

Lökosit Adezyonu ve Lökosit Adezyon Defekti Sendromları

C. AYTEKİN*, A. İKİNCİOĞULLARI*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Allerji Bilim Dalı, ANKARA

Adezyon molekülleri, lökositlerin inflamasyon alanına toplanmasında başlıca rolü oynar. Lökositler ile inflame endotel hücreleri arasındaki ilişki selektinler, integrinler ve onların ligandları, "junctional" adezyon molekülleri tarafından sağlanır. Lökosit-endotel ilişkisi çok aşamalı ve dinamik bir süreçtir. Tutunma ve yuvarlanma aşaması selektinler ve ligandları aracılığıyla olur. Sonraki aşama integrinlerin aktivasyonu ve integrinler ile ligandları arasında gerçekleşen lökositlerin endotele sıkı adezyonudur. Transendotel migrasyon ise "junctional" adezyon moleküllerince düzenlenir. İyi tanımlanmış iki adezyon molekülü eksikliği sendromu yanında son za-

manlarda yeni bir grup lökosit integrin aktivasyon defekti gösterilmiştir. Bu bozukluklar tekrarlayan infeksiyonlar, yara iyileşmesinde gecikme ve belirgin lökositoz ile karakterizedir. Lökosit adezyon defekti (LAD) I integrin molekülünün β_2 subunitinde eksiklik sonucu oluşur. LAD II selektin bağlayan ligandlarda fukozile yapıların eksikliği ile karakterizedir. LAD III'te G-protein-coupled reseptörler (GPCR) aracılığıyla sağlanan integrin aktivasyonunda bozukluk vardır.

Anahtar Kelimeler: Adezyon molekülleri, Adezyon kaskadı, LAD sendromları.

Leukocyte Adhesion and Leukocyte Adhesion Deficiency Syndromes

Adhesion molecules play a major role in the recruitment of leukocytes to the site of inflammation. The interaction between leukocytes and inflamed endothelial cells are mediated by selectins, integrins, their ligands, and junctional molecules. Leukocyte-endothelial cell interactions are dynamic and involve multiple steps. Their tethering and rolling phases are provoked by selectins and their ligands. The next step involves the activation of integrins and the firm adhesion of leukocytes to the endothelium, incited by integrins and their ligands, the immunoglobuline superfamily. Transendothelial migration is regulated by junctional adhesion molecules. A novel form of leukocyte integrin activati-

on deficiency has recently been defined in addition to two previously described adhesion molecule deficiency syndromes. These disorders are characterized by recurrent infections, delay in wound healing and marked leukocytosis. Leukocyte adhesion deficiency (LAD) I is caused by a defect in the β_2 subunit of the integrin molecules. LAD II is characterized by the defective expression of the selectin binding ligands due to a lack of fucosylated structures. LAD III is associated with a defect in integrin activation achieved through the G-protein-coupled receptors (GPCRs).

Key Words: Adhesion molecules, Adhesion cascade, LAD syndromes.

Yazışma Adresi: Dr. C. AYTEKİN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kampüsü, Çocuk İmmünoloji Allerji Bilim Dalı, Cebeci, ANKARA
e-posta: acaner@hotmail.com

Lökosit ve endotel hücresi ilişkisi, akut ve kronik inflamasyonda erken gelişen kritik bir süreçtir. Lökosit adezyon defekti (LAD) sendromlarında, lökosit ve endotel hücresi arasındaki adezyon ve sinyal ilişkisindeki defektler sonucu, lökositlerin infekte ve hasarlı doku bölgesine göçü bozulmuştur. Doku ve vasküler epitelde aktive lökositlerin aşırı birikmesi sepsis, akut solunum sıkıntısı sendromu, ateroskleroz, inflamatuvar cilt ve eklem hastalıklarının temelinde rol oynar^[1].

ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Adezyon molekülleri inflamasyon bölgesine nötrofillerin göç etmesinde başlıca rolü oynar. İnflamasyon bölgesine lökositlerin göçü çeşitli aşamaları kapsayan dinamik bir süreçtir^[2]. Endotel hücresi ile lökosit ilişkisini sağlayan bu moleküller, yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre çeşitli gruplara ayrılır. Bunlar, selektinler, integrinler ve immünglobulin süperailisi molekülleri dir. Adezyon molekülleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Selektinler

Selektinler endotel hücreleri, trombosit ve lökositlerde bulunan hücre yüzey glikoproteinleridir. Selektinlerin yapısında reseptörlere bağlanmayı sağlayan lektin domaini vardır. Bir adet epidermal growth faktör (EGF) domaini, sayıları iki ile dokuz arasında değişen kompleman bağlayan domain, kısa bir transmembran parçası ve küçük bir intrasitoplazmik parça içerirler^[3]. Şekil 1'de selektinin yapısı gösterilmiştir. Selektinler adezyon kaskadının ilk aşaması olan tutunma ve yuvarlanma fazında rol alırlar. Karbonhidratları tanıyan glikoprotein yapılar taşırlar, sialize ve fukozile yapılara sahip P-selektin glikoprotein ligand-1 (PSGL-1) ile bağlanırlar^[3,4]. E-selektin, endotel hücrelerinde bulunur ve LPS, interlökin (IL)-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi inflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile eksprese olur. P-selektin endotel hücreleri ve trombositlerde eksprese olur. Hücrelerde granüller içinde depolanır^[5]. En önemli ligandı, özellikle lökosit mikrovilluslarında bulunan PSGL-1'dir^[3]. L-selektin lökositlerden eksprese olur. İnflamasyon bölgesine lökositlerin göçünde, lenfositlerin periferik lenf nodlarına ve mukozal lenfatik dokuya (Peyer plakları) geçişinde rol alır^[6].

Selektinler için birçok ligand tanımlanmıştır. Ancak bunlardan PSGL-1'in moleküler, hücre ve fonksiyonel özellikleri daha iyi an-

laşılmıştır. Sialize (sLeX) ve fukozile karbonhidrat yapılar içerir. Nötrofil, monosit ve bazı lenfositlerin yüzeyinde bulunur. PSGL-1 büyük oranda endotel hücresinde eksprese olan P-selektine bağlanır. L-selektin üç farklı glikolize musin benzeri proteine daha bağlanır. Bunlar; GlyCAM-1, CD34 ve MAdCAM-1'dir^[3,4].

İntegrinler

İntegrinler hücre matriksine dıştan bağlanan transmembran hücre yüzey proteinleridir. İntegrin molekülleri birbirlerine nonkovalen olarak bağlanan, heterodimerik α ve β zincirlerinden oluşur^[7].

