

Adezyon Molekülleri

D. GÜÇ*

* Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Endotelial hücrelerle lökositler arasında adeziv etkileşimi sağlayan bir grup hücre yüzey molekülünün 1980'li yılların ortalarından itibaren moleküler olarak saptanması, adezyon molekülleri ile ilgili bilgilerimizin hızla artmasına neden oldu. Daha sonraki yıllarda adezyon moleküllerinin, histogenez, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev aldıkları belirlendi. Adezyon molekülleri fonksiyonlarına ve yapılarına göre dört ayrı sınıfta incelenmeye başlandı. Bunlar; (i) selektinler, (ii) integrinler, (iii) immünglobulin süper ailesine ait adezyon molekülleri ve (iv) kaderinlerdir. Yine, adezyon işlevinde görev aldığı bilinmekle beraber yukarıda sayılan gruplardan birine dahil edilemeyen bir grup molekül sınıflandırılmayan adezyon molekülleri olarak adlandırılır. Adez-

yon molekülleri ile yapılan araştırmalar, bu moleküllerin hücreleri birbirine bağlamanın çok ötesinde etkileri olduğunu göstermiştir. Son 10 yılın önemli gelişmelerinden biri de, adezyon moleküllerinin sinyal iletiminde de görev aldığı tespit edilmesidir. Integrinler sıklıkla aksesuar transmembran moleküllerle birleşerek sinyal kapasitelerinin çeşitliliğini arttırlar. Adezyon molekülleri ve özellikle de integrinlerle ilgili genetik bozukluklar ve mutasyonlar hücre fonksiyon bozukluklarına ve patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olabilir. Adezyon moleküllerini hedefleyen yeni tedavi yaklaşımları da artık gündeme gelmeye başlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Adezyon molekülleri, Integrin, Selektin, Kaderin, Immünglobulin süper ailesi.

Adhesion Molecules

Information about the adhesion molecules has rapidly accumulated after the mid 1980s following the molecular identification of a group of molecules dedicated to adhesive interactions between endothelial cells and leukocytes. Later, it has been shown that adhesion molecules play an important role on histogenic and embryogenic development, tissue regeneration, cell growth and differentiation and inflammation. Adhesion molecules are classified into four different groups by their

functions and structures; (i) integrins, (ii) selectins, (iii) cadherins and (iv) immunoglobulin super family. A group of molecule playing a role in cell adhesion and not being classified in the groups mentioned above are called, unclassified adhesion molecules. The outcome of cell adhesion research has been the discovery that adhesion has profound effect on cells that go far beyond merely sticking them together. A fundamental advance in the past decade has been the de-

Yazışma Adresi: Dr. D. GÜÇ

Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye, ANKARA

e-posta: dguc@hacettepe.edu.tr

monstration that cell adhesion molecules transduce signals. Integrins frequently associated with accessory transmembrane molecules that contribute to the diversity of their signaling capacities. Genetic defects and mutations of adhesion molecules especially integrins lead to cellular disfunction and generate pathological

situation. New therapeutic strategies applicable to pathological process involving cell-adhesion are in agenda.

Key Words: Adhesion molecules, Integrin, Selectin, Cadherin, Immunoglobulin super family.

ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Adezyon molekülleri, hücrelerin özgül olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar^[1-3].

Adezyon molekülleri dört sınıfta incelenmektedir; integrinler, selektinler, immünglobulin süper ailesine dahil adezyon molekülleri ve kaderinler. Bir de fonksiyonel olarak adezyon görevi gören ama yukarıdaki gruplar içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleri vardır. Bu yazıda bu moleküllerin yapı, fonksiyon ve dağılımlarından bahsedilecektir.

