

ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Dicle GÜÇ

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

ÖZET

Endotelial hücrelerle lökositler arasında adeziv etkileşimi sağlayan bir grup hücre yüzey molekülünün 1980'lerin ortalarından itibaren moleküler olarak saptanması, adezyon molekülleri ile ilgili bilgilerimizin hızla artmasına neden olmuştur. Daha sonraki yıllarda adezyon moleküllerinin, histogenez, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev aldıkları belirlenmiştir. Adezyon molekülleri fonksiyonlarına ve yapılarına göre dört ayrı sınıfta incelenmeye başlanmıştır. Bunlar; (i) selektinler, (ii) integrinler, (iii) immünglobülin 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. Adezyon araştırmaları, adezyonun sadece hücreleri birbirine bağlamanın çok ötesinde etkileri olduğunu göstermiştir. Son on yılın önemli gelişmelerinden biri, adezyon moleküllerinin sinyal iletiminde de görev aldığı tespit edilmesidir. Integrinler sıklıkla aksesuar transmembran moleküllerle birleşerek sinyal kapasitelerinin çeşitliliğini arttırmırlar. Adezyon molekülleri ve özellikle de integrinlerle ilgili genetik bozukluklar ve mutasyonlar hücre fonksiyon bozukluklarına ve patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olur. Hücre adezyonunun ilişkili olduğu patolojilerde bu moleküllere yönelik yeni tedavi yaklaşımları da gündemdedir.

Anahtar sözcükler: adezyon molekülleri, immünglobülin süper ailesi, integrin, kaderin, selektin

SUMMARY

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 embriogenic 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 demonstration that cell adhesion molecules transduce signals. Integrins frequently associated with accessory trans-membrane 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, cadherin, immunoglobulin super family, integrin, selectin

Adezyon molekülleri, hücrelerin özgül olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar^(13,17,39).

Adezyon molekülleri bugün dört sınıfta incelenmektedirler: integrinler, selektinler, immünglobülin 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.

İntegrinler

İntegrinler, heterodimer transmembran proteinlerdir. Aktif ya da inaktif halde bulunabilen integrinlerin, birbirine kovalent olmayan bağlarla bağlı alfa (α) ve beta (β) alt üniteleri vardır⁽³⁷⁾. Molekülün fonksiyonel aktivitesi için her iki alt ünite de gereklidir, ancak bağlanma özgülüğünün α alt ünitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir⁽¹⁸⁾. İntegrinler, yapılarında

bulundurdukları 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 2-4 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 Antigen-1 (LFA-1; CD11a/18)”⁽³³⁾. Integrinlerin yapıları ve fonksiyonları iki-değerli katyonlara bağımlıdır (Ca^{2+} , Mg^{2+}). Integrinler 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⁽³⁾. Dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup yapıştıktan sonra, inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu alana göç etmelerinde rol alırlar⁽²⁸⁾. Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlarlar⁽⁹⁾. Integrin adı, bu moleküllerin hücre-dışı matriks ve hücre iskeleti ile ilgili aktivitelere aracılık etmesinden (integre etmesi) kaynaklanır. Embriyolojik gelişim, hemostazis, tromboz, 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 agregre olmaz, kan akımına rağmen lökositler inflamasyon alanına gidebilir. Bütün bu olaylarda integrin grubu hücre yüzey molekülleri rol oynar. Integrinler, insan vücudunda bulunan hemen tüm hücrelerde eksprese olurlar⁽²⁷⁾.

Aktif hale geçen bir hücre sitoplazmasından sinyal iletiliğinde, integrinlerin hücre-dışında kalan kısmı şekil değişimi göstererek kendi ligandına olan afinitesini artırır. Bu işleme içeriden-dışa (inside-out) sinyal iletimi denir. Bu işlem adezyon molekülleri arasında bir tek integrinlerde görülür. Integrinlerin ligandına bağlanması ile bu kez dışardan-içeriye (outside-in) sinyal mekanizması çalışır; bu da hücre içerisinde apoptozisten proliferasyona kadar birçok işlevde etkili olur⁽¹³⁾.