İntegrinler β zincirlerine göre başlıca üç gruba ayrılır; bunlar; β_2 alt grubu içeren LFA-1 ($\alpha_L\beta_2$: CD11a/CD18), Mac-1 ($\alpha_M\beta_2$: CD11b/CD18), P150,90 ($\alpha_X\beta_2$: CD11c/CD18), β_1 alt grubu içeren VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$: CD49d/CD29) ve β_7 alt grubu içeren $\alpha_4\beta_7$ 'dir^[5,8]. β_2 integrinlerinden LFA-1 lenfosit, monosit ve nötrofillerden eksprese olurken, Mac-1 ve P150,95 miyeloid hücreler, bazı lenfositler ve natural killer (NK) hücrelerinden eksprese olur. Nötrofil ve monositlerin endotel hücresine adezyonundan başlıca LFA-1 ve Mac-1 sorumludur^[2]. β_1 integrini olan VLA-4 lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücresi ve monositlerden eksprese olurken, nötrofillerden eksprese olmazlar. β_7 integrin olan $\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1) başlıca lenfositlerden eksprese olur. Mukozal vasküler adressin hücre adezyon molekülüne (MadCAM-1) bağlanarak lenfositlerin Peyer plaklarına yöneliminde rol oynar^[9].

İntegrinlerin α ve β zincirleri helikal bir yapı oluşturur. İnaktif dönemde iken dirsek bölgesinden kıvrım yaparlar. Şekil 2'de integrinin yapısı gösterilmiştir. G-protein "coupled" reseptörler (GPCR) ile hücre içinden dışına doğru (inside-out) sinyaller ile uyarılan integrinler dirsek bölgesinden açılarak aktif hale gelir. Aktifleşen integrinlerin β zincirleri, endotel hücresinden eksprese olan ligandlara (ICAM-1, 2) bağlanır. Bu bağlanma sonucu hücre dışından, hücre içine doğru sinyal (outside-in) iletimi olur. Hücre iskeletine kadar ulaşan sinyaller ile lökositin hareketliliği artar^[10-12].

İmmünglobulin Süperailisi

İmmünglobulin süperailisi, tek bir immünglobulin domaini içeren, immünglobulin moleküllerinin yapısal ve genetik özelliklerini paylaşırlar. Lökosit adezyonunda özellikle ICAM-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü-1

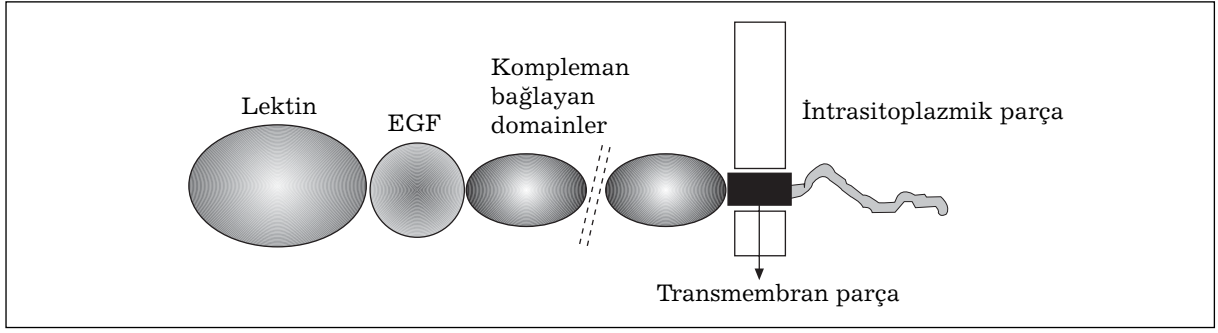
Tablo 1. Adezyon molekülleri ve ligandlar.

Adezyon molekülü	Dağılım	Ligandları	Fonksiyon
Selektinler			
E-selektin (CD62E)	Endotel hücresi	PSGL-1'de bulunan sialize, fukozile yapılar	Tutunma, yuvarlanma
P-selektin (CD62P)	Endotel hücresi, trombosit	PSGL-1'de bulunan sialize, fukozile yapılar	Tutunma, yuvarlanma
L-selektin (CD62L)	Lökosit	CD34, MAdCAM-1	Tutunma, yuvarlanma
Selektin ligandları			
E-selektin ligand (ESL-1)	Lökosit	E-selektin	Tutunma, yuvarlanma
P-selektin ligand-1 (PSGL-1/CD162)	Lökosit	E-, P-, L-selektin	Tutunma, yuvarlanma
İntegrinler			
β_1 ailesi			
$\alpha_4\beta_1$ (CD49/CD29) (VLA-4)	Lenfosit, bazofil, NK eozinofil	VCAM-1, fibronektin	Sıkı adezyon, migrasyon
β_2 ailesi			
$\alpha_L\beta_2$ (CD11a/CD18) (LFA-1)	Lökositler	ICAM-1, -2, fibrinojen	Sıkı adezyon, migrasyon
$\alpha_M\beta_2$ (CD11b/CD18) (Mac-1)	Nötrofil, monosit, NK, eozinofil	ICAM-1, fibrinojen, C3bi	Sıkı adezyon, migrasyon
$\alpha_X\beta_2$ (CD11c/CD18) (P150,95)	Miyeloid hücreler	ICAM-1, fibrinojen, C3bi	Sıkı adezyon
$\alpha_d\beta_2$ (CD11d/CD18)	Lökosit, eozinofil	VCAM-1, ICAM-3	Sıkı adezyon
β_3 ailesi			
$\alpha_v\beta_3$ (gpIIb/IIIa)(CD41/CD61)	Trombositler	Fibronektin, fibrinojen vWF, vitronektin, PECAM-1	Trombosit proliferasyonu migrasyonu
β_7 ailesi			
$\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1)	Lenfosit, eozinofil, NK	MAdCAM-1, VCAM-1	Sıkı adezyon
İmmünglobulin süperailesi			
ICAM-1 (CD54)	Endotel hücresi, lenfosit	LFA-1, Mac-1	Sıkı adezyon, migrasyon
ICAM-2 (CD102)	Endotel hücresi	LFA-1, Mac-1	Sıkı adezyon
ICAM-3 (CD50)	Endotel hücresi, lökosit	LFA-1	Sıkı adezyon
PECAM-1 (CD31)	Lökosit, platelet, endotel hücresi	PECAM-1, $\alpha_v\beta_3$	Sıkı adezyon, migrasyon
MAdCAM-1	Mukozal HEV	L-selektin, $\alpha_4\beta_7$	Yuvarlanma, sıkı adezyon
VCAM-1 (CD106)	Endotel hücresi	VLA-4, $\alpha_4\beta_7$	Sıkı adezyon
JAM-A	Endotel hücresi, lökosit	JAM-A, LFA-1	Sıkı adezyon, migrasyon
JAM-B	Endotel hücresi	JAM-B, JAM-C, VLA-4	Sıkı adezyon, migrasyon
JAM-C	Endotel hücresi, lökosit	Mac-1	Sıkı adezyon, migrasyon