İNTEGRİNLER

İntegrinler, heterodimer transmembran proteinlerdir. Aktif ya da inaktif halde bulunabilen integrinlerin, birbirine kovalent olmayan bağlarla bağlı alfa (α) ve beta (β) alt üniteleri vardır^[4]. Molekülün fonksiyonel aktivitesi için her iki alt ünite de gereklidir, ancak bağlanma özgülüğünün α alt ünitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir^[5]. İntegrinler, yapılarında bulundukları β alt ünitelerine göre $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ ve $\beta 7$ integrinler olarak adlandırılırlar. $\beta 1$ yapısında olan integrinlere "Very Late Activation (VLA)" adı verilir. Bu ismi aktive olmuş T-lenfositlerin yüzeyinde iki-dört hafta gibi uzun bir süre sonunda eksprese olmaları nedeniyle alırlar. $\beta 1$ integrinler özellikle lökositlerin endotel hücrelerine ve hücre-dışı matrikse bağlanmasında görev alırlar. $\beta 2$ grubu integrinler üç homolog heterodimerden oluşur; kompleman reseptör-tip 3 (CR3) (CD11b/18), CR4 (CD11c/18) ve lökosit fonksiyonları ile ilişkili molekül-1 [Leukocyte Function Associated Antigens 1 (LFA-1)] (CD11a/18)^[6]. İntegrinlerin yapıları ve fonksiyonları iki-değerli katyonlara bağımlıdır (Ca^{2+} , Mg^{2+}). İntegrinler Arginin-Glisin-Asparagin (RGD) aminoasit dizilerine sahip moleküllere bağlanma özelliği

gösterir. Bu diziler hücre-dışı matriks glikoproteinlerinde, bazı hücrelerin yüzeyinde ve bazı kompleman proteinlerinde bulunur. Sitoplazmik kısımları ile vinkulin, talin, aktin, α -aktinin, tropomiyozin gibi hücre içi iskelet yapıları ile etkileşirler^[7]. Dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup, yapıştıktan sonra, inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu alana göç etmelerinde rol alırlar^[8]. Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlarlar^[9]. İntegrin adı, bu moleküllerin hücre-dışı matriks ve hücre iskeleti ile ilgili aktivitelere aracılık etmesinden (integre etmesi) kaynaklanır. Embriyolojik gelişim, hemostazis, trombozis, yara iyileşmesi, immün ve immün-olmayan savunma mekanizmaları gibi birçok fizyolojik olayda hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonuna katılırlar. Kardiyovasküler sistemde hücre-hücre ilişkisi dinamik bir olgudur ve ince ayarlı bir düzenleme gerektirir. Fibrinojen (2 mg/mL) varlığına rağmen trombositler agregasyon olmaz, kan akımına rağmen lökositler inflamasyon alanına gidebilir. Bütün bu olaylarda integrin grubu hücre yüzey molekülleri rol oynar. İntegrinler, insan vücudunda bulunan hemen tüm hücrelerde eksprese olurlar^[10].

Aktif hale geçen bir hücre sitoplazmasından sinyal iletildiğinde, integrinlerin hücre-dışında kalan kısmı şekil değişimi göstererek kendi ligandına olan afinitesini arttırır. Bu işleme içeri-dışa (inside-out) sinyal iletimi denir. Bu işlem adezyon molekülleri arasında bir tek integrinlerde görülür. İntegrinlerin ligandına bağlanması ile bu kez dışardan-içeriye (outside-in) sinyal mekanizması çalışır bu da hücre içerisinde apoptozisten proliferasyona kadar birçok işlevde etkili olur^[11].

İntegrinler, ligandlarının aviditesi yönünden düşük ve yüksek afiniteli durumda olabilirler. İntegrinler farklı yollardan aktive edilebilirler. T-hücre reseptör [T-Cell Receptor (TCR)] kompleksi veya protein kinaz C'yi

(PKC) aktive eden forbol esterler aracılığıyla içeriden dışarıya doğru sinyal iletimi sağlanabilir^[11]. CD2, CD44 veya CD43'e karşı monoklonal antikorlar da CD11/CD18 aktivasyonuna neden olurlar. Mg²⁺ ve Mn²⁺ ve bazı integrin bağlayan antikorlar da (MEM83, KIM127, KIM18) hücre içi sinyali olmaksızın integrin aktivasyonu yapabilirler^[11].

İntegrinle İlişkili Patolojiler

Adezyon moleküllerinin, lökositleri dokulara yönlendirmesindeki önemi, insanlarda rastlanan ve adezyon moleküllerinin fonksiyonel bozuklukları sonucu ortaya çıkan hastalıklarla daha iyi anlaşılmuştur. Lökosit adezyon eksikliği tip 1 sendromunda, $\beta 2$ integrin eksikliği veya mutasyonu sonucunda polimorfonükleer hücrelerin ve monositlerin damar dışına çıkışı azalmıştır. Bu sendrom, sıklıkla hayatı tehdit eden, tekrarlayan infeksiyonlarla karşımıza çıkar^[12]. Bu hastaların lökositlerinde adezyon bozukluğu, fagositoz ve kemotaksi anomalileri vardır^[13]. Glanzmann trombostenisi otozomal resesif geçiş gösteren, trombositlerdeki $\alpha IIb\beta 3$ -integrinlerde nokta mutasyonu veya delesyonu ile karakterize bir hastalıktır. Trombosit fonksiyonlarındaki bozukluğa uzamış kanama zamanı eşlik eder^[14]. Bir başka integrinle ilişkili hastalık epidermolisis bullosadır. Otozomal resesif geçiş gösterir. $\alpha 6$ - veya $\beta 4$ -integrin alt ünitelerinin fonksiyonel heterodimer olarak ekspresyonundaki hata, bazal membran ile bazal keratinosit katmanı arasındaki mekanik bağlantının bozulmasına ve hastalığın ortaya çıkmasına neden olur^[15].

