde malign asitte, interstisyel akciğer hastalıklarında ve graft rejeksiyonunda kanda artmış olarak bulunmuştur⁽²³⁾. Graves hastalığında da, sICAM-1 düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. sVCAM-1 düzeyleri, renal rejeksiyon ve CMV infeksiyonu ile, romatoid artritte sinovial sıvıda artmış olarak bulunmuştur. SLE de, düzeyi yüksek olarak bulunmuştur ve de hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. Romatoid artritte ise sVCAM-1 düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein düzeyleri ile korele görünmektedir^(17,18,19).

Kaynaklar

- 1- Carlos TM, Harlan JM (1994) Leucocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 84(7):2068-2101
- 2- Smith CW (1993) Endothelial adhesion molecules and their role in inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 71:76-87
- 3- Springer TA (1990) Adhesion receptors of immune system. *Nature* 346:425-434
- 4- Arnout MA (1993) Cell adhesion molecules in inflammation and thrombosis. *American Journal of Kidney Diseases* 21(1):72-76
- 5- Laffon A, Gonzalez-Amaro R (1995) Cell adhesion molecules: An overview. *Br J Rheum* 34:1101-1104
- 6- Imhof BA, Dunon D (1995) Leucocyte migration and adhesion. *Adv Immunol* 58:345-416
- 7- Sharar SR, Winn RK, Harlan JM (1995) The adhesion cascade and antiadhesion therapy: An overview. *Springer Semin Immunopathology* 16:359-378
- 8- Adams DH, Shaw S (1994) Leucocyte endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 343:831-836
- 9- Gearing AJH, Neuman W (1993) Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology Today* 14(10):506-512
- 10- Steward RJ, Kashour TS, Marsden PA (1996) Vascular endothelial platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) expression is decreased by TNF-Alpha and IFN-Gamma. *J Immunol* 156:1221-1228
- 11- Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM (1992) Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 13:93-99
- 12- Butcher EC (1991) Leucocyte endothelial cell recognition: Three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 67:1033-1036
- 13- Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, et al (1992) Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today* 13:93-99
- 14- Williams AF, Barclay AN (1988) The immunoglobulin superfamily. *Annu Rev Immunol* 6:381
- 15- Williams TJ, Hellewell PG (1992) Endothelial cell biology. Adhesion molecules involved in the microvascular inflammatory response. *Am Rev Respir Dis* 146:45-50
- 16- Gao JX, Issekutz C (1995) Polymorphonuclear leucocyte migration through human dermal fibroblast monolayers is dependent on both Beta-2 integrin (CD11/CD18) and beta-1 integrin (CD29) mechanism. *Immunology* 85:485-494
- 17- Cronstein BN, Weissmann G (1993) The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheumatism* 36(2):147-157
- 18- Koch EA, Burrows JC, Haines GK, et al (1991) Immunolocalisation of endothelial and leucocyte adhesion molecules in human rheumatoid and osteoarthritic synovial tissues. *Lab Invest* 64:313-320
- 19- Buyon JP, Shadick N, Berkman R, et al (1988) Surface expression of GP 165/95,

the complement receptor CR3, as a marker of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 46:141-149

20- Whallen MJ, Doughty LA, Carlos TM (2000) Intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule are increased in the plasma of children with sepsis induced multiple organ failure. *Crit Care Med*. 28(7):2600-2607

21- Weigand MA, Schmidt H, Pourmahmoud M (1999) Circulating intercellular adhesion

molecule-1 as an early predictor of hepatic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 27(12):2656-2661

22- Galea P, Vermot-Desroches C, Levastel C (1997) Circulating cell adhesion molecules in HIV1 infected patients as indicator markers for AIDS progression. *Res Immunol* 148(2):109-117

23- Sfikakis PP, Charalambopoulos D, Vayiopoulos G, et al (1994) Increased levels of ICAM-1 in serum of patients with SLE. *Clinical And Experimental Rheumatology* 12:5-9.