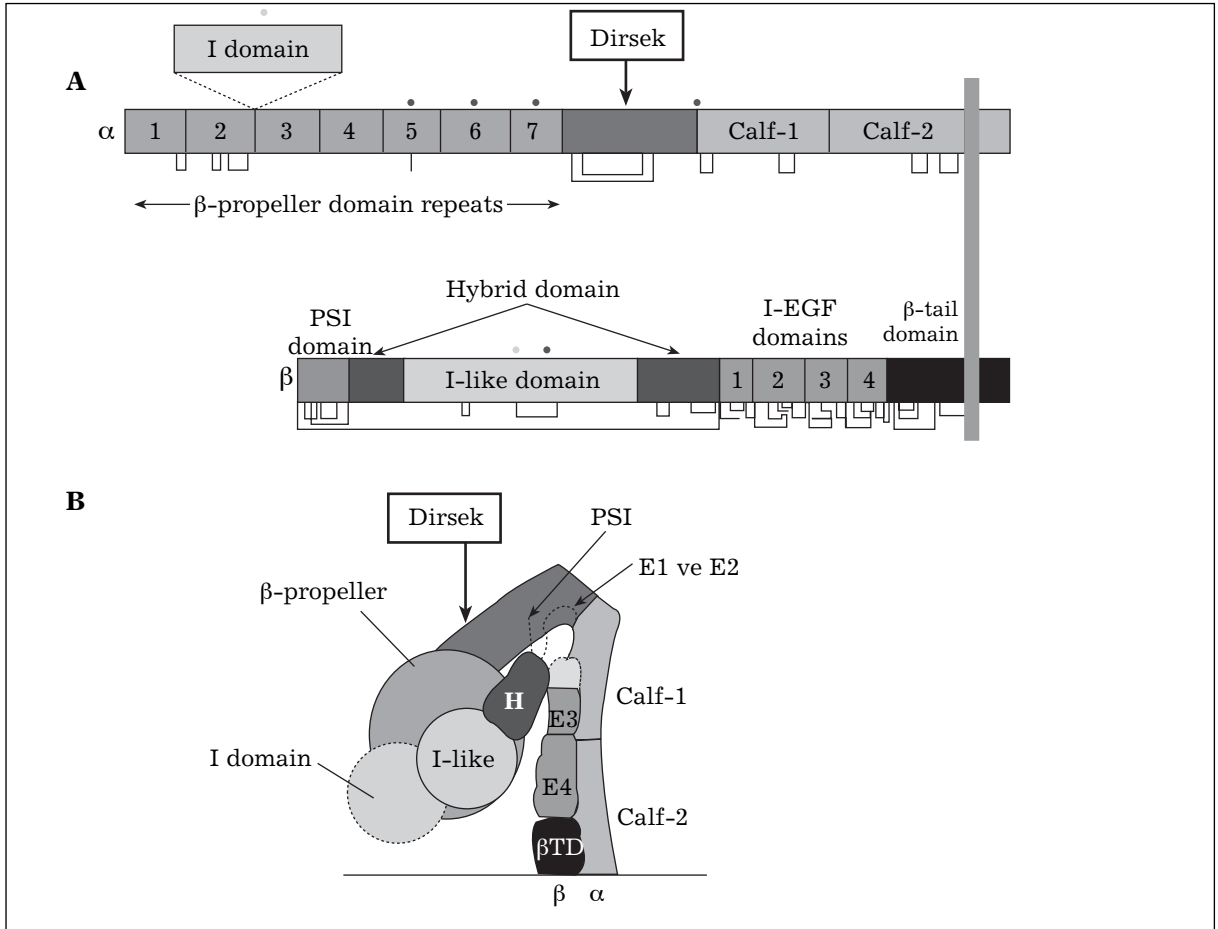
VLA-4: Very late antigen, LFA: Leukocyte function associated antigen, VCAM-1: Vasculer cell adhesion molecule, ICAM-1, -2, -3: Inter-celluler adhesion molecule-1, -2, -3, PSGL-1: P-selectin glycoprotein ligand-1, LPAM-1: Lymphocyte-Peyer's patch adhesion molecule-1, MAdCAM-1: Mucozal adresin cell adhesion molecule, C3bi: Inactive form C3b, PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule, HEV: High endothelial venules, JAM-A, -B, -C: Junctional adhesion molecule-A, -B, -C.

(VCAM-1) immünglobulini önemlidir. VCAM-1 endotelial hücrelerden eksprese olur ve VLA-4 ile $\alpha_4\beta_7$ integrine bağlanır. Lökositlerin sıkı adezyonu ve migrasyonunda rol alır^[13,14]. Platelet endotelial hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) lökosit ve trombositlerde düşük miktarda, endotel hücrelerinin diğer endotel

hücreleri ile komşu olan yüzlerinde ise yüksek oranda açığa çıkar. Lökositin endotelial bileşken migrasyonunda rol alır^[15]. PECAM-1 adaptör proteinler ile ilişkiye geçerek, hücre içi sinyal iletiminde de rol oynar^[16]. Endotelde hücre-hücre komşuluğunda yer alan "junctional" adezyon molekülleri (JAM)'de fonksiyonel ola-



Şekil 1. Selektinin yapısı.



Şekil 2. İntegrinin yapısı.

rak PECAM-1'e benzer^[5,14]. JAM-A ve JAM-C endotel hücrelerinin birbirleri ile komşu olan yüzeylerinde ve lökositlerde eksprese olurken, JAM-B endotel hücrelerinde açığa çıkar^[17].