Konjenital musküler distrofi kas zayıflığı ile ortaya çıkan otozomal resesif geçiş gösteren ve diğer musküler distrofilerle (Duchenne) ilişkili bir hastalıktır. Kasa özgül $\alpha 7$ -integrin alt ünitesinde mutasyon taramalarında bozukluk saptanmıştır^[16]. İntegrinlerin buradaki özgül rolü tam olarak bilinmemekle beraber hücre dışı çevre bağlantılarındaki rolü nedeniyle patolojik önemi olduğu ileri sürülmektedir. Son olarak tümörlerin progresyonunda da integrinlerin azalıp çoğalmasının önemi çeşitli raporlarla bildirilmiştir. İntegrin-kanser ilişkisi yakın zamana kadar adezyon ve migrasyonla sınırlıydı ve integrin alt ünitelerinde oluşan genetik bozuklukların kanser ile ilişkisi yakın zamana kadar bilinmiyordu. Kısa süre önce, Evans ve arkadaşları $\beta 1$ -integrin alt ünitesinde

ortaya çıkan heterozigot mutasyonların dilin skuamöz hücreli kanserinin oluşmasında etkili olduğunu gösterdi^[17]. Kısa bir süre önce multipl miyeloma hücre hatlarında gösterilen hücre adezyon aracılı ilaç direncinin [Cell Adhesion Mediated Drug Resistance (CAM-DR)] integrinlerin $\beta 1$ alt ünitesinin fibronektine bağlanmasıyla ortaya çıktığının belirlenmesi, adezyon molekülleri ve kanser dosyasına yeni bir boyut daha kazandırmıştır^[18].

İMMÜNGLOBULİN SÜPER AİLESİ

Omurgalıların bağışıklık sisteminde adezyon, tanıma veya bağlanma fonksiyonlarına aracılık eden birçok çözünebilir molekül ve hücre yüzey molekülü vardır. Bu moleküllerin aminoasit dizilerinin bir kısmı ve üçüncül yapıları immünglobulin hafif ve ağır zincirlerinde saptanan bazı yapılarla homoloji gösterirler. Aynı özellikleri taşıyan ve bağışıklık sistemi dışında bulunan moleküller de vardır ve benzer fonksiyonlara sahiptirler. Bu proteinler immünglobulin süper ailesinin üyeleridir. Bu ailenin üyeleri büyük olasılıkla ortak bir prekürsörden çeşitli evrimler sonucu meydana gelmiştir^[19]. Bu ailedeki moleküller homofilik ya da heterofilik ilişki kurabilirler.

Bu gruptaki, interselüler adezyon molekülleri-1 (ICAM-1) ve ICAM-2, CD11/18 integrinlerin karşıt reseptörleridir. ICAM-1 yapısal olarak endotel hücrelerinde eksprese olur. Tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve lipopolisakkarid (LPS) uyarısını takiben 24 saat içerisinde ekspresyonları artar ve 72 saat yüksek seviyede eksprese olurlar.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, ICAM-1'in CD8+ T-hücre cevabını da uyarabileceğini göstermiştir^[20]. CD8+ T-hücreleri, ICAM-1 bağımlı kostimülasyona CD4+ T-hücrelerinden daha çok duyarlıdır. ICAM-1'in, CD8+ T-hücrelerinden interlökin-2 (IL-2) üretiminde B7-1 kostimülasyonundan farklı ya da onu tamamlayıcı etkisi vardır. Ancak B7-1 ve ICAM-1'in oluşturduğu kostimülasyonlar arasında kalite farkı olduğu ve ICAM-1'in klonal ekspansiyona neden olmadığı belirlenmiştir. ICAM-1 bağımlı B7-bağımsız kostimülasyonun, profesyonel olmayan antijen sunan hücreler tarafından MHC klas I antijeni aracılı sitotoksik T-lenfosit cevabının oluşmasında önemli olabileceği düşünülmektedir^[20].