Integrinler, liganlarının aviditesi yönünden düşük ve yüksek afiniteli durumda olabilirler. Integrinler farklı yollardan aktive edilebilirler. TCR kompleksi veya protein kinazı C (PKC) aktive eden forbol esterler aracılığıyla içeriden dışarıya doğru sinyal iletimi sağlanabilir⁽²⁴⁾. CD2, CD44 veya CD43'e karşı monoklonal antikolar da C11/CD18 aktivasyonuna neden olurlar. Mg^{2+} ve Mn^{2+} ve bazı integrin bağlayan antikolar da (MEM83, KIM127, KIM18) hücre içi sinyali olmaksızın integrin aktivasyonu yapabilirler⁽²⁴⁾.

İntegrinle ilişkili patolojiler

Lökositlerin dokulara yönelmesinde adezyon moleküllerinin önemi, insanlarda rastlanan hastalıklarla daha iyi anlaşılabilir.

Lökosit adezyon eksikliği tip-1 sendromunda $\beta 2$ integrin eksikliği veya mutasyonu sonucunda azalan polimorfonükleer ve monosit ekstrasvazasyonu söz konusudur. Sıklıkla hayatı tehdit eden tekrarlayan infeksiyonlarla karşımıza çıkar⁽⁴⁰⁾. Bu hastaların lökositlerinde adezyon bozulmuş, fagositoz ve kemotaksi anomalileri ortaya çıkmıştır⁽¹²⁾. Glanzmann trombastenisi otozomal resesif geçiş karakteri gösterir. Trombositlerdeki $\alpha IIb\beta 3$ -integrinlerde nokta mutasyonu veya delesyonu vardır. Trombosit fonksiyonlarında bozukluk ve uzamış kanama zamanı ile sonuçlanır⁽⁷⁾. 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⁽³⁴⁾.

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⁾. Integrinlerin buradaki özgül rolü tam olarak bilinmemekle beraber ekstrasellüler çevre bağlantılarındaki rolü nedeniyle patolojik önemi olduğu ileri sürülmektedir. Son olarak tümörlerin progresyonunda integrinlerin azalması çoğalmasının önemi çeşitli raporlarla bildirilmiştir. Integrin-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 ark.⁽¹⁰⁾ $\beta 1$ -integrin alt ünitesinde ortaya çıkan heterozigot mutasyonların dilin skuamöz hücreli kanserinin oluşmasında etkili olduğunu göstermişlerdir. Yine, integrinlerin $\beta 1$ alt ünitesinin, multipl miyelomalarda ortaya çıkan hücre adezyon aracılı ilaç direncinde (CAM-DR) önemli rolü olduğu son bir kaç yılın dikkat çeken konuları arasında yer almaktadır⁽²⁵⁾.

İmmünglobulin süper-ailesi

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 prekürsör genden çeşitli evrimler sonucu meydana gelmiştir⁽¹⁾. Bu ailedeki moleküller homofilik ya da heterofilik ilişki kurabilirler.

Bu gruptaki intersellüler adezyon molekülleri ICAM-1 ve ICAM-2, CD11/18 integrinlerin karşı reseptörleridir. ICAM-1 yapısal olarak endotel hücrelerinde eksprese olur. Tümör nekrotizan faktör (TNF), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve lipopolisakkarit (LPS) muamelesini 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 uyurabileceğini göstermiştir⁽⁸⁾. CD8⁺T hücreleri,

ICAM-1 bağımlı kostimulasyona CD4⁺ T hücrelerinden daha çok duyarlıdır. ICAM-1'in, CD8⁺ T hücrelerinden IL-2 üretiminde B7-1 kostimulasyonundan farklı ya da ona tamamlayıcı etkisi vardır. Ancak B7-1 ve ICAM-1'in oluşturduğu kostimulasyonlar arasında kalite farkı olduğu ve ICAM-1'in klonal ekspansyona neden olmadığı belirlenmiştir. ICAM-1 bağımlı B7-bağımsız kostimulasyonun, profesyonel olmayan antijen sunan hücreler tarafından MHC klas I antijeni aracılı sitotoksik T lenfosit cevabının oluşmasında önemli olabileceği düşünülmektedir⁽⁸⁾.

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⁽²⁸⁾. ICAM-4 (LW blood group antigen) eritrositlere, ICAM-5 (telencephalin) ise beyine özgündür⁽²⁴⁾.