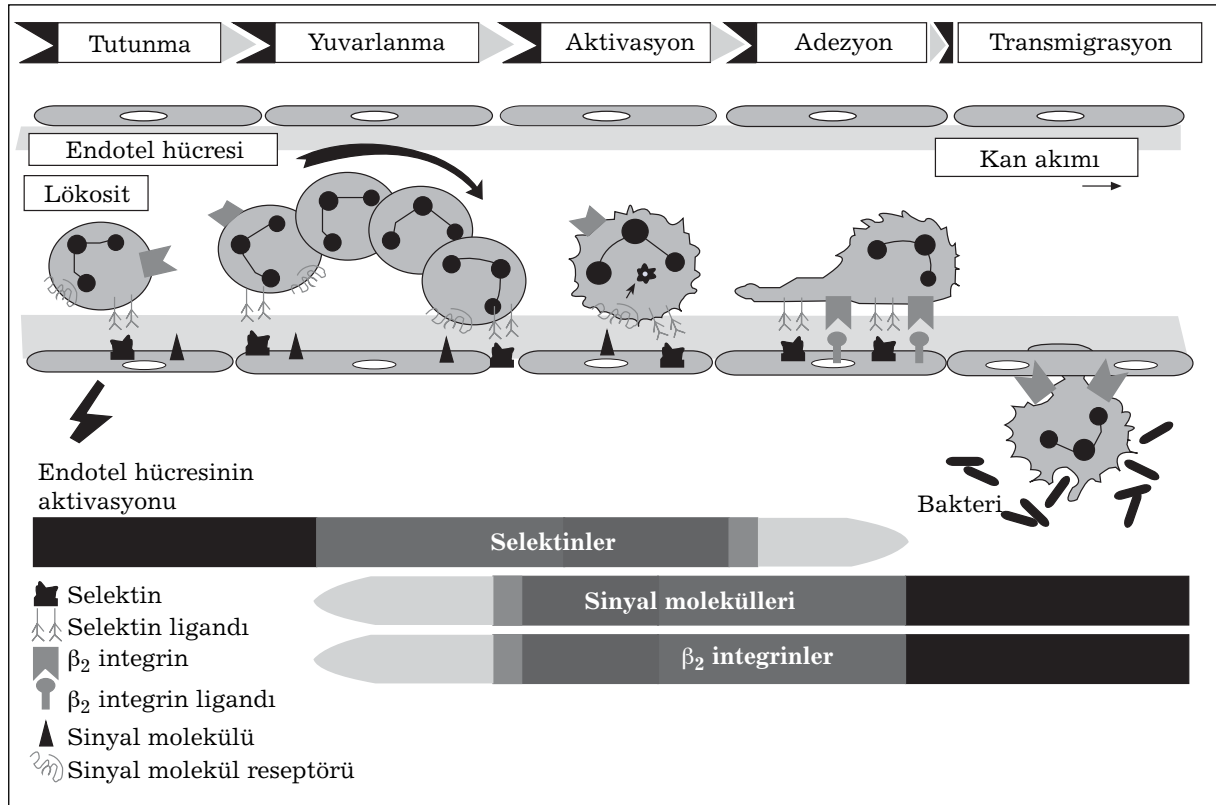
ADEZYON KASKADI

Lökosit adezyonu; endotel hücresinin aktivasyonundan, lökositin migrasyonuna kadar çeşitli aşamalardan oluşan bir kaskad halinde ilerler. Bu kaskad, endotel hücresinin aktivasyonu, lökositlerin tutunma (tethering) ve yu-

varlanması (rolling), lökositlerin aktivasyonu, endotel hücrelerine adezyonu ve sıkıca tutunması ile transmigrasyonu aşamalarından oluşur. Adezyon kaskadı Şekil 3'te gösterilmiştir.

Endotel Hücresinin Aktivasyonu

İnflamatuvar ajanlar, travmatik ve oksidan uyarılar endotel hücresinin aktive eder. Son zamanlarda doğal immün yanıt ve enfeksiyonda, endotel hücresinin aktivasyonunda rol oynayan ve mikrobiyal proteinleri tanıyan "Human



Şekil 3. Adezyon kaskadı.

Toll-Like” Reseptörler (TLR) tanımlanmıştır. TLR aracılığıyla proinflamatuvar sitokinler ve RANTES gibi kemokinlerin salınımının uyarıldığı gösterilmiştir^[18,19]. TLR-2 ile tanınan bakteriyel bir lipoprotein olan Braun lipoprotein endotel hücrelerini aktive edip lökositlerin adezyonuna katkıda bulunurken, açığa çıkan kemokinler de lökosit aktivasyonunda rol oynar^[1].

Lökositlerin Tutunma ve Yuvarlanması (Tethering ve Rolling)

Endotel hücrelerinin aktivasyonu ile endotel yüzeyinde, lökositlerin tutunmasında ve ardından dönerek ilerlemesinde rol alan E- ve P-selektinler eksprese olur. E- ve P-selektinler, lökosit yüzeyinde eksprese olan PSGL-1 ile birleşirken, lökosit yüzeyinde eksprese olan L-selektin de endotel hücrelerindeki ligandları (CD34, MAdCAM-1) ile birleşir^[1,5,20].

Lökosit Sinyalizasyonu ve Aktivasyonu

Lökosit yüzeyinde bulunan, GPCR'nin kemokinler, kompleman ve bakteriyel peptidler gibi kemoatraktan sinyal moleküllerini tanıması ile lökosit aktivasyonu gelişir. Daha sonra hücre içinden dışına yönelen (inside-out) sinyaller ile hücre yüzeyinde bulunan integrinler

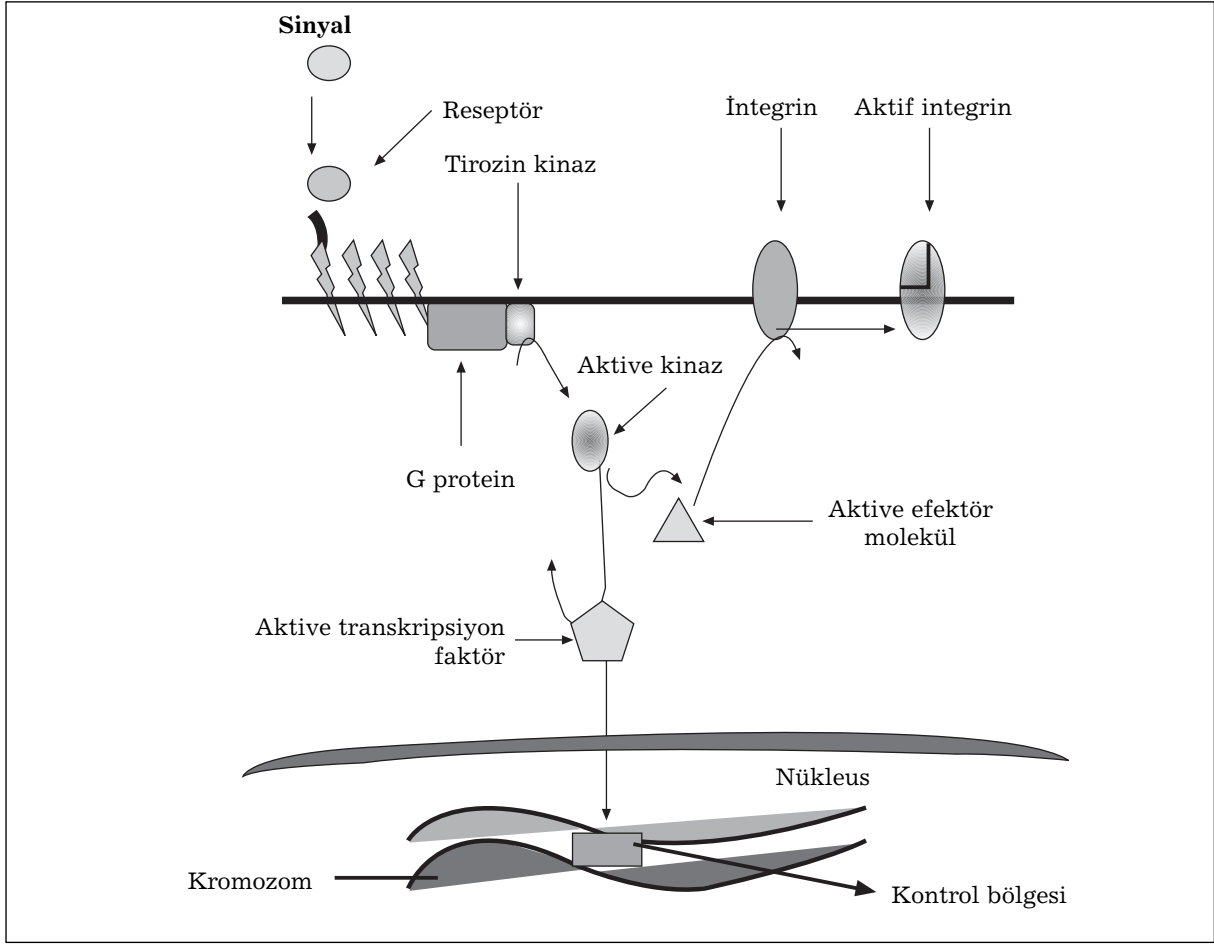
aktifleşir^[1,11,21]. Şekil 4'te integrinin aktivasyonu gösterilmiştir.