ICAM-2'nin endotel hücrelerindeki ekspresyonu ICAM-1'e göre daha fazladır ve sitokin ve LPS ile uyarımdan sonra değişmez. ICAM-2'nin inflamasyondaki fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir. ICAM-3 , ICAM-1 ile %48 homoloji gösterir. Endotel hücreleri üzerinde bulunmaz. Lökosit infiltrasyonunda görev almaz, yalnız aktif olmayan lökositler üzerinde bulunur^[8]. ICAM-4 (LW blood group antigen) eritrositlere, ICAM-5 (telencephalin) ise beyne özgündür^[11].

Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), lökositlerde bulunan VLA grubu integrinler ile ilişkiye girer. Endotel hücreleri, antijen sunan hücreler, kemik iliği stromal hücreleri, embriyonik doku ve sinoviyal dokuda ekspresye olurlar. İnflamasyon alanına lenfosit ve lökosit göçü ile lenfosit aktivasyonu ve kostimülasyonuna katılırlar.

Nöral hücre adezyon molekülü (NCAM, CD56); NK hücreleri, nöral hücreler, astrosit ve miyoblastta ekspresye olur. Embriyogenezde normal doku mimarisinin gelişimi ve hücre büyümesi sırasında izlenen kontak inhibisyonuna katılırlar.

PECAM-1 (CD31); polimorfonükleer hücreler, monosit, trombosit, nötrofil ve endotel hücresi üzerinde ekspresye olur. İnflamasyon, integrin aktivasyonu, hücre-hücre adezyonu, transendotelial nötrofil, monosit, NK hücresi ve T-hücre göçüne aracılık ederler.

CD2 (LFA-2); T-hücresi ve NK hücresi üzerinde ekspresye olurlar. LFA-3'e bağlanarak T-hücresinin hedef hücreye adezyonu, T-hücre aktivasyonu ve kostimülasyonuna katılırlar.

LFA-3 (CD58); lökosit, eritrosit, endotel ve epitelyal hücreler, fibroblast üzerinde ekspresye olurlar. CD2'ye bağlanarak, T-hücresinin hedef hücre ve antijen sunan hücreler ile ilişkisine, eritrositler ile adezyonuna (rozet oluşumu) aracılık ederler.

Kısa bir süre önce immünglobulin süper ailesine yeni bir üye daha katıldı, "Junctional Adhesion Molecule (JAM)". JAM endotelial hücrelerde, hücreler arası kavşakta yapısal olarak bulunan bir moleküldür. JAM'ın monosit transmigrasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. İn vitro, anti-JAM mAb'ların endotelden monosit göçünü engellediği gösterilmiştir^[21,22].

KADERİNLER

Kaderinler, moleküler ağırlıkları 120.000-140.000 kDa arasında değişen yapı ve fonksiyonları açısından Ca^{2+} 'a bağımlı transmembran proteinlerdir^[23]. Kaderinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Birçok tekrarlayan ilmikten (domain) oluşan ve Ca^{2+} 'a bağlanmada önem taşıyan geniş bir hücre-dışı N-ucu ile, kaderinler arasında çok iyi korunan sitoplazmik bölümlerle bağlantılı tek bir transmembran kısımdan oluşurlar. Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar α , β ve γ -katenindir^[24]. Kaderinler üzerinde buldukları dokulara göre isimlendirilirler ve bugün bilinen beş kaderin grubu vardır^[25].

E-kaderinler: Epitel hücrelerinde ekspresye olurlar.

P-kaderinler: Plasentada ekspresye olurlar ancak belirli dönemlerde diğer dokularda da buldukları bildirilmiştir.

V-kaderinler: Endotel hücreleri üzerinde ekspresye olurlar.

N-kaderinler: Nöral dokularda ve kas hücrelerinde ekspresye olurlar.

H-kaderinler: Kalp kasında ekspresye olurlar^[26].

Desmoglein, desmocollin gibi kaderin ailesi ile daha uzak ilişkili moleküller de vardır^[23].