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 eksprese 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 eksprese 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 eksprese 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 eksprese olurlar. LFA-3'e bağlanarak T-hücresinin hedef hücreye adezyonu, T-hücre aktivasyonu ve ko-stimülasyonuna katılırlar.

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

Kısa bir süre önce immüoglobülin süper-ailesine yeni bir üye daha katılmıştır: junctional adhesion molecule (JAM). JAM endotelial hücrelerde, hücreler arası kavşakta yapısal olarak bulunan bir moleküldür. JAM'ın monosit transmigresyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. İn-vitro, anti-JAM mAb'ların endotelden monosit göçünü engellediği gösterilmiştir^(29,31).

Kaderinler

Kaderinler, moleküler ağırlıkları 120,000-140,000 arasında değişen, yapı ve fonksiyonları açısından Ca²⁺'a bağımlı transmembran proteinlerdir⁽⁵⁾. Kaderinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Birçok tekrarlayan

ilmikten (domain) oluşan ve Ca²⁺'a bağlanmada önem taşıyan geniş bir hücre-dışı N-ucu ile, kaderinler arasında çok iyi korunan sitoplazmik bölümlerle bağlantılı tek bir transmembran kısımdan oluşur. Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar α , β ve γ -katenindir⁽²³⁾. Kaderinler üzerinde buldukları dokulara göre isimlendirilirler ve bugün bilinen beş kaderin grubu vardır⁽²⁾.

E-kaderinler: Epitel hücrelerinde eksprese olurlar.

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

V-kaderinler: Endotel hücreleri üzerinde eksprese olurlar.

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

H-kaderinler: Kalp kasında eksprese olurlar⁽²⁶⁾.

Desmoglein, desmocollin gibi kaderin ailesi ile daha uzak ilişkili moleküller de vardır⁽⁵⁾.

Kaderin/katenin haberleşmesinin kaderinlerin adeziv fonksiyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Fibroblastlarda sitoplazmik kısmı bulunmayan E-kaderin ekspresyonunun fonksiyonel bir hücre-hücre adezyonu sağlayamadığı bildirilmiştir. Bunun muhtemel sebebi kateninlerle irtibat kurulamaması olabilir⁽³²⁾. Kaderinler, yanyana 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 mimarısından sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir. Embriyoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu hücre göçü ve doku diferansiyasyonu için gereklidir. Kaderinlerin adeziv fonksiyonunu göstermek için normal koşullarda yüzeyinde bu molekülleri taşımayan hücrelere, kaderin cDNA transfeksiyonu yapılmış, bu hücreler kaderin moleküllerini eksprese etmeğe başladıktan sonra adeziv özellik de kazanmıştır⁽³⁰⁾. Ayrıca, Na⁺-K⁺-ATPase gibi bazı moleküllerin de basolateral kısımda birikmeye başlaması kaderinlerin epitele-benzer bir polarite de 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⁽²⁾. Tümör oluşumunda, kaderinlerin azaldığı belirlenmiştir. 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 diferansiyasyon olmaları ve hareketliliklerinin artmış olmasıdır. E-kaderin hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olur. E-

kaderin ekspresyonu azalan epitel hücrelerinde diferansiyasyonunun azaldığı ve göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir (26). Buradan E-kaderinlerin invaziv özelliğe karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır(6). 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(14). Aynı şekilde meme kanserli hastalarda H-kaderin ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (26).

Selektinler

Selektinlerin yapılarında hücre-dışı bölümde bulunan bir lektin kısmı, bunun hemen yanında epidermal büyüme faktörüne (EGF) benzer bir bölüm 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(38). Lektin kısmı ligand ile bağlanan bölümdür. EGF'e benzer bölümün molekülün genel yapısının sağlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir; bu bölümün çıkartılması selektinlerin adezyon fonksiyonunu ortadan kaldırır(22). 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 ana 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(22).

E-selektinler, endotel hücresi üzerinde bulunurlar ve ekspresyonları IL-1, TNF- α gibi inflamatuvar uyaranlara cevaben artar(21).