Lökosit Adezyonu ve Transmigrasyonu

İntegrin afinite ve aviditesindeki bağımlı değişiklikler lökosit adezyon ve migrasyonunda kritik bir öneme sahiptir. İntegrinlerin endotel hücre yüzeyindeki ligandlarını immünglobulin süperailisi üyeleri oluşturur. ICAM-1 ve ICAM-2, LFA-1 ve Mac-1 için, VCAM-1 ise VLA-4, $\alpha_d\beta_2$ ve $\alpha_4\beta_7$ için ligand görevi görür^[20].

Lökositlerin aktivasyonu ile hücre içinden dışına doğru (inside-out) sinyal iletimi ile integrinler aktifleşir. Aktifleşen integrinler endotel hücre yüzeyindeki ligandlarına (ICAM-1,2) bağlanır. Bu ilişki ile hücre dışından içine doğru (outside-in) sinyal iletimi gerçekleşir. Hücre iskeletine ulaşan sinyaller ile lökositlerin hareketliliği artar^[10-12].

Hücre yüzey membran proteinlerinden olan tetraspaninler, özellikle β_1 integrinler ile kompleks yapılar oluşturarak hücre içi sinyal iletiminde rol oynar ve böylelikle lökosit adezyon ve migrasyonuna katkıda bulunur^[22,23].



Şekil 4. İntegrinin aktivasyonu.

β_2 (CD18) integrinler adezyonun bu aşamasında en önemli görevi görürken, bir β_1 integrin olan VLA-4'ün de alternatif bir yol olduğu saptanmıştır^[20].

β_2 (CD18) integrinler aracılığı ile sıkı bir şekilde endotel hücrelerine tutunan lökosit bu aşamadan sonra transmigrasyona uğrar. Transmigrasyonda hem lökosit hem de endotelial bileşelerde bulunan PECAM ve JAM rol oynar. Lökosit ve endotel hücrelerindeki PECAM ve JAM molekülleri bir yandan kendi aralarında bağlanırken, diğer yandan JAM-A LFA-1 ile, JAM-B VLA-4 ile, JAM-C'de Mac-1 ile bağlanarak transmigrasyonu gerçekleştirirler^[16,17].

LÖKOSİT ADEZYON DEFEKTİ (LAD) SENDROMLARI

İnflamatuvar yanıtta damar endotel hücreleri ile lökosit arasındaki ilişki çeşitli adezyon molekülleri ile sağlanır. Bu ilişkiyi sağlayan adezyon moleküllerindeki eksiklikler LAD adı

verilen çeşitli klinik sendromlara neden olurlar. Bu sendromlar şunlardır;

LAD-I: Lökositlerden eksprese olan β_2 (CD18) integrinin eksikliği sonucu oluşur. Adezyon kaskadının adezyon-sıkı adezyon aşaması gerçekleşmez.

LAD-II: E- ve P-selektinin ligandını oluşturan ve lökositler üzerinde açığa çıkan PSGL-1'de, transport defektine bağlı olarak fukosillenme olmaz ve ligand işlevini göremez. Adezyon kaskadının tutunma ve yuvarlanma aşamaları gerçekleşmez.

LAD-III: Lökosit β_2 (CD18) integrinin, GPCR aracılı uyarıda defekt nedeniyle, aktive olamaması sonucunda gelişir. Adezyon kaskadının adezyon-sıkı adezyon aşaması gerçekleşmez. Trombositlerde bulunan $\alpha_v\beta_3$ [glikoprotein (Gp) IIb/IIIa] integrinin de, aynı mekanizma ile aktive olamaması nedeniyle Glanzman Trombastenisi gibi kanama bulguları görülür.

Lökosit Adezyon Defekti Tip I (LAD-I)

β_2 integrinin β_2 (CD18) subünitini kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu, lökositlerin endotele adezyonu ve transmigrasyonu gerçekleşmez. LAD-I ilk defa 1979 yılında Hayward tarafından tanımlanmıştır. İnsidansı tam olarak bilinmemektedir. Bugüne kadar 200'ün üzerinde hasta bildirilmiştir^[5,8].

Klinik ve patolojik bulgular: Başlıca cilt ve mukozayı tutan, hayatı tehdit eden, tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar görülür. İltihap oluşmaksızın nekrotik lezyonlar gelişir ve yara iyileşmesi gecikmiştir. Doğumdan hemen sonra omfalit ve göbek kordonunun geç düşmesi şeklinde kendini gösterir. *Staphylococcus aureus*, gram-negatif enterik mikroorganizmalar ve fungal infeksiyonlar görülür. Ancak viral infeksiyonlarda bir artış yoktur. Tüm hastalarda ağır jinjivit ve periodontit gelişmesi en önemli özelliklerdendir. İnfekte doku biyopsilerinde nötrofiller görülmez. Periferik kan lökosit sayısı normal değerlerinin 5-20 katı artmıştır. Hastalarda infeksiyöz komplikasyonların klinik ağırlığı CD18 eksikliğinin derecesine bağlıdır. Ağır ve daha hafif olmak üzere iki fenotip tanımlanmıştır. CD18 düzeyi %1'in altında olanlarda hastalık erken başlar ve ağır seyrederken, CD18 düzeyi %2.5-30 arasında olanlarda orta-hafif klinik semptomlar görülür^[5].