Kaderin/katenin haberleşmesinin kaderinlerin adeziv fonksiyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Fibroblastlarda sitoplazmik kısmı bulunmayan E-kaderin ekspresyonunun fonksiyonel bir hücre-hücre adezyonu sağlamadığı bildirilmiştir. Bunun muhtemel sebebi kateninlerle irtibat kurulamaması olabilir^[27]. Kaderinler, yan yana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlarlar. Yapışma kavşaklarında fermuara benzer yapılar oluştururlar. Bu grupta bulunan desmosomlar hücre iskeletinin ara flamanları için kutuplaşma noktaları oluştururlar. Kaderinler, birbiri ile genelde homofilik karakterde ilişkiye girerler. Karşılıklı hücrelerde bulunan aynı kaderinler birbirine bağlanarak hücre-hücre adezyonunu sağlarlar. Kaderinlerin bu özelliği yukarıda bahsedilen histogenetik dağılımı sağlar. Kaderinler embriyoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir. Embriyoda özgün adezyon

moleküllerinin ekspresyonu hücre göçü ve do-ku diferansiyasyonu için gereklidir. Kaderinlerin adeziv fonksiyonunu göstermek için normal koşullarda yüzeyinde bu molekülleri taşımayan hücrelere, kaderin cDNA transfeksiyonu yapılmış, bu hücreler kaderin moleküllerini eksprese etmeye başladıktan sonra adeziv özellik de kazanmıştır^[28]. Ayrıca, Na⁺-K⁺-ATPase gibi bazı moleküllerin de basolateral kısımda birikmeye başlaması kaderinlerin epitele-benzer bir polaritede sağladığını, sinyal iletiminde de rol alabileceğini göstermiştir. Böylece, iki kaderinin ilişkisi bir dizi biyokimyasal olaya neden olarak doğru pozisyon, tanıma ve hücreler arası haberleşmeyi sağlamaktadır^[25]. Tümör hücrelerinin düzensiz davranışı nedeniyle hücre-hücre ilişkisi tümörlerde bozulmuştur. Kaderinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır^[26]. İnvaziv karsinoma hücrelerinin başlıca karakteristiği az diferansiye olmaları ve hareketliliklerinin artmış olmasıdır. E-kaderin hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olur. E-kaderin ekspresyonu azalan epitel hücrelerinde, diferansiyasyonun azaldığı ve hücrelerin göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir^[26]. Buradan E-kaderinlerin invaziv özelliğe karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır^[29]. Ayrıca E-kaderinin birçok az diferansiye insan karsinom hücresinde bulunmadığı da tespit edilmiş ve bu hücrelerin invaziv özelliği E-kaderin cDNA transfeksiyonu ile ortadan kaldırılmıştır^[30]. Aynı şekilde meme kanserli hastalarda H-kaderin ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır^[26].

SELEKTİNLER

Selektinlerin yapısında; hücre-dışı bölümde bulunan bir lektin kısmı, bunun hemen yanında epidermal büyüme (growth) faktörü (EGF)'ne benzer bir kısım ve bunun yanında da kompleman regülatuar proteinlerinde bulunan 60 aminoasitlik tekrarlayan diziler [Short Consensus Repeats (SCR)] vardır. Bunları membranı geçen kısım ve sitoplazmik kısım izler^[31]. Lektin kısmı ligand ile bağlanan bölümdür. EGF'ye benzer bölümün molekülün genel yapısının sağlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu bölümün çıkartılması selektinlerin adezyon fonksiyonunu ortadan kaldı-

rır^[32]. Selektinlerin yapısında bulunan kısa ardışık tekrarlayan dizilerin (SCR) tam fonksiyonu bilinmese de, bu bölümün delesyonu fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Selektinler, lökosit ve endotel hücreleri üzerindeki karbonhidrat ligandlarına bağlanarak lökosit trafiğinin düzenlenmesine katılırlar.

Selektinler de kaderinler gibi üzerinde buldukları dokulara göre isim alan üç alt grupta incelenir.

L-selektinler: Hemen tüm nötrofiller ve monositlerde, T ve B-lenfositlerin büyük bölümünde ve NK hücrelerinin bir alt grubunda eksprese olurlar. T ve B-hücreleri üzerinde eksprese olan L-selektinler tüm naiv hücrelerde bulunurken bazı hafıza hücrelerinde eksprese olmazlar^[32].

E-selektinler: Endotel hücresi üzerinde bulunurlar ve ekspresyonları IL-1, TNF- α gibi inflamatuvar uyaranlara cevaben artar^[33].