P-selektinler, trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunurlar. Bu gruptaki selektinler trombin, histamin, protein kinaz C, kompleman fragmanları gibi çeşitli mediatörlerle uyarılabilir. Ancak endotel hücrelerine özgün Weibel-Palade cisimcikleri ve trombositlerde bulunan α granüllerde P-selektinler hazır olarak da bulunur(22). 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 "knockout" 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(12). Her selektin

yuvarlanmaya farklı hız karakterlerinde aracılık eder. L-selektin, akım halindeki hücrelerin yakalanmasında en etkili rol oynarken, E-selektinin durağan yuvarlanmada etkili olduğu, P-selektinin ise her ikisini de başlatıp yuvarlanmayı devam ettirebildiği gösterilmiştir(21). 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 dolaşımından sekonder lenfoid organlara geçişi lenf nodüllerindeki postkapiller damarlarda bulunan özelleşmiş endotel hücrelerinden sağlanır. L-selektinlerin monoklonal antikolarla bloke edilmesi lenf nodüllerindeki endotel hücrelerine bağlanmayı durdurmuştur. Bu deneyler L-selektinlerin lenf nodüllerine geçiş için tek olmasa da temel molekül olduğunu göstermiştir(22). Bu gereklilik nedeniyle L-selektin T ve B lenfositleri üzerinde daimi olarak eksprese olmaktadır.

Sınıflandırılmayan adezyon molekülleri

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 hematopoetik hücrelerin diferansiyasyonunun uyarılmasına aracılık eder(15). **CD36**, platelet glikoprotein VI ve 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, glikozaminglikana, jelatine, fibrin, heparin ve hücre yüzey integrinlerine bağlanır. Embriyogenez, anjiogenez, tromboz, hemostaz, inflamasyon ve yara iyileşmesi sırasında adeziv ve migratuvar olaylara aracılık eder (11).

OX40, aktif T-hücrelerinin vasküler endotel hücrelerine ligandı olan gp34 aracılığı ile adezyonunda rol alır. T hücre kostimülasyonuna katılır(20).

Adezyon reseptörleri ile sinyal iletimi

Adezyon moleküllerinin sinyal iletebildiklerinin gösterilmesi son on yılın temel gelişimlerinden biri sayılmaktadır. Sinyal iletimi, en iyi integrinlerde tanımlanmıştır. İntegrinler, bir grup farklı sinyal iletim repertuarına sahiptir(36). Rho-ailesi GTPase'ların aktivasyonuna neden olarak hücre iskeleti organizasyonunda değişimlere neden olurlar. Mitojenler

aktive olan protein (MAP) kinaz yolağının ve bir grup protein ve lipid kinazın aktivasyonuna yol açarlar. Bu sinyal yolaklarının aktivasyonu integrinlerin hücre adezyonu ve morfolojisinin yanısıra, hücre-siklusunun ilerlemesine, hücrenin yaşamının devamına 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 yanısıra, ortak yolaklarda çoklu uyarılar olabilir. Bu iki reseptör grubu, integre bir sistemin parçaları olarak düşünülmelidir. Bu kaynaşma kaderin/β-katenin sisteminde de görülmektedir⁽⁴⁾. 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 birbirler üzerinde etkilidirler. Kaderin süper-ailesinin diğer üyeleri de farklı sinyal iletim yolaklarıyla işlev görebilir⁽⁴⁾.

İntegrinlerin kendi başlarına sinyal iletmeyip, bir takım yardımcı transmembran moleküller ile birleşerek sinyal kapasitelerinin çeşitliliğini arttırdığı da bildirilmeye başlanmıştır. Bu yardımcı sinyal molekülleri arasında tetraspaninler, CD47, kaveolin ve syndekanlar sayılabilir⁽¹⁹⁾.

Her ne kadar son on yılda adezyon molekülleri ile ilgili bilgilerimiz arttıysa da bu konuda halen aydınlatılmayı bekleyen bir çok 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 belirlenecek, 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.