Laboratuvar bulguları: Lökosit sayısı 25.000/mm³'ün üzerindedir. İn vivo Rebuck deri pencere testinde nötrofil mobilizasyonunun olmadığı görülür. İn vitro olarak kemotaksis belirgin olarak bozuktur^[5]. Hastaların nötrofillerinin cam ve plastik yüzeylere yapışmadığı görülür. Nötrofiller olgun nötrofillerdir ve bu özelliği ile lökomoid reaksiyondan ayrılır. Forbol miristat asetat gibi solubl bir stimülana karşı respiratuar burst aktivitesi normal olduğu halde, opsonize zymosan gibi, C3bi ile kaplanmış partikül stimulusuna yanıt zayıftır^[24].

LAD-I'in moleküler temeli: Otozomal resesif kalıtım gösterir. Heterozigot olan anne ve babanın nötrofillerinde, β_2 integrin moleküllerinin %50 oranında taşındığı gösterilmiştir. Her üç lökosit integrininin (Mac-1, LFA-1, P150,95) ekspresyonunda eşit oranda eksiklik saptanmıştır ve bu da primer defektin β_2 (CD18) ortak subünitinde olduğunu düşündürmüştür. β_2 (CD18) integrin molekülünü kodlayan INTG2 geni 21. kromozomun uzun kolun-

da yer alır (21q22.3). Hastalık β_2 (CD18) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ve bugüne kadar 34 ayrı mutasyon saptanmıştır. Tek bir selektif β_2 integrin heterodimer eksikliği gösterilmemiştir^[25].

Tanı yöntemleri: Oldukça yüksek lökosit sayısı ile birlikte rekürren yumuşak doku infeksiyonları varsa LAD-I'den şüphelenilmelidir. Öyküde göbek kordonunun düşmesinde gecikme varsa tanıya daha da yaklaşılr. Akım sitometrisinde monoklonal antikorlar kullanılarak integrin molekülünde β_2 (CD18) subünitinin olmadığı gösterilir. Sekans analizi ile de kesin genetik tanı koyulur^[5,24].

Taşıyıcıların saptanması ve prenatal tanı: Taşıyıcılar klinik semptomlar olmaksızın normal CD18'in %50'sine sahiptir. Sekans analizi ile bir normal bir de anormal gen gösterilir. Gebeliğin 20. haftasında kordo sentez ile lökositlerde CD18 ekspresyonunun olmadığı gösterilerek prenatal tanı koyulur. Daha önce moleküller defektin kesin olarak gösterildiği ailelerde koryonik biyopsi ve mutasyon analizi ile de erken prenatal tanıya gidilebilir^[5].

Tedavi ve prognoz: Orta derecede LAD-I fenotipi gösteren hastalar akut infeksiyonlarda yoğun antibiyotik ve destek tedavilerine genellikle yanıt verirler. Profilaktik antibiyotik tedavisi infeksiyon riskini azaltır. infeksiyonlarda granülosit transfüzyonları yararlı olabilir. Ağır fenotip gösteren vakalarda kesin tedavi kemik iliği transplantasyonudur. Graft rejeksiyonunun CD18 kompleksine bağlı olduğu düşünüldüğünde, alıcıda LFA-1'in yokluğu avantajlı bir durum yaratabilir^[5]. Diğer immünyetmezlik sendromları ile karşılaştırıldığında, parsiyel HLA uygunluğunda bile daha başarılı transplant engraftmanı vardır^[26]. Kemik iliği transplantasyonunun başarı şansı %70'in üzerindedir^[24].

Lökosit Adezyon Defekti Tip II (LAD-II)

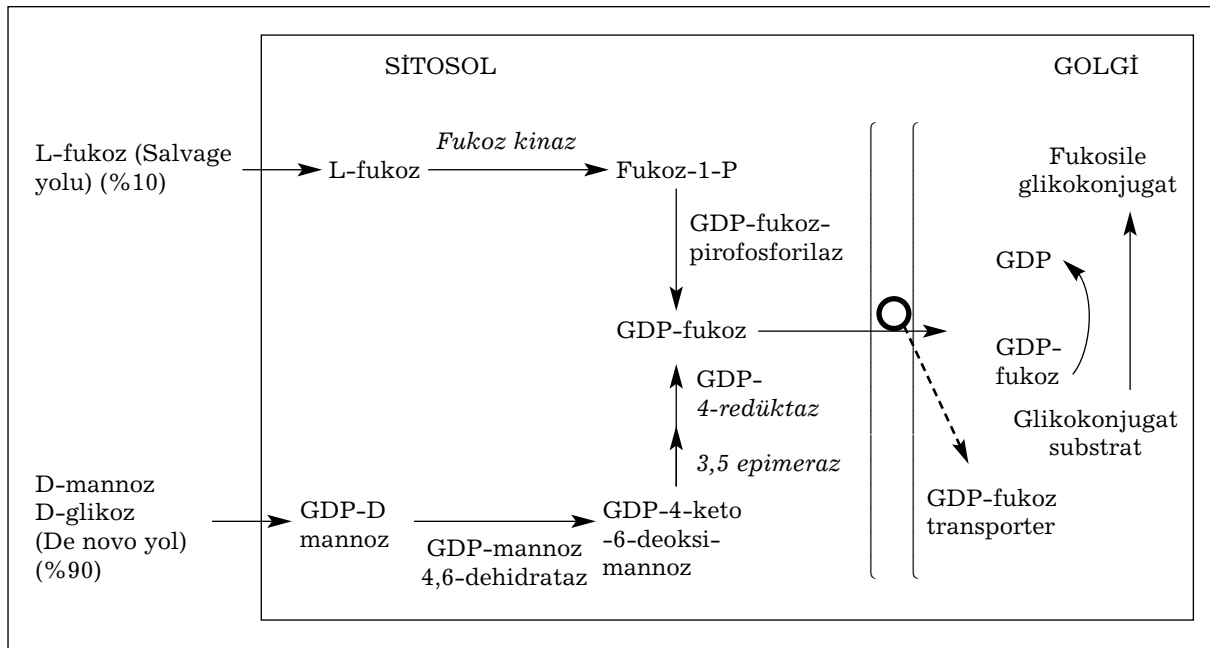
LAD-II'de, sialyl Lewis X (sLeX) ve selektinlerin fukosillenmiş ligandlarının eksikliğine neden olan genel bir fukoz metabolizması bozukluğu vardır. Lökosit üzerindeki selektin ligandlarındaki fukosillenme defektinden dolayı, selektinler ligandları (PSGL-1) ile birleşemez ve lökosit adezyon kaskadının tutunma ve yuvarlanma aşamaları gerçekleşmez. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Oldukça nadir görülen bu hastalıktan günümüze kadar beş hasta bildirilmiştir^[1,27].