P-selektinler: Trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunurlar. Bu gruptaki selektinler trombin, histamin, PKC, kompleman fragmanları gibi çeşitli mediatörlerle uyandırılabilir. Ancak endotel hücrelerine özgün Weibel-Palade cisimcikleri ve trombositlerde bulunan α granüllerde P-selektinler hazır olarak da bulunur^[32]. Böylece, bu granüllerin membrana füzyonu ile P-selektinler çok hızlı şekilde eksprese olma özelliği gösterirler.

Her üç grup selektin, lökositlerin endotele yapışarak yuvarlanmasında rol alır. Bu genlerin fonksiyonları "knock-out" farede analiz edilerek belirlenmiştir. L-selektin eksikliği oluşturulan farede ortaya çıkan başlıca belirti lenfositlerin lenf nodüllerine yerleşiminin "homing" ortadan kalkmasıdır. P-selektin eksikliği oluşturulan farede lökositler normal kan damarları üzerinde yuvarlanma yeteneğini yitirirken, inflamasyon alanında yuvarlanırlar. E-selektinden yoksun farede ise büyük bir değişim saptanmamasına rağmen, aynı anda E- ve P-selektin kaybı inflamatuvar alandaki yuvarlanma işleminin de kaybolmasına neden olur^[13]. Her selektin yuvarlanmaya farklı hız karakterlerinde aracılık eder. L-selektin, akım halindeki hücrelerin yakalanmasında en etkili rolü oynarken, E-selektinin durağan yuvarlanmada etkili olduğu, P-selektinin ise her ikisini de başlatıp yuvarlanmayı devam ettirebildiği gös-

terilmiştir^[33]. Ancak, selektinlerin ve ligandlarının ekspresyon kinetiklerinin farklı olması nedeniyle, farklı selektinler, inflamasyonun farklı zamanlarında rol oynarlar. Ayrıca selektinlerin ve ligandlarının ekspresyon paterni dokuya ve cinse göre de farklılık gösterebilir.

Etkili bir immün cevap için temel şart T ve B-lenfositlerin ikincil lenfoid organlarda sürekli dolaşıyor olmalarıdır. Lenfositlerin dolaşımdan sekonder lenfoid organlara geçişi lenf nodüllerindeki postkapiller damarlarda bulunan özelleşmiş endotel hücrelerinden sağlanır. L-selektinlerin monoklonal antikorlarla bloke edilmesi lenf nodüllerindeki endotel hücrelerine bağlanmayı durdurmuştur. Bu deneyler L-selektinlerin lenf nodüllerine geçiş için tek olmasa da temel molekül olduğunu göstermiştir^[32]. Bu gereklilik nedeniyle L-selektin T ve B-lenfositleri üzerinde daimi olarak eksprese olmaktadır.

SINIFLANDIRILAMAYAN ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Adezyon fonksiyonuna katılan ancak yukarıda bahsedilen dört grup içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleridir.

Hermes (CD44)

Hücre-dışı matriks reseptörü III olarak da bilinir. Membran glikoproteinidir. İnsan dokularında variant izoformları yaygın olarak eksprese olur. T ve B-lenfositler, timositler, granülosit, monosit, epitelyal hücreler, fibroblastlar bunlardan bazılarıdır. Hücre-hücre ve hücre, hücre-dışı matriks adezyonundan sorumludur. Endotel hücresi üzerinde lenfositlerin yuvarlanmasına, hücre göçüne ve hematopoietik hücrelerin diferansiyasyonunun uyarılmasına aracılık eder^[34].

CD36

Platelet glikoprotein VI, GP IIIb olarak da bilinir. Apoptozise giden hücrelerin fagositoz kapasitesi ile ilgili rolü olabilir. Monositlerdeki gen düzenlenmesinin adezyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir^[35].

Laminin

Dokular arasında geniş dimerler oluşturur. Bazal membran mimarisi için önem taşır. Embriyogenez, gelişim ve dokuların yeniden şekillenmesi için gereklidir.

Fibronektin

Glikozaminoglikana, jelatine, fibrin, heparin ve hücre yüzey integrinlerine bağlanır. Embriyogenez, anjiyogenez, trombozis, hemostaz, inflamasyon ve yara iyileşmesi sırasında adeziv ve migratuvar olaylara aracılık eder^[36].

OX40

Aktif T-hücrelerinin vasküler endotel hücrelerine ligandı olan GP34 aracılığı ile adezyonunda rol alır. T-hücre kostimülasyonuna katılır^[37].