Not: Bu yazının bir bölümü daha önce, Aktüel Tıp Dergisi 1999;4(9):462-6’da yayınlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Molecular basis of T-cell antigen recognition and activation, “Cellular and Molecular Immunology, 2nd ed.” kitabında s.136-64, WB Saunders Company, London (1994).
2. Alattia JR, Tong KI, Takeichi M, Ikura M: Cadherins, Methods Mol Biol 2002;172:199-210.
3. Aydınтуğ AO: Hücre adezyon molekülleri ve immün sistem, MN Klinik Bilimler 1995;1:16-21.
4. 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.
5. Behrens J: Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion, Acta Anat (Basel) 1994;149:165-9.
6. 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;108:2435-47.
7. D’Andrea G, Colazzio D, Vecchione G et al: Glanzmann’s thrombasthenia: identification of 19 new mutation in 30 patients, Thromb Haemost 2002;87:1042-3.
8. Deeths M J, Mescher M F: 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.
9. Etzioni A: Adhesion molecules-Their role in health and disease, Ped Res 1996;39:191-8.
10. Evans RD, Perkins VC, Henry A, Stephens PE, Robinson MK, Watt FM: A tumor associated β1 integrin mutation that abrogates epithelial differentiation control, J Cell Biol 2003;169:589-96.
11. French-Constant J: Alternative splicing of fibronectin, many different proteins but few different functions, Exp Cell Res 1995; 2221:261-71.
12. Frenette PS, Denisa D, Wagner DD: Adhesion molecules-Part II, N Engl J Med 1996;335:43-5.
13. Frenette PS, Denisa D, Wagner DD: Adhesion molecules-Part I, N Engl J Med 1996;334:1527-9.
14. Frixen U, Behrens J, Sachs M et al: E-cadherin mediated cell-cell adhesion prevent invasiveness of human carcinoma cell lines, J Cell Biol 1991; 111:173-85.
15. Galluzzo E, Albi N, Fiorucci S: Involvement of CD44 variant isoform in hyaluronate adhesion by human activated T cells, Eur J Immunol 1995;20:2932-9.
16. Hayashi YK, Chou FL, Engvall E et al: Mutation in the integrin alpha-7 gene cause congenital myopathie, Nature Genet 1998;19(1): 94-7.
17. Holtfrete J: Significance of the cell membrane in embrionic processes, Ann NY Acad Sci 1948;49:709-60.
18. Hynes RO: Integrins, versatility, modulation and signalling in cell adhesion, Cell 1992;69:11-25.
19. Hynes RO: Cell adhesion old and new questions, Trends Cell Biol 1999;9(12):M33-7.
20. 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(5):2185-95.
21. 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.
22. Kansas GS: Selectins and their ligands: Current concepts and controversies, Blood 1996;88:3259-87.
23. Kemler R: Classical cadherins, Stem Cell Biol 1992;3:149-55.
24. Kotovvori A, Pessa-Morikawa T, Kotovvori P, Nortamo P, Gahmber CG: ICAM-2 and a peptide from its binding domain are efficient activators of leukocyte adhesion and integrin affinity, J Immunol 1999;162:6613-20.
25. 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(16):2417-21.

26. Lee SW: H-cadherin, a novel growth inhibitory function and diminished expression in human breast cancer, *Nature Med* 1996;2:776-82.
27. Luscinikas FW, Lawler J: Integrins as dynamic regulators of vascular function, *FASEB J* 1994;8:929-38.
28. Malik AB, Lo SK: Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation, *Pharmacol Rev* 1996;48:213-29.
29. Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneeman M, Williams M et al: 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.
30. Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K, Yasuda K, Takeichi K: Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA, *Nature* 1987;329:341-3.
31. Ozaki H, Ishii K, Horivchi H, Arai H et al: Combined treatment of TNF and IFN- γ causes redistribution of junctional adhesion molecule in human endothelial cells, *J Immunol* 1999;163:553-7.
32. 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.
33. Petty HR, Todd III RF: Integrins as promiscuous signal transduction devices, *Immunol Today* 1996;17:209-11.
34. Pulkkinen L, Uitto J: Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa, *Matrix Biol* 1999;18(1):29-42.
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. Schwartz MA et al: Integrins: emerging paradigms of signal transduction, *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:549-99.
37. Shimizu Y, Rose DM, Ginsber MH: Integrins in the immune system, *Advanc Immunol* 1999;72:325-81.
38. Springer TA: Adhesion receptors of the immune system, *Nature* 1990;346:425-34.
39. Steinberg MS: Does differential adhesion govern self-assembly process in histogenesis? Equilibrium configurations and the emergence of a hierarchy among populations of embrionic cells, *J Exp Zool* 1970;173:395-434.
40. Werle-Haller B, Imhof BA: Integrin-dependent pathologies, *J Pathol* 2003;200:481-7.