Klinik ve patolojik bulgular: Göbek kordonunun düşmesinde gecikme yoktur. Ağır mental retardasyon, boy kısalığı, gelişme geriliği, karakteristik yüz görünümü, iskelet anomalileri, hipotoni ve Bombay kan grubu fenotipi vardır^[28]. Yaşamın erken döneminde tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlar görülür. Püy oluşumu göstermeyen cilt infeksiyonları olur. Ancak infeksiyonlar hayatı tehdit etmez. Tanımlanan ilk iki hastada, üç yaşından sonra infeksiyon sıklığı azalmış ve profilaktik antibiyotik kullanımına da ara verilmiştir. Bu hastaların daha sonraki yaşamlarında periodontit başlıca infeksiyöz problemleri oluşturmuştur. infeksiyonlar LAD-I'den daha hafiftir. İnflamasyonun geç fazında vazodilatasyon gibi statik veya daha düşük akım hızı altında, bir kısım nötrofil β_2 integrin aracılığı ile endotele yapışabilir ve transmigrate olabilir. Bundan dolayı infeksiyona karşı nötrofillerin defans mekanizması bir miktar korunmuştur^[25,29].

Laboratuvar bulguları: İnfeksiyon dönemlerinde $150.000/\text{mm}^3$ 'e kadar ulaşan oldukça yüksek lökosit düzeyleri vardır. Nötrofillerin opsonofagositik aktivitesi normal, kemotaktik faktörlere karşı migrasyon belirgin olarak azalmıştır (normalin %10'u). Lökositlerde CD18 ekspresyonu normal olduğu halde, IL-1 β ile aktive edilmiş endotelial hücreye adezyonu

bozuktur^[24]. LAD-I'de bazı lenfosit fonksiyonları bozuk olduğu halde, LAD-II'de T-lenfosit oranları ve fonksiyonları, NK aktivitesi ve immünglobulin düzeyleri normaldir. Ancak gecikmiş tipte cilt reaksiyonları görülmez. Bu anergi, yapısında fukoz içeren bir T-hücre antijeni olan kütanöz lenfosit antijenin (CLA) deride bulunmayışı ile açıklanabilir^[5].

LAD-II'in moleküler temeli: Fukoz sentezi normal olduğu halde, sitozolden golgiye fukozun transportunu sağlayan GDP-fukoz transporter proteini eksiktir^[26,30,31]. Fukoz metabolizmasındaki bu eksiklik nedeniyle E- ve P-selektinin ligandı olan PSGL-1'in fukosillenmesi bozuktur. Fukosillenmedeki bu bozukluk E- ve P-selektinin ligandları ile birleşmesini engelleyerek, adezyon kaskadının tutunma ve yuvarlanma aşamalarını önler^[1,27]. GDP-fukoz biyosentezi Şekil 5'te gösterilmiştir. Fukoz metabolizmasındaki bu defekt ABO kan grubunun prekürsörü ve fukosillenmiş bir glikoprotein olan H antijenin de eksikliğine neden olur (Bombay fenotipi). Lewis antijenlerinin (sLeX) de yapısında fukoz bulunduğu için bu sistemde de defekt vardır. Fukoz metabolizması sentral sinir sisteminin gelişiminde rol aldığı için eksikliğinde mental retardasyon görülür^[30,31]. GDP-fukoz transporteri kodlayan gen 11. kromozomda bulunur. Bugüne kadar iki mutasyon



Şekil 5. GDP-fukoz biyosentezi.

Tablo 2. Lökosit adezyon defekti (LAD) sendromlarının klinik ve laboratuvar özellikleri.

	LAD-I	LAD-II	LAD-III
Klinik bulgular			
Rekürren ağır infeksiyonlar	+++	+	+++
Nötrofili	+++	+++	+++
Periodontit	++++	++	?
Cilt infeksiyonu	++	++	++
Göbeğin düşmesinde gecikme	++++	-	+/-
Gelişimsel anomaliler	-	++	-
Kanamaya eğilim	-	-	+++
Laboratuvar bulguları			
CD18 ekspresyonu	↓↓↓/yok	N	N
sLeX (CD15) ekspresyonu	N	Yok	N
İntegrinin aktivasyonu	-	-	Bozuk
Nötrofil motilitesi	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓/N
Nötrofil rolling	N	↓↓↓	N
Nötrofil adherensi	↓↓↓	↓	↓↓↓
T- ve B-hücre fonksiyonu	↓	N	↓

bildirilmiştir^[25,32].

Tanı yöntemleri: Rekürren infeksiyon, belirgin lökositoz, Bombay fenotipi kan grubu ve mental retardasyon birlikteliğinde LAD-II düşünülmelidir. Tanıyı doğrulamak için lökositlerde sLeX (CD15) ekspresyonu bakılmalıdır.

Tedavi: İnfeksiyonlar antibiyotik tedavisine iyi yanıt verir. Diyet ile fukoz verilmesi düşünülebilir^[5].

Lökosit Adezyon Defekti Tip III (LAD-III)

Endotelial kemokinler, lökosit integrinlerini stimüle etmek için, lökosit spesifik GPCR'ye bağlanmalıdır. Bu bağlanma ile GPCR'nin birlikte buldukları heterotrimerik G proteinler tetiklenir, daha sonra tirozin kinazlar aktifleşir ve ardından bu "inside-out" mekanizma ile lökosit integrinleri aktive olur. Benzer aktivasyon süreci, trombositlerin majör integrini olan Gp IIb/IIIa ($\alpha_v\beta_3$)'nın aktivasyonunda da görülür. Trombin, ADP ve epinefrin ile trombosit GPCR hızla uyarılır ve bu da trombosit integrinini aktive eder^[33-35].