ADEZYON RESEPTÖRLERİ İLE SİNYAL İLETİMİ

Adezyon moleküllerinin sinyal iletebildiklerinin gösterilmesi son 10 yılın temel gelişimlerinden biri sayılmaktadır. Sinyal iletimi, en iyi integrinlerde tanımlanmıştır. Integrinler, bir grup farklı sinyal iletim repertuarına sahiptir^[38]. Rho-ailesi GTPase'ların aktivasyonuna neden olarak hücre iskeleti organizasyonunda değişimlere neden olurlar. Mitojenle aktive olan protein (MAP) kinaz yolağının ve bir grup protein ve lipid kinazın aktivasyonuna yol açarlar. Bu sinyal yollarının aktivasyonu integrinlerin hücre adezyonu ve morfolojisinin yanı sıra, hücre-siklusunun ilerlemesini, hücrenin yaşamının devamını ve gen ekspresyonunu etkilemesine neden olurlar. Gerçekten de birçok hücre bir substrata yapışmadığı takdirde çoğalamaz ve yaşayamaz, buna "anchorage dependence" adı verilir. Büyüme faktörleri ile integrinler arasında önemli oranda karşılıklı konuşma ve yardımlaşma söz konusudur. Büyüme faktörlerinin tek başına bulunması yeterli değildir, integrin sinyalinin varlığına da ihtiyaç vardır. Bu yardımlaşma her seviyede söz konusudur. Membranın proksimalinde farklı tipte reseptörler birbirinin aktivasyonunu etkiler. Bunun yanı sıra, ortak yollarda çoklu uyarılar olabilir. Bu iki reseptör grubu, integre bir sistemin parçaları olarak düşünülmelidir. Bu kaynaşma kaderin/ β -katenin sisteminde de görülmektedir^[39]. β -katenin klasik kaderinlerin hücre iskelet bağlayıcısıdır. Aynı zamanda, Wnt sinyaline cevaben miktarı artan transkripsiyonel aktivatör işlevini görerek sinyal iletiminde temel rol oynar. Hücre-hücre adezyonu ile Wnt sinyal iletim yolu arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır ve tıpkı integrin ve tirozin kinaz reseptörleri gibi birbirleri üzerinde etkilidirler.

Kaderin süper ailesinin diğer üyeleri de farklı sinyal iletim yollarıyla işlev görebilir^[39].

İntegrinlerin kendi başlarına sinyal iletme-yip, birtakım yardımcı transmembran moleküller ile birleşerek sinyal kapasitelerinin çeşitliliğini arttırdığı da bildirilmeye başlanmıştır. Bu yardımcı sinyal molekülleri arasında tetraspaninler, CD47, kaveolin ve sindekanlar sayılabilir^[40].

Her ne kadar son 10 yılda adezyon molekülleri ile ilgili bilgilerimiz arttıysa da bu konuda halen aydınlatılmayı bekleyen birçok soru vardır. Önümüzdeki yıllarda adezyon moleküllerinin gelişimdeki rolü, ekspresyon paternleri ve fonksiyonları, sinyal iletimindeki rolü ve bunun diferansiyasyona etkisi transjenik hayvanlarda incelenerek daha iyi olarak belirlenecektir. Bu şekilde adezyon moleküllerinin ekspresyonunun hastalıklarda ve özellikle kanserdeki prognostik değeri klinik ve temel araştırmalarla saptanarak bu moleküllerin diferansiyasyon ve invazyonu engelleyici özelliklerini artırıcı ilaçlarla tedavi yolları aranacaktır.

KAYNAKLAR

- Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-part I. *N Engl J Med* 1996;334:1527-9.
- Steinberg MS. Does differential adhesion govern self-assembly process in histogenesis? Equilibrium configurations and the emergence of a hierarchy among populations of embryonic cells. *J Exp Zool* 1970;173:395-434.
- Holtfreter J. Significance of the cell membrane in embryonic processes. *Ann NY Acad Sci* 1948;49:709-60.
- Shimizu Y, Rose DM, Ginsber MH. Integrins in the immune system. *Adv Immunol* 1999;72:325-81.
- Hynes RO. Integrins, versatility, modulation and signalling in cell adhesion. *Cell* 1992;69:11-25.
- Petty HR, Todd III RF. Integrins as promiscuous signal transduction devices. *Immunol Today* 1996;17:209-11.
- Aydıntuğ AO. Hücre adezyon molekülleri ve immün sistem. *MN Klinik Bilimler* 1995;1:16-21.
- Malik AB, Lo SK. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol Rev* 1996;48:213-29.
- Etzioni A. Adhesion molecules their role in health and disease. *Ped Res* 1996;39:191-8.
- Luscinskas FW, Lawler J. Integrins as dynamic regulators of vascular function. *FASEB J* 1994;8:929-38.
- Kotovuori A, Pessa-Morikawa T, Kotovuori P ve ark. ICAM-2 and a peptide from its binding domain are efficient activators of leukocyte adhesion and integrin affinity. *J Immunol* 1999;162:6613-20.
- Werle-Haller B, Imhof BA. Integrin-dependent pathologies. *J Pathol* 2003;200:481-7.
- Frenette PS, Denisa D, Wagner DD. Adhesion molecules-part II. *N Engl J Med* 1996;335:43-5.
- D'Andrea G, Colazzo D, Vecchione G ve ark. Glanzmann's thrombasthenia: identification of 19 new mutation in 30 patients. *Thromb Haemost* 2002;87:1043-2.
- Pulkkinen L, Uitto J. Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol* 1999;18:29-42.
- Hayashi YK, Chou FL, Engvall E ve ark. Mutation in the integrin alpha-7 gene cause congenital myopathy. *Nature Genet* 1998;19:94-7.
- Evans RD, Perkins VC, Henry A ve ark. A tumor associated $\beta 1$ integrin mutation that abrogates epithelial differentiation control. *J Cell Biol* 2003;169:589-96.
- Landowski TS, Olashaw NE, Agrawal D, Dalton WS. Cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR) is associated with activation of NF-kappa B (RelB/p50) in myeloma cells. *Oncogene* 2003;22:2417-21.
- Abbas AK, Lichtman AH (eds). Maturation, activation and regulation of lymphocytes. In: *Cellular and Molecular Immunology*. 5th ed. London: WB Saunders Company, 2003:127-241.
- Deeths MJ, Mescher MF. ICAM-1 and B7-1 provide similar but distinct costimulation for CD8+ T cells, while CD4+ T cells are poorly costimulated by ICAM-1. *Eur J Immunol* 1999;29:45-53.
- Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneeman M ve ark. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin super family that distributes at intercellular junction and modulates monocyte transmigration. *J Cell Biol* 1998;142:117-23.
- Ozaki H, Ishii K, Horivchi H ve ark. Combined treatment of TNF and IFN- γ causes redistribution of junctional adhesion molecule in human endothelial cells. *J Immunol* 1999;163:553-7.
- Behrens J. Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta Anat (Basel)* 1994;149:165-9.
- Kemler R. Classical cadherins. *Stem Cell Biol* 1992;3:149-55.
- Alattia JR, Tong KI, Takeichi M, Ikura M. Cadherins. *Methods Mol Biol* 2002;172:199-210.
- Lee SW. H-cadherin, a novel growth inhibitory function and diminished expression in human breast cancer. *Nature Med* 1996;2:776-82.
- Ozawa M, Ringwald M, Kemler R. Uvomorilin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4246-50.

28. Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K ve ark. Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA. *Nature* 1987;329:341-3.
29. Behrens J, Mareel MM, Van Roy F, Brichmeir W. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 1998; 108:2435-3447.
30. Frixen U, Behrens J, Sachs M ve ark. E-cadherin mediated cell-cell adhesion prevent invasiveness of human carcinoma cell lines. *J Cell Biol* 1991; 111:173-85.
31. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346:425-34.
32. Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996;88:3259-87.
33. Jung U, Ley K. Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. *J Immunol* 1999;162:6755-62.
34. Galluzzo E, Albi N, Fiorucci S. Involvement of CD44 variant isoform in hyaluronate adhesion by human activated T cells. *Eur J Immunol* 1995;25: 2932-9.
35. Ren Y, Silverstein RL, Allen T, Savill J. CD36 gene transfer confers capacity for phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *J Exp Med* 1995;181:1857-62.
36. French-Constant J. Alternative splicing of fibronectin, many different proteins but few different functions. *Exp Cell Res* 1995;221:261-71.
37. Imura A, Hori T, Imada K. The human OX40/gp34 system directly mediates adhesion of activated T cells to vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1996; 183:2185-95.
38. Schwartz MA ve ark. Integrins: emerging paradigms of signal transduction. *Ann Rev Cell Dev Biol* 1995;11:549-99.
39. Barth AI, Nathke IS, Nelson WJ. Cadherins, catenins and APC protein: interplay between cytoskeletal complexes in signalling pathways. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9:683-90.
40. Hynes RO. Cell adhesion old and new questions. *Trends Cell Biol* 1999;9:33-7.