Son zamanlarda LAD-I'den farklı, lökosit ve trombosit integrinlerinin GPCR aracılı aktivasyonunda defekt sonucu gelişen LAD sendromları tanımlanmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda lökosit β_1 , β_2 ve β_3 integrinlerin ekspresyonu normal olduğu halde,

"inside-out" sinyal yolu ile aktivasyonlarında bozukluk saptanmıştır^[36,37]. Lökositlerin endotel yüzeyinde yuvarlanması normal olduğu halde, LAD-I'deki gibi lökositlerin endotele integrin aracılı adezyonu bozulmuştur. Daha önce LAD-I varyant olarak adlandırılan bu bozukluk, artık LAD-III olarak adlandırılmaktadır. LAD-III'te benzer mekanizma ile trombosit integrini olan β_3 integrinin aktivasyonu da bozuk olduğu için, Glanzmann Trombastenisi gibi kanama bozukluğu da vardır^[34-36]. Tanımlanan hastalarda, rekürren bakteriyel infeksiyonlar, lökositoz ve kanamaya eğilim görülür^[36,38].

LAD-III ile benzer klinik ve laboratuvar özellikleri gösteren, LAD-I varyant olarak tanımlanan bir hastaya başarılı kemik iliği transplantasyonu uygulanmıştır. Bu da LAD-III'ün küratif tedavisinin kemik iliği transplantasyonu olduğunu göstermektedir^[39].

KAYNAKLAR

1. McIntyre TM, Prescott SM, Weyrich AS ve ark. Cell-cell interactions: leukocyte-endothelial interactions. *Curr Opin Hematol* 2003;10:150-8.
2. Etzioni A. Adhesion molecules-their role in health and disease. *Pediatr Res* 1996;39:191-8.
3. Ley K. The role of selections in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003;9:263-8.

4. Schottelius AJ, Hamann A, Asadullah K. Role of fucosyltransferases in leukocyte trafficking: major impact for cutaneous immunity. *Trends Immunol* 2003;24:101-4.
5. Etzioni A, Harlan JM. Cell adhesion and leukocyte adhesion defect. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. New York: Oxford University Press, 1999:375-88.
6. Jalkanen S, Salmi M. Lymphocyte adhesion and trafficking. In: Rich R, Fleisher TA, Shearer W ve ark. (eds). *Clinical Immunology, Principles and Practice*. 2nd ed. London: Mosby, 2001:1.3.1-1.3.16.
7. Sims TN, Dustin ML. The immunological synapse: integrins take the stage. *Immunological Reviews* 2002;186:100-17.
8. Etzioni A, Doerschuk CM, Harlan JM. Of man and mouse: leukocyte and endothelial adhesion molecule deficiencies. *Blood* 1999;94:3281-8.
9. Marshall D, Haskard DO. Clinical overview of leukocyte adhesion and migration: where are we now? *Sem Immunol* 2002;14:133-40.
10. Springer TA. Predicted and experimental structures of integrins and β -propellers. *Curr Opin Struct Biol* 2002;12:802-13.
11. Wehrle-Haller B, Imhof BA. Integrin-dependent pathologies. *J Pathol* 2003;200:481-7.
12. Humphries MJ, McEwan PA, Barton SJ ve ark. Integrin structure: heady advances in ligand binding, but activation still makes the knees wobble. *Trends Biochem Sci* 2003;28:313-20.
13. Blankenberg S, Barboux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;170:191-203.
14. Vanderslice P, Biediger RJ, Woodside DG ve ark. Development of cell adhesion molecule antagonists as therapeutics for asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:1-10.
15. Muller WA. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol* 2003;24:326-33.
16. Ilan N, Madri JA. PECAM-1: old friend, new partners. *Curr Opin Cell Biol* 2003;15:515-24.
17. Bazzoni G. The JAM family of junctional adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol* 2003;15:525-30.
18. Picard C, Puel A, Bonnet M ve ark. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003;299:2076-9.
19. O' Neill LAJ, Fitzgerald KA, Bowie AG. The Toll-IL-1 receptor adaptor family grows to five members. *Trends Immunol* 2003;24:286-9.
20. Muller MA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 2002;82:521-33.
21. Laudanna C, Kim JY, Constantin G, Butcher E. Rapid leukocyte integrin activation by chemokines. *Immunol Reviews* 2002;186:37-46.
22. Berditchevski F. Complexes of tetraspanins with integrins: more than meets the eye. *J Cell Sci* 2001;114:4143-51.
23. Tarrant JM, Robb L, van Spruel AB ve ark. Tetraspanins: molecular organisers of the leukocyte surface. *Trends Immunol* 2003;24:610-7.
24. Yang KD, Hill HR. Granulocyte function disorders: aspects of development, genetics and management. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:889-900.
25. Roos D, Law SKA. Hematologically important mutations: leukocyte adhesion deficiency. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:1000-4.
26. Farinha NJ, Duval M, Wagner E ve ark. Unrelated bone marrow transplantation for leukocyte adhesion deficiency. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:979-98.
27. Etzioni A. Novel aspects of phagocytic cell disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:535-40.
28. Marquardt T, Brune T, Lühn K ve ark. Leukocyte adhesion deficiency II syndrome, a generalized defect in fucose metabolism. *J Pediatr* 1999;134:681-8.
29. Bunting M, Harris ES, McIntyre TM ve ark. Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving β_2 integrins and selectin ligands. *Curr Opin Hematol* 2002;9:30-5.
30. Wild MK, Lühn K, Marquardt T ve ark. Leukocyte adhesion deficiency II: therapy and genetic defect. *Cells Tissues Organs* 2002:172-3.
31. Becker D, Lowe JB. Fucose: biosynthesis and biological function in mammals. *Glycobiology* 2003;13:41-53.
32. Lühn K, Wild MK, Eckhardt M ve ark. The gene defect in leukocyte adhesion deficiency II encodes a putative GDP-fucose transporter. *Nature Genet* 2001;28:69-72.
33. Luster A. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;12:436-45.
34. McDowall A, Inwald D, Leitinger B ve ark. A novel form of integrin dysfunction involving β_1 , β_2 , and β_3 integrins. *J Clin Invest* 2003;111:51-60.
35. Alon R, Aker M, Feigelson S ve ark. A novel genetic leukocyte adhesion deficiency in subsecond triggering of integrin avidity by endothelial chemokines results in impaired leukocyte arrest on vascular endothelium under shear flow. *Blood* 2003;101:4437-45.
36. Alon R, Etzioni A. LAD-III, a novel group of leukocyte integrin activation deficiencies. *Trends Immunol* 2003;24:561-6.
37. Shmizu Y. Disabling multiple integrins from the inside out. *J Clin Invest* 2003;111:23-4.
38. Hoog N, Smith A, McDowall A ve ark. How to T cells use LFA-1 to attach and migrate. *Immunol Letters* 2004;92:51-4.
39. Harris ES, Shigeoka AO, Roberta WL ve ark. A novel syndrome of variant leukocyte adhesion deficiency involving defects in adhesion mediated by β_1 and β_2 integrins. *Blood* 2001;97:767